

Завацкий С.Е., Мурзин М.О., Махнев В.В., Бенцион Д.Л., Магер В.О., Ильин К.А., Замятин А.В., Орлов А.С., Петренев И.В.

Лечебный патоморфоз рака предстательной железы после высокодозной брахитерапии

ГБУЗ СО СООД, отделение онкоурологии, г. Екатеринбург.

Zavatskii S.E. Murzin M.O. Makhnev V.V. Bentsion D.L. Mager V.O. Ilyin K.A. Zamyatin A.V. Orlov A.S. Petrenev I.V.

Radiation-induced pathomorphosis of prostate cancer after HDR-brachytherapy

Резюме

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) применяется у больных раком предстательной железы (РПЖ) и является альтернативой радикальному хирургическому методу. Целью исследования являлось изучение лечебного патоморфоза у пациентов с РПЖ после брахитерапии (БТ) в монорежиме и в комбинации с наружным облучением. Полученные результаты свидетельствуют о формировании лечебного патоморфоза III – IV степени у большинства пациентов с РПЖ после БТ в монорежиме и в комбинации с наружным облучением.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, лечебный патоморфоз.

Summary

Today radiotherapy is used in patients with prostate cancer as an alternative to surgery. The aim of this research was investigation radiation-induced pathomorphosis in patients with prostate cancer underwent interstitial brachytherapy on alone or combined with external-beam radiotherapy.

The results show presence radiation-induced pathomorphosis III – IV degree in at the majority of patients underwent interstitial brachytherapy as a monotherapy or combined with external-beam radiotherapy

Key words: prostate cancer, brachytherapy, radiation-induced pathomorphosis.

Введение

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) применяется у больных раком предстательной железы (РПЖ) и является альтернативой радикальному хирургическому методу. [1 – 2]

Первая публикация об использовании брахитерапии (БТ) как метода лечения РПЖ относится к 1910 году, в своей работе Paschkis R. и Tittinger W. описали методику трансуретральной имплантации источников радия. [7] Одним из пионеров брахитерапии при РПЖ был Х.Янг, который в 1913 г. впервые предложил операцию имплантации радиоактивных источников (радий) одновременно через уретру, мочевой пузырь и прямую кишку. Популярность метода достигла максимума к началу 1930-х годов, когда ежегодно БТ выполнялась почти 80.000 пациентам. В дальнейшем вплоть до середины XX в. наблюдался спад интереса к БТ в связи с отсутствием надежных способов визуализации и дозиметрии.

С появлением таких изотопов как ^{198}Au и ^{125}I в некоторых клиниках началось их использование для БТ при РПЖ. До середины 90-х годов прошлого столе-

тия основным методом введения радиоактивных источников являлся позадилобковый хирургический доступ. [2,8,9] Первые результаты свидетельствовали о достаточной эффективности данной методики, однако, при дальнейшем анализе были выявлены технические недостатки, такие как неудовлетворительная оценка облучаемого объема, анатомические трудности имплантации у ряда пациентов, что в конечном итоге приводило к неадекватному облучению простаты и снижению частоты локального контроля.

За последние полвека произошли существенные изменения в технике проведения брахитерапии. Впервые методику промежуточной БТ под контролем трансректального УЗИ описал Н.Н.Нолм и соавторы в 1983 г. [4] В наше время применяется промежуточный способ имплантации под контролем ультразвука или КТ в режиме реального времени.

Современную БТ подразделяют на два вида: с постоянной и временной имплантацией источников. В качестве постоянных имплантов применяются источники с низкой мощностью дозы (LDR), это ^{103}Pd (^{203}Tl) и

125I (8сГр/ч). Суммарные дозы, рекомендованные Американским обществом брахитерапевтов (ABS), составляют при монотерапии 145Гр для 125I и 125Гр для 103Pd, для комбинированной терапии 110Гр и 100Гр соответственно [Nag S. et al, 1999].

В качестве временных имплантов используют иридий (192Ir) или кобальт (60Co) с высокой мощностью дозы до 100Гр/час (HDR). Стандартно применяют режимы гиподифракционирования в дозе 9-11Гр за 2 фракции в дополнение к наружному облучению в дозе 45-50Гр. Высокодозная брахитерапия в комбинации с наружным облучением может быть успешно использована вместо низкодозной брахитерапии у пациентов «группы высокого риска», что было продемонстрировано в работе Morton G. [6]. Что касается ее применения в виде монотерапии, то в исследовании II фазы Martinez A. с соавторами представили предварительные обнадеживающие результаты, однако, короткий период наблюдений пока не позволяет ввести ее в стандарт терапии. [5]

В доступной литературе имеется очень небольшое количество работ, посвященных изучению лечебного патоморфоза при РПЖ.

Цель исследования: изучение лечебного патоморфоза у пациентов с РПЖ после БТ в монорежиме и в комбинации с наружным облучением.

Материалы и методы

Материалом данного исследования послужил анализ первичной документации (историй болезни, амбулаторных карт) и морфологического (биопсийного) материала 14 пациентов, которым была проведена брахитерапия в Свердловском областном онкологическом диспансере в период с января 2010 г. по май 2011 г. Брахитерапия использовалась как самостоятельный метод или в комбинации с наружным облучением и гормонотерапией.

Средний возраст пациентов составил 65 лет. Медиана периода наблюдения составила 15 месяцев. При отборе пациентов для брахитерапии были использованы рекомендации, предложенные в 2005 г. группой по эндокринотерапии совместно с Европейским обществом урологов и Европейским обществом терапевтических радиационных онкологов (GEC-EAU/ESTRO). Критерии отбора представлены в таблице 1.

Всем пациентам на догоспитальном этапе были прове-

дены: общеклиническое исследование, пальцевое ректальное исследование, определение уровня общего ПСА в плазме крови, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, полифокальная биопсия предстательной железы, ультразвуковая томография органов брюшной полости и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, Остеосцинтиграфия, КТ и МРТ малого таза проводились по показаниям, кроме того пациенты заполняли опросник IPSS.

Минимальный уровень ПСА плазмы крови среди всех пациентов составил 3,92 нг/мл. Максимальный уровень достигал 55 нг/мл. Среднее значение уровня ПСА плазмы крови составило 15,7 нг/мл. У восьми (57,1%) из 14 пациентов при пальцевом ректальном исследовании пальпировалось плотное узловое образование предстательной железы. Во всех остальных случаях при пальцевом ректальном исследовании предстательной железы признаков РПЖ выявлено не было. При трансректальном УЗИ ПЖ у восьми (57,1%) пациентов в периферической зоне определялись гипозоногенные очаги. В шести (42,9%) случаях была выявлена инвазия семенных пузырьков, у двух (14,3%) пациентов признаков инвазии семенных пузырьков не отмечалось. Максимальный объем ПЖ составил 51,0 см3, минимальный 19,0 см3, медиана 34,4 см3.

Полифокальная биопсия была выполнена на базе онкоурологического отделения Свердловского Областного Онкологического диспансера.

Секстантная биопсия была выполнена 11 (78,6%) пациентам, в двух случаях (14,3%) была выполнена биопсия из восьми точек, одному (7,1%) больному выполнена биопсия из десяти точек.

Во всех случаях диагноз РПЖ был морфологически подтвержден.

По результатам морфологического исследования биопсийного материала сумма баллов Глисона 2-4 была у четырех пациентов (28,6%), 5-6 баллов - у восьми (57,1%) 7 баллов - у двух (14,3%). Суммы баллов 8-10 не было.

В одном случае была выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия 3 степени. После иммуногистохимического исследования был установлен диагноз рак предстательной железы с индексом Глисона 5 баллов.

Среди пациентов с высоким риском лимфогенного метастазирования, шесть (42,9%) подверглись РКТ исследова-

Таблица 1. Критерии отбора пациентов с РПЖ для использования высокодозной брахитерапии

Показания	Противопоказания
Стадия T1b-T3b	Ожидаемая продолжительность жизни <5 лет
Любой индекс Глисона	Объем >60см3
Любой начальный ПСА	ТУРП в пределах 6 месяцев
	Инфильтрация шейки мочевого пузыря
	Симптомы мочевого обструкции (IPSS >12)
	Анатомические особенности (pubic arch interference)
	Дистанция простата-прямая кишка по ТРУЗИ <5мм
	Невозможность расположения в позиции для камнесечения
	Невозможность наркоза

Таблица 2. Стадирование опухолей ПЖ по TNM, редакция 2009 года

Категории TNM	Стадия	Количество пациентов
cT1cN0M0	II	6 (42,9%)
cT2cN0M0	II	2 (14,3%)
cT3bN0M0	III	6 (42,9%)

Таблица 3. Распределение и сопоставление характеристик опухолей 14 пациентов и вариантов лечения

	Брахитерапия	Брахитерапия ГТ	Брахитерапия ДЛТ	Брахитерапия ГТ + ДЛТ
Категория – Т				
T1c	2	2	2	-
T2a	-	-	-	-
T2b	-	-	-	-
T2c	-	-	2	2
T3	-	2	2	-
T4	-	-	-	-
Уровень ПСА				
≥ 4	-	-	2	-
> 4 – 10	2	2	2	-
> 19 – 20	-	-	2	-
≥ 20	-	2	-	2
Индекс Глисона				
6 и менее	2	4	4	2
7	-	-	2	-
8 - 10	-	-	-	-
Группы риска				
Низкий	2	2	2	-
Промежуточный	-	-	2	-
Высокий	-	-	-	-
Очень высокий	-	2	2	2

нию малого таза, два – МРТ малого таза (14,3%).

Остеосцинтиграфия была проведена восьми (57,1%) пациентам. Ни в одном случае убедительных данных за метастатическое поражение не было выявлено.

Пациенты были распределены по стадиям в соответствии с классификацией TNM редакции 2009 года (таблица 2).

С учетом всех данных догоспитального обследования пациенты были определены в следующие группы риска:

- группа низкого риска – шесть пациентов (42,9%);
- группа промежуточного риска – 0 пациентов;
- группа высокого риска – два пациента (14,2%);
- очень высокого риска – шесть пациентов (42,9%);

Высокодозная брахитерапия в монорежиме использовалась у пациентов низкой группы риска n=6 (42,9%). Пациенты данной группы получали 3 фракции по 12 Гр, интервал между фракциями составил 10 – 20 дней, суммарная доза - 36Гр.

Пациентам групп высокого и очень высокого риска n=8 (57,1%) проводилась комбинация брахитерапии и наружного облучения. Брахитерапия состояла из 2 фракций по 10Гр, с интервалом между фракциями 10 – 20 дней. До или после брахитерапии пациентам проводилось наружное облучение простаты и тазовых лимфоузлов в дозе 45Гр за 22-25 фракций.

Шесть пациентов (42,9%) получили неoadъювантную ГТ аналогами ЛПРГ в монорежиме. Два пациента из шести получали ГТ 14 и 15 месяцев соответственно, курс ГТ оставшихся четырех больных составил по 3 месяца.

Методика брахитерапии: в команду по проведению брахитерапии вошли следующие специалисты: уролог, ра-

диотерапевт, анестезиолог и медицинский физик.

Имплантации источников проводилась с применением спинномозговой анестезии. Пациенту, находящемуся в положении для литотомии выполнялась катетеризация мочевого пузыря, затем производилась установка трансректального УЗ-датчика, сканирование осуществлялось в 3D режиме. Далее проводилось виртуальное планирование для определения количества и траектории имплантации аппликаторов. Затем на компьютерной планирующей системе («Oncentra prostate») осуществлялся расчет дозы в мишени (ПЖ) и критических органах (уретра, мочевого пузыря, прямая кишка). Благодаря широким возможностям расположения источника, его шагового перемещения и различной времени задержки стояния в определенной позиции, удавалось получить оптимальное пространственное распределение дозы в мишени и критических структурах.

После получения оптимальных характеристик пространственного распределения дозы производилась непосредственная установка аппликаторов (стальных игл) в простату под УЗ-контролем. По завершении имплантации проводилось повторное планирование, а затем аппликаторы присоединялись к каналам аппарата для брахитерапии "GammaMed plus" и осуществлялось непосредственно облучение мишени.

Общая длительность процедуры составляла от 2 до 3 часов.

После проведенного анализа амбулаторных карт пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от варианта лечения - высокодозная брахитерапия в монорежиме или в комбинации с ДЛТ и ГТ (таблица 3).

После завершения лечения всем пациентам прово-

Таблица 4. Сравнение общего ПСА в плазме крови и объема ПЖ до и после лечения

ПСА исходно	ПСА после лечения	Объем ПЖ до лечения в см ³	Объем ПЖ после лечения в см ³
3,92	0,1	22,0	20,0
3,84	0,3	24	23,0
5,6	0,08	42,0	21,0
5,9	0,9	41,0	24
6,3	0,87	44,5	25,0
7,2	0,4	39,0	34,0
7,7	0,7	51,0	36,0
8,4	0,2	47,0	42,0
13,4	1,38	44,0	40,0
14,7	1,4	29,0	27,0
24,0	0,08	19,0	17,0
26,9	1,0	22,0	19,0
37,8	1,2	31,0	27,0
55,0	0,09	26,0	23,0
Средние значения			
15,7	0,7	34,4	27,9

Таблица 5. Распределение пациентов по степеням лечебного патоморфоза

Степень патоморфоза	Характеристика изменений в опухоли	Количество пациентов
I степень	Малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, без изменения их числа	-
II степень	Незначительное уменьшения количества инвазивных опухолевых клеток, в целом клеточность остается высокой	2 (14%)
III степень	Сокращение числа опухолевых клеток, вплоть до 90% клеточного пула	6 (42,8%)
IV степень	Выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток	6 (42,8%)
V степень	Нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли	-

дилось диспансерное наблюдение, которое включало клинический осмотр, определение общего ПСА плазмы крови, трансректальное УЗИ предстательной железы и секстантная биопсия ПЖ.

Для оценки степени лечебного патоморфоза использовалась классификация Miller I.D., Payne S.

Результаты и обсуждение

В таблице 4 представлена динамика ПСА и объема ПЖ до и после лечения. Как видно из таблицы во всех четырех группах пациентов в период наблюдения было отмечено снижение уровня ПСА до 0,08-1,4 нг/мл. При оценке объема предстательной железы выявлено уменьшение это-

го показателя также во всех группах пациентов.

Морфологические особенности патоморфоза РПЖ, развивающиеся в результате лекарственного и лучевого лечения, принципиально не различаются и проявляются в возникновении дистрофических и некротических изменений опухолевых клеток, а также в склерозировании стромы. После гистологического заключения все образцы тканей ПЖ, взятые при биопсии, были представлены патоморфозом от II – IV степени (таблица 5). Как видно из таблицы патоморфоз II степени был установлен у двух (14%) из 14 больных, у шести (42,8%) – III степени. Патоморфоз IV степени был выявлен также в шести случаях (42,8%).

В группе пациентов, получивших БТ в монорежиме

был установлен лечебный патоморфоз III степени. При изучении патоморфоза в группе сочетанной ЛТ (БТ + наружное облучение) II степень наблюдалась в 2-х случаях, III степень – в четырех. В группе пациентов, которым проводилась БТ в комбинации с наружным облучением, эндокринотерапией и в комбинации только с эндокринотерапией во всех случаях был выявлен лечебный патоморфоз IV степени.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о формировании лечебного патоморфоза III – IV у большинства пациентов с РПЖ после БТ в монорежиме и при комбинированном лечении. ■

Завацкий С.Е. - врач онкоурологического отделения ГБУЗ СО СООД; *Мурзин М.О.* - ординатор кафедры урологии ГОУ ВПО УГМА, Росздрава; *Махнев В.В.* - врач-радиолог первого радиологического отделения ГБУЗ СО СООД; *Бенцион Д.Л.* - заведующий радиологическим отделением ГБУЗ СО СООД; *Магер В.О.* - к.м.н. заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ СО СООД; *Ильин К.А.* - к.м.н., *Замятин А.В.* - к.м.н., *Орлов А.С.* - врачи онкоурологического отделения ГБУЗ СО СООД; *Петренив И.В.* - врач патогистологической лаборатории ГБУЗ СО СООД; Автор, ответственный за переписку - *Мурзин Михаил Олегович 620109, г. Екатеринбург, ул. Токарей 31 – 21/2, тел. 89049827914, e-mail: m_murzin@list.ru.*

Литература:

1. Бухаркин Б.В., Давыдов М.И., Карякин О.Б., Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Клиническая онкоурология под ред. Матвеева Б.П. М: Вердана; 2003. 8-525.
2. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология под ред. Матвеева Б.П. М: Издательский дом «АБВ пресс»; 2011. 8-629.
3. Carlton CE, Scardino PT. Long-term results after combined radioactive gold seed implantation and external beam radiotherapy for localized prostatic cancer. A multidisciplinary analysis of controversies in the management of prostate cancer. New York: Plenum Press, 1988:109-121.
4. Holm H., Juul N. et al. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urology 1983; 130: 283-286.
5. Martinez AA, Pataki I et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49: 61-69.
6. Morton GC. The emerging role of high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. Clin Oncol2005; 17: 219-227.
7. Paschkis R., Tittinger W. Radiumbehandlung eines Prostata-Sarkoms. Wein Klin Wochenschr 1910; 23:1715-1716.
8. Schellhammer PF, Moriarty R. Fifteen- year follow-up of a prostate brachytherapy series: comparing the past with the present. Urology 2000; 56:436-441.
9. Zelefsky MJ, Withmore WF. Long-term results of retropubic permanent I-125 implantation of the prostate for clinically localized prostate cancer. J Urol 1997; 158: 23-30.