

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивашин

Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечение больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ,
Москва

Введение. Одной из основных проблем современной онкоурологии остается лечение рака предстательной железы (РПЖ) промежуточного и высокого риска прогрессирования. Современная радиотерапия у этой категории больных имеет преимущество перед хирургическими методами лечения. Одним из путей улучшения эффективности радиотерапии является эскалация дозы в области предстательной железы. С этой целью применяется комбинация брахитерапии и дистанционной радиотерапии. Такая комбинация позволяет значительно повышать дозу облучения, тем самым, обеспечивая лучший локальный контроль, снижая осложнения со стороны соседних органов.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности радикального лечения больных РПЖ групп среднего и высокого риска прогрессирования методом сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с применением брахитерапии высокой и низкой мощности дозы.

Материалы и методы. 107 пациентов с диагнозом РПЖ группы среднего и высокого риска прогрессирования проведена СЛТ (внутриканевая радиотерапия в комбинация с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ)). 53 пациента, получили лечение в объеме сочетанной лучевой терапии с использованием источника высокой мощности дозы Ir^{192} . 54 больных, получили сочетанную лучевую терапию с использованием источников низкой мощности дозы (I-125).

Заключение. При сравнительном анализе в группах сочетанной лучевой терапии с применением высокомоментной и низкомоментной брахитерапии доказана равноэффективность ближайших и отдаленных результатов лечения. Доказано существенное снижение ранних и поздних токсических реакций у пациентов с применением высокомоментной брахитерапии.

Ключевые слова: брахитерапия, рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия

Одной из основных проблем современной онкоурологии остается лечение рака предстательной железы (РПЖ) промежуточного и, в особенности, высокого риска прогрессирования. Учитывая равнозначную эффективность большинства применяемых радикальных методов лечения, таких как брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия, одним из определяющих факторов в выборе тактики лечения остается качество жизни больного [2, 4, 5].

Радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией показывает хорошие результаты у больных группы низкого риска и уступает методам радиотерапии в группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования за счет как раз таки высокой степени риска наличия метастазов в регионарных лимфоузлах, а также возможности наличия положительного хирургического края [1, 2, 3, 4]. Альтернативой этому существуют методы лучевой терапии, развитие которых в последние 10 лет обусловлено внедрением в практику новейших систем визуализации, компьютерных технологий, программных обеспечений дозиметрии и способов доставки источника излучения непосредственно к опухоли.

Путем совершенствования предлучевой топометрии и прецизионности облучения самой предстательной железы удастся снизить количество побочных явлений со стороны смежных органов. Тем не менее, количество и спектр осложнений остается довольно значительным. Принцип эскалации дозы и минимизация осложнений является движущей силой развития лучевой терапии [6, 7].

Одним из перспективных направлений в современной радиологии является внутриканевая лучевая терапия. У больных РПЖ высокого риска прогрессирования и в некоторых случаях у пациентов среднего риска, внутриканевая лучевая терапия применяется в комбинации с дистанционной радиотерапией. При таком сочетании брахитерапия используется для увеличения дозы облучения предстательной железы.

Дистанционный этап позволяет повысить радикальность, воздействуя как на предстательную железу, так и на пути регионарного лимфооттока. Такая комбинация позволяет значительно повышать дозу облучения, тем самым, обеспечивая лучший локальный контроль, снижая осложнения со стороны соседних органов. Выполняется контактное облучение либо путем постоянного введения источников радиоактивного I-125, либо временного внутритканевого внедрения по принципу автоматизированного введения источников излучения Ir-192 с высокой мощностью дозы.

Цель исследования. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности радикального лечения больных РПЖ групп среднего и высокого риска прогрессирования методом сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с применением брахитерапии высокой и низкой мощности дозы.

Материалы и методы

В отделении урологии ФГБУ РЦНРЦ с 2006 г. по 2011 г. 107 пациентам с диагнозом РПЖ группы среднего и высокого риска прогрессирования проведена СЛТ (внутритканевая радиотерапия в комбинация с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ)). В зависимости от вида радиотерапии пациенты были распределены на 2 группы.

53 пациента, получили лечение в объеме сочетанной лучевой терапии с использованием источника высокой мощности дозы Ir-192 (брахитерапия РОД 10 Гр, с последующей фотонной лучевой терапией на весь объем малого таза СОД 44-46 Гр) (далее HDR-СЛТ). Биологическая эквивалентная доза на зону предстательной железы составила 76,9 — 79,1 Гр. (при $\alpha/\beta = 1,5$ Гр).

54 больных, получили сочетанную лучевую терапию с использованием источников низкой мощности дозы (I-125) (брахитерапия СОД 110 Гр, с последующей фотонной лучевой терапией на весь объем малого таза СОД 44-46 Гр) (далее LDR-СЛТ). Биологическая эквивалентная доза на зону предстательной железы составила 80,2 — 82 Гр.

У всех пациентов, вошедших в исследование, обследование начиналось с общего осмотра и сбора анамнеза жизни, пальцевого ректального исследования, развернутого анализа крови с определением уровня ПСА, трансректального ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрии, остеосцинтиграфии, при необходимости выполнялась рентгенография костей скелета и компьютерная томография. Для распределения пациентов на группы среднего и высокого риска прогрессирования использовались классификация D 'Amico которая основывается на данных уровня инициального ПСА, индекса Глисона, а также от категории Т (по классификации TNM).

Исходные характеристики пациентов по группам представлены в табл. 1.

При анализе данных, представленных в табл. 1, достоверных различий по распределению стадий заболевания, дифференцировки опухоли и по группам риска выявлено не было ($p > 0,05$ при всех сравнениях).

Все пациенты из двух групп получали андроген-депривационную терапию в течение 3 месяцев до начала лучевого этапа.

В группе HDR-СЛТ на первом этапе лучевого лечения проводилась внутритканевая лучевая терапия источником высокой мощности дозы Ir-192, до разовой очаговой дозы 10 Гр. Использовался аппарат планирования радиотерапии

Таблица 1. Характеристики пациентов, вошедших в исследование

Характеристика	HDR-СЛТ	LDR-СЛТ
Средний возраст	66,3±6,1	66,1±6,2
Средний уровень инициального ПСА	24,8 нг/мл.	22,2 нг/мл.
Категория Т		
T1c	3 (5,6%)	3 (5,6%)
T2a	1 (1,9%)	2 (3,7%)
T2b	6 (11,3%)	7 (13%)
T2c	3 (5,6%)	3 (5,6%)
T3a	24 (45,3%)	22 (40,7%)
T3b	16 (30,3%)	17 (31,4%)
Индекс Глисона		
Не более 6	29 (54,7%)	25 (46,3%)
7	14 (26,4%)	15 (27,8%)
Более 7	10 (18,9%)	14 (25,9%)
Группы риска		
Средний	14 (26,4%)	16 (29,6%)
Высокий	39 (73,6%)	38 (70,4%)

PLATO-oncentra, аппарат лучевой контактной терапии модели MICROSELECTRON — HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником Ir-192 со стандартными заданными характеристиками излучения NUCLETRON (Голландия) с рабочей активностью 4- 11,42 Ки. На втором этапе, через 14 дней после предварительного дозиметрического планирования, проводилось фотонное облучение всего объема малого таза до суммарной очаговой дозы 44 Гр за 22 ежедневных фракции в традиционном варианте фракционирования дозы (РОД 2 Гр).

В группе LDR-СЛТ на первом этапе лечения проводилась внутритканевая лучевая терапия перманентными источниками низкой мощности дозы I-125, до суммарной очаговой дозы 110 Гр. Использовались микрокапсулы I-125 со стандартными заданными характеристиками излучения VEBIG (Германия) и IBT (Бельгия) с рабочей активностью 0,27-0,57мКи, периодом полураспада 59,6 дней. На втором этапе через 2 месяца, после предварительного планирования, проводилось фотонное облучение всего объема малого таза до суммарной очаговой дозы 44 Гр за 22 ежедневных фракции.

Во время и после лучевого этапа в течение 6 месяцев пациенты получали андроген-депривационную терапию. После сочетанной лучевой терапии пациенты проходили регулярные обследования. Уровень ПСА проверялся 1 раз в 3 месяца.

С целью анализа результатов исследования при оценке выживаемости в исследуемых группах пациентов были использованы традиционные в онкологии критерии: общая выживаемость, актуаральная безрецидивная выживаемость и локальный контроль. Оценка данных критериев производилась по методу Каплана — Майера.

Во время и по окончании проводимого лечения больным РПЖ, вошедшим в исследуемые группы, был проведен анализ частоты и выраженности постлучевых токсических реакций. Оценка ранних постлучевых токсических реакций производилась по шкале RTOG/EORTC. Частота и выраженность отдаленных лучевых изменений со стороны нижних мочевых путей и прямой кишки оценивались по прошествии не менее 12 месяцев после начала лечения.

Результаты

Клинические результаты

Из 107 пациентов в обеих группах прогрессирование РПЖ после проведенных видов лечения в разные сроки было зарегистрировано у 12 (11,2%) пациентов (табл. 2). Наиболее частым видом прогрессирования являлось метастазирование в кости скелета. Достоверных отличий среди видов прогрессирования в группах отмечено не было.

Таблица 2. Виды прогрессирования после проведенного лечения в исследуемых группах пациентов

Вид прогрессирования	HDR-СЛТ (n=53)	LDR-СЛТ (n=54)	Всего (n=107)
Биохимический рецидив	1 (1,9%)	1 (1,9%)	2 (1,9%)
Местный рецидив	1 (1,9%)	1 (1,9%)	2 (1,9%)
M1b Метастазы в кости	4 (7,5%)	3 (5,6%)	7 (6,5%)
M1c Метастазы в другие отдаленные органы	0	1 (1,9%)	1 (0,9%)
Всего	6 (11,3%)	6 (11,1%)	12 (11,2%)

Общая однолетняя выживаемость в группе HDR-СЛТ составила 98,3%, трехлетняя — 93,3%, пятилетняя — 91,8% (диаграмма 1). Актуариальная одно-, трех и пятилетняя безрецидивная выживаемость в данной группе составила 98,1%, 88,8% и 83,2% соответственно (диаграмма 2).

В группе LDR-СЛТ общая однолетняя выживаемость составила 98,3%, 3-х летняя — 95,1%, пятилетняя — 91,3% (диаграмма 3). Актуариальная одно-, трех и пятилетняя безрецидивная выживаемость в этой группе составила 97,6%, 87,4% и 83,6% соответственно (диаграмма 4).

Сравнительный анализ как общей, так и актуаральной безрецидивной выживаемостей в исследуемых группах достоверно показал равноэффективность исследуемых методик (HDR-СЛТ и LDR-СЛТ). Так, общая одно- и пятилетняя выживаемость как в группах HDR-СЛТ, так и в LDR-СЛТ составила 98,3% и 91,8% соответственно. Однолетняя актуариальная выживаемость составила 98,3% и 97,6%, пятилетняя — 83,2% и 83,6% в группах HDR-СЛТ и LDR-СЛТ соответственно.

Токсичность

Частота и выраженность ранних и поздних постлучевых токсических реакций после сочетанной лучевой терапии в группах HDR-СЛТ и LDR-СЛТ представлены в табл. 3 и 4 соответственно.

Сравнительный анализ ранних постлучевых изменений со стороны нижних мочевых путей свидетельствует о снижении частоты и выраженности

Таблица 3. Частота и выраженность ранних токсических реакций в группах HDR-СЛТ и LDR-СЛТ

	Ранние генитоуринарные постлучевые изменения		
	1-й степени	2-й степени	3-й степени
HDR-СЛТ	62,3±7,27%	1,9±1,37%	5,7±2,3%
LDR-СЛТ	57,6±3,5%	18,9±2,6%	6,8±2,6%
	Гастроинтестинальные постлучевые изменения (острый постлучевой ректит)		
	HDR-СЛТ	LDR-СЛТ	
HDR-СЛТ	77,4±4,23%	5,7±2,3%	0%
LDR-СЛТ	50±3,1%	36,1±4,8%	0%

Таблица 4. Частота и выраженность поздних токсических реакций в группах HDR-СЛТ и LDR-СЛТ

	Поздние генитоуринарные постлучевые реакции			
	1-й степени	2-й степени	3-й степени	4 степени
HDR-СЛТ	11,3±3,2%	0%	5,7±2,3%	0%
LDR-СЛТ	27±4,7%	19,6±1,7%	6,8±2,6%	1,9±1,4%
	Гастроинтестинальные постлучевые изменения (отсроченный постлучевой ректит)			
	HDR-СЛТ	LDR-СЛТ		
HDR-СЛТ	11,3±3,2%	0%	0%	
LDR-СЛТ	19,7±4,9%	27,5±4,2%	1,9±1,4%	

ности токсических реакций со стороны нижних мочевых путей в группе HDR-СЛТ. Так, в исследуемых группах не обнаружено достоверных отличий в частоте острых постлучевых изменений 1 степени: она составила 62,2% в HDR-СЛТ и 57,6% LDR-СЛТ ($p < 0,05$). Однако при анализе частоты ранних генитоуринарных токсических реакций 2 степени преимущество наблюдалось в группе HDR-СЛТ: 1,9% против 18,9% в группе LDR-СЛТ. Частота острых постлучевых изменений третьей степени составила 5,7% и 6,8% и достоверно не отличалась.

При анализе частоты и встречаемости ранних постлучевых токсических реакций со стороны прямой кишки отмечено преобладание ректитов I степени в группе HDR-СЛТ (77,4% по сравнению с 50% в группе LDR-СЛТ), однако отмечается значительное снижение частоты острых лучевых ректитов 2 степени в группе HDR-СЛТ (5,7%) по сравнению с группой LDR-СЛТ (36,1%). Ранних постлучевых ректитов выше 2 степени выраженности в обеих группах отмечено не было.

Сравнительный анализ поздних постлучевых изменений со стороны нижних мочевых путей свидетельствует о значительном снижении частоты и выраженности токсических реакций со стороны нижних мочевых путей в группе HDR-СЛТ. Так поздние генитоуринарные изменения 1 степени составили 11,3% в группе HDR-СЛТ по сравнению с 27% в группе LDR-СЛТ. Изменений 2 степени в группе HDR-СЛТ отмечено не было, тогда как во второй группе они составили 19,6%. Достоверных отличий в частоте токсических реакций третьей степени в исследуемых

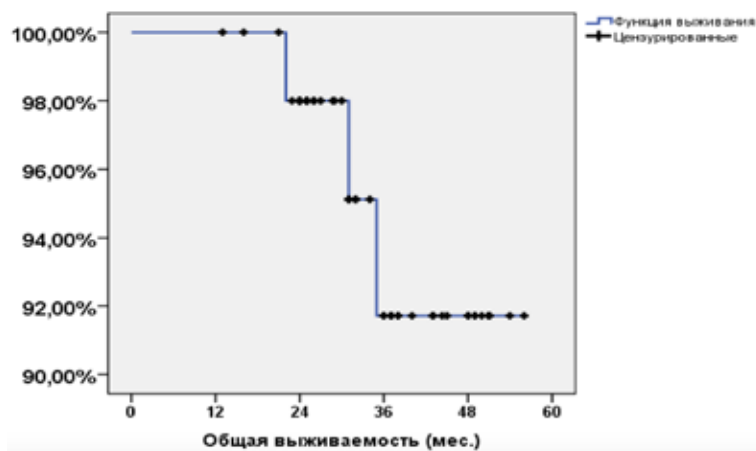


Диаграмма 1. Общая выживаемость в группе HDR-СЛТ (Kaplan- Meyer)

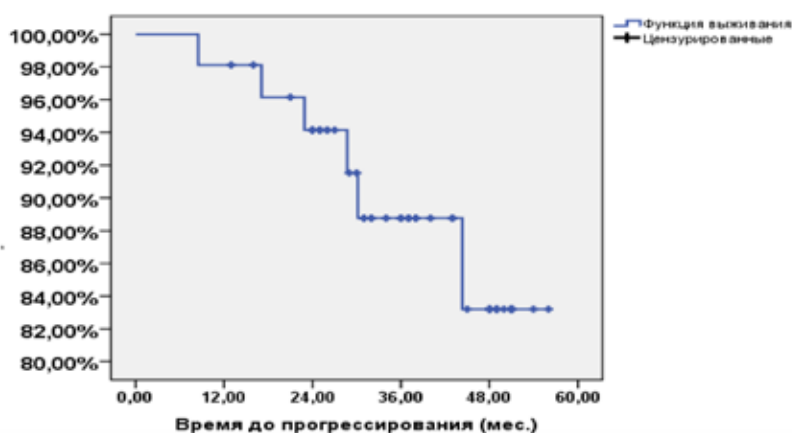


Диаграмма 2. Актuariальная безрецидивная выживаемость в группе HDR-СЛТ (Kaplan-Meier)

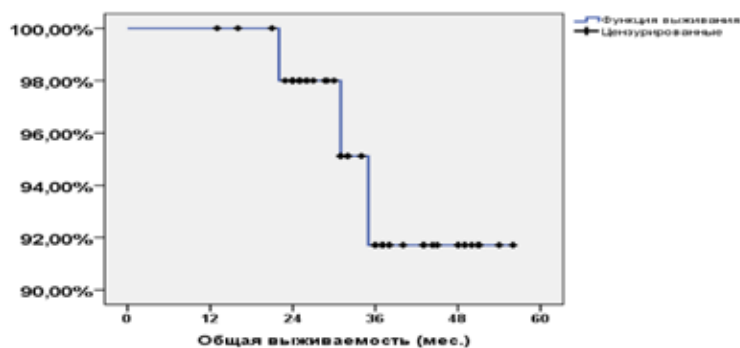


Диаграмма 3. Общая выживаемость группе LDR-СЛТ (Kaplan-Meier)

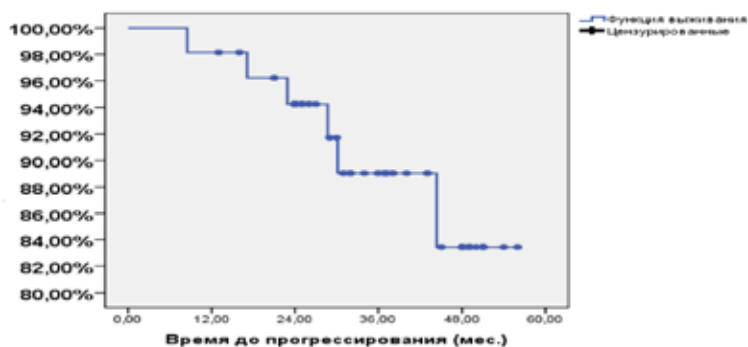


Диаграмма 4. Актuariальная безрецидивная выживаемость в группе LDR-СЛТ (Kaplan-Meier)

группах отмечено не было: она составила 5,7% в первой и 6,8% во второй группах соответственно. Кроме того, в одном случае отмечена поздняя токсическая реакция 4-й степени в группе LDR-СЛТ в виде формирования рецидивирующей стриктуры мембранозного отдела уретры.

При анализе частоты и выраженности поздних постлучевых токсических реакций со стороны прямой кишки в группе HDR-СЛТ наблюдалось значительное преимущество. Частота отсроченных постлучевых ректитов 1-й степени в группе HDR-СЛТ составила 11,3%, ректитов 2 степени и выше отмечено не было. В группе LDR-СЛТ частота поздних постлучевых ректитов 1 степени составила 19,7%, ректитов 2 степени выраженности — 27,5%. Также отмечено возникновение позднего постлучевого ректита 3 степени у одного пациента (1,9%).

Выводы

При сравнительном анализе в группах сочетанной лучевой терапии с применением высоко- и низкоэнергетической брахитерапии доказана равноэффективность ближайших и отдаленных результатов лечения.

Доказано существенное снижение ранних и поздних токсических реакций у пациентов с применением высокоэнергетической брахитерапии. Эффект снижения токсичности внутритканевой брахитерапии высокой мощности, обусловлен более гомогенным распределением дозы в предстательной железе и отсутствием риска миграции источников с формированием “горящих зон” в непосредственной близости к критическим органам, что в свою очередь зачастую происходит в той или иной степени при проведении брахитерапии источниками I-125. Таким образом, высокоэнергетическая брахитерапия имеет преимущество перед низкоэнергетической за счет снижения генитоуренальной и кишечных токсических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chin J., Rumble B., Kollmeier M. et al. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 35.
2. Grimm P., Billiet I., Bostwick D. et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group // *BJU Int.* — 2012. — Vol. 109(Suppl. S1). — P. 22–29. — doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10827.xS.

3. Guedea F., Ventura M., Mazon J.J. et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: Facilities and resources in brachytherapy in the European area // *Brachytherapy.* — 2008. — Vol. 7. — P. 223–230.
4. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer, 2015.
5. NCCN The National Comprehensive Cancer Network, Prostatecancer, 2015.
6. Peeters S.T.H., Heemsbergen W.D., van Putten W.L.J. et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: Results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 61. — P. 1019–1034.
7. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer — between options // *J. Contemp. Brachytherapy.* — 2013. — Vol. 5(1). — P. 33–41.

Поступила в редакцию 29.09.2017 г.

*V.A. Solodky, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulsky,
A.K. Ivashin*

Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

Introduction. One of the main problems of modern oncology is treatment for prostate cancer of intermediate and high risk of progression. Modern radiotherapy in this category of patients has an advantage over surgical methods of treatment. One way to improve the effectiveness of radiotherapy is to escalate the dose in the prostate gland. For this purpose a combination of brachytherapy and remote radiotherapy is used. This combination allows increasing the dose of radiation, thereby providing better local control, reducing complications from neighboring organs.

Purpose of the study. To conduct a comparative analysis of efficacy and safety of radical treatment of patients with prostate cancer at medium and high risk of progression using a combination of high and low dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy.

Materials and methods. 107 patients with prostate cancer of the group of medium and high risk of progression combined treatment (brachytherapy with external beam radiotherapy) was conducted. 53 patients underwent combined treatment (HDR-brachytherapy and external beam radiotherapy). 54 patients underwent combined treatment (LDR-brachytherapy and external beam radiotherapy). The observation period was 5 years.

Conclusion. In a comparative analysis in groups of combined radiotherapy with the use of high-dose and low-dose-rate brachytherapy, the same effectiveness of immediate and long-term results of treatment was demonstrated. A significant reduction in early and late toxic reactions in patients with high-power brachytherapy has been demonstrated.

Key words: brachytherapy, prostate cancer, combined radiotherapy