

Способ лечения больных локальным раком предстательной железы, относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания

А.В. Фаенсон, А.А. Солнцева, М.Н. Дурицкий, А.Н. Шевченко, Д.А. Швырев
ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава России

Сведения об авторах:

Фаенсон А.В. – к.м.н., уролог, онколог, ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Faenson A.V. – PhD, urologist, oncologist, FSBO "Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don

Солнцева А.А. – уролог, ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Solntseva A.A. – urologist, FSBO "Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don

Дурицкий М.Н. – заведующий консультативно-диагностическим отделением, онколог, ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Duritsky M.N. – Head of the consultative and diagnostic department, oncologist, FSBO "Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don

Шевченко А.Н. – д.м.н., профессор, руководитель отделения онкоурологии ФГБУ ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Shevchenko A.N. – Dr. Sc., professor, Head of oncology department of FSBO "Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don

Швырев Д.А. – к.м.н., уролог, онколог, ФГБУ "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Shvyrev D.A. – PhD, urologist, oncologist, FSBO "Rostov Research Oncology Institute, Ministry of Health of Russia", Rostov-on-Don

Относительная частота выявления пациентов, страдающих локальным раком предстательной железы (РПЖ) и относящихся к группе высокого риска прогрессирования заболевания, в разных популяциях варьирует в широких пределах. По данным G.D. Grossfeld и соавт. она составляет от 20 до 35%, по данным O. Yossepowitch и соавт. – 15-40% всех вновь выявленных случаев РПЖ [1,2].

Выделение группы высокого риска прогрессирования заболевания необходимо для идентификации больных, страдающих «летальным» РПЖ, при котором необходимо применение наиболее активной лечебной тактики.

Известно, что для пациентов с высоким о риском прогрессирования заболевания злокачественного новообразования предстательной железы (ПЖ), именно сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии позволяет достичь наилучших результатов лечения по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией [3].

Сочетанная лучевая терапия проводится расщепленным курсом, при этом брахитерапия расценива-

ется как 1-ая фракция. Возобновление курса лучевой терапии производится после стихания лучевых реакций, при этом определяется индивидуальная коррекция дозы в зависимости от длительности перерыва между циклами лечения. Выраженные лучевые реакции могут значительно увеличивать длительность перерыва между циклами лечения (иногда до 3-4 месяцев), что, в свою очередь, снижает эффективность проводимого лечения.

Стремление к избирательному повышению повреждения опухоли, а также к уменьшению проявления частоты и выраженности осложнений от проводимого лечения, стимулирует поиск путей усиления противоопухолевого воздействия за счет применения новых способов.

Известен способ лучевой лечения местнораспространенных злокачественных опухолей предстательной железы с применением интра- и парарепродатического введения химиопрепарата цисплатина на аутоплазме. Методика интраутроморальной аутоплазмохимиотерапии включает в себя забор аутокрови, сепарацию плазмы и приготовление биохимиопрепарата (аутоплазма + 25 мг цисплатина) с последующим его введением в ткань ПЖ и парарепродатическое про-

странство путем промежностной пункции. Данная процедура выполняется в начале курса дистанционной лучевой терапии и при достижении суммарной очаговой дозы равной 20 Грей [4]. Внутри- и парарепродатическая химиотерапия на аутоплазме в сочетании с дистанционной лучевой терапией повышает непосредственные и ближайшие результаты комплексного лечения местнораспространенного РПЖ, позволяет снизить частоту и выраженность развития осложнений лучевой терапии (цистита и проктита). Однако применение данного метода при проведении сочетанной лучевой терапии имеет существенные недостатки. Цисплатин обладает выраженным нефротоксическим действием, первые проявления которого обычно возникают на второй неделе после введения и проявляются повышением уровней креатинина, мочевой кислоты, остаточного азота и/или снижением клиренса креатинина. При выполнении брахитерапии проявления нефротоксичности цисплатина совпадают по времени с явлениями послеоперационного отека ПЖ, сопровождающегося дизурическими проявлениями, что может еще более усугубить нарушение функции почек. Кроме того, описанная методика введения химиопрепарата не позволяет

достичь его максимальной концентрации в участках железы, наиболее подозрительных в отношении наличия опухолевой ткани.

Известна методика комплексной терапии местнораспространенного РПЖ, главным компонентом которой является дистанционная лучевая терапия с применением радиомодификатора 5-фторурацила, проводимая на фоне андрогенной блокады [5]. С учетом низкой изначальной радиочувствительности РПЖ в качестве радиомодификатора было использовано внутривенное введение аналога пиримидиновых оснований ДНК - 5-фторурацила, в дозах существенно ниже лечебных в течение всего курса дистанционной лучевой терапии. Однако внутривенное введение 5-фторурацила приводит к быстрому развитию лучевых реакций (как местных, так и общих). Также внутривенное введение химиопрепарата сопровождается характерными проявлениями миелотоксичности и развитием побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Цель данной работы: улучшение результатов сочетанного лучевого лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы, имеющих высокий риск прогрессирования заболевания по классификации D'Amico, и предотвращение развития осложнений при проведении данного вида лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами разработан способ лечения больных локализованным РПЖ, имеющих высокий риск прогрессирования, путем проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и, последующей за ней дистанционной лучевой терапии) с применением радиомодификации.

Накануне проведения брахитерапии осуществляется введение 500 мг 5-фторурацила в визуализируемые при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) гипоэхогенные участки ПЖ закры-

тым промежностным доступом. Для этого с целью лучшей визуализации уретры выполняется установка уретрального катетера Фолея №18, заполненного вспененным гелем, проводится трансректальное ультразвуковое сканирование ПЖ, в ходе которого получают ряд поперечных срезов железы с наложенной на них координатной сеткой. Через соответствующие отверстия промежностного шаблона для проведения брахитерапии, под контролем ТРУЗИ в визуализируемые гипоэхогенные участки ПЖ выполняется введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%. В день начала проведения второго этапа лечения (дистанционная лучевая терапия) и в середине ее проведения также выполняется введение химиопрепарата в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ с целью радиомодификации,

Приводим клинический пример применения данного способа.

Больной Г., 72 лет. 02.02.2015 г. поступил в онкоурологическое отделение Ростовского научно-исследовательского онкологического института с жалобами на вялость струи мочи, ноктурию (3 раза за ночь).

Из анамнеза: вышеуказанные жалобы отмечает в течение последнего года. Обратился к урологу по месту жительства. При обследовании заподозрено наличие опухоли ПЖ. PSA (29.09.14.) - 11,46 нг/мл.

03.10.2014 г. была выполнена полифокальная трансректальная пункционная биопсия ПЖ: аденокарцинома G3, аденокрибозный вариант, индекс Глисона – 9 баллов (4+5) на фоне аденоматозно-мышечной гиперплазии.

На основании проведенного обследования (магнитно-резонансная томография органов малого таза, спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, остеосцинтиграфия, ТРУЗИ ПЖ, урофлоуметрия, пальцевое ректальное исследование, лабораторные анализы) был установ-

лен основной диагноз: Рак предстательной железы T2N0M0, кл.гр. II.

Так как больной относится к группе высокого риска прогрессирования заболевания по классификации D'Amico (индекс Глисона – 9 баллов), принято решение о проведении сочетанного лучевого лечения: брахитерапии радиоактивным I¹²⁵ (первый этап лечения) и курса дистанционной лучевой терапии (второй этап лечения).

03.02.2015 г. по описанной методике было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%, в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ.

04.02.2015 г. выполнена операция: брахитерапия РПЖ радиоактивным I¹²⁵, в ПЖ имплантировано 38 микроисточников I¹²⁵ активностью 0,5177 мКи. Послеоперационный период протекал без особенностей. Проявлений осложнений данного вида лечения (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит) не было.

Отсутствие лучевых реакций позволило уже 23.03.2015 г., после выполнения необходимой постимплантационной дозиметрии, приступить к проведению второго этапа сочетанного лучевого лечения – курсу дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Было запланировано выполнение 15 сеансов ДЛТ (2,4 Гр x 5 фракций в неделю). 23.03.2015 г., перед началом проведения первого сеанса ДЛТ, больному закрытым промежностным доступом было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила, разведенного 20 мл натрия хлорида 0,9%, в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ и в парапростатические пространства справа и слева. 02.04.2015 г., перед началом проведения девятого сеанса ДЛТ (середина курса ДЛТ), больному повторно было выполнено введение 500 мг 5-фторурацила в визуализируемые гипоэхогенные участки в ткани ПЖ, а также в парапростатические пространства справа и слева. ■

После завершения курса ДЛТ не отмечалось проявления каких-либо лучевых реакций (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит). Проведения противовоспалительной, противоотечной и симптоматической терапии не требовалось.

При проведении контрольных обследований данных за рецидив РПЖ не отмечено.

Описанный метод лечения был успешно применен нами у 15 больных с местно-распространенным раком предстательной железы, имеющих высокий риск прогрессирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный метод лечения больных локализованным РПЖ и имеющих высокий риск прогрессирования по классификации D'Amico путем проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и, последующей за ней дистанционной лучевой терапии) с применением радиомодификации обеспечивает улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения и позволяет снизить вероятность развития рецидива рака предстательной железы и, как следствие, из-

бежать расходов на проведение специального противоопухолевого лечения (гормональная терапия, химиотерапия, терапия бисфосфонатами, симптоматическое лечение). Данный метод позволяет предотвратить развитие осложнений лучевой терапии, что приводит к значительному сокращению сроков реабилитации данной категории больных и позволяет избежать расходов на проведение симптоматического лечения (противовоспалительная терапия, противоотечная терапия, симптоматическое лечение). ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, радиомодификация.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, distant radiation therapy, radiomodification.

Резюме:

Для пациентов с высоким риском прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ), оптимальным методом лечения является сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Это позволяет достичь наилучших результатов лечения по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией. Однако применение сочетанной лучевой терапии имеет существенные недостатки.

Описан способ и методика лечения местнораспространенного рака предстательной железы, включающий интра- и парапостатическое введение химиопрепарата – радиомодификатора 5-фторурацила на фоне проведения сочетанной лучевой терапии (брахитерапии и дистанционной лучевой терапии).

Описан клинический случай успешного лечения больного РПЖ с высоким риском прогрессирования предложенным методом.

Предложенный метод лечения больных локализованным РПЖ и имеющих высокий риск прогрессирования обеспечивает улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения и позволяет снизить вероятность развития рецидива РПЖ и, как следствие, избежать расходов на проведение специального противоопухолевого лечения. Данный метод позволяет предотвратить развитие осложнений лучевой терапии (лучевой простатит, лучевой цистит, лучевой уретрит, лучевой ректит), что приводит к значительному сокращению сроков реабилитации данной категории больных и позволяет избежать расходов на проведение симптоматического лечения.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

A method of treating patients with high-risk progression localized prostate cancer

A. V. Faenson, A. A. Solntseva, M. N. Duritskiy, A. N. Shevchenko, D. A. Shvyiryov

A combination of brachytherapy and distance X-ray therapy is a suitable method for treating patients with a high risk of prostate cancer progression. This can help to yield better results, in comparison with radical prostatectomy and distance X-ray therapy alone. However, application of a complex X-ray therapy has considerable disadvantages. This paper contains a description of a method of treatment of localized prostate cancer, which includes intraprostatic and paraprostatic administration of 5-fluorouracil (radiomodifier and chemotherapeutic agent), followed by complex X-ray therapy (brachytherapy and distance X-ray therapy).

A clinical case of successful treatment of a patient with high-risk prostate cancer using the proposed method is described.

The proposed method of therapy for patients with localized prostate cancer, who have a high risk of progression of the disease, provides the improvement of the nearest and long-term results of treatment and helps to decrease the probability of prostate cancer recurrence and, therefore, avoid the expenses for specialized antitumor methods of treatment. The method helps to prevent a series of side effects of X-ray treatment, such as prostatitis, cystitis, urethritis and rectitis. Consequently, this reduces the duration of rehabilitation of such patients and helps to avoid the expenses for symptomatic treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP, Mehta SS, Carroll PR. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169:157-63. DOI:10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0
- Yossepowitch OI, Eggen SE, Serio AM, Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008;53:950-959. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.008
- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бирюков В.А., Коротков В.А.,

- и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание Общества Брахитерапевтов России (ОБР), 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
- Сидоренко Ю.С., Шевченко А.Н., Руоцов В.Р., Непомнящая Е.М., Семьякин Ю.А., Задерин В.П. Способ лечения рака предстательной железы. Патент РФ № 2004 101 687 от 25.02.2005
 - Грибова Р.Г. Роль лучевой терапии в комплексном лечении рака предстательной железы: Дис. ... к.м.н. М., 2004, 129 с.

REFERENCES (3-5)

- Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Korotkov V.A., et al. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezyi s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy luchevoj terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshanie Ob'edineniya Brahiterapevtov Rossii (OBR), 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy). Expert meeting of the Russian Brachytherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]

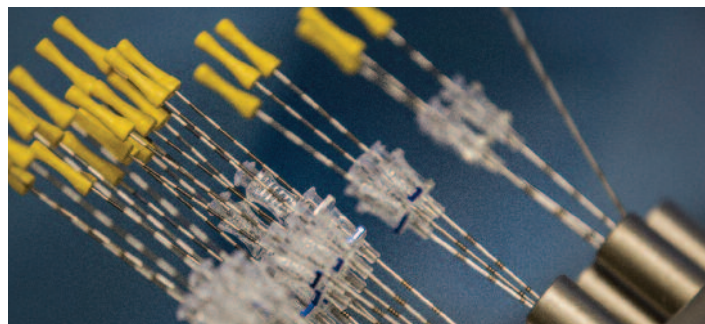
- Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)
- Sidorenko Yu.S., Shevchenko A.N., Ruotsov V.R., Nepomnyashchaya E.M., Semyikin Yu.A., Zaderin V.P. Sposob lecheniya raka predstatelnoy zhelezyi. [A method of treating of prostate cancer]. *Patent RF* № 2004 101 687 of 25.02.2005. (In Russian)
 - Gribova R.G. Rol luchevoj terapii v kompleksnom lechenii raka predstatelnoy zhelezyi: [Role of radiation therapy in complex treatment of prostate cancer]. *Cand.Med.Sci* [dissertation]. M., 2004, 129 p. (In Russian)

Комплексное оснащение отделений брахитерапии в медицинских центрах в России и странах СНГ

Низкодозная брахитерапия

Микроисточники на основе йода-125 для лечения рака простаты

Низкодозная брахитерапия - имплантация микроисточников радиоактивного излучения на основе йода-125 непосредственно в пораженный орган.



Микроисточники размером 4,5 X 0,8 мм состоят из:

- Плотной запаянной титановой капсулы
- Пористого керамического сердечника, пропитанного радиоактивным йодом 125
- Золотого маркера

Собственная автоматизированная линия полного цикла для производства микроисточников по европейским стандартам

- позволяет компании «БЕБИГ» упростить логистику и сократить сроки поставки микроисточников в медицинские учреждения любого региона России;
- дает возможность осуществлять поставки микроисточников с разным номиналом активности в зависимости от запросов врачей или получать микроисточники в небольших количествах для лечения конкретного больного;
- гарантирует европейское качество отечественных медицинских изделий.



Линия производства микроисточников I-125

Высокодозная брахитерапия

Источники: Ir-192 и Co-60

Оборудование: SagiNova, Multisource

Программное обеспечение: SagiPlan, HDR Plus

Апplikаторы для высокодозной брахитерапии



Интраоперационная лучевая терапия

Оборудование: Mobetron

Техническое постгарантийное обслуживание