

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России)
Кафедра онкологии

**Новиков С. Н., Новиков Р. В., Канаев С. В.,
Рогачев М. В., Ильин Н. Д., Готовчикова М. Ю.**

Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы

*Учебно-методическое пособие
для обучающихся в системе высшего и дополнительного
профессионального образования*

Санкт-Петербург
2016

УДК: 616.65-006-089.819:615.849.2(07)

ББК: 53.6я7

Новиков С. Н., Новиков Р. В., Канаев С. В., Рогачев М. В., Ильин Н. Д., Готовчикова М. Ю. Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – 40 с.

Рецензент: В. В. Метелев, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отдела лучевой терапии онкоурологических заболеваний федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Учебно-методическое пособие используется на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся по теме «Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы». В нем освещаются основные вопросы показаний к высокодозной брахитерапии, техническому оснащению и методике ее проведения, а также эффективности, преимуществам и частоте осложнений при данном виде внутритканевой лучевой терапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для обучающихся в системе высшего образования (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Утверждено
в качестве учебно-методического пособия
Ученым советом ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 10 от « 27 » октября 2015 г.
©Новиков С. Н. Коллектив авторов, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика занятия.....	6
Цель занятия.....	6
Форма проведения занятия.....	6
План занятия.....	6
История брахитерапии.....	8
Стандартное обследование при высокодозной брахитерапии....	10
Показания к высокодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы.....	11
Противопоказания к проведению высокодозной брахитерапии рака предстательной железы.....	13
Характеристика оборудования для высокодозной брахитера- пии.....	14
Методика высокодозной брахитерапии рака предстательной железы.....	19
Преимущества высокодозной брахитерапии рака предстатель- ной железы.....	27
Результаты высокодозной брахитерапии рака предстательной железы.....	31
Вопросы для самоконтроля.....	33
Эталоны ответов.....	39
Список рекомендуемой литературы.....	40

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВДБТ	– высокодозная брахитерапия
БТ	– брахитерапия
Гр	– грей
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
сГр	– сантигрей
КТ	– компьютерная томография
кэВ	– килоэлектронвольт
МИЭФ	– международный индекс эректильной функции
мэВ	– мегаэлектронвольт
НДБТ	– низкодозная брахитерапия
ПСА	– простатоспецифический антиген
РОД	– разовая очаговая доза
РПЖ	– рак предстательной железы
РПЭ	– радикальная простатэктомия
СОД	– суммарная очаговая доза
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
ABS	– American Brachytherapy Society (Американское общество брахитерапевтов)
GEC-ESTRO	– Groupe Européen de Curiethérapie European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Европейская группа брахитерапии Европейского общества лечебной радиологии и онкологии)
IPSS	– International prostate syndrome system (Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей)
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network (Национальная всесторонняя раковая сеть)
OAR	– organ at risk (критический орган)

Введение

На протяжении многих десятилетий основным и, по сути дела, единственным методом терапии у больных раком предстательной железы (РПЖ) оставалось хирургическое лечение, заключающееся в выполнении сложных и достаточно травматичных вмешательств, нередко приводящих к нежелательным последствиям: в 13-25 % случаев – к серьезным проблемам мочеиспускания, в 60-93 % – выраженным нарушениям сексуальной функции. В последние годы в качестве равноправной альтернативы радикальной простатэктомии (РПЭ) у указанной категории больных является лучевая терапия, представленная стандартным конформным дистанционным облучением, стереотаксической лучевой терапией и брахитерапией (БТ) с использованием источников с низкой или высокой мощностью дозы. Задача подведения высоких (90-140 Гр) опухолецидных доз на предстательную железу и расположенную в ней опухоль при значительном снижении лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани с успехом решается с помощью современных методов внутритканевой брахитерапии. Среди методов брахитерапии РПЖ особое место занимает высокодозная брахитерапия (ВДБТ), которая характеризуется рядом принципиальных преимуществ.

Общая характеристика занятия по теме «Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы»

Изучение темы «Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы» проводится в рамках специальностей (разделов) «Онкология» и «Радиология» на аудиторных занятиях и при самостоятельной работе обучающихся в системе высшего (аспиранты, ординаторы, интерны, студенты) и дополнительного профессионального образования (слушатели циклов повышения квалификации).

Цель занятия

Довести основные исторические этапы развития клинического применения брахитерапии (БТ). Определить показания и противопоказания к высокодозной брахитерапии (ВДБТ) при раке предстательной железы (РПЖ). Ознакомить обучаемых с оборудованием, необходимым для осуществления ВДБТ. Разъяснить стандартную методику проведения ВДБТ, ее основные этапы и преимущества. Изучить частоту и структуру осложнений, встречающихся после ВДБТ и ее лечебную эффективность.

Форма проведения занятия

Самостоятельная курация больных обучающимися с индивидуальной консультацией преподавателя; клинический разбор больных; участие куратора в разработке плана лечения.

План занятия

1. История брахитерапии.
2. Стандартное обследование перед высокодозной брахитерапией.
3. Показания к высокодозной брахитерапии у больных ра-

ком предстательной железы.

4. Противопоказания к проведению высокодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы.

5. Характеристика оборудования для высокодозной брахитерапии.

6. Методика высокодозной брахитерапии рака предстательной железы.

7. Преимущества высокодозной брахитерапии.

8. Результаты высокодозной брахитерапии рака предстательной железы.

1. История брахитерапии

В основе термина «брахитерапия» лежит древнегреческое слово βραχυς – «короткий», подчеркивающее сущность метода – минимальное расстояние между источником излучения и пораженной опухолевым процессом тканью.

Этот термин в 1931 году ввел французский радиолог G. Forsstell и в первоначальном варианте он звучал, как «Brachiradium», так как открытый в 1898 году П. Кюри и М. Складовской-Кюри радий (Ra^{226}) в тот исторический период был основным терапевтическим агентом. Они же первые в 1901 году и предложили использовать Ra^{226} в лечении опухолей посредством его введения в пораженную ткань при помощи специальных трубочек. Заслуги этой семейной пары в развитии радиологии и, по сути, формулировании основного принципа внутритканевой терапии, оценены по достоинству – в зарубежной литературе наряду с общепризнанным термином «брахитерапия» часто встречается термин «kurie-therapy» или «endokurie-therapy».

История клинического применения БТ началась более ста лет назад, в 1909 году, с попытки подведения французскими урологами Ra^{226} к пораженной простате через мочеиспускательный канал.

Вместе с тем в большинстве литературных источников первенство использования радиоактивных изотопов в лечении больных заболеваниями предстательной железы связано с именами двух американских ученых D. Pasteau и P. Degrais, которые годом позже, в 1910 году, предложили аналогичную процедуру. Метод позволял достичь клинического эффекта, заключавшегося в регрессе опухолевого процесса, однако сопровождался выраженными осложнениями, что и ограничило его широкое клиническое использование.

Следующей вехой в развитии внутритканевой терапии РПЖ является 1915 год, когда В. Barringer в Мемориальном госпитале Нью-Йорка предложил, а годом спустя и описал разработанный им способ введения радиоактивных веществ в

предстательную железу при помощи специальных полых игл (троакаров).

Физические характеристики Ra^{226} не в полной мере удовлетворяют требованиям проведения интерстициальной лучевой терапии. Поэтому последующий поиск привел к появлению новых, более современных источников облучения.

Так, в 1917 году в клиническую практику были внедрены изотопы родона (Rn^{222}), который по сравнению с радием характеризуется более высокой удельной активностью, что дало возможность применять его в виде тонких игл, которые приводили к меньшей травматизации тканей.

Активное использование Rn^{222} для БТ также связано с именем американского ученого В. Barringer, который в 1920 году впервые предложил два принципиально отличных способа введения этого изотопа: временное (на несколько часов) и постоянное – в виде стеклянных запаянных капсул.

Использование стекла в качестве оболочки не позволяло эффективно задерживать β -излучение, что приводило к выраженным некрозам окружающих тканей, сопровождающимся болевым синдромом. По этой причине G. Failla предложил использовать в качестве оболочки золотую капсулу. Золотая оболочка задерживала 99,6 % β -частиц и позволяла проходить 82 % терапевтического гамма-излучения.

В целом, Rn^{222} прожил долгую жизнь в качестве эффективного препарата для внутритканевой лучевой терапии, и его промышленное производство было прекращено только в 1981 году.

Создание современных препаратов для внутритканевой лучевой терапии, имеющих в своей основе I^{125} , осуществлено D. Lawrence в 1965 году, что послужило основой развития низкодозной брахитерапии (НДБТ).

Важный вклад в развитие БТ рака предстательной железы внес W. Whitmore и соавторы, которые в начале 70-х годов прошлого столетия предложили введение I^{125} в предстательную железу посредством открытого оперативного вмешательства с помощью позадилонного доступа.

Недостатком этого метода оказалось ручное распределение радиоактивных зерен, которое проводилось практически вслепую, что создавало существенную неравномерность в распределении дозы и, вследствие этого, большому количеству серьезных осложнений лечения.

В начале 80-х годов XX века появление трансректальных ультразвуковых методов визуализации предстательной железы (ТРУЗИ) привело к бурному росту клинического применения БТ.

Н. Holm и соавторы в 1983 году первыми предложили использование ультразвука для перманентного введения радиоактивных зерен в предстательную железу.

Несколькими годами позже в 1985 в клинике Сиэтла J. Blasko и соавт. усовершенствовали предложенную Н. Holm методику, и разработали технологию БТ, которая используется в настоящее время.

Дальнейшие успехи в развитии БТ связаны с развитием лучевых методов диагностики (компьютерная томография), созданием компьютерного обеспечения процедуры планирования, разработкой методики «afterloading», послужившей основой для появления высокодозной брахитерапии.

2. Стандартное обследование при высокодозной брахитерапии

Гистологическая верификация диагноза осуществляется при помощи трансректальной (промежностной) биопсии с обязательным указанием всех необходимых параметров.

Необходимый минимум обследования при подготовке к ВДБТ представлен следующими методиками:

- пальцевое ректальное исследование (ПРИ);
- определение уровня простатоспецифического антигена (ПСА);
- ТРУЗИ;

- магнитно-резонансная (компьютерная) томография таза;
- остеосцинтиграфия.

Предварительная оценка качества мочеиспускания и уровня сексуальной функции имеет важное значение не только для определения показаний и противопоказаний к лучевому лечению, но и для дальнейшего наблюдения с целью своевременной диагностики и коррекции ранних и поздних осложнений.

Она включает в себя:

- заполнение опросников IPSS и МИЭФ,
- урофлоуметрию (максимальная, средняя скорость мочеиспускания, объем остаточной мочи).

При необходимости могут быть использованы дополнительные методы диагностики (комплексное уродинамическое исследование, интракавернозный тест и др.).

3. Показания к высокодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы

В основе выбора БТ в качестве радикального метода лечения пациентов с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ лежат представления о наличии существенных отличий в прогнозе у больных с различной распространенностью и биологическими особенностями опухолевого процесса.

Наибольшее распространение в повседневной практике получила классификация National Comprehensive Cancer Network (NCCN), в которой на основании уровня ПСА, суммы баллов по Gleason и клинической стадии осуществляется деление пациентов на три группы – низкого, промежуточного и высокого риска рецидива заболевания.

Иногда дополнительно выделяются группы очень низкого и очень высокого риска.

Критерии разделения на основные группы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Группы риска РПЖ по NCCN

Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
сT2a или менее ПСА до 10 нг/мл сумма Глисона 6	сT2в – сT2с ПСА 10-20 нг/мл сумма Глисона 7	сT3a ПСА более 20 нг/мл сумма Глисона 8-10

Проведение необходимого объема обследований, формулировка показаний и противопоказаний, а также определение лечебного плана внутритканевой лучевой терапии осуществляется в соответствии с рекомендациями ведущих урологических и онкологических профессиональных ассоциаций: Американской ассоциации брахитерапевтов (ABS 2012) и Европейской группы брахитерапии (Кюри-терапии) – Европейского общества терапевтической радиоонкологии (GEC/ESTRO 2013).

Рассматривая показания для применения ВДБТ при лечении РПЖ, необходимо помнить, что первоначально этот метод разрабатывался в качестве метода подведения дополнительной дозы излучения [boost (от англ. «boost» – добавка)] после завершения дистанционной лучевой терапии.

Однако, в последние десятилетия отмечается значительный рост интереса к использованию ВДБТ в качестве самостоятельного метода лечения РПЖ.

Сводные показания для использования ВДБТ в лечении больных РПЖ представлены в таблице № 2.

**Критерии отбора пациентов для лечения
при помощи высокодозной брахитерапии**

ABS	GEC-ESTRO
В режиме монотерапии	
клиническая стадия T1в-T2в сумма Глисона ≤ 7 ПСА ≤ 10	клиническая стадия T1в-T2a сумма Глисона ≤ 6 ПСА ≤ 10
В режиме boost	
клиническая стадия T3-T4 сумма Глисона 7-10 и/или ПСА > 10	клиническая стадия T1в-T3в сумма Глисона 6-10 любой уровень ПСА отсутствие отдаленных метастазов

**4. Противопоказания к проведению
высокодозной брахитерапии рака
предстательной железы**

Противопоказания к высокодозной брахитерапии рака предстательной железы делятся на урологические и общие.

Наиболее частыми урологическими противопоказаниями для проведения брахитерапии являются серьезные нарушения мочеиспускания:

- индекс IPSS выше 20;
- максимальная скорость мочеиспускания менее 10 мл/сек;

- объем остаточной мочи выше 50 мл;
- предшествующая трансуретральная резекция тканей простаты при сроках проведения процедуры менее чем за 9 месяцев до планируемой ВДБТ.

Необходимо отметить, что большой объем предстательной железы, имеющий значение при проведении низкодозной брахитерапии (НДБТ) (критический объем – 50-60 см³), практически не ограничивает возможность осуществления лечения в режиме ВДБТ.

Общие противопоказания:

- наличие отдаленных метастазов;
- злокачественные новообразования, воспалительные и инфекционные заболевания прямой кишки;
- злокачественные новообразования, воспалительные и инфекционные заболевания мочевого пузыря;
- отсутствие прямой кишки (предшествующие оперативные вмешательства);
- анестезиологические противопоказания.

5. Характеристика оборудования для высокодозной брахитерапии

Разделение брахитерапии на низкодозную и высокодозную основано на определении Международной Комиссии по радиационным частицам и измерениям в соответствии с величиной мощности поглощенной дозы:

- от 40 до 200 сГр/час – низкодозная брахитерапия,
- свыше 1200 сГр/час – высокодозная брахитерапия.

Для проведения ВДБТ наиболее часто применяется изотоп иридия – Ir¹⁹², реже – Co⁶⁰ (таблица 3).

Основные характеристики изотопов для высокодозной брахитерапии

Высокодозная брахитерапия			
Название изотопа	Период полураспада (день)	Средняя энергия	Поглощенная доза (Гр)
Ir^{192}	74	400 кэВ	110-250
Co^{60}	5,3 года	1,25 мэВ	100-250

Проведение ВДБТ, в отличие от других видов внутритканевой лучевой терапии, предъявляет высокие требования к соблюдению норм радиационной безопасности и, по сути, возможно только в условиях специализированных онкологических центров, имеющих в своем составе отделения для радиотерапии, оснащенные операционными (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид операционной для выполнения высокодозной брахитерапии (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова).

Процедура ВДБТ рака предстательной железы под внутривидеооперационным УЗИ-контролем может быть разделена на несколько основных этапов:

1. Проведение анестезиологического пособия, катетеризация мочевого пузыря и укладка пациента на столе.

2. Проведение трехмерной визуализации предстательной железы и создание лечебного плана.

3. Введение игл-интрастатов с их последующей регистрацией и корректировкой лечебного плана.

4. Реализация лечебного плана (облучение).

Доставка источника облучения к тканям предстательной железы осуществляется при помощи специальных полых игл-интрастатов.

Точная навигация игл достигается за счет использования брахитерапевтической решетки (template), имеющей две оси координат – вертикальную (цифры) и горизонтальную (буквы) (рис. 2).

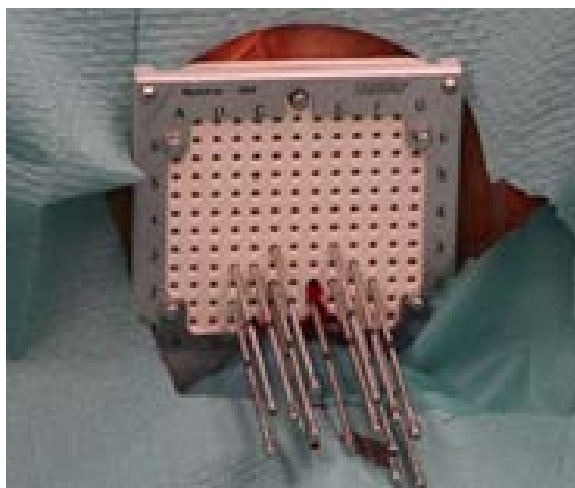


Рис. 2. Навигационная решетка с введенными иглами-интрастатами.

Создание индивидуального плана облучения, как правило, основывается на использовании ультразвукового изображения

в режиме реального времени. В качестве других методов визуализации может быть использована компьютерная томография (КТ). Однако, качество изображения, получаемого при использовании современных УЗИ-аппаратов экспертного класса, входящих в состав стандартного брахитерапевтического комплекса, сопоставимо с КТ. Кроме того, применение ультразвука технически значительно упрощает процедуру ВДБТ и полностью исключает дополнительную лучевую нагрузку на пациента и персонал.

В клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова при проведении ВДБТ используется трехмерный (3D) УЗИ-аппарат (VK-medical), снабженный эндоректальным датчиком с возможностью поперечного и продольного автоматического сканирования с частотой 6,3 и 7,4 мГц, соответственно. Датчик закрепляется на специализированной подставке-степпере, которая позволяет жестко фиксировать его и в любой момент времени определять координаты и направление пучка сканирования, и топографию получаемых ультразвуковых срезов по отношению к, так называемой, нулевой точке, задающей систему координат. Система кронштейнов степпера дает возможность перемещать зафиксированный датчик в трех плоскостях и смещать под разными углами относительно продольной оси (рис. 3).



Рис. 3. Трансректальный ультразвуковой датчик, закрепленный на специальной подставке «степпере».

Важным компонентом брахитерапевтического комплекса является 30-канальный аппарат «microSelectron HDR» (рис. 4).



Рис. 4. Аппарат «microSelectron HDR».

Он предназначен для хранения и подачи источников Ir^{192} в установленные в предстательной железе полые иглы-интрастаты, соединенные с аппаратом «microSelectron HDR» с помощью гибких транспортировочных шлангов (рис. 5).

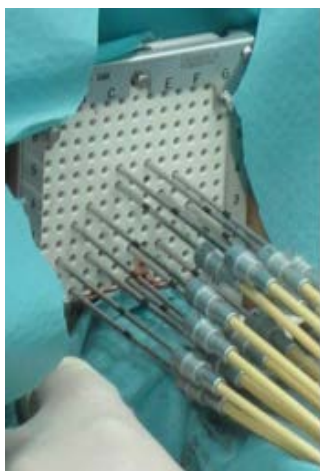


Рис. 5. Иглы-интрастаты соединены гибкими транспортировочными шлангами с аппаратом, содержащим источник Ir^{192} .

Такой подход носит название «afterloading», то есть облучение с помощью автоматической загрузки источника излучения в полые иглы-интрастаты.

Впервые он был предложен в 1963 году N. K. Henschke и соавт. и, по сути, создал основу для принципиально нового подхода к проведению внутритканевой лучевой терапии.

К наиболее значимым преимуществам метода afterloading относятся:

- снижение дозы облучения персонала в десятки раз,
- возможность формирования индивидуальных дозовых распределений практически любой пространственной формы и протяженности, что обеспечивает конформность и воспроизводимость лечения.

При использовании аппарата «microSelectron HDR» процесс облучения осуществляется при пошаговом (длина шага 2,5 мм) последовательном перемещении источника Ir^{192} по введенным иглам-интрастатам.

Траектория движения источников и время их остановки программируются при расчете окончательного дозиметрического плана, что, как уже отмечалось выше, обеспечивает высокую точность подведения дозы при облучении железы любой геометрической формы.

6. Методика высокодозной брахитерапии рака предстательной железы

Существуют различные подходы к клиническому использованию ВДБТ.

Как уже отмечалось выше, высокодозная брахитерапия может выполняться как самостоятельный метод лечения больных раком предстательной железы из группы низкого и промежуточного риска, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией при лечении пациентов локализованным РПЖ из группы высокого риска.

После каждой имплантации (процедуры) может осуществляться одна или несколько фракций облучения.

В клинике НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова ВДБТ выполняется по схеме – 1 фракция за одну имплантацию с интервалом между фракциями 2-4 недели.

В зависимости от величины риска рецидива заболевания, определенного в соответствии с классификацией NCCN, брахитерапия используется в различных режимах. Некоторые из них представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Лечебные режимы у больных
раком предстательной железы
различных групп риска**

Группа риска	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Режим	ВДБТ	ВДБТ	ВДБТ+ДЛТ
Число фракций ВДБТ	2	3	2
РОД (ВДБТ) + СОД (ДЛТ)	13 Гр	11,5 Гр	2 × 10 Гр + 45-50 Гр

Подготовка пациентов к выполнению ВДБТ предусматривает выполнение следующих мероприятий:

- разъяснительная беседа и получение информированного письменного согласия;
- отказ от приема препаратов, оказывающих влияние на свертывающую систему, не менее чем за неделю до предполагаемой процедуры;
- стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, посев мочи на флору, электрокардиографию. По показаниям выполняются дополнительные методы диагностики;

- предоперационный осмотр анестезиолога и получение информированного письменного согласия на проведение спинальной (эпидуральной) анестезии;
- очистительные клизмы (накануне вечером и утром в день операции) для оптимальной визуализации при трансректальном УЗИ;
- бритье операционного поля (мошонка, промежность, перианальная область) утром в день проведения операции;
- голод в течение 12 часов до предполагаемой операции.

Брахитерапия, как правило, выполняется под спинальной анестезией по стандартной методике.

При наличии противопоказаний возможно осуществление процедуры под общим наркозом.

После выполнения анестезии пациент укладывается на операционный стол в литотомическую позицию. Выполняется сгибание и максимальное разведение нижних конечностей.

Этому этапу необходимо уделять особое внимание, так как при неправильной укладке пациента введение игл-интрататов в периферические отделы простаты может быть затруднено из-за препятствия, создаваемого ветвями лобковых костей.

На следующем этапе осуществляется катетеризация мочевого пузыря.

В мочеиспускательный канал вводится уретральный двухходовый катетер Foley Ch 16.

Заполнение баллончика катетера осуществляется при помощи вспененного раствора «Categel», что позволяет более четко визуализировать базальные отделы железы и топографию простатического отдела уретры.

В прямую кишку вводится трансректальный ультразвуковой датчик.

Область операции (промежность, мошонку и заднюю поверхность бёдер) обрабатывают раствором антисептика (бетадина) и обкладывают стерильным материалом операционного поля.

Решетка-шаблон (template) устанавливается и фиксируется на степпере.

При этом необходимо достигнуть тесного прилегания решетки к промежности, что обеспечивает точность и воспроизводимость получаемой топографо-анатомической информации.

Введение игл в предстательную железу может сопровождаться значительным смещением органа, а, следовательно, и существенным изменением его первоначальной топографии.

С целью снижения смещения предстательной железы в ходе имплантации перед ее началом устанавливаются фиксирующие иглы-якоря (рис. 6).

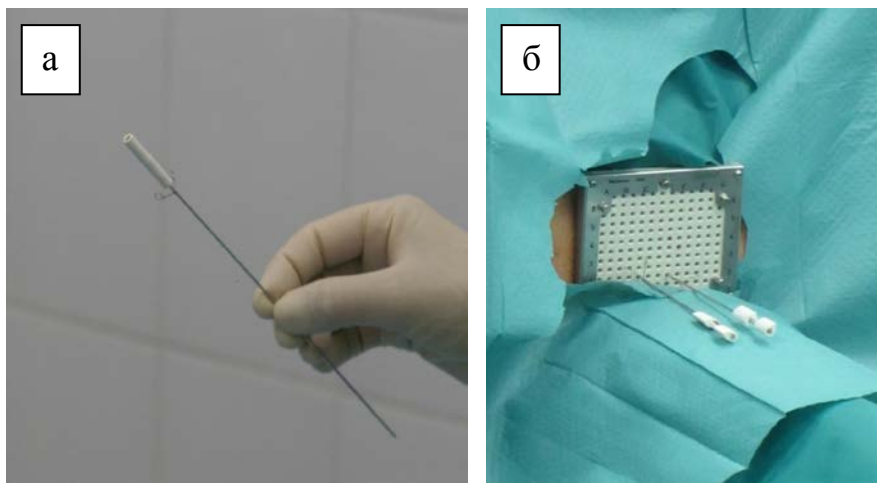


Рис. 6. Фиксирующая игла-якорь (а); две иглы-якоря введены в ткань предстательной железы через брахитерапевтическую решетку (б).

Одним из основных этапов ВДБТ является УЗИ-сканирование предстательной железы.

Изображение, полученное при трансректальном сканировании, передается в трехмерную планирующую систему Oncentra Prostate (рис. 7).

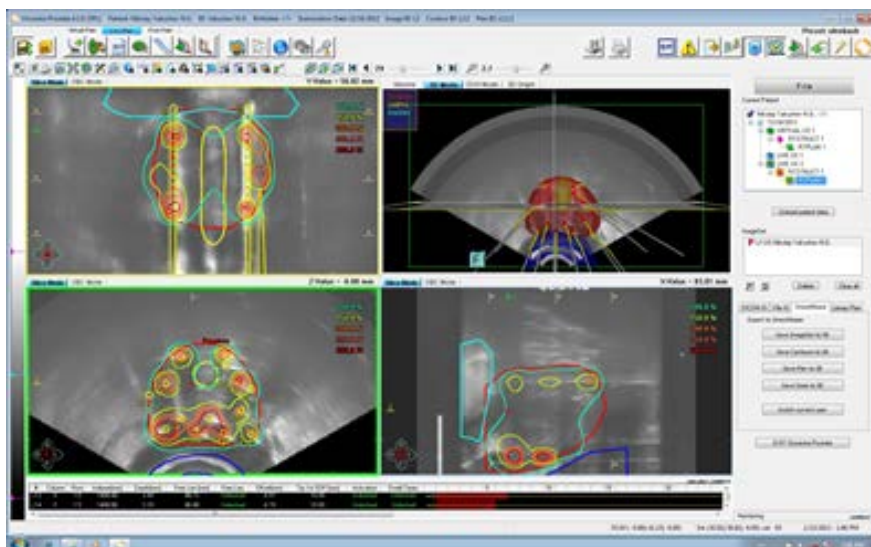


Рис. 7. Интерфейс планирующей системы «Oncentra Prostate».

Принципиальная особенность указанной планирующей системы заключается в том, что после получения информации с 3D УЗИ-аппарата и вращающего механизма, установленного на степере, с помощью программного обеспечения системы планирования выполняется восстановление трехмерных УЗИ-изображений предстательной железы и окружающих ее нормальных тканей.

После этого выполняется оконтуривание предстательной железы и прилежащих к ней анатомических структур – органов риска.

На следующем этапе по предлагаемым системой алгоритмам выполняется расчет дозиметрического плана. Важным достоинством системы планирования ВДБТ рака предстательной железы (в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова представленной системой «Oncentra Prostate») является возможность корректировки основных параметров, используемых при расчете дозиметрического плана (топографии игл-интрастатов, контуров

предстательной железы и окружающих ее органов риска), в режиме реального времени.

Это позволяет провести повторное планирование непосредственно перед сеансом облучения с учетом изменившихся после введения игл-интрастатов анатомо-топографических показателей.

При создании дозиметрического плана возможно использование нескольких алгоритмов для определения оптимального расположения игл. В нашей практике во всех случаях применяется алгоритм, так называемого, обратного планирования («inverse planning»).

Учет и представление основных дозиметрических показателей осуществляется в соответствии с рекомендациями ICRU 1997 года.

Регистрируются следующие показатели:

- реальная поглощенная доза (Гр);
- биологическая эквивалентная доза (Гр), рассчитанная согласно линейно-квадратической модели (показатель α/β для опухоли – 1,5).

Определяются следующие дозиметрические показатели для предстательной железы:

D 90 (%) – доза, которую получает 90 % объема мишени – предстательной железы,

V100 (%) – объем предстательной железы, получающий не менее 100 % запланированной дозы,

а также следующие дозиметрические показатели для органов риска:

D10 уретры (%) – максимальная доза, которую получает 10 % от объема уретры,

V crit прямой кишки (%) – относительный объем прямой кишки, который получает максимально допустимую дозу,

D2_{см³}(сГр) – максимальная доза, которую получают 2 см³ прямой кишки.

При необходимости могут учитываться и другие показатели, характеризующие равномерность распределения дозы и

лучевую нагрузку на орган-мишень и прилегающие критические органы.

Обязательными условиями удовлетворительного лечебного плана является сохранение установленных ограничений радиационной нагрузки на критические органы (OAR), то есть на органы, повреждение которых в ходе ВДБТ определяет частоту и структуру осложнений.

При проведении ВДБТ у больных РПЖ наиболее важными критическими органами являются: простатический отдел уретры, прямая кишка, мочевого пузыря.

У больных с сохраненной потенцией в качестве дополнительных OAR могут выделяться сосудисто-нервные пучки и луковица полового члена.

При планировании сеанса ВДБТ с помощью алгоритма обратного планирования для решения задачи оптимизации плана мы рекомендуем использовать следующие переменные:

- минимальная доза на планируемый объем облучения (предстательная железа и проксимальная треть семенных пузырьков) – 100 % предписанной дозы, вес 30-70;
- максимальная разрешенная доза на 10 % от объема уретры (D10) – от 100-115 % предписанной дозы, вес 10-30;
- максимальная разрешенная доза, поглощенная в 2 см³ прямой кишки (D2cc) – менее 80 % предписанной дозы, вес 10-30.

Дозиметрический план считается удовлетворительным в том случае, если объем предстательной железы, получающий 100 % предписанной дозы (V100), выше 90 %, а доза, подводящая к 90 % объема предстательной железы (D90), превышает 100 % предписанной дозы.

После создания дозиметрического плана под УЗИ-контролем в режиме реального времени (продольное сканирование) с помощью решетки-шаблона выполняется введение полых игл-интрастатов (от 13 до 20, в среднем, 16).

После введения игл-интрастатов на трехмерных (3D) УЗИ изображениях, реконструированных в планирующей системе, в

режиме реального времени устанавливаются координаты введенных игл по отношению к плоскости решетки.

На следующем этапе выполняется повторное трехмерное сканирование, которое позволяет внести коррективы в изменившиеся контуры предстательной железы, уретры, прямой кишки и мочевого пузыря.

Таким образом, расчет основных дозиметрических показателей проводится дважды: до введения игл-интрастатов и непосредственно после их введения (до начала облучения).

После расчета окончательного лечебного плана и проверки его дозиметрических параметров проводится сеанс высокодозной внутритканевой брахитерапии.

По завершении облучения выполняется удаление интрастатов. Производится контроль наличия примеси крови в оттекающей по катетеру моче.

В случае интенсивной гематурии (присутствие сгустков) производится промывание полости мочевого пузыря стерильным изотоническим раствором.

При необходимости двухходовый катетер Foley может быть заменен на трехходовой с целью более эффективного промывания пузыря и предотвращения его тампонады сгустками крови.

Для остановки кровотечения из шейки мочевого пузыря может быть также использован следующий прием: баллон катетера заполняется жидкостью до максимально допустимого объема (30-40 мл). После этого осуществляется тракция катетера для создания умеренного натяжения в течение 10-15 минут.

В подавляющем большинстве случаев этого достаточно для эффективной остановки кровотечения.

С целью профилактики поздних кровотечений могут назначаться парентеральные гемостатики.

Раны кожных покровов промежности покрываются давящей антисептической повязкой.

Удаление уретрального катетера производится на следующие сутки.

7. Преимущества высокодозной брахитерапии

Оценивая преимущества и недостатки ВДБТ по сравнению с другими методами радикального лечения РПЖ, в первую очередь необходимо сопоставить возможности высокодозной и низкодозной брахитерапии.

В качестве принципиальных преимуществ низкодозной брахитерапии можно выделить следующие:

- однократное введение в предстательную железу изотопов с относительно невысокой энергией излучения и периодом полураспада от 9 до 60 дней;

- отсутствие необходимости в дополнительной защите и специальном оборудовании, что позволяет использовать данный метод лечения в большинстве крупных урологических и онкологических отделений;

- наличие достаточно большого опыта проведения низкодозной БТ, многочисленных клинических исследований, подтверждающих высокую эффективность низкодозной БТ у больных РПЖ из группы низкого риска.

Вместе с тем, существует ряд факторов, негативно влияющих на точность подведения запланированной дозы облучения при проведении низкодозной БТ.

Один из них – возможность миграции введенных радиоактивных зерен, что ведет к различиям в запланированном и реальном расположении источников излучения, которые могут достигать 8-13 мм в 5-18 % случаев.

Важной причиной существенной вариабельности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при НДБТ является изменение объема предстательной железы в различные сроки после введения радиоактивных зерен, что объясняется выраженным отеком, развивающимся в ранние сроки после имплантации источников излучения.

Наконец, существенным фактором, затрудняющим расчет суммарной дозы, поглощенной окружающими органами, в первую очередь, прямой кишкой и мочевым пузырем, является постоянные изменения взаимной топографии простаты, прямой

кишки и мочевого пузыря в течение длительного времени облучения после введения радиоактивных зерен.

Вероятность миграции радиоактивных зерен при НДБТ объясняет тот факт, что данный вид БТ не показан больным с клинической стадией Т3а и Т3б, то есть с инвазией капсулы предстательной железы и при распространении опухоли на семенные пузырьки.

Напротив, в случае выполнения ВДБТ имеются благоприятные условия для установки игл-интрастатов за пределами капсулы предстательной железы, что позволяет проводить облучение семенных пузырьков и парапростатической области.

В связи с тем, что ВДБТ осуществляется в течение 10-30 минут, во время нахождения пациента на операционном столе взаимное расположение предстательной железы и окружающих нормальных тканей, в первую очередь уретры, прямой кишки и мочевого пузыря в процессе облучения остается стабильным и полностью предсказуемым.

Это позволяет значительно точнее оценивать и планировать распределение лучевой нагрузки на мишень (предстательную железу, семенные пузырьки, окружающую парапростатическую клетчатку) и окружающие нормальные ткани.

К примеру, при выполнении предимплантационного 3D УЗИ с помощью изменения положения трансректального датчика можно эффективно управлять расстоянием между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки.

Это позволяет достигнуть максимального удаления прямой кишки от облучаемого объема, снизить радиационную нагрузку на переднюю стенку прямой кишки и, вследствие этого, значительно сократить риск нежелательных побочных явлений, сведя его до минимума.

Осуществить подобную защиту прямой кишки расстоянием при проведении низкодозной БТ не представляется возможным.

Принципиальные отличия ВДБТ от низкодозной БТ становятся очевидны уже на этапе планирования.

В первую очередь это связано с тем, что при НДБТ облучение осуществляется в течение фиксированного длительного промежутка времени, определяющегося периодом полураспада источников излучения (Pd^{103} или I^{125}), вводимых в ткань предстательной железы.

В этом случае оптимизация дозного распределения возможна только с помощью изменения геометрии вводимых радиоактивных источников.

При проведении ВДБТ облучение происходит с помощью передвижения источника излучения по интрастатам. При этом время остановки источника в различных участках иглы-интрастата, а, следовательно, и время облучения прилежащих отделов предстательной железы могут варьировать в широких пределах.

Таким образом, создаются идеальные условия для формирования дозного распределения практически любой конфигурации, что дает возможность рассматривать ВДБТ как «внутриканальную модифицированную по интенсивности лучевую терапию».

Именно эта особенность ВДБТ создает идеальные условия для управляемого неравномерного облучения предстательной железы с точным подведением дополнительных доз облучения («boost») на участки с высоким риском рецидивирования РПЖ – визуализируемую опухоль, периферическую зону, и при этом снижать лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани, в первую очередь, простатическую часть уретры.

Решение подобных задач с помощью низкодозной БТ представляется затруднительным.

В случае выполнения НДБТ введение источников облучения может рассматриваться как завершение лечебной процедуры.

Необходимо отметить, что манипуляции, связанные с постоянным или временным введением источника в железу, приводят к значимому изменению ее топографии.

Даже несмотря на использование фиксирующих игл-якорей, в 40-60 % случаев регистрируется ощутимое изменение

размеров и положения предстательной железы, требующее коррекции со стороны врача-радиолога.

Указанные недостатки практически полностью нивелируются при выполнении ВДБТ.

Для этого, после введения в предстательную железу игл-интрастатов выполняется повторное трехмерное УЗИ предстательной железы с введенными в нее иглами.

После редактирования контуров предстательной железы, зон интереса, топографии введенных игл выполняется корректировка, а правильное сказать, повторный интраоперационный расчет лечебного плана.

Привлекательной особенностью ВДБТ является и то, что непосредственный сеанс облучения длится в течение нескольких десятков минут, после чего источник облучения возвращается в терапевтический аппарат, иглы-интрастаты извлекаются из предстательной железы, и больной уже не является носителем источников излучения.

Наиболее принципиальное и выгодное отличие высокодозной брахитерапии перед облучением источниками с низкой мощностью излучения заключается в радиобиологических особенностях РПЖ.

Клетки РПЖ относятся к новообразованиям с низким коэффициентом α/β , варьирующим по данным разных авторов от 1,2 до 5.

Принципиальной особенностью злокачественных новообразований с низким коэффициентом α/β является невысокая скорость репопуляции.

При облучении новообразований с подобными радиобиологическими характеристиками наиболее выгодное соотношение между тумороцидным эффектом лучевой терапии и повреждающим воздействием на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является именно ВДБТ.

Объективное сравнение ВДБТ и НДБТ указывает и на некоторые привлекательные особенности последней.

Ее наиболее очевидное преимущество заключается в том, что при НДБТ достаточно однократного введения радиоактивных зерен, в то время как выполнение ВДБТ в большинстве случаев требует проведения 2-3 лечебных процедур.

Кроме того, для осуществления ВДБТ необходимо наличие достаточно сложного оборудования, обеспечивающего подачу источников облучения в иглы-интрастаты, что требует наличия специальных помещений и ограничивает возможности выполнения ВДБТ за стенами крупных радиологических и онкологических учреждений.

8. Результаты высокодозной брахитерапии рака предстательной железы

Высокодозная брахитерапия как метод радикального лечения больных РПЖ имеет высокий уровень эффективности, сопоставимый с простатэктомией.

Говоря о клинических результатах ВДБТ, необходимо помнить, что данная методика в качестве самостоятельной имеет относительно небольшой срок применения, так как на протяжении практически 30 лет с момента внедрения в клиническую практику использовалась в качестве дополнения к дистанционной лучевой терапии.

В настоящее время имеется порядка 10 достаточно крупных исследований, посвященных оценке результатов лечения больных с помощью ВДБТ в режиме монотерапии.

Средний срок наблюдения за пациентами составляет от 2,7 до 8 лет. Наиболее длительные наблюдения (около 8 лет) провели калифорнийские исследователи D. J. Demanes и соавт.

При этом показатель выживаемости без признаков биохимического рецидива РПЖ у пациентов из группы низкого и промежуточного риска составил 97 %.

Сводные данные результатов ВДБТ отражены в табл. 5.

Таблица 5

**Результаты высокодозной брахитерапии
рака предстательной железы в режиме монотерапии**

Автор	Доза за 1 фракцию, Гр	Количество фракций / им-плантаций	Доза, Гр	Длительность наблюдения, лет	Число пациентов	Биохимический контроль, %
Yoshioka Y. et al.	6	9/1	54	5,4	112	85 (низкий риск) 93 (промежуточный) 79 (высокий)
Demanis D. J. et al.	7	6/2	42	8	298	97 (низкий и промежуточный риск)
Martinez A. et al.	9,5	6/2	38	4,8	248	88 (низкий и промежуточный риск)
Ghadjar P. et al.	9,5	4/1	38	3	36	100 (низкий и промежуточный риск)
Hoskin P. et al.	8,5	4/1	34	4,5	30	99 (промежуточный риск) 91 (высокий риск)
Zamboglou N. et al.	9,5	4/1	38	4,4	141	95 (низкий риск) 93 (промежуточный) 93 (высокий)
Rogers C. L. et al.	6,5	6/2	39	2,7	284	94 (промежуточный риск)

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите правильные ответы:

1. Кто впервые предложил термин «брахитерапия»
 - а) D. Pasteau и P. Degrais
 - б) G. Forsstell
 - в) B. Barringer
 - г) G. Failla
 - д) D. Lawrence

2. Изотоп, наиболее часто использующийся для проведения высокодозной брахитерапии РПЖ
 - а) I^{125}
 - б) Cs^{131}
 - в) Pd^{103}
 - г) Ir^{192}
 - д) Co^{60}

3. Стандартное урологическое обследование перед высокодозной брахитерапией по поводу РПЖ включает в себя
 - а) определение уровня ПСА
 - б) пальцевое ректальное исследование
 - в) трансректальное ультразвуковое исследование
 - г) урофлоуметрия
 - д) комплексное уродинамическое исследование

4. Высокодозная брахитерапия после предшествующей трансуретральной резекции простаты может применяться через
 - а) 1 месяц
 - б) 3 месяца

- в) 6 месяцев
- г) 12 месяцев
- д) не имеет значения

5. Наиболее частыми противопоказаниями к высокодозной брахитерапии при раке простаты являются

- а) большой объем предстательной железы
- б) наличие клинически значимой инфравезикальной обструкции
- в) выход опухолевого процесса за пределы капсулы железы (Т3а)
- г) инвазия семенных пузырьков (Т3в)
- д) трансуретральная резекция простаты в анамнезе сроком менее 6 месяцев

6. Критерии значимой обструкции нижних мочевыводящих путей, являющейся противопоказанием к ВДБТ

- а) максимальная скорость мочеиспускания менее 15 мл/с
- б) максимальная скорость мочеиспускания менее 10 мл/с
- в) максимальная скорость мочеиспускания менее 5 мл/с
- г) объем остаточной мочи более 50 мл
- д) объем остаточной мочи более 100 мл

7. Какие показатели используются по классификации NCCN при делении больных раком предстательной железы на группы риска

- а) исходный уровень ПСА
- б) клиническая стадия заболевания
- в) максимальная протяженность опухоли в биоптате
- г) сумма Глисона
- д) наличие перинеуральной инвазии

8. Оптимальным лечебным режимом у больных раком

предстательной железы низкого риска рецидива по NCCN является

- а) ВДБТ в монорежиме – 1 фракция 19 Гр
 - б) ВДБТ в монорежиме – 2 фракции по 13 Гр
 - в) ВДБТ в монорежиме – 3 фракции по 11,5 Гр
 - г) сочетанная лучевая терапия – ДЛТ + 2 фракции по 10 Гр
 - д) комбинированная терапия – ДЛТ + 2 фракции по 10 Гр
- + гормональная терапия

9. Оптимальным лечебным режимом у больных раком предстательной железы промежуточного риска рецидива по NCCN является

- а) ВДБТ в монорежиме – 1 фракция 19 Гр
 - б) ВДБТ в монорежиме – 2 фракции по 13 Гр
 - в) ВДБТ в монорежиме – 3 фракции по 11,5 Гр
 - г) сочетанная лучевая терапия – ДЛТ + 2 фракции по 10 Гр
 - д) комбинированная терапия – ДЛТ + 2 фракции по 10 Гр
- + гормональная терапия

10. Оптимальным лечебным режимом у больных раком предстательной железы высокого риска рецидива по NCCN является

- а) ВДБТ в монорежиме – 1 фракция 19 Гр
- б) ВДБТ в монорежиме – 2 фракции по 13 Гр
- в) ВДБТ в монорежиме – 3 фракции по 11,5 Гр
- г) сочетанная лучевая терапия – ДЛТ + 2 фракции по 10 Гр
- д) комбинированная терапия – ДЛТ + 1 фракция 15 Гр

11. Что обозначает термин «afterloading»

- а) контактное облучение
- б) конформное облучение
- в) дистанционное облучение

- г) облучение после введения
- д) не относится к радиотерапии

12. Какие преимущества дает afterloading

- а) позволяет создать максимально высокую дозу в железе
- б) позволяет снизить лучевую нагрузку на персонал
- в) обеспечивает максимальную конформность лечения
- г) обеспечивает высокую воспроизводимость лечения
- д) значительно снижает время облучения

13. Что характерно для высокодозной брахитерапии

- а) величиной мощности поглощенной дозы от 40 до 200 сГр/час
- б) величиной мощности поглощенной дозы свыше 1200 сГр/час
- в) источник облучения доставляется в железу на определенное время
- г) источник облучения остается в железе навсегда
- д) источник облучения доставляется в железу в виде капсул (зерен)

14. Основным недостатком высокодозной брахитерапии рака предстательной железы является

- а) возможная миграция источника излучения
- б) относительно высокая частота ранних осложнений
- в) относительно высокая частота поздних осложнений
- г) необходимость выполнения 2-3 сеансов облучения
- д) сложность создания индивидуального дозиметрического плана

15. Расположите критические органы при проведении высокодозной брахитерапии рака предстательной железы в порядке приоритетности

- а) мочевого пузыря, прямая кишка, уретра
- б) прямая кишка, мочевого пузыря, уретра
- в) уретра, мочевого пузыря, прямая кишка,
- г) уретра, прямая кишка, мочевого пузыря
- д) мочевого пузыря, уретра, прямая кишка

16. Какие критические органы при проведении высокодозной брахитерапии РПЖ являются наиболее значимыми

- а) мочевого пузыря
- б) луковица полового члена
- в) простатический отдел уретры
- г) сосудисто-нервные пучки
- д) прямая кишка

17. Основными дозиметрическими показателями, характеризующими клинический объем облучения (простата и проксимальные отделы семенных пузырьков) являются

- а) D_{90}
- б) D_{10ur}
- в) D_{2ccm}
- г) $V_{ur\ crit}$
- д) V_{100}

18. Основными преимуществами низкодозной брахитерапии являются

- а) процедура выполняется однократно
- б) привлекательна с точки зрения радиобиологических особенностей опухоли
- в) накоплен большой опыт выполнения

- г) не требует специальной защиты персонала
- д) выполняется под КТ-контролем

19. Факторы, негативно влияющие на точность подведения запланированной дозы облучения при низкодозной брахитерапии

- а) миграция радиоактивных «зерен»
- б) изменение размеров и формы простаты вследствие отека
- в) низкая мощность источника облучения
- г) постоянно меняющаяся топография прямой кишки и мочевого пузыря
- д) плохая визуализация капсулы простаты в апикальных отделах

20. Оптимальным методом лучевой терапии при местнораспространенном РПЖ является

- а) низкодозная брахитерапия
- б) высокодозная брахитерапия
- в) дистанционная лучевая терапия
- г) низкодозная брахитерапия+дистанционная лучевая терапия
- д) высокодозная брахитерапия+дистанционная лучевая терапия

Эталоны ответов:

- | | |
|-----------------|---------------|
| 1 – б; | 11 – г; |
| 2 – г; | 12 – б; в; г. |
| 3 – а, б, в, г; | 13 – б, в; |
| 4 – в; | 14 – г; |
| 5 – а, б, в, г; | 15 – г; |
| 6 – б, д; | 16 – а, в, д; |
| 7 – а, б, г; | 17 – а, д; |
| 8 – б; | 18 – а, в, г; |
| 9 – в; | 19 – а, б, г; |
| 10 – г; | 20 – д. |

Список рекомендуемой литературы

1. Иванов С. А. Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 281 с.
2. Канаев С. В., Новиков С. Н. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – Том 59, № 5. – С. 645-650.
3. Канаев С. В., Новиков С. Н., Новиков Р. В., Носов А. К., Петров С. Б., Рева С. А. Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик // Онкоурология. – 2015. – № 2. – С. 66-73.
4. Новиков С. Н., Канаев С. В., Новиков Р. В., Ильин Н. Д., Готовчикова М. Ю. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ^{192}Ir (особенности дозиметрического планирования) // Вопросы онкологии. – 2015. – № 1. – С. 130-136.
5. Перов Р. А. Диагностика и лечение урологических осложнений брахитерапии локализованного рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 187 с.
6. Семин А. В. Сочетанная лучевая терапия в лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 115 с.
7. Hoskin P. J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update // Radiother. Oncol. – 2013. – Vol. 107. – P. 325-32.
8. Kovacs G., Hoskin P. Interstitial Prostate Brachytherapy // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2013. – 260 p.
9. Yamada Y., Rogers L., Demanes D. J. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy // Brachytherapy. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 20-32.