

Brachytherapy in the treatment of adenocarcinoma of the prostate



Georgieva R., Popov E., Dmitrenko D., Bojkov B., Slavov Ch.

Department of Urology and Andrology, UMHAT „Tzaritza Yoanna – ISUL“, Sofia, Bulgaria

Brachytherapy and in particular low-dose brachytherapy (LDR) is a therapeutic approach for the treatment of localized prostate cancer. Despite its excellent oncological and functional results, supported by many years of research, it is not widely used in Bulgaria. Its high precision, low gastrointestinal and genitourinary toxicity and the possibility of performing it in the form of "one-day surgery" define it as a reasonable and cost-effective treatment strategy for patients with prostate carcinoma. Numerous studies support its use in all risk groups of localized cancer. LDR can be used as monotherapy in low-risk patients and in combination with external beam radiation therapy and/or androgen deprivation therapy. Therefore, its use should be discussed with all clinically appropriate patients.

keywords:

Prostate cancer, Brachytherapy, Low-dose brachytherapy, Radiation therapy

БРАХИТЕРАПИЯТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА АДЕНОКАРЦИНОМА НА ПРОСТАТНАТА ЖЛЕЗА



Георгиева Р., Попов Е., Дмитренко Д., Божков Б., Славо Ч.

Клиника по урология и андрология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, гр. София

Брахитерапията, и в частност нискодозовата брахитерапия (НДБт), е терапевтичен подход за лечение на локализиран простатен карцином. Въпреки отличните си онкологични и функционални резултати, подкрепени от многогодишни проучвания, тя не намира широко приложение в България. Високата ѝ прецизност, ниската гастроинтестинална и генитоуринарна токсичност и възможността за извършването ѝ под формата на „еднодневна хирургия“ я определят като разумна и икономически ефективна стратегия за лечение при пациенти с простатен карцином.

Множество проучвания подкрепят нейното използване при всички рискови групи локализиран карцином. НДБт може да се прилага като монотерапия при нискорискови пациенти и в комбинация с перкутанна лъчетерапия и/или андроген депривационна терапия. По тази причина нейното използване трябва да бъде обсъдено при всички клинично подходящи пациенти.

ключови думи:

простатен карцином, брахитерапия, нискодозова брахитерапия, лъчетерапия

Въведение

Карциномът на простатната жлеза (ПК) заема 7.1% от всички онкологични заболявания при мъжете – през

2018 г. в света са новодиагностицирани 1 266 106 нови случая^[1]. Въпреки широкото си разпространение съвременните методи за ранна диагностика и лечение предоставят

висока 5-годишната преживяемост (в САЩ – 96%, Европа – 86%). Добри терапевтични резултати се наблюдават при липса на екстрапростатно разпространение на про-

цеса, дори и при високорискови пациенти – PSA >20 ng/ml, Gleason score 8-10 и гр. Съществуват множество подходи при пациенти с неметастатичен простатен карцином: активно наблюдение, радикална простатектомия (отворена, лапароскопска, робот-асистирана) и лъчетерапия (ЛТ). Последната може да бъде под формата на перкутанна лъчетерапия (ПЛТ), нискодозова (с ниска мощност на дозата – НДБт) или високодозова (с висока мощност на дозата – ВДБт) брахитерапия.

Изборът на терапевтичен подход е строго индивидуален и се определя от множество фактори – стойности на PSA, Gleason score, находка при ДРИ (дигитално-ректално изследване), стадиране чрез ЯМР и костна сцинтиграфия, общо състояние на пациента, очаквана продължителност на живот, съпътстващи заболявания и гр. Освен постигане на оптимален онкологичен резултат се цели и максимално запазване качеството на живот – континентност и потентност.

Брахитерапия (от гръцки “brachius” или “brachy” – къс) е похват в лъчетерапията, при който радиоактивният източник се поставя във или непосредствено до прицелната тъкан. Намира широко приложение при лечение на рак на маточната шийка, матката, гърдата, очите и кожата.

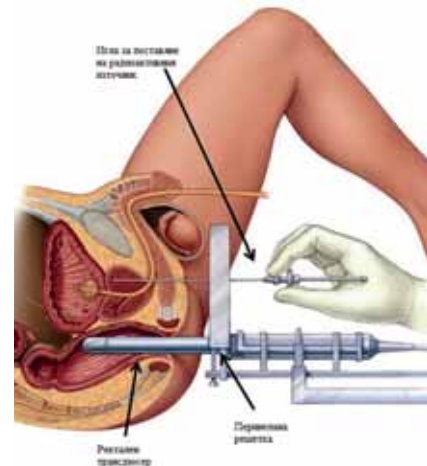
Първото документирано използване на брахитерапия при ПК е през 1914 г., когато *Pasteau* и *Degrais* съобщават за поставяне на източник на радий през уретрален катетър. Впоследствие *Barringer* описва интерстициално поставяне на радиоактивни игли в простатната тъкан, пробив, който дава начало на съвременната техника. През 70^{те} години е въведено ретропубичното

имплантиране на радиоактивни източници чрез лапаротомия, което носи със себе си всички рискове и усложнения на оперативна намеса от този калибър. Освен това дозирането на радиация често е неоптимално поради поставянето на импланта “на сляпо” в жлезата. Развитието и усъвършенстването на трансректалния ултразвук (ТРУЗ), позволява трансперинеалното им поставяне под ехографски контрол.

Подбор на пациенти, подходящи за лечение с брахитерапия

Правилният подбор на пациенти е

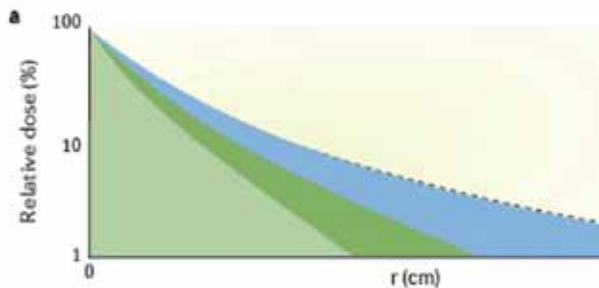
ключов за постигане на оптимални терапевтични резултати. Клиничната преценка е строго индивидуална, като се взимат предвид множество онкологични и неонкологични фактори.



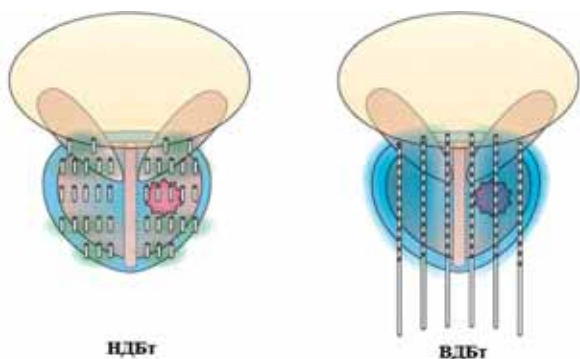
фигура 1:
Схематично представяне на НДБт процедура

таблица 1			
РИСКОВИ ГРУПИ СПОРЕД ЕАУ			
Нисък риск	Среден риск	Висок риск	Свръх висок риск
T1-2a и PSA <10 ng/mL и GS <7	T2b или PSA 10-20 ng/ mL или GS 7	T2c или PSA >20 ng/mL или GS >7	N+
Локализиран			Локално авансирал
Всеки PSA			
Всеки GS			

таблица 2	
КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА БТ	
Абсолютни контраиндикации	Относителни контраиндикации
<ul style="list-style-type: none"> Очаквана продължителност на живот под 5 години. Неприемливи оперативни рискове, включително необходимостта от непрекъсната антикоагулация. Далечни метастази. Липса на ректум. 	<ul style="list-style-type: none"> Предишна лъчетерапия на малък таз. Изразен среден дял. Жлеза >50-60 cm³. Изразени микционнно-гизурични оплаквания (IPSS) >20. Предходен ТУРП.



фигура 2:
Дълбочина на проникване на дозата при НДБт и ВДБт



фигура 3:
Схема на радиоктивните източници при НДБт и ВДБт

Стадиране на пациенти с ПК се базира на няколко фактора – PSA, ДРИ, Gleason score, находка от ЯМР и костна сцинтиграфия. Въз основа на това пациентите се разделят на рискови/прогностични групи^[2] спрямо вероятността за рецидив след дефинитивно лечение с монотерапия (Табл. 1).

Множеството включващи и изключващи критерии могат да бъдат систематизирани в четири основни групи:

- **Общи критерии:** локализирано заболяване; очаквана продължителност на живот над 5 години; липса на съпътстващо заболяване, непозволяващо извършване на оперативна намеса; предишна лъчетерапия в областта на малкия

таз и неконтролиран диабет са относителни противопоказания.

- **Тумор-специфични фактори:** при нискорискови пациенти (T1c–T2a, PSA <10 ng/mL и Gleason grade 7) БТ може да бъде приложена като монотерапия; високорисковите пациенти (T2b–T2c, PSA >20 ng/mL и/или Gleason grade 8-10) подлежат на комбинирана перкутанна ЛТ и брахитерапия; за пациентите с междинен риск не са установени ясни препоръки относно използването на брахитерапия (комбинация или монотерапия)^[3].
- Наличие на абсолютни или относителни контраиндикации (Табл. 2).

Странични ефекти

Клиничната приложимост на брахитерапията се дължи не само на онкологичния контрол, но и ограничената токсичност. При пациентите, при които съществуват множество възможни терапевтични подходи (вкл. радикална простатектомия) очакваните странични ефекти често са важни фактори, които трябва да се вземат предвид.

Ранните неблагоприятни ефекти непосредственото след поставяне на имплантите са редки. Рискът от инфекция е по-малък от 5%, тъй като иглите се въвеждат в простатата трансперинеално, а не трансректално. Преходните епизоди на ретенция, изискващи поставяне на катетър, се появяват като последица от оток на простатата при приблизително 2-10% от пациентите, подложени на БТ, и обикновено отзвучават скоро след процедурата. По-големият обем на простатната жлеза, съпътстващите уринарни симптоми и въвеждането на по-голям брой игли

по време на имплантирането, са рискови фактори за ретенция. Употребата на неоаглювантна АДТ или кортикостероиди непосредствено след манипулацията намалява риска от остра задръжка.

Острата и късна пикочно-полова токсичност са най-често съобщаваните неблагоприятни ефекти след брахитерапия. Симптомите на пациентите са с иритативен и/или обструктивен характер и достигат своя максимум между 1-4 месеца след процедурата в зависимост от полуживота на използвания изотоп при НДБт и са с относително по-кратка продължителност при ВДБт.

IPSS резултатът на 80-95% от пациентите се възстановява до изходния в рамките на 6 до 12 месеца от манипулацията. Използването на профилактични алфа-блокери преди и непосредствено след брахитерапия намалява тежестта и продължителността на постимплантните микционно-дизурични симптоми. Рискови фактори за повишена токсичност са по-голям обем на простатата, повишен изходен IPSS резултат и по-висока доза на използваното лъчение^[4].

Поради близостта на предната ректална стена до простатата може да се наблюдава гастроинтестинална токсичност. Мнозинството (>85%) от пациентите обаче не съобщават за значителна промяна в симптомите на самооценка на чревната функция след брахитерапия. Ректалната улцерация е рядко късно усложнение на перманентната простатна брахитерапия, срещаща се при по-малко от 1% от пациентите.

Редица публикации сравняват качеството на живот, преди и след дефинитивно лечение на рак на простатата с брахитерапия, ЛТ или РП.

Въпреки че между тези проучвания има хетерогенност по отношение на критериите за качество на живот, използвани за оценка, популациите пациенти и протоколите за лечение, техните констатации са изключително близки. Повечето потвърждават, че начинът на лечение не оказва значително влияние върху цялостното качество на живот, но влияе върху специфични области на симптомите. Обикновено при пациентите, лекувани с брахитерапия, се наблюдават по-ниски нива на инконтиненция и съхранена потентност в сравнение с радикалната простатектомия. Обратно, симптомите на уринарни смущения (ретенция/гразнене) и функцията на червата се повлияват по-значително от брахитерапията, отколкото при РП. Проведено е едно рандомизирано проучване, сравняващо НДБт брахитерапия с РП, допълнително подкрепящо тези твърдения^[5].

Видове брахитерапия

Съществуват два вида брахитерапия – с постоянни и с временни импланти. Постоянните импланти осигуряват ниска доза на облъчване за по-дълго време, т.нар. нискодозова брахитерапия (НДБт) Low Dose Rate (НДБт). Временните импланти позволяват едновременно прилагане на висока доза облъчване в простатата, т.нар. високкодозова брахитерапия (ВДБт) – High Dose Rate (HDR).

Брахитерапията на простатния карцином може да се приложи като монотерапия при пациенти с нисък риск за екстрапростатно разпространение или да бъде част от мултимодална терапия с перкутанна

лъчетерапия при пациенти с разпространение на карцинома в капсулата на простатата или около нея^[6].

• Нискодозова брахитерапия (НДБт) на простатния карцином

- Множество малки, относително слабоактивно радиоактивни източници се имплантират за постоянно в простатата чрез ТРУЗ (трансректален ултразвук) контролиран, трансперинеален интерстициален достъп^[7].
- Радиоактивните източници се разпределят пространствено, така че да оставят необходимата планирана доза лъчение в простатната жлеза и до максимум да ограничат дозата върху съседните органи (пикочен мехур, ректум и уретра).
- Дозата лъчение се остава, докато източниците се разграждат за относително дълъг период от време (2-10 месеца).

• Високкодозова брахитерапия (ВДБт) на простатния карцином

- Кухи игли/катетри се въвеждат в простатата чрез подобен ТРУЗ-контролиран перинеален достъп^[5,8].
- Следва провеждане на образна диагностика и гозиметрично планиране.
- Последва извършване на лечението чрез временно въвеждане на един, високорадиоактивен източник за определено време на определени позиции във всяка една игла, с цел получаване на относително висока доза облъчване на простатната тъкан в рамките на минути.

• Сравнение на ефективността и токсичността на ВДБт и НДБт

- До момента не са завършени проспективни рандомизирани проучвания, сравняващи ВДБт и НДБт като монотерапия или част от мултимодална терапия.
- Ретроспективни и проспективни проучвания на двата метода, използвани като монотерапия, дават отлични и сравними резултати за онкологична ефективност и ранна и късна токсичност при двата метода.
- Ретроспективни проучвания върху токсичността предполагат по-кратка продължителност на острата пикочополова токсичност при ВДБт в сравнение с НДБт при подобни нива на късна токсичност.
- Клиничните данни имат значително по-дълъг период на проследяване при НДБт в сравнение с ВДБт, която е хронологично много по-нова техника.
- Монотерапията с ВДБт демонстрира отлични резултати със средна продължителност на периода на проследяване около 6-7 години.

Заключение и изводи

- Брахитерапията на простатата, като монотерапия или в комбинация с перкутанна лъчетерапия чрез НДБт или ВДБт, могат да бъдат използвани като метод на първи избор при лечението на пациенти от всички рискови групи според National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

- НДБт включва една процедура за имплантация, като най-често се използва 125I или 103Pd; за разлика от нея ВДБт включва няколко процедури по имплантация (2-3) и се използва 192Ir.
- Потенциалните предимства на ВДБт спрямо НДБт са възможността един радиоактивен източник да се прилага и при лечение на други онкологични заболявания, по-малка зависимост от опита на оператора и относително по-кратки остри иритативни симптоми от ППС.
- Потенциалните предимства на ВДБт спрямо НДБт включват значително по-олекотената логистика, по-начална първоначална капитална инвестиция, липса на изискване за лъчезащитена зала, само една процедура по имплантацията и по-дългосрочни данни от клинични проучвания.
- Резултатите от ВДБт и НДБт са сравними с тези на другите терапевтични алтернативи при локализиран простатен карцином – перкутанна лъчетерапия и радикална простатектомия, като брахитерапията може да се комбинира с перкутанната лъчетерапия при умерено и високорискови пациенти с локализиран простатен карцином, а в последните години – и в локално авансирани случаи.
- Основни предимства на брахитерапията спрямо радикалната простатектомия и перкутанната лъчетерапия при нискорискови и междиннорискови случаи на простатен аденокарцином, са значително по-ниската болестност, свързана с провеждането им, значително по-краткият болничен престой, по-ниската цена на лече-

нието на един пациент и по-високите нива на запазване на еректилната функция и континентността.

- Изразените прояви на токсичност при ВДБт и НДБт са редки, въпреки че честотата на уретралните структури значително се повишава при комбиниране с перкутанна лъчетерапия; инконтиненция не се наблюдава често при нито една форма на лъчелечение. ■

книгопис:

1. Rawla, Prashanth. "Epidemiology of Prostate Cancer." *World journal of oncology* vol. 10,2 (2019): 63-89. doi:10.14740/wjon1191.
2. Rodrigues, George, Padraig Warde, Tom Pickles, Juanita Crook, Michael Brundage, Luis Souhami, and Himu Lukka. "Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review." *Canadian Urological Association Journal* 6, no. 2 (2012): 121.
3. Stish, Bradley J et al. "Low dose rate prostate brachytherapy." *Translational andrology and urology* vol. 7,3 (2018): 341-356. doi:10.21037/tau.2017.12.15
4. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, et al. The Evolution of Brachytherapy for Prostate Cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Jun 30;14(7):415-439.
5. Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):20-32.
6. NCCN Prostate Cancer Clinical Practice Guidelines, version 2.2017.
7. Davis BJ, Howitz EM, Lee WR, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb;11(1):6-19.
8. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014 Nov-Dec; 13(6):529-41.