Лучевая терапия рака предстательной железы

   В работе представлена история становления лучевой терапии в лечении рака предстательной железы. Прочно зарекомендовал себя метод в 70-80-е годы, что стало возможным благодаря совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением. При традиционных методах мегавольтной лучевой терапии 5-летняя продолжительность жизни колеблется от 48 до 80% в зависимости от стадии заболевания и различных прогностических факторов. Совершенствование метода с повышением его эффективности идет в нескольких направлениях: 1) оптимизация всей цепочки мегавольтной фотонной лучевой терапии - топометрии, дозиметрического планирования и программы облучения; 2) усиление радиопоражаемости опухоли с помощью дополнительной локальной гипертермии; 3) сочетание фотонного облучения зон регионарного метастазирования и предстательной железы с локальным протонным облучением только железы;4) применение методов брахитерапии для прецизионного облучения предстательной железы.
   Использование новых методов лучевой терапии позволило увеличить процент полных регрессий опухоли с 60-65% до 80-92% и достигнуть 5-летней выживаемости у 70-70% больных. Путем совершествования предлучевой топометрии и прецизионности облучения самой предстательной железы удается снизить количество побочных явлений со стороны смежных органов.

**З**а последние 50 лет учеными всего мира накоплен огромный опыт в отношении различных аспектов проблемы рака предстательной железы (РПЖ), и все же остается пока много нерешенных вопросов, касающихся клинического течения, биологических особенностей, тактических подходов к лечению, которые подчас оказываются весьма противоречивы. По мере обогащения информации по биологии, гистогенезу, морфологическому характеру ответа опухоли на различные терапевтические воздействия и развития современной противоопухолевой терапии, менялись подходы к выбору методов и тактики лечения больных РПЖ. Проблемы лечения РПЖ вообще и лучевой терапии, в частности, неоднократно освещались в отечественной и зарубежной литературе. Тщательное изучение возможностей лучевой терапии РПЖ вполне оправдано рядом соображений.
   Во-первых, официальные данные статистики свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости и смертности от РПЖ, что делает эту проблему клинически и социально значимой.
   Во-вторых, ограничены показания и технические возможности одного из основных методов местного лечения - хирургического - в объеме радикальной простатэктомии, так как доля выявления начальных стадий заболевания невелика, а возраст и тяжелые сопутствующие заболевания не позволяют производить тяжелые хирургические вмешательства.
   Первый этап научного поиска консервативного лечения был обусловлен открытием явлений эстрогенной зависимости клеток РПЖ. Длительный опыт разнообразной эстрогенотерапии свидетельствовал о ее определенной эффективности в первые 1-2 года, вслед за которой следовало прогрессирование заболевания. Кроме того, она сама вызывает тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и свертывающей системы крови. Современная гормональная терапия с использованием антиандрогенов и аналогов гонадотропин - рилизинг гормонов, обеспечивающая максимальное снижение концентрации эндогенного тестостерона, позволяет получить частичную местную регрессию опухоли и метастазов менее чем у половины больных и у 43% больных вызывает лишь стабилизацию процесса (Б.В. Бухаркин, 1995). Основными показаниями для гормональной терапии являются диссеминированные формы заболевания.
   В лечении локальных или местно-распространенных стадий РПЖ доминирующую роль играет лучевая терапия. Основным принципом лучевой терапии злокачественных опухолей является подведение дозы излучения строго на опухоль, в то время как окружающие нормальные ткани и органы должны получить минимальную или, во всяком случае, такую дозу, величина которой не вызывает необходимых изменений их структуры и функции. Стремление найти условия, наилучшим образом отвечающие этому принципу, лежат в основе движущих сил прогресса в лучевой терапии. Эволюция источников излучения и способов формирования дозовых полей закономерно способствовала улучшению результатов и популярности лучевой терапии. Наиболее трудны для лучевой терапии глубокозалегающие визуально ненаблюдаемые, высокорадиорезистентные солидные опухоли, к каким, в частности, относится РПЖ. Серьезная заявка о принципиальной возможности местного излечения РПЖ с помощью лучевой терапии была сделана в 70-х годах. Оснащенность радиологических учреждений мегавольтной радиотерапевтической техникой, позволявшей использовать подвижные методы облучения, позволила получить весьма обнадеживающие результаты. Пятилетняя продолжительность жизни колебалась в пределах 40 - 70% в зависимости от стадии заболевания (С.Е. Carlton и соавт., 1972). Хотя следует отметить, что этот период характеризовался, в основном, методическим становлением лучевой терапии РПЖ и ограничением подведения суммарной дозы излучения к опухоли в пределах 50 - 65 Гр. Тем не менее, сопоставление первых 10-летних результатов лучевой терапии больных в стадии А и В (56%), и стадии С (30 - 38%) с аналогичными результатами радикальной простатэктомии (40 - 75%) было расценено как крупный успех лучевой терапии, что дало толчок к более широким исследованиям в этой области. Улучшения результатов лучевой терапии при ее сочетании с эстрогенотерапией в большинстве случаев не было отмечено, в связи с чем лучевую терапию, в основном, стали применять как самостоятельный метод лечения у больных, не имевших опухолевой диссеминации.
   Неоднократно предпринимаемые попытки ревизии эффективности локальных методов лечения - хирургического и лучевого - показали, что, к сожалению, и тот, и другой не всегда приводят к полной эрадикации опухоли. Несмотря на отбор больных, внекапсульный рост опухоли даже на клинически ранних стадиях обнаруживается почти у половины больных и в большинстве случаев даже при большом объеме операции разрез проходит по краю опухоли. Кроме того, учитывая частые находки микрометастазов в регионарных лимфатических узлах, операции дополняются адъювантными методами лучевой терапии - дистанционной, внутритканевой или их сочетанием (J.E. Hanks и соавт., 1986). Подобный опыт показал чрезвычайно важный с онкологических позиций факт, что реальная возможность длительного выживания возможна только при условии стойкого полного местного эффекта.
   Ретроспективный анализ динамики 5-летней выживаемости больных РПЖ с 10% в 30-х годах до 70% в 80-х годах при значительном снижении частоты осложнений позволяет связать ее с совершенствованием технических средств лучевой терапии, заменой рентгенотерапии на мегавольтное излучение гамма-терапевтических аппаратов и линейных ускорителей, что создало возможность повышения суммарной дозы на опухоль до 65 - 70 Гр. Однако частота местных рецидивов сохраняется все же достаточно высокой: от 10 - 15% в стадии Т1-2 до 30 - 38% в стадии Т3. Наличие лимфогенного метастазирования и низкой степени дифференцировки опухоли значительно ухудшает прогноз. Кроме того, несмотря на снижение в целом при мегавольтной терапии тяжелых осложнений, уровень различных побочных явлений в виде реакций со стороны мочевого пузыря, прямой кишки достаточно высок.
   Таким образом, накопленный в конце 80-х годов мировой опыт мегавольтной лучевой терапии РПЖ показал, что полнота местного эффекта является условием стойкого излечения и длительного выживания после облучения, а частота локальных или регионарных рецидивов коррелирует с величиной суммарной дозы, а также зависит от объема облучения. В то же время высокая частота реакций и осложнений со стороны нормальных органов и тканей препятствует увеличению лечебной дозы и объема лучевого воздействия. Для повышения частоты и стойкости местного излечения, снижения числа неудач лечения при максимальном сохранении критических органов и тканей, увеличения выживаемости больных потребовалось дальнейшее совершенствование методов лучевого лечения. Последнее осуществляется в нескольких направлениях параллельно с развитием технического прогресса, лежащего в основе обеспечения метода.
   Прежде всего, выбор адекватного объема облучения. Анализ неудач позволяет предположить, что одной из причин являются дефекты планирования лучевой терапии, связанные с гиподиагностикой и недооценкой прогностической роли лимфогенного метастазирования, а в связи с этим и нечетким определением объема лучевого воздействия. Об этом свидетельствуют данные тазовой лимфаденэктомии у больных РПЖ. Они дают точную информацию о присутствии и распространенности метастазов в тазовых лимфатических узлах. При этом частота метастазирования определяется не столько размером первичной опухоли, сколько степенью ее дифференцировки. При высокодифференцированных опухолях она минимальна, при низко- и недифференцированных опухолях частота лимфогенного метастазирования достигает 85% (Б.В. Бухаркин, 1985). Эти данные лежат в основе определения показаний к включению в объем облучения зон регионарного метастазирования. Современное техническое обеспечение предлучевой топометрии с использованием рентгеновских симуляторов, компьютерной томографии, интракорпоральной ультразвуковой техники позволяет определить индивидуально адекватные размеры и границы полей облучения. Математическое обеспечение и компьютеризация процессов дозиметрического планирования и управления облучением создают возможность прецизионного облучения адекватно выбранной мишени в определенных дозах - порядка 50 Гр на регионарные зоны и 70 - 75 Гр на первичную опухоль. При новообразованиях, ограниченных предстательной железой, без признаков поражения лимфатических узлов и высокой степени дифференцировки опухоли в зону облучения обычно включают предстательную железу с капсулой, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. При более распространенном процессе или низкой степени дифференцировки опухоли лучевому воздействию подвергают также регионарные лимфатические узлы. С учетом скелетотопии лимфатических узлов первого этапа лимфооттока зона облучения простирается от L5 до нижнего края седалищных костей, в поперечном направлении она ограничена боковыми стенками костей таза.
   При лечении больных наиболее часто используется многопольное или ротационное облучение. Методики облучения и структура курса лучевой терапии варьируют у разных авторов. Наиболее часто проводят расщепленный курс лучевой терапии, тогда большой объем тканей облучают на первом этапе с четырех входных полей (два передних и два задних с соотношением входных доз 2:1, либо с двух противолежащих (переднего и заднего), либо с четырех полей (переднего, заднего и двух боковых). Выбор количества полей и их ориентация зависят от источников и энергии излучения. Разовую очаговую дозу порядка 2 Гр подводят ежедневно 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 46 - 50 Гр. Затем, после стихания лучевых реакций, проводят облучение только предстательной железы и указанных выше прилежащих нормальных тканей. На втором этапе проводят ротационное или многопольное облучение с компьютеризацией программы классическим фракционированием или разовой дозой 3 Гр 3 раза в неделю и суммарной дозой за два этапа 65 - 75 Гр. Большинство авторов полагает, что рациональная доза в центре предстательной железы определяется в зависимости от размеров опухоли: при Т2 - 65 Гр, при Т3 - 70 Гр и при Т4 - более 70 Гр.
   Заманчивой представляется схема непрерывного облучения первичной опухоли с прерывистым лучевым воздействием на зоны регионарного оттока за счет чередования объемов облучения. Вначале в объем облучения включается первичная опухоль вместе с зонами регионарного метастазирования, как и на первом этапе расщепленного курса, и подводится суммарная доза 24 - 30 Гр в режиме стандартного фракционирования. С появлением признаков лучевых реакций со стороны критических органов уменьшается объем и продолжается облучение локально только первичной опухоли в режиме среднего фракционирования (3 Гр), в суммарной дозе 21 - 27 Гр. Наиболее целесообразная программа облучения для щажения окружающих нормальных тканей - это оптимизация, основанная на прецизионной индивидуальной топометрии с точным установлением синтопии органов, чему способствует широкое использование рентгеновских симуляторов и ряда специальных приспособлений для точной визуализации мочевого пузыря и прямой кишки, а также компьютерной рентгеновской и ультразвуковой томографии. Заканчивается облучение опять же с включением зон регионарного метастазирования в режиме стандартного фракционирования дозы, что важно для переносимости с учетом большого объема облучения, а также с целью щажения нормальных органов, стромы и ложа опухоли, которые весьма важны для ее резорбции. Суммарная доза на заключительном этапе составляет 20 - 24 Гр. Таким образом, за весь курс подводится суммарная доза 50 Гр на зоны регионального метастазирования и не менее 70-75 Гр на первичную опухоль. Оптимизированное облучение позволяет существенно снизить неизбежные лучевые нагрузки на прямую кишку и мочевой пузырь. При этом полная регрессия опухоли достигается у 80% больных, а 5-летний срок наблюдения переживает 70% пациентов.
   На протяжении всего курса лучевой терапии проводится интенсивная профилактика и лечение лучевых реакций, на чем более подробно остановимся позже.
   С радиобиологической точки зрения предстательная железа является примером цитокинетически стабильного органа с низким уровнем физиологической регенерации. Опухоли, происходящие из подобных тканей, как правило, характеризуются устойчивостью к воздействию ионизирующего излучения. По гистологическому строению опухоли предстательной железы в подавляющем большинстве случаев являются аденокарциномами. Аденогенные опухоли отличаются бессосудистым солидно-инфильтративным ростом с характерной каменистой плотностью узлов и множественными очагами некроза. Такая характеристика свидетельствует о высоком содержании гипо- и аноксичных клеток, для гибели которых требуется доза в 2 - 3 раза выше, чем для нормально оксигенированных. Такие клетки способны пережить общепринятые дозы излучения, обусловливая в последующем рецидивы опухоли.
   С точки зрения современных радиобиологических данных, улучшение результатов лучевой терапии несомненно связано с существенным повышением величины дозы излучения на опухоль. Понятно, что подведение высоких доз, которые в распространенных стадиях должны сочетаться с большим объемом лучевого воздействия затруднено из-за неизбежных лучевых реакций со стороны критических органов таза и брюшной полости.
   Одним из способов усиления радиопоражаемости опухоли без существенного повышения дозы является применение терморадиотерапии, т.е. использование локальной электромагнитной гипертермии в дополнение к ионизирующему излучению. На основании экспериментальных данных, а также накопленного коллективного клинического опыта терморадиотерапии различных злокачественных опухолей установлено, что при нагреве опухоль повреждается в большей степени, чем окружающие нормальные ткани. Особенно выражено усиление радиопоражаемости плохо оксигенированных опухолевых клеток и клеток, находящихся в стадии синтеза ДНК. Обе эти клеточные популяции наиболее радиорезистентны, в связи с чем гипертермия является хорошим адъювантом лучевой терапии, способствуя повышению избирательности противоопухолевого действия ионизирующего излучения, увеличению частоты регрессии радиорезистентных опухолей.
   Лучевое лечение РПЖ с локальной гипертермией обычно проводят во втором этапе расщепленного курса, когда в объем облучения включается только первичная опухоль. Перегревание опухоли осуществляется через прямую кишку специальными внутриполостными антеннами - излучателями микроволного диапазона (460 МГц). Облучение проводится наиболее часто разовой дозой 3 Гр 3 раза в неделю. Изучаются, естественно, и другие режимы облучения, в частности мультифракционирование дозы. Изучение разной последовательности сочетания тепла с перегреванием опухоли до 42 - 45ЎС и ионизирующего излучения (перегревание перед сеансом облучения, через 3 - 4 ч после облучения или перед второй фракцией при двойном дроблении дневной дозы) показало преимущество перегрева через 3 - 4 ч после облучения. При этом не было отмечено усиления лучевых реакций, но сохранялся коэффициент терапевтического усиления действия излучения на опухоль, иными словами, этот режим в наибольшей степени способствует расширению радиотерапевтического интервала. Клинический опыт подтверждает радиомодифицирующий эффект гипертермии - полная регрессия опухоли наблюдалась у 92% больных при терморадиотерапии и лишь у 69% при обычной лучевой терапии (С.И. Ткачев, 1994). Пережили 5-летний срок при этом 68% больных с местно-распространенным раком после терморадиотерапии и 53% - после конвенциональной лучевой терапии.
   Что касается скорости регрессии опухоли предстательной железы, то как сейчас известно, она характеризуется исключительно медленным темпом, отличающим его от всех других солидных опухолей. Эта нераспознанная особенность длительное время формировала ошибочное представление о нечувствительности этой формы рака к облучению. Какова бы ни была природа данного феномена, вопрос о сроках регрессии является непосредственной составной частью проблемы тактики ведения больных РПЖ после лучевой терапии, поэтому он активно обсуждается как радиологами, так и урологами. Более быстрая регрессия опухоли наступает после терморадиотерапии. После окончания термолучевого лечения полная регрессия опухоли наступила у 31,9% больных, через 6 мес - у 78,2%, к 12 мес - у 92,7%; после обычной лучевой терапии без гипертермии при местно-распространенном раке в те же сроки наблюдения полная регрессия отмечена соответственно у 19, 33,3 и 65% (Б.В. Бухаркин, 1995). Следовательно, гипертермия позволяет не только увеличить число полных регрессий опухоли, но и ускорить ее темпы.
   Другим способом повышения эффективности лучевой терапии за счет местного излечения опухоли является применение ядерных частиц, в частности протонов. Физические свойства протонов высоких энергий, такие как слабое рассеивание на границах пучка, определенный пробег, а также дозный максимум (пик Брэгга), возникающий в зоне остановки частиц, представляются чрезвычайно выгодными для лучевой терапии, так как позволяют формировать четко очерченные дозные поля с резким градиентом дозы на краях мишени. Используют протоны как "буст", т.е. дополнительный локальный компонент лучевого воздействия, вносящий существенный вклад в лечебную дозу в сочетании с фотонным облучением. Опыт дополнительного протонного облучения в лучевом лечении РПЖ пока невелик (Г.В. Макарова, 1992; L.T. Jonemoto и соавт., 1997). При этом на первом этапе проводится облучение таза (первичной опухоли вместе с регионарными зонами) фотонами в дозе 45 - 50 Гр, а затем облучение только предстательной железы, включая семенные пузырьки с промежностного поля, или с двух боковых полей протонами в суммарной дозе 25 - 30 Гр. При этом значительно уменьшается доза на прямую кишку и мочевой пузырь, что положительно сказывается на снижение частоты и тяжести лучевых реакций и поздних осложнений со стороны этих органов. Что касается достижения полных регрессий опухоли, то она, как и при использовании гипертермии, составила около 70%, даже при стадии Т3. Кроме того, практически у всех больных реализация полного эффекта наступила к 6 мес наблюдения, в то время как при конвенциональном облучении к этому сроку полная регрессия отмечена лишь у одной трети больных, и при фотонно-протонном облучении 70% больных пережили 5-летний срок наблюдения.
   Таким образом, новые методы лечения способны оказывать существенное положительное влияние на сроки наступления полного местного эффекта, причем природа этого влияния носит дозовозависимый характер. С онкологических позиций не вызывает сомнений, что излечение первичного очага является одним из совершенно необходимых, но не всегда достаточных условий, влияющих на выживаемость больных.
   Существует еще одна возможность прецизионного облучения предстательной железы с использованием современных методов контактной лучевой терапии (брахитерапия). Выполняется контактное облучение или введением радиоактивного йода-125 или внутритканевым методом по принципу автоматизированного введения источников излучения цезия-137 с низкой мощностью дозы, или иридия-192 с высокой мощностью дозы. Проводится этот вид сугубо локального лучевого воздействия при отсутствии метастатического поражения лимфатических узлов после диагностической тазовой лимфаденэктомии либо в дополнение к фотонному облучению таза, что в итоге, также как и протоны, позволяет повысить дозу в опухоли при снижении лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани. Российские онкологические учреждения пока не располагают опытом контактного облучения предстательной железы, хотя мировой опыт уже достаточно велик и этому вопросу был посвящен специальный Международный симпозиум, проходивший в Германии в 1990 г.
   Лучевая терапия находит также достаточно широкое применение для паллиативного лечения метастазов РПЖ, преимущественно в кости, на фоне гормонотерапии.
   Лучевая терапия РПЖ, как правило, сопровождается развитием лучевых реакций со стороны критических тазовых органов - мочевого пузыря, прямой кишки. Частота и выраженность реакций зависят как от исходного состояния этих органов, сопутствующей патологии, так и от величины суммарной дозы, а также метода лучевого лечения. В отдельных случаях имеют место и поздние лучевые повреждения этих органов. Среди причин, значительно повышающих риск развития лучевых реакций и осложнений со стороны мочевых путей являются: предшествующие операции в объеме аденомэктомии, или ТУРп, короткий интервал менее 6 нед между операцией и облучением, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение, стриктуры задней уретры, камни мочевого пузыря, хронические инфекции нижних мочевых путей.
   К причинам, обусловливающим повышенную вероятность проктологических осложнений, следует отнести: хронический геморрой, ректит, сфинктерит, дисбактериальные энтеропатии, пострезекционные синдромы. Вполне понятно, что для снижения риска постлучевых изменений требуется тщательная симптоматическая терапия сопутствующей патологии.
   Профилактические мероприятия по предупреждению лучевых реакций проводятся комплексно:
   1) обильное питье отварами мочегонных трав, морсов, растительных энтеросептиков;
   2) рациональная диета с исключением острых, соленых продуктов и спиртных напитков;
   3) гигиеническое содержание наружных половых органов, промежности и естественных складок кожи в зоне облучения;
   4) симптоматическое лечение хронических воспалительных заболеваний со стороны пищеварительных и мочевыводящих путей.
   В качестве лечебных мероприятий по ликвидации лучевых реакций со стороны кишечника используются энзимные препараты, десенсибилизирующие средства, солкосерил или актовегин парентерально. При явлениях лучевого ректита применяют свечи со спазмолитиками, анальгетиками, десенсибилизирующими средствами в дневное время и высокие теплые микроклизмы с растительными энтеросептиками и маслами на ночь. Не рекомендуется проводить манипуляции на уретре (катетеризация, цистоскопия) перед началом и в процессе облучения. Для профилактики и лечения лучевых реакций мочевых путей проводится противовоспалительная терапия с включением антибиотиков под контролем чувствительности флоры. Эффективна обработка лазером неповреждающего действия, а также введение препаратов типа гордокс, трасилол, которые в значительной мере способствуют предупреждению лучевых осложнений. Курсы симптоматической терапии рекомендуется проводить не только в процессе облучения, но и повторять 3-4 раза в течение первых двух лет после лечения.
   Учитывая пожилой возраст больных РПЖ, необходимо также иметь постоянную настороженность в отношении сопутствующих заболеваний и привлекать специалистов неонкологического профиля - кардиологов, окулистов, невропатологов и др.
   Кратко резюмируя основные положения работы, следует сказать, что лучевая терапия показана в качестве самостоятельного метода радикальной консервативной органо- и функционально сохраняющей терапии больным во всех стадиях РПЖ, о чем свидетельствует высокая частота стойких местных излечений, а также результаты отдаленной выживаемости. Она имеет также такие важные для больного дополнительные преимущества, как отсутствие риска операционной летальности, удовлетворительная переносимость, однократность курса лечения, высокий шанс сохранения половой потенции у больных, у которых она не была утрачена ранее.
   Противопоказаниями к радикальной лучевой терапии являются: наличие инкурабельной опухоли или метастазов, с компрессией лимфатических и кровеносных сосудов, цисто- или нефростомического дренажа, признаков обструкции мочевыводящих путей с выраженной задержкой мочи и хронической почечной недостаточностью.

**Литература:**

   1. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы - Автореф. дис.докт. мед. наук. - М, 1995.
   2. Голдобенко Г.В., Ткачев С.И. Злокачественные опухоли мужских половых органов. Лучевая терапия злокачественных опухолей. - М., Медицина, 1996;319.
   3. Макарова Г.В. Лучевая терапия рака предстательной железы - Дисс. докт. мед. наук. - М, 1992.
   4. Ткачев С.И. Сочетанное применение лучевой терапии и локальной гипертермии в лечении местнораспространенных новообразований: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - М, 1994.
   5. Carlton CE, Dawond F, Hudgkins P. Irradiation treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report based on 8 Jears of experience. J. Urol., 1972;108:924.
   6. Hanks GE, Dawson AK. Ihe role of external beam radiation therapy after prostatectomy for prostate cancer. Cancer, 1986;58:2406.
   7. Jonemoto LT, Slater JD. и др. Combined proton and photon conformal radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate. Int. J. Radiation Oncology, Biol., Phys. 1997;37 (1):21.