

Трансректальное ультразвуковое исследование с ультразвуковой ангиографией в оценке результатов лечения больных раком предстательной железы после брахитерапии

М.В. Кислякова^{1,2}, И.Ю. Насникова¹, Г.Г. Матякин¹

¹ФГУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

²ФГУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ

В статье проанализированы возможности ТРУЗИ с УЗ-ангиографией в оценке результатов лечения больных раком предстательной железы после брахитерапии. Данная методика предоставляет существенную информацию для онкологов путем оценки эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, ТРУЗИ, УЗ-ангиография.

Possibilities of the TRUS with US-angiography in monitoring response to the brachytherapy in patients with prostate cancer were analyzed. TRUS plays essential role in the assessment of the treatment's efficacy.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, TRUS, US-angiography

Введение

Большинство эпидемиологических исследований конца ушедшего и начала нынешнего столетий убедительно свидетельствуют о росте числа больных раком простаты.

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и второе место (после рака легких и бронхов) в структуре онкологической смертности у мужчин в промышленно-развитых странах и составляет 13% в Европе и США (14,3% в развитых странах и 4,3% - в развивающихся). Ежегодно в мире выявляется до 543 тысяч новых случаев РПЖ, что составляет 10,2% в структуре онкологической заболеваемости. В последние годы отмечается быстрый рост заболеваемости РПЖ, достигающий в среднем 3% в год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030г.[1]. Средний возраст больных РПЖ - 71год [2, 3].

Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в России за 10 лет с 1990 по 1999гг вырос с 8,3 до 12,9, т.е. на 55,4%, в то время как с 1990 по 2005гг вырос с 8,3 до 20,9, т.е. прирост составил 152% [3]. Прирост заболеваемости с 2002г до 2007г составил 60% и вышел на первое ранговое место среди прочих заболеваний. Стандартизированный показатель заболеваемости РПЖ в г. Москве в 2007 г. составил 47,2 на 100 000, прирост стандартизованного показателя смертности за период 2002–2007гг. – 97,5% и вышел на первое ранговое место среди заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужского населения г. Москвы [3].

Более 204 тысяч мужчин умирает в мире ежегодно от РПЖ. Прирост стандартизованных показателей смертности в России за период с 1980 по 1999 год составил 54%, 1990 –1999 гг. – 18,5%, 1995–2005 гг. –18,9%., 2002–2007 гг. – 21,6%. Прирост стандартизованного показателя смертности от РПЖ за период 2002–2007 гг. занял первое место среди смертности от злокачественных новообразований мужского населения России. Абсолютное число умерших от РПЖ в России увеличилось и составило: в 1999 г. – 6436, в 2002 г. – 7556, в 2004 г. – 7878, в 2007 г. – 8909 [3].

Лечение РПЖ зависит от стадии заболевания. В настоящее время альтернативными методами лечения локализованного РПЖ являются: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ЛТ), антиандрогенная терапия (АТ), брахитерапия (БрТ), активное наблюдение. При местно распространенном РПЖ дистанционная лучевая терапия в сочетании с антиандрогенной блокадой становится методом выбора. При генерализованном РПЖ используется антиандрогенная терапия, орхэктомия, дистанционное облучение, химиотерапия [5].

Начиная с 2000г. в нашей стране получил широкое распространение метод **внутриклеточной лучевой терапии (брахитерапия)** с внедрением в ткань простаты посредством афтолодинга радиоактивных источников, обеспечивающих подведение к опухоли высоких канцерцидных доз. Основы этого метода были разработаны в 1914г. Pasteau O.[11].

Метод характеризуется низким уровнем осложнений за счет локальности лучевого воздействия. Это же обстоятельство служит ограничением для данного метода при распространении опухоли за пределы капсулы, инвазии семенных пузырьков, наличии метастатических узлов, особенностях анатомического строения предстательной железы (большой объем простаты, предшествующая ТУР и т.д.). Рекомендуемые дозы внутриклеточной терапии могут колебаться от 125 до 145 Гр в зависимости от используемых радиоактивных источников (йод-125, Pd-103). У больных с распространенным опухолевым процессом возможно применение сочетанной ЛТ, при этом доза от дистанционного облучения составляет 50Гр, суммарная очаговая доза 100–110 Гр [5].

Основными аргументами в пользу применения БрТ являются: увеличение дозы излучения в опухоли (120–160Гр) до минимальной по периферии; обеспечение гомогенности дозы в опухоли, минимальное щажение нормальных тканей, минимизация дозы облучения, приходящейся на мочевого пузырь и прямую кишку. А также проведение лечения по индивидуальному плану; малоинвазивная однократная операция (амбулаторно) продолжительностью 45–60мин. Отдаленные результаты лечения и результаты ПСА контроля сопоставимы с другими методами лечения локализованного РПЖ.

К преимуществам брахитерапии относятся также: обеспечение клинической эффективности при низкодифференцированном и гормонально-резистентном РПЖ; низкий уровень осложнений и смертности по сравнению с другими методами; короткий период выздоровления; более низкая стоимость по сравнению с другими методами лечения [4].

К критериям отбора больных для проведения имплантации источников J-125 в режиме монотерапии относят: объем простаты менее 50 см куб, клиническая стадия T1c-T2b, показатель ПСА менее 20нг/мл, ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет, отсутствие клинических признаков экстракапсулярного распространения опухоли, низкий риск поражения семенных пузырьков или регионарных лимфатических узлов, максимальный поток мочеиспускания более 10мл/сек [6, 8].

К противопоказаниям относят: выраженную инфравезикальную обструкцию ($Q_{\max} < 10$ мл/сек при объеме мочеиспускания 100мл) и наличие остаточной мочи более 100мл. Если имеются показания к хирургическому лечению в ближайшей перспективе; острый простатит и другие инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы также могут служить противопоказанием к проведению брахитерапии [6].

Выбор изотопа для имплантации осуществляют с учетом множества факторов, важнейшим показателем из которых является дифференцировка опухоли. Так, при показателе Глисона < 7 рекомендуется применение J-125 RADID Strand – при минимальной периферической дозе – 160Гр, тогда как при индексе Глисона > 8 , прибегают к внедрению радиоактивных зерен Pd-103, обеспечивающих минимальную периферическую дозу 120Гр [9].

В послеоперационном периоде наблюдаются ранние и поздние лучевые реакции или осложнения. К ранним осложнениям БрТ относятся: болевые ощущения в области промежности, инфравезикальная обструкция, ноктурия, дизурия, гематурия, проктит, кровотечения. К поздним осложнениям относят недержание мочи, эректильная дисфункция, стриктуры мочеиспускательного канала [6, 7].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) давно зарекомендовало себя информативным методом ранней диагностики рака простаты [2, 10]. ТРУЗИ играет ведущую роль в определении стадии рака предстательной железы. Существенную помощь оно оказывает и в наблюдении за результатами лечения [2, 5].

В доступной литературе мы не нашли работ, касающихся мониторинга лечения больных РПЖ после проведенной брахитерапии.

Целью нашей работы является определение возможностей ТРУЗИ в режиме серой шкалы, с использованием УЗ-ангиографии в мониторинге лечения больных РПЖ после проведенной брахитерапии.

Материалы и методы

Проведен анализ наблюдений 42 больных (средний возраст $72,5 \pm 4,2$ года) с верифицированным локализованным РПЖ (стадии T1-3N0M0), после проведенной брахитерапии с имплантацией источников излучения J125 в различных медицинских учреждениях г. Москвы.

Отбор больных для БрТ осуществляли по стадии РПЖ и при отсутствии симптомов нижних мочевых пу-

тей (максимальный поток мочеиспускания более 10мл/сек, наличие остаточной мочи более 100мл).

У всех больных, направленных на лечение, был верифицирован локализованный РПЖ, и при обследовании урологом отсутствовали симптомы нижних мочевых путей.

Всем пациентам было проведено ТРУЗИ с УЗ-ангиографией до назначения лечения и позднее, спустя 3, 6, 12 мес и далее каждые 12 мес до достижения 36 мес после окончания лечения.

При исследовании больного в режиме серой шкалы в динамике оценивали: объем простаты; объем и экзогенность опухоли. Также отмечали наличие и локализацию бывших источников излучения.

В динамике при ТРУЗИ с УЗ-ангиографией анализировали степень васкуляризации опухоли.

Результаты ТРУЗИ сопоставляли с клиническими и лабораторными данными.

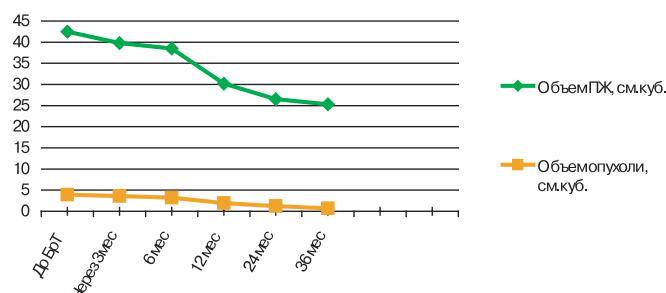
Результаты

При ТРУЗИ до лечения в режиме серой шкалы средний объем ПЖ составил $42,5 \pm 3,9$ см³.

У 37 пациентов определялось мультифокальное поражение простаты – в режиме серой шкалы визуализировалось несколько (2–3) участков опухоли. Общее количество опухолевых участков составило 86. До лечения средний объем опухоли составил $3,9 \pm 1,7$ см³ (Диагр. 1).

Диаграмма 1

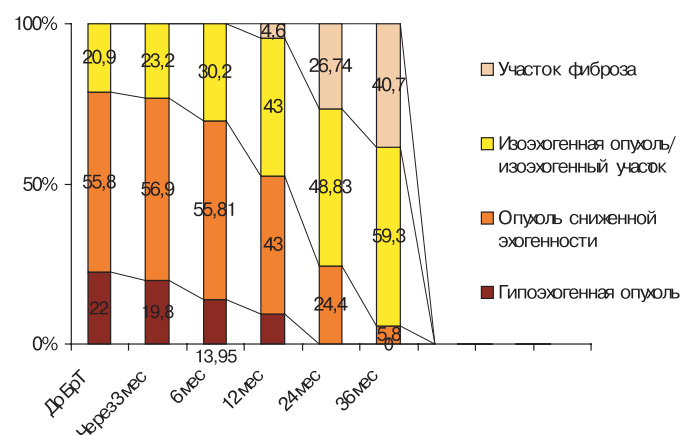
Динамика изменения объема ПЖ и опухоли до и после брахитерапии

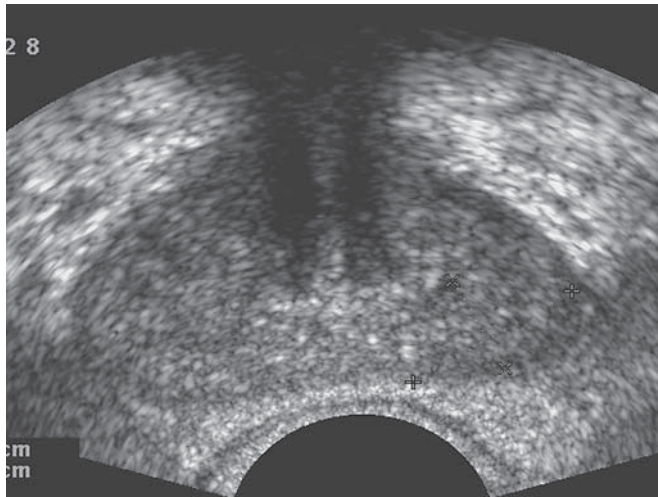


Из представленных в диаграмме данных видно, что через 3 мес после БрТ объем опухоли и ПЖ был сопоставим с первоначальными данными – $3,78 \pm 1,5$ см³ и $39,8 \pm 3,2$ см³, соответственно. Более существенное уменьшение объемов происходило через 12 мес после

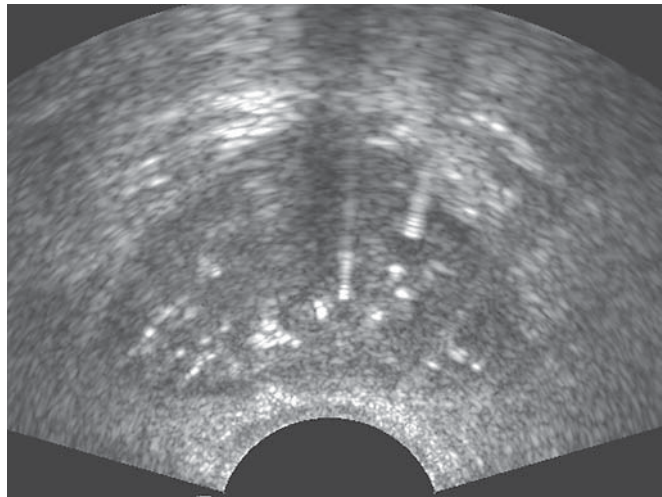
Диаграмма 2

Эхогенность опухоли ПЖ до и после брахитерапии

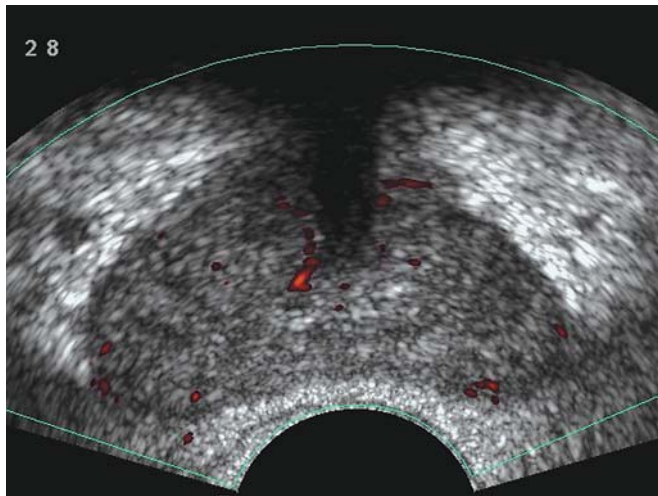




а



а



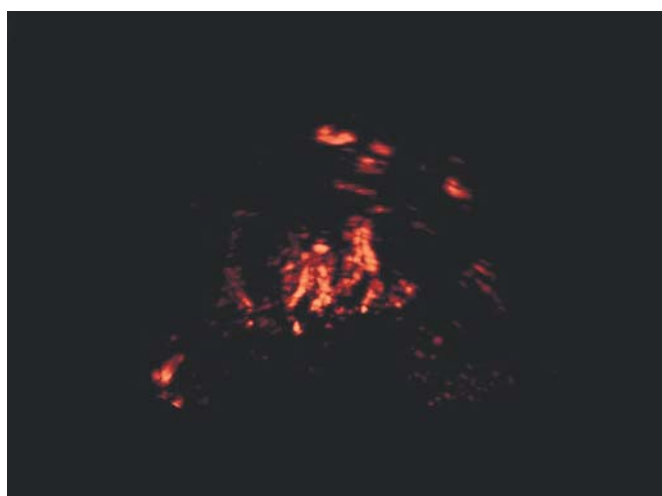
б



б



в



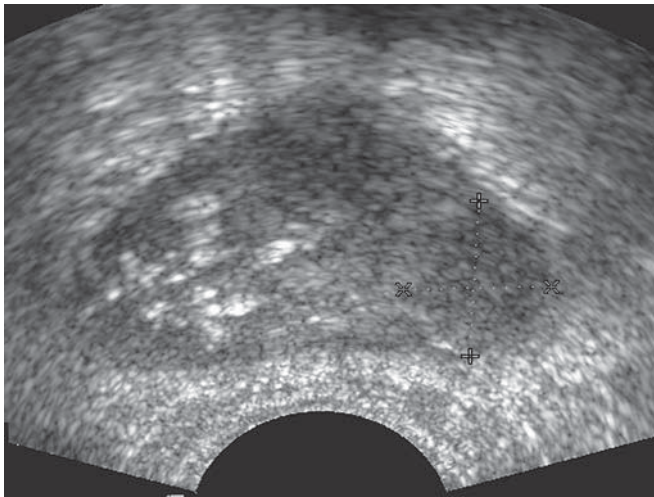
в

Рис. 1. Пациент Е., 1933 г.р. Случай РПЖ. До брахитерпии.
 а – В-режим. До БрТ паренхима ПЖ неоднородная. По левому боковому контуру подкапсульно определяется участок умеренно сниженной эхогенности с нечеткими контурами. Капсула железы над ним прослеживается.
 б, в. – режим ЭК, трехмерной УЗ-ангиографии. При УЗ-ангиографии сосудистый рисунок в участке и в ПЖ обеднен, визуализируются единичные периуретральные сосуды.

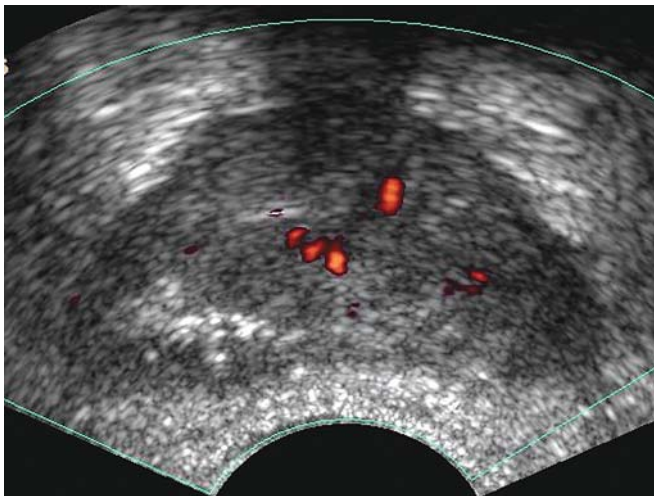
Рис. 2. Тот же пациент. Через 3 мес после БрТ.
 а. – В-режим. Паренхима ПЖ неоднородная с наличием мелких гиперэхогенных источников излучения с акустическими тенями. По периферии участка левой доли определяются единичные источники излучения.
 б, в. – режим ЭК, трехмерной УЗ-ангиографии. При УЗ-ангиографии в участке сохраняется обеднение сосудистого рисунка.

проведенной БрТ, объем опухоли составил $1,9 \pm 0,6 \text{ см}^3$, объем ПЖ – $30,2 \pm 3,1 \text{ см}^3$, соответственно.

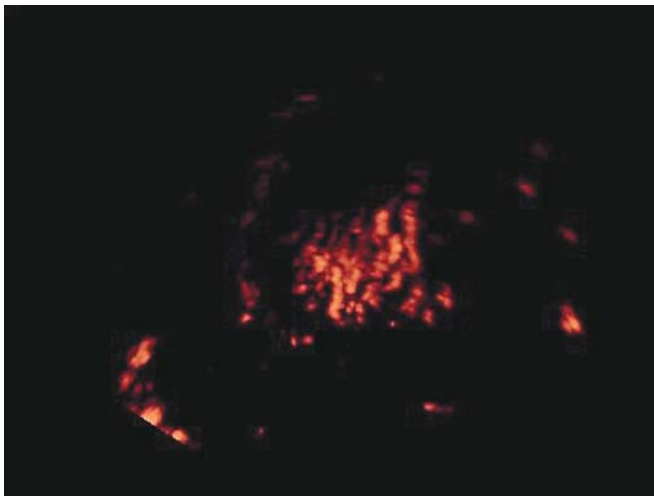
До лечения большинство участков опухоли (55,8%) характеризовались сниженной эхогенностью, изоэхогенные участки визуализировались в 20,9% случаев, ги-



а



б



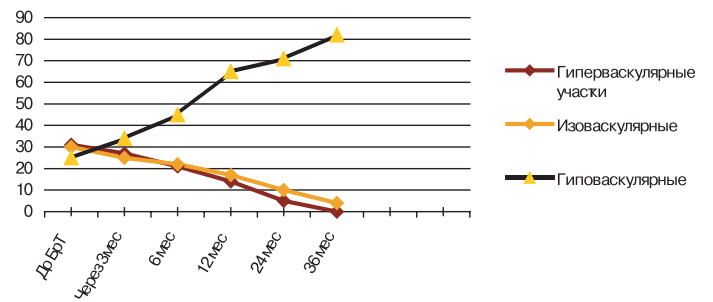
в

Рис. 3. Тот же пациент. Через 12 мес после БрТ.
а. – В-режим. Отмечается умеренное повышение эхогенности ПЖ в центральных отделах. На этом фоне участок сниженной эхогенности по левому боковому контуру визуализируется более четко.
б., в. – режим ЭК, трехмерной УЗ-ангиографии. Участок – гиповаскулярен.

поэхогенные в 22% (Диagr. 2, Рис. 1 а.). Введение источников излучения в паренхиму простаты затрудняло визуализацию изоэхогенных новообразований, либо опухолей сниженной эхогенности небольших размеров

Диaгpамма 3

Васкуляризация опухоли до и после брахитерапии



(Рис. 2 а., 3 а.). В этих случаях использование современных технологий серой шкалы (тканевой гармоникой, адаптивного колорайзинга, XRes, SonoCT), способствовало более тщательной проработке внутренней структуры ПЖ и выделению участков опухолевого процесса на фоне неизменённой паренхимы ПЖ.

После БрТ отмечалось повышение эхогенности участков опухоли до изоэхогенной (Рис. 4 а.). По нашим данным, в отличие от динамического наблюдения больных, получавших дистанционное облучение, после БрТ в большинстве случаев (59,3%) не происходило формирование участков фиброза.

При исследовании ПЖ после проведенного лечения оценивали локализацию источников излучения. У всех больных радиоактивные источники были введены в ПЖ. Однако, у 3 из них в участках опухоли источники при ТРУЗИ не визуализировались. В дальнейшем при динамическом наблюдении у этих больных в проекции участков опухоли продолжали визуализироваться участки сниженной эхогенности. Средний объем их через 36 мес. составил $0,2 \pm 0,05 \text{ см}^3$. При этом клинических данных за рецидив РПЖ у этих больных не было.

При ТРУЗИ с УЗ-ангиографией до БрТ большинство (31) участков характеризовалось наличием гиперваскуляризации, гиповаскулярными были 25 участков (Диagr. 3.; Рис. 1 б., в.).

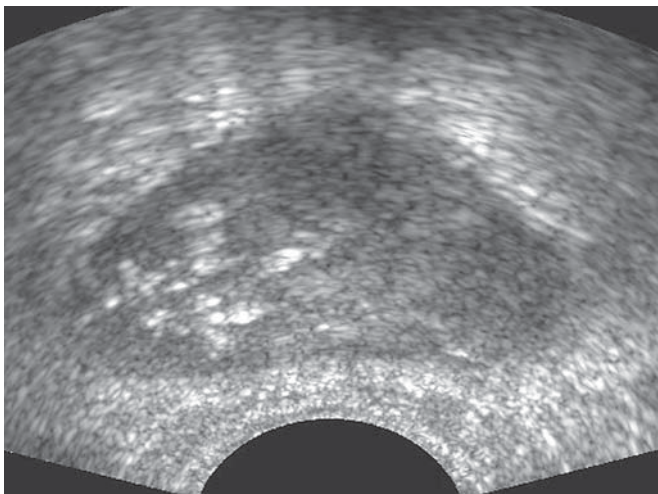
В нашем исследовании через 3 мес после БрТ степень васкуляризации опухоли не повышалась, признаков «послелучевой гиперемии» выявлено не было (Рис. 2 б., в.; рис. 3 б., в.; рис. 4 б., в.). При динамическом наблюдении степень васкуляризации опухоли и ПЖ снижалась. Было отмечено, что через 24 мес после лечения у 5,8% пациентов (без имплантированных источников) сохранялось обогащение сосудистого рисунка. Через 36 мес участков гиперваскуляризации в нашем исследовании выявлено не было.

Обсуждение

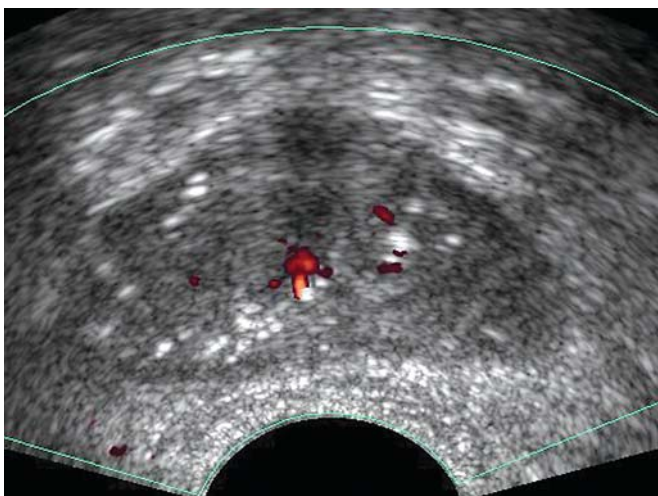
Брахитерапия – высокотехнологичный, малоинвазивный и эффективный метод лечения РПЖ. Это один из методов лучевой терапии, когда источник излучения на постоянной или временной основе вводится внутрь пораженного органа.

Лучевая терапия входит в стандарты лечения локализованного РПЖ.

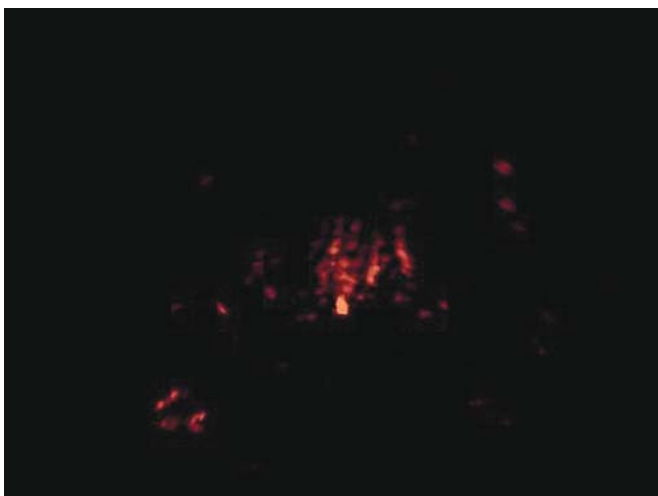
Контроль за эффективностью лечения осуществляется на основании дозиметрии и определения уровня ПСА. В настоящее время выполнение дозиметрии путем КТ или МРТ проводится в рамках послеоперационного



а



б



в

Рис. 4. Тот же пациент. Через 36 мес после БрТ. По данным клинического обследования данных за рецидив РПЖ нет. а. – В-режим. Сохраняется повышение эхогенности паренхимы ПЖ, эхогенность участка по левому боковому контуру также умеренно повысилась. б, в. – режим ЭК, трехмерной УЗ-ангиографии. При УЗ-ангиографии степень васкуляризации ПЖ и участка – прежняя.

динамического наблюдения и является общепринятой процедурой. Однако, по мнению отечественных авторов, анализ эффективности лечения при дозиметрии затруд-

нен в связи с тем, что предоперационное планирование проводится с помощью ТРУЗИ, а послеоперационная оценка – средствами КТ [6].

Трактовка уровня ПСА в крови после БрТ бывает затруднена в связи с тем, что при данном лечении ПСА имеет тенденцию к росту на 12–36 нед после имплантации. Но увеличение показателей ПСА может быть вызвано и биохимическим рецидивом, и началом местного распространения опухолевого процесса [5, 6].

ТРУЗИ в режиме серой шкалы и с УЗ-ангиографией давно нашло применение при оценке эффективности лечения у больных РПЖ после дистанционной лучевой терапии [2, 5].

В доступной литературе мы не нашли работ, касающихся ультразвукового мониторинга больных после внутритканевой лучевой терапии.

В нашем исследовании при динамическом наблюдении эхографическая картина изменений опухоли и ПЖ имела ряд особенностей.

Использование данного исследования после БрТ было затруднено в связи с введением в паренхиму железы гиперэхогенных источников излучения с выраженными акустическими тенями, ухудшающими визуализацию изоэхогенных новообразований и опухолей сниженной эхогенности небольших размеров. В этих случаях для улучшения разрешающей способности оправдано применение новых технологий серой шкалы.

Существенное уменьшение объема опухоли (в среднем на 2,0 см³) и ПЖ (в среднем на 12,3 см³) отмечалось через год после проведенного лечения.

В отличие от изменений при дистанционной лучевой терапии [5], после БрТ в большинстве случаев (59,3%) эхогенность участка опухоли повышалась до изоэхогенной, при этом формирование участков фиброза не происходило. Клинических данных за рецидив опухоли не было.

При проведении ТРУЗИ с УЗ-ангиографией (после БрТ) степень васкуляризации опухоли не повышалась, признаков «послелучевой гиперемии» выявлено не было.

Таким образом, трансректальное ультразвуковое исследование с УЗ-ангиографией позволяет визуализировать эхографические особенности и изменения опухоли и паренхимы простаты у больных после проведенной брахитерапии, оценивать эффективность проведенного лечения и может быть рекомендовано к использованию у больных раком простаты, наблюдающихся после внутритканевого облучения.

Литература

1. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. / Под редакцией чл.-кор. РАМН проф. А.М. Гранова, проф. В.Л. Винокурова. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ». – 2002. – С. 178–208.
 2. Гранов А.М., Матякин Г.Г., Зубарев А.В. и соавт. Возможности современных методов лучевой диагностики и лечения рака предстательной железы. // Кремль мед Клин вест. – 2004, № 1. – С. 9–12.
 3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2009. – Т 20, № 3(прил. 1). – С. 8–138.
- И др. авторы.