

Утверждено
на Экспертной комиссии
по вопросам развития здравоохранения
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
протокол № 6
от «05» мая 2014 года

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ
ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА
ВЫСОКОДОЗНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы

2. Код протокола

3. Код(ы) МКБ-10

C61 - Рак предстательной железы

4. Сокращения, используемые в протоколе

ГР – грей

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

Мм – миллиметр

Мл - миллилитр

СОД – суммарная - очаговая доза

см³ - сантиметр кубический

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ТРУЗИ – трансуретральное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

УЗ – ультразвук

УЗИ – ультразвуковое исследования

Gleason – автор системы морфологической оценки рака предстательной железы в баллах

RECIST – Response evaluate criteria of solid tumors (критерии оценки реакции солидных опухолей).

RTOG – radiation therapy oncology group

T1 – T3a N0M0 – категории TNM классификации опухолей (T- размер опухоли, N- регионарные л/узлы, M – отдаленные метастазы)

Ch – диаметр катетера Фолея

MIN – минимум

V50 - объем, на который приходится 50% предписанной дозы

5. Дата разработки протокола – 2014 год.

6. Категория пациентов: Больные гистологически подтвержденным раком предстательной железы, клинической стадии T₁ – T_{3a} N0M0, с отсутствием клинических признаков поражения семенных пузырьков и регионарных лимфоузлов и отдаленных метастазов.

7. Пользователи протокола – лучевые терапевты (радиологи), онкологи, медицинские физики (физики-радиологи).

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение - это имплантация в ткань предстательной железы с помощью принадлежностей, игл-аппликаторов под контролем УЗ аппарата с использованием интраоперационного дозиметрического планирования. С последующим соединением аппликатора через направляющие трубки с аппаратом брахитерапевтического источника иридия-192[1].

9. Клиническая классификация

В соответствии со спецификой используемого медицинского оборудования, локализации опухоли, а также исходя из особенностей анатомического строения органов и тканей, выделяют виды брахитерапии.

по локализации:

- Внутрисосудистая (гинекология, проктология)
- Внутритканевая (простата) – низкодозная и высокодозная
- Внутрисветовая (пищевод, бронхи)
- Поверхностная (аппликационная)
- Внутрисосудистая

по способу применения:

- ручная - установка и удаление излучающего элемента производится вручную.
- автоматизированная - автоматизированная дистанционная последовательная загрузка источника.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

Подведение к опухолевому очагу максимальной дозы излучения без повреждения охватываемых тканей. Локальное “boost” облучение предстательной железы после высокотехнологичной методики ДЛТ в дозе 45-60 Гр. [1,2].

10. Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству

Показания и противопоказания для проведения высокодозной брахитерапии рака предстательной железы определяются в зависимости от стадии заболевания, для определения которой используется Классификация Международного противоракового союза по системе TNM (2009г). Представленная классификация по системе TNM применима только для аденокарциномы. Переходно-клеточную карциному предстательной железы классифицируют как опухоль уретры.

- T – первичная опухоль.
- TX – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.
- T0 – первичная опухоль не определяется.
- T1 – опухоль клинически не проявляется, не пальпируется и не визуализируется специальными методами.
- T1a – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет менее 5% резецированной ткани.
- T1b – опухоль случайно обнаруживается при гистологическом исследовании и составляет более 5% резецированной ткани.
- T1c – опухоль диагностируется с помощью игольной биопсии (производимой в связи с высоким уровнем простатспецифического антигена).
- T2 – опухоль ограничена предстательной железой или распространяется в капсулу (но не за ее пределы).
- T2a – опухоль поражает половину одной доли или меньше.
- T2b – опухоль поражает более половины одной доли, но не обе доли.
- T2c – опухоль поражает обе доли.
- Примечание. Опухоль, диагностированная с помощью игольной биопсии в одной или обеих долях, но непальпируемая и невизуализируемая, классифицируется как T1c.
- T3 – опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы.
- T3a – опухоль распространяется за пределы капсулы (одно- или двустороннее), включая микроскопическое прорастание в шейку мочевого пузыря.
- T3b – опухоль распространяется на семенной пузырек (или оба пузырька).

- Примечание. Распространение опухоли на верхушку предстательной железы или в капсулу (но не за ее пределы) предстательной железы классифицируется как T2, а не T3.
- T4 – несмещаемая опухоль или опухоль, распространяющаяся на соседние структуры (помимо семенных пузырьков): наружный сфинктер, мочевого пузырь, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или тазовую стенку.
- N – регионарные лимфатические узлы.
- Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются лимфатические узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Категория N не зависит от стороны локализации регионарных метастазов.
- NX – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.
- N0 – метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют.
- N1 – имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах.
- Примечание. Метастазы не больше чем 0,2 см должны обозначаться как pN1mi.
- M – отдаленные метастазы.
- MX – определить наличие отдаленных метастазов не представляется возможным.
- M0 – признаки отдаленных метастазов отсутствуют.
- M1 – отдаленные метастазы.
- M1a – поражение нерезионарных лимфоузлов.
- M1b – поражение костей.
- M1c – другие локализации отдаленных метастазов.

В зависимости от сочетания критериев T, N, M и G определяются следующие стадии заболевания:

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2, 3, 4
	T1b	N0	M0	любая G
	T1c	N0	M0	любая G
	T2	N0	M0	любая G
III	T3	N0	M0	любая G
IV	T4	N0	M0	любая G
	любая T	N1	M0	любая G
	любая T	любая N	M1	любая G

10.1 Показания к процедуре/ вмешательству:

- Гистологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы;
- Клиническая стадия T₁ – T_{3a} N0M0, отсутствие клинических признаков поражения семенных пузырьков и регионарных лимфоузлов и отдаленных метастазов. В самостоятельном виде не применяется, только в качестве “boost” облучения после дистанционной лучевой терапии СОД 45-60 Гр;

10.2 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

Абсолютные противопоказания к брахитерапии:

- Плохо заживающий дефект после ТУР;
- Выраженная инфравезикальная обструкция (Q_{макс}<10 мл/сек при объеме мочеиспускания 100 мл) и наличие остаточной мочи в мочевом пузыре более 100 мл;
- Острый простатит и другие инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы.

Относительные противопоказания к брахитерапии

- Предшествующая ТУР;
- Размер предстательной железы (подданным УЗИ или КТ) более 60 см³;
- Наличие выступающей средней доли предстательной железы;
- Опухолевое поражение семенных пузырьков.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий.

Основные диагностические мероприятия:

- Пункционная биопсия под контролем ультразвуковой визуализации;
- УЗИ предстательной железы (трансректально);
- КТ органов малого таза;
- Коагулограмма.

Дополнительные обследования:

- Общий анализ крови (6 параметров);
- Общий анализ мочи;
- Биохимический анализ крови (определение общего белка, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубин).

12. Требования к проведению процедуры/вмешательства[1-3]:

Процедура выполняется в отделениях лучевой терапии (радиологических отделениях) медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению. К работе допускаются лица не моложе 18 лет, не имеющие медицинских противопоказаний для работы с источниками ионизирующего излучения, отнесенные в учреждении к персоналу класса А [4]. В помещении для проведения высокодозной брахитерапии рака предстательной железы обеспечивается соблюдение санитарно-противоэпидемического режима, соответствующего операционному блоку, с соблюдением правил асептики, антисептики, стерилизации [2].

Процедура состоит из 4 этапов:

- - Исследование объема предстательной железы
- - Дозиметрическое планирование
- - Имплантация игл-проводников
- - Оценка качества проведенной имплантации.

Исследование объема предстательной железы.

С целью выполнения максимально точного и эффективного распределения дозы излучения с помощью компьютерной планирующей системы необходимо получение точной информации о форме и объеме предстательной железы. Это достигается при помощи трансректального ультразвукового сканирования, в ходе которого получают ряд поперечных ультразвуковых срезов предстательной железы с наложенной на них координатной сеткой[4-9].

Пациенту производится стандартная процедура – эпидуральная (спинно- мозговая) через установленный эпидуральный катетер или общая анестезия.

Затем пациента укладывают в положение на спине. Ноги фиксируют таким образом, чтобы угол между разведенными левым и правым бедром был равен 90 градусов. Нижние конечности должны быть согнуты в коленных суставах под углом 90 градусов (Рис.1).

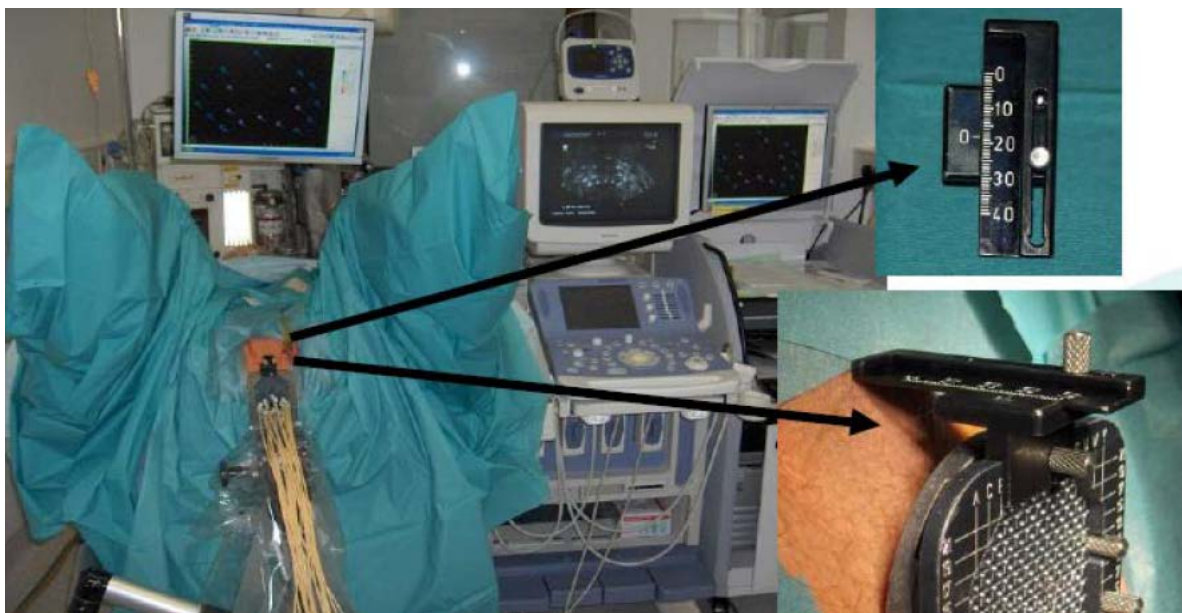


Рисунок 1 Изображение стандартной укладки пациента с установленным оборудованием для брахитерапии

УЗ датчик вводится в прямую кишку и жестко фиксируется на пошаговом устройстве. Производится катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея 16-18 Ch; для лучшей визуализации при ТРУЗИ в полость катетера вводится вспененный стерильный гель. Баллон катетера раздувают физиологическим раствором до объема 10-20 см³. Затем устанавливается и фиксируется промежностный шаблон к УЗИ датчику. Промежностные шаблоны обычно представляют собой жесткую матрицу с определенным расположением отверстий (Рис. 2).

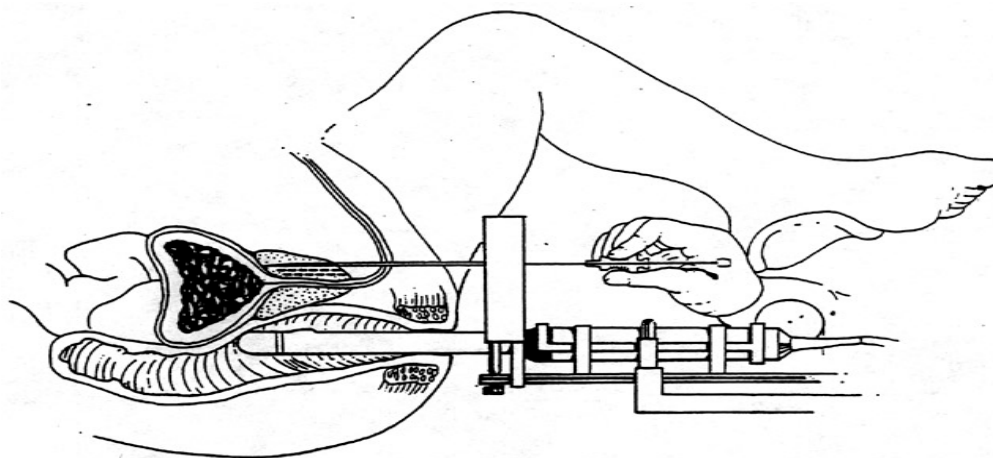


Рисунок 2 Схематическое изображение взаимного расположения оборудования для брахитерапии с принадлежностями, включающее стабилизатор, степпер с устройством крепления датчика ультразвука, систему позиционирования, шаблон

С целью выполнения максимально точного и эффективного распределения дозы излучения с помощью компьютерной планирующей системы необходимо получение точной информации о форме и объеме предстательной железы. Это достигается при помощи трансректального ультразвукового сканирования, в ходе которого получают ряд поперечных ультразвуковых срезов предстательной железы с наложенной на них координатной сеткой (это достигается включением режима наложения координатной сеткой на УЗ аппарате) (Рис. 3).

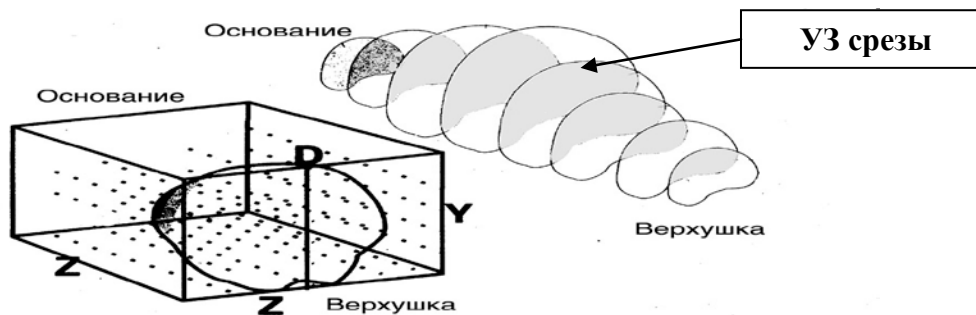


Рисунок 3 Схематическое изображение исследования объема

При этом необходимо соблюдать следующие условия:

- За срез «0 мм» принимают ближайшее шейке мочевого пузыря изображение баллона катетера Фолея и семенных пузырьков.
- На всех срезах изображение предстательной железы должно быть расположено симметрично относительно координатной сетки, при этом за ось принимают линию “D” (G в некоторых аппаратах). На всех изображениях мочеиспускательный канал должен находиться на этой линии. Это позволит правильно расположить источники при планировании, а также избежать повреждение уретры при имплантации.
- На срезе максимального поперечного размера железы нижний ряд координатной сетки должен быть на 1-2 мм выше нижнего контура предстательной железы.
- На каждом срезе нижний ряд координатной сетки должен быть вне прямой кишки.
- Для достижения перечисленных условий изменяется угол наклона датчика от 0 до 15 град., а также раздувается баллон в прямой кишке.

Дозиметрическое планирование

На полученных изображениях врач-радиолог производит оконтуривание объемов предстательной железы, уретры и прямой кишки. Производится автоматическое расположение зерен с помощью специальной компьютерной программы (Рис 4).

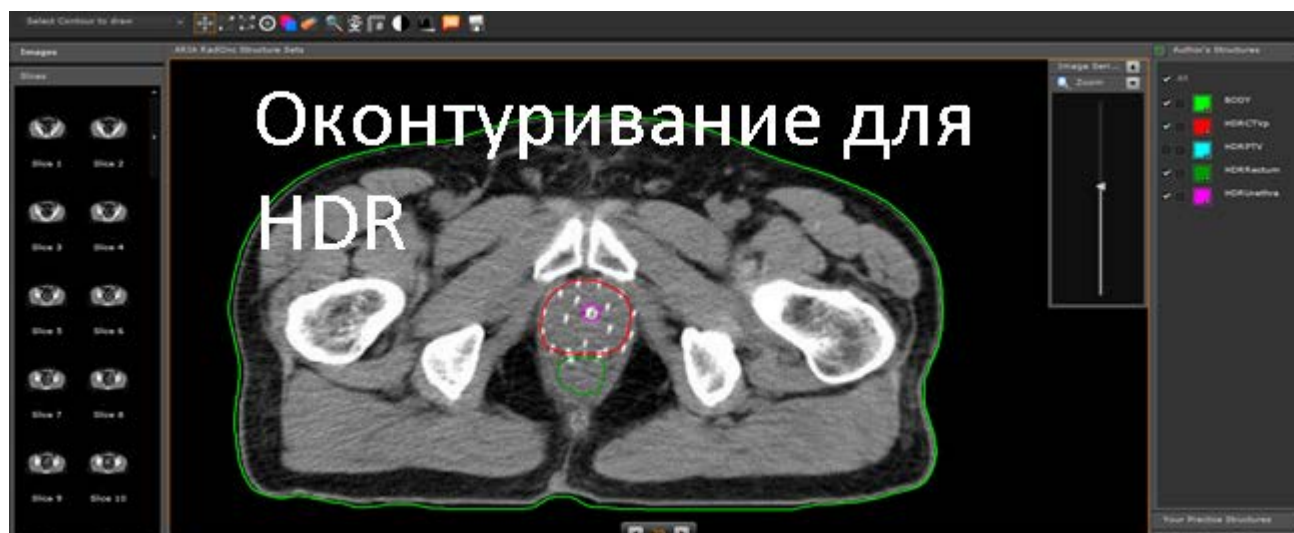


Рисунок 4 Оконтуренные объемы предстательной железы, уретры и прямой кишки, с автоматическим расположением игл.

На полученных изображениях врач-радиолог производит оконтуривание предстательной железы, уретры и прямой кишки.

Расчет доз осуществляется с помощью специальной компьютерной программы. Полученные изображения с контурами предстательной железы, уретры и прямой кишки импортируются в компьютерную планирующую систему. Зерна располагаются в узлах координатной сетки в соответствии с необходимой дозой излучения. При проведении брахитерапии клинический объем

облучения включает предстательную железу с капсулой плюс 1–2мм здоровых тканей, а при неблагоприятных прогностических факторах – семенные пузырьки. Клинический объем облучения охватывается min 90% изодозой, доза за фракцию 8,5Гр, неомогенность дозы допускается $\pm 10\%$, а в локализованных «горячих» точках – до 30%. Необходим расчет дозы, основанной на анатомии каждой индивидуальной предстательной железы.

Имплантация игл- проводников

Согласно дозиметрическому плану вводятся иглы, которые будут подключены к брахитерапевтическому аппарату с источником излучения ирридия-192. Необходимо применять совместимый с брахитерапевтическим аппаратом ирридия-192, набор для простатических и промежностных имплантатов. Если не применять стерилизационные заглушки и круглые ограничители для защиты от жидкостей, возможна контаминация, поскольку внутренние поверхности аппликатора нестерильны. Стерилизационная заглушка должна оставаться на месте вплоть до момента введения аппликатора. После выполнения сеанса лечения на ее место должна быть установлена новая заглушка.

Оценка качества проведенной имплантации проводится методом дозиметрии на КТ или МРТ изображении на первые сутки после имплантации, и через 30 дней после имплантации. Сканируются как мягкие, так и костные ткани для определения объема простаты, мочевого пузыря, уретры, прямой кишки и расположение зерен. Кривая изодозы строится для каждого изображения с детальным анализом распределения дозы радиации. На основании полученных данных строятся гистограммы дозы-объема, по которым и определяют полученную дозу. Для оценки лечебного плана используются изодозные распределения в отношении органа-мишени, соответствующие 50%, 100%, 110%, 120% и 150% от предписанной дозы. (V50, V100, V110, V120, V150 соответственно) Эти показатели не должны превышать полученные данные при интраоперационной дозиметрии пациента.[10]

Осложнения после проведения процедуры высокодозной брахитерапии рака предстательной железы:

- Задержка мочеиспускания развивается менее чем в 5% случаев. [11]
- У 15% пациентов отмечалась стриктура уретры и в области бульбоуретральной железы [12]
- Длительное недержание мочи (менее 2% случаев), прямокишечный свищ (менее 1% случаев) [13].
- Развитие эректильной дисфункции у 40% мужчин [14].

13. Индикаторы эффективности процедуры:

Эффект от проведенного лечения оценивается по критериям классификации RECIST[15].

- Полный эффект – исчезновение всех очагов поражения на срок не менее 4х недель;
- Частичный эффект – уменьшение очагов на 30% и более;
- Прогрессирование - увеличение очага на 20%, или появление новых очагов;
- Стабилизация - нет уменьшения опухоли менее чем 30%, и увеличение более чем на 20%.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

14. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1.Ишкинин Евгений Иванович – онколог, лучевой терапевт (радиолог) РГП на ПХВ «КазНИИОиР» г. Алматы.

2.Онгарбаев Бахытжан Тулигенович – онколог, уролог, заведующий операционным блоком РГП на ПХВ «КазНИИОиР» г. Алматы.

15. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет

16. Рецензенты:

1. Шалекенов Б.У. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии РГП на ПХВ «АГИУВ»
2. Утехина О.Г. – д.м.н., профессор, заведующая центром радиологии, Латвийский онкологический центра Рижской Областной Восточной больницы, Латвийская Республика

17. Указание условий пересмотра протокола:

Данный протокол подлежит пересмотру каждые три года с оценкой результатов осложнений и без рецидивной выживаемости, либо при появлении новых доказанных данных

18. Список использованной литературы

1. Gyorgy Kova'cs, Richard Potter, Tillmann Loch, Josef Hammer, Inger-Karine Kolkman-Deurloo, Jean J.M.C.H. de la Rosette, Hagen Bertermann GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer Radiotherapy and Oncology 74 (2005) 137–148
2. Hoskin PJ. High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2000;57:285–8
3. Devlin PM, Brus CR, Kazakin J, et al. First national survey on the use of high dose rate afterloading brachytherapy for carcinoma of the prostate. Kova'cs et al. / Radiotherapy and Oncology 74 (2005) 137–148 prostate. Proceedings of the 10th international brachytherapy conference. Madrid, Spain; 11–14 November, 2000, p. 60.
4. Borghede G, Hedelin H, Holma'ng S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. Radiother Oncol 1997;44:237–44.
5. Valero J, Cambeiro M, Galan C, et al. Phase II trial of radiation dose escalation with conformal external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen suppression in unfavorable prostate cancer: Feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76:386–392.
6. Hsu IC, Cabrera AR, Weinberg V, et al. Combined modality treatment with high-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced prostate cancer. Brachytherapy 2005;4:202–206.
7. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. [editorial]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:747e748.
8. Martinez AA, Pataki I, Edmunson G, et al. Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;49:61e69.
9. Yoshioka Y, Takayuki N, Yoshida K, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;48:675e681.
10. DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, et al. A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO. Med Phys 2011;38:782–801.
11. Ghilizen MMA, Gustason G, Krauss D, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fraction within one day for favorable/intermediate risk prostate cancer: Preliminary toxicity data. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011.
12. Sullivan L, Williams SG, Tai KH, et al. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. Radiother Oncol 2009;91:232–236.
13. Pellizzon AC, Salvajoli JV, Maia MA, et al. Late urinary morbidity with high dose prostate brachytherapy as a boost to conventional external beam radiation therapy for local and locally advanced prostate cancer. J Urol 2004;171:1105–1108.
14. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, et al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:1306–1316.
15. Eisenhauer E.A., Therasse P, Bogaert J., et al. RECIST New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228–247. National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group, 10 Stuart Street, Queen's University, Kingston, ON, Canada