

ВЛИЯНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ СОСУДИСТО-НЕРВНЫХ ПУЧКОВ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И КАЧЕСТВО МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ БРАХИТЕРАПИИ

Зырянов А.В.², Коваленко Р.Ю.¹, Борзунов И.В.^{2,3}, Тевс Д.В.¹, Онищенко Н.А.¹

¹ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, e-mail: ivborzunov@e1.ru;

³ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

В нашей работе проведена оценка влияния распределения дозы облучения нервно-сосудистых пучков предстательной железы у пациентов с аденокарциномой предстательной железы низкого прогностического риска на эректильную функцию и качество мочеиспускания. В проспективном исследовании принимали участие пациенты, которым выполнялась брахитерапия предстательной железы с 2013 по 2019 гг. Части пациентов доза облучения нервно-сосудистых пучков с контрлатеральной стороны от опухолевого очага была снижена. В последующем пациенты при контрольном наблюдении заполняли опросники МИЭФ-5 и IPSS. У большинства пациентов было отмечено незначительное снижение показателей по шкале МИЭФ-5, но оно не являлось статистически значимым. Отмечено, что в группе пациентов с более низкой лучевой нагрузкой на сосудисто-нервные пучки эректильная функция достоверно восстанавливалась в более ранние сроки. Значимых различий по качеству мочеиспускания между двумя группами не было. Учитывая полученные данные, в будущем можно минимизировать негативное влияние на эректильную функцию у пациентов с раком простаты при соответствующих показаниях, снижая лучевую нагрузку на сосудисто-нервные пучки с контрлатеральной стороны от опухолевого очага.

Ключевые слова: аденокарцинома простаты, брахитерапия, эректильная функция.

EFFECT OF RADIATION DOSE DISTRIBUTION OF THE PROSTATE NEUROVASCULAR BUNDLES ON ERECTILE FUNCTION AND QUALITY OF URINATION IN PATIENTS WITH PROSTATE ADENOCARCINOMA AFTER BRACHYTHERAPY

Zyrianov A.V.², Kovalenko R.Y.¹, Borzunov I.V.^{2,3}, Tevs D.V.¹, Onishchenko N.A.¹

¹SBUZ SO «Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1», Yekaterinburg,

²Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg, e-mail: ivborzunov@e1.ru;

³State Autonomous Institution of Health of Sverdlovsk Region «Sverdlovsk Regional Oncology Center», Yekaterinburg

In our work, we assessed the effect of the dose distribution of the neurovascular bundles of the prostate gland in patients with low prognostic risk prostate adenocarcinoma on erectile function and quality of urination. A prospective study involved patients who underwent prostate brachytherapy from 2013 to 2019. The dose of neurovascular bundles irradiation from the contralateral side of the tumor focus was reduced in some patients. Subsequently, patients under follow-up completed the ICEF-5 and IPSS questionnaires. Most patients showed a slight decrease in the ICEF-5 score, but it was not statistically significant. It was noted that in the group of patients with a lower radiation burden on the neurovascular bundles, erectile function was reliably restored earlier. There were no significant differences in the quality of urination between the two groups. Considering the data obtained in the future, it is possible to minimize the negative impact on erectile function in patients with prostate cancer with appropriate indications, reducing the radiation load on the neurovascular bundles from the contralateral side of the tumor focus.

Keywords: prostate adenocarcinoma, brachytherapy, erectile function.

Эпидемиология рака предстательной железы (РПЖ). В структуре онкологических заболеваний мужского населения в мире рак предстательной железы выходит на 2–3-е место после рака легкого и желудка, а в США – на 1-е место. Смертность от рака предстательной

железы среди онкологических заболеваний занимает 2-е место после рака легкого. На протяжении последнего десятилетия в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы занимает 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого и характеризуется неблагоприятной тенденцией к росту. Так, в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2016 г. – уже 14,0%. У 30% мужчин старше 50 лет в Российской Федерации имеется верифицированный рак предстательной железы.

Показатель заболеваемости раком предстательной железы в Российской Федерации с 2001 по 2016 гг. увеличился в 3,0 раза (с 19,1 до 56,5 случая на 100 тыс. населения). За последние 10 лет уровень смертности от рака простаты среди мужского населения увеличился на 39,0%: с 12,9 в 2006 г. до 18,42 случая на 100 тыс. населения в 2016 г.; среднегодовой темп прироста – 3,21% [1].

В течение двух последних десятилетий наблюдается тенденция к ранней диагностике рака предстательной железы, что связано с более высокой информированностью общества, врачей, стратегией скрининга. Она оказала влияние на выявление РПЖ меньшего размера на ранних стадиях, когда рак занимает всего 5–10% объема простаты. В связи с этим активно развиваются методы фокальной терапии рака предстательной железы, такие как брахитерапия, криоабляция, электропорация, фотодинамическая терапия, высокоинтенсивная ультразвуковая абляция предстательной железы. Все эти методы активно применяются в рамках лечения локализованного рака предстательной железы, однако все их, кроме брахитерапии, рекомендуется предлагать пациентам только в рамках клинических исследований.

Брахитерапия. В течение нескольких десятилетий брахитерапия зарекомендовала себя как высокоэффективный метод лечения локализованных форм рака предстательной железы с минимальными осложнениями.

Низкодозная брахитерапия представляет собой разновидность стереотаксической лучевой терапии, когда источник излучения имплантируется в пораженный опухолью орган. Главное конкурентное преимущество метода заключается в создании максимальной дозы лучевой терапии непосредственно в опухолевом очаге и зоне интереса, при этом снижается лучевое воздействие на окружающие ткани и органы [2].

На территории Российской Федерации метод низкодозной брахитерапии под ультразвуковым наведением применяется с 2000 г. При выполнении этого метода лечения проводится имплантация постоянных радиоактивных зерен в предстательную железу.

Качество жизни пациентов после брахитерапии. За последние 20 лет в научной

литературе, посвященной осложнениям брахитерапии предстательной железы, имеются противоречивые данные, касающиеся ухудшения качества мочеиспускания и эректильной дисфункции. У некоторых пациентов после имплантации развиваются серьезные осложнения со стороны мочевой системы, такие как острая задержка мочи (1,5–22%) и развитие недержания мочи (0–19%) [3]. Профилактика осложнений зависит от тщательного отбора пациентов и экспертной оценки показателей шкалы IPSS с выполнением при необходимости уродинамического исследования. Преимуществами брахитерапии являются как малоинвазивность, так и сохранение эректильной функции, что, в свою очередь, служит важным критерием сохранения качества жизни. Однако аспекты сохранения эректильной функции у больных, получивших брахитерапию предстательной железы, требуют дальнейшего изучения.

Механизм эректильной дисфункции после брахитерапии до сих пор не изучен. Обсуждение влияния дозы облучения сосудисто-нервных пучков на сохранение эректильной функции в послеоперационном периоде, использования медикаментозной терапии встречалось в нескольких исследованиях [4, 5], однако носит противоречивый характер.

В связи с этим мы решили провести оценку данного влияния исходя из своего опыта брахитерапии простаты.

Цель исследования

Оценка влияния дозы облучения нервно-сосудистых пучков на эректильную функцию и качество мочеиспускания у пациентов с аденокарциномой предстательной железы после брахитерапии.

Материалы и методы исследования

В данной работе приняли участие 92 пациента, период исследования с 2013 по 2019 гг. Пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 40 пациентов, которым брахитерапия выполнялась со стандартной дозой облучения сосудисто-нервного пучка с контрлатеральной от опухолевого очага стороны. Во вторую группу вошли 52 пациента – им доза облучения сосудисто-нервного пучка была снижена.

Критерии включения: аденокарцинома предстательной железы, подтвержденная по результатам fusion, сатурационной биопсии, группа низкого прогностического риска по D,Amico (уровень простатспецифического антигена ≤ 10 , сумма баллов по Глиссону ≤ 6 , клиническая стадия $\leq T2a$), проведенная брахитерапия простаты, возраст моложе 60 лет, $Q_{max} > 15$ мл/сек по данным урофлоуметрии.

Брахитерапия осуществлялась с применением источников с I^{125} . Процедура проводилась при помощи ультразвукового контроля под спинномозговой анестезией.

Проводилась оценка уровня PSA на сроках 3, 6, 9, 12 месяцев после брахитерапии

простаты, а также до лечения.

Качество мочеиспускания оценивалось с помощью опросника международной системы суммарной оценки симптомов предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) до операции, спустя 3, 6, 9 и 12 месяцев после брахитерапии простаты. Эректильная функция оценивалась с помощью опросника международного индекса эректильной функции – 5 (МИЭФ-5) до лечения, через 6, 8, 10, 12 месяцев после брахитерапии. Несовпадение в датах обусловлено тем, что после брахитерапии предстательной железы рекомендовано воздержание от сексуальной жизни в течение 6 месяцев; исходя из этого оценивать показатели опросника МИЭФ-5 в этот период нецелесообразно.

Стоит отметить, что никто из пациентов за время наблюдения не принимал препараты класса ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа.

Возраст пациентов на момент проведения брахитерапии предстательной железы составил $55,56 \pm 2,3$ года. Средний суммарный балл по Gleason $6,0 \pm 0$. По классификации TNM у всех пациентов диагностирована стадия T2a. Объем предстательной железы в обеих группах составил $31,89 \pm 3,12$ см³.

Средняя длительность операции составила $75 \pm 13,4$ минуты (с учетом того, что подготовка и разметка источников в программе проводились интраоперационно). Количество койко-дней – $3,2 \pm 0,6$.

Доза облучения сосудисто-нервных пучков с контралатеральной от опухолевого очага стороны в первой группе составила в среднем 145 ± 5 Гр, во второй группе – не более 110 Гр, что достоверно ниже, чем в первой группе.

В обеих группах не было ни одного случая развития острой задержки мочи.

Результаты сравнения описательных показателей между двумя группами представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение входных данных пациентов обеих групп

	Первая группа (n=40), M±m	Вторая группа (n=52), M±m	p-value
Возраст (на момент операции), лет	$54,3 \pm 0,4$	$56,7 \pm 0,5$	$>0,05$
Gleason, баллы	$6,0 \pm 0$	$6,0 \pm 0$	$>0,05$
V железы, см ³	$34,2 \pm 1,8$	$30,1 \pm 0,7$	$>0,05$
PSA (до операции), нг/мл	$6,8 \pm 0,9$	$7,3 \pm 0,46$	$>0,05$
IPSS (до операции), баллы	$2,5 \pm 0,25$	$2,6 \pm 0,21$	$>0,05$
МИЭФ-5 (до операции), баллы	$21,1 \pm 0,7$	$22,7 \pm 0,4$	$>0,05$

Примечание: * достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value $<0,05$.

Достоверных различий между показателями в группах до брахитерапии получено не было.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы «Statistica 10.0», применялись следующие методы: сравнение двух независимых выборок (с расчетом непараметрического U-критерия Манна–Уитни), сравнение двух зависимых выборок (с расчетом критерия Уилкоксона), нескольких независимых выборок (с расчетом критерия Краскела–Уоллиса), корреляционный анализ (с расчетом непараметрического r-критерия Спирмена). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение, отличия между группами признавались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Далее мы представим характеристики групп по отдельности.

Данные по динамике уровня ПСА у пациентов первой группы отражены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня PSA у пациентов первой группы (n=40)

PSA (до операции)	PSA (3 месяца)	PSA (6 месяцев)	PSA (9 месяцев)	PSA (12 месяцев)
6,8 \pm 0,9	3,1 \pm 0,5*	2,1 \pm 0,3*	1,4 \pm 0,7*	0,9 \pm 0,2*

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Как видно из таблицы 2, уровень PSA статистически значимо снижался после операции. Кроме того, он снижался у всех 40 пациентов.

Качество мочеиспускания пациентов после брахитерапии оценивалось с помощью опросника IPSS. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Динамика качества мочеиспускания у пациентов первой группы (n=40)

IPSS (до операции)	IPSS (3 месяца)	IPSS (6 месяцев)	IPSS (9 месяцев)	IPSS (12 месяцев)
2,5 \pm 0,25	22,02 \pm 1,03*	19,0 \pm 0,96*	15,87 \pm 1,2*	11,7 \pm 1,25*

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Отмечается достоверное снижение качества мочеиспускания, обусловленное нарастанием обструктивной симптоматики на сроках 3 и 6, 9 и 12 месяцев.

Спустя 1 год после брахитерапии у 8 (20%) пациентов отмечаются выраженные симптомы нарушения мочеиспускания, у 16 (40%) – умеренные и у 16 (40%) – нарушения легкой степени.

Результаты оценки качества эректильной функции представлены в таблице 4.

Таблица 4

Динамика качества эректильной функции у пациентов первой группы (n=40)

МИЭФ-5(до операции)	МИЭФ-5 (6 месяцев)	МИЭФ-5 (8 месяцев)	МИЭФ-5 (10 месяцев)	МИЭФ-5 (12 месяцев)
21,1±0,7	14,35±0,7*	15,9±0,8*	17,5±0,4*	19,8±0,3*

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Наблюдается статистически значимое снижение эректильной функции на протяжении всего наблюдения по сравнению с изначальным уровнем. Хочется отметить, что спустя 1 год эректильная дисфункция у 26 пациентов (65%) отсутствует, у 14 больных (35%) отмечается ухудшение, а именно: у 4 (10%) человек эректильная дисфункция умеренной и у 10 человек – легкой степени.

Характеристика пациентов второй группы

Показатели уровня PSA представлены в таблице 5.

Таблица 5

Динамика уровня PSA у пациентов второй группы (n=52)

PSA (до операции)	PSA (3 месяца)	PSA (6 месяцев)	PSA (9 месяцев)	PSA (12 месяцев)
7,3±0,4	3,5±0,7*	2,4±0,1*	1,2±0,4*	0,8±0,3*

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

В результате наблюдения на всех сроках уровень PSA достоверно снижался у всех пациентов. При оценке качества мочеиспускания пациентов второй группы получены следующие данные (табл. 6).

Таблица 6

Динамика качества мочеиспускания у пациентов второй группы (n=52)

IPSS (до операции)	IPSS (3 месяца)	IPSS (6 месяцев)	IPSS (9 месяцев)	IPSS (12 месяцев)
2,6±0,21	22,55±0,95*	19,86±0,86*	17,03±1,0*	11,61±1,04*

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Так же как и у пациентов первой группы, спустя 12 месяцев отмечается нарастание обструктивной симптоматики на всех сроках наблюдения. Через 12 месяцев у 9 больных (17,3%) отмечается выраженное ухудшение качества мочеиспускания, у 23 больных (44,2%) – умеренное ухудшение и у 20 больных (38,5%) – легкой степени выраженности.

Данные опросников МИЭФ-5 пациентов второй группы отражены в таблице 7.

Таблица 7

Динамика качества эректильной функции у пациентов второй группы (n=52)

МИЭФ-5 (до операции)	МИЭФ-5 (6 месяцев)	МИЭФ-5 (8 месяцев)	МИЭФ-5 (10 месяцев)	МИЭФ-5 (12 месяцев)
22,7±0,4	17,5±1,1*	18,9±0,7*	20,7±0,4*	21,5±0,5

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Спустя 1 год эректильная дисфункция у 43 (82,6%) пациентов отсутствует, у 9 (17,4%) отмечается ухудшение качества эректильной функции, а именно: у 7 пациентов развилась эректильная дисфункция легкой степени и у 2 пациентов – умеренной степени выраженности.

Сравнительный анализ между двумя группами

Как видно из таблицы 8, в обеих группах на протяжении 1 года наблюдения уровень ПСА достоверно снижался, но значимых различий между группами получено не было.

Таблица 8

Сравнение уровней PSA у пациентов обеих групп

Уровень PSA	Первая группа (n=40), M±m	Вторая группа (n=52), M±m	p-value
PSA (до операции), нг/мл	6,8±0,9	7,3±0,4	>0,05
PSA (3 месяца), нг/мл	3,1±0,5	3,5±0,7	>0,05
PSA (6 месяцев), нг/мл	2,1±0,3	2,4±0,1	>0,05
PSA (9 месяцев), нг/мл	1,4±0,7	1,2±0,4	>0,05
PSA (12 месяцев), нг/мл	0,9±0,2	0,8±0,3	>0,05

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Также отметим, что ни у одного пациента за этот период не отмечалось повышения уровня PSA выше 2 нг/мл от надира.

Сравнительные данные о качестве мочеиспускания пациентов обеих групп представлены в таблице 9.

Таблица 9

Сравнение качества мочеиспускания у пациентов обеих групп

IPSS	Первая группа (n=40), M±m	Вторая группа (n=52), M±m	p-value

IPSS (до операции), баллы	2,5±0,25	2,6±0,21	>0,05
IPSS (3 месяца), баллы	22,02±1,03	22,55±0,95	>0,05
IPSS (6 месяцев), баллы	19,0±0,96	19,86±0,86	>0,05
IPSS (9 месяцев), баллы	15,87±1,2	17,03±1,0	>0,05
IPSS (12 месяцев), баллы	11,7±1,25	11,61±1,04	>0,05

Примечание: *достоверно значимые различия по сравнению с дооперационным уровнем, p-value <0,05.

Несмотря на то что в обеих группах на всех сроках отмечается ухудшение качества мочеиспускания, которое сохраняется через даже через 1 год (при разной степени выраженности), между двумя группами статистической разницы не наблюдается.

Оценка эректильной функции у пациентов с помощью опросника МИЭФ-5 в сравнительном представлении отображена в таблице 10.

Таблица 10

Сравнение показателей эректильной функции у пациентов обеих групп

МИЭФ-5	Первая группа (n=40), M±m	Вторая группа (n=52), M±m	p-value
МИЭФ-5 (до операции), баллы	22,1±0,7	22,7±0,4	>0,05
МИЭФ-5 (6 месяцев), баллы	14,35±0,7	17,5±1,1	<0,05
МИЭФ-5 (8 месяцев), баллы	15,9±0,8	18,9±0,7	<0,05
МИЭФ-5 (10 месяцев), баллы	17,5±0,4	20,7±0,4	<0,05
МИЭФ-5 (12 месяцев), баллы	19,8±0,3	21,5±0,5	<0,05

Из таблицы видно, что у пациентов второй группы на всех сроках показатель эректильной дисфункции был достоверно выше. Даже через 1 год эти различия сохраняются.

Заключение

При оценке влияния дозы облучения сосудисто-нервного пучка с контралатеральной от опухолевого очага стороны мы отметили, что более низкая доза облучения сосудисто-нервного пучка не влияет на эффективность лечения (уровни PSA статистически значимо не отличаются). Качество мочеиспускания незначительно снижается независимо от дозы облучения СНП. Эректильная функция у пациентов с меньшим облучением сосудисто-нервного пучка восстанавливается быстрее, чем в группе без коррекции дозы облучения сосудисто-нервного пучка.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2018. С. 34-46.
2. Каприн А.Д., Панышин Г.А., Альбицкий И.А. Технология внутритканевой лучевой терапии закрытыми источниками I-125 локализованного рака предстательной железы. М., 2009. С. 21-29.
3. Budaus L. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol. 2012. no 3. P.112.
4. A Review of Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy—Techniques and Outcomes. David M. Marcus, Ashesh B. Jani, Karen Godette, Peter J. Rossi, Journal of the National Medical Association. 2011. Vol. 102. no 6. P. 68-76.
5. Vargas C., Swartz D., Vashi A. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2013. Vol. 12. P. 120-125.