

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр рентгенорадиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ИСАЕВ Теймур Карибович

**Высокомощная брахитерапия (HDR)
и простатэктомия в комбинированном лечении
рака предстательной железы
группы высокого риска прогрессирования**

14.01.12 - онкология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Павлов А.Ю.**

Москва - 2016

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)	12
1.1 Эпидемиология и диагностика рака предстательной железы.....	12
1.2 Современные аспекты классификации рака предстательной железы ...	16
1.3 Хирургические методы лечения рака предстательной железы	19
1.4 Лучевые методы лечения рака предстательной железы.....	21
1.4.1 Дистанционная радиотерапия рака предстательной железы.....	21
1.4.2 Радиобиология РПЖ	24
1.4.2 Аспекты дистанционной радиотерапии.....	25
1.4.3 Послеоперационная радиотерапия	27
1.4.4 Брахитерапия рака предстательной железы с низкой и высокой мощностью дозы.....	28
1.4.5 Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика материала	35
2.2 Методы диагностики.....	36
2.3. Специальные методы обследования, используемые для стратификации пациента по группам риска биохимического рецидива.	36
2.4 Общие методы обследования пациентов.....	41
2.5 Методики лечения, используемые в диссертационной работе	44
2.5.1 Методика проведения высокомогностной брахитерапии источником Ir-192.....	44
2.5.2 Радикальная простатэктомия.	46
2.5.3 Методика проведения дистанционной радиотерапии.....	49
2.5.4 Методика введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, трипторелин, лейкорелин).	50
2.6 Статистическая обработка материала	52
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты исследования).....	53
3.1 Общая характеристика групп.....	53
3.2 Эффективность лечения в исследуемых группах	58

3.3 Оценка выживаемости.	69
ГЛАВА 4. ПОБОЧНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ	73
4.1 Качество жизни пациентов, после проведенного лечения.	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	82
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БТ Ir-192- брахитерапия источником Ir-192

Гр – грей

ГТ – гормональная терапия

ДРТ – дистанционная радиотерапия

КТ – компьютерная томография

МАБ – максимальная андрогенная блокада

МРТ – магнитно-резонансная томография

МэВ – мегаэлектронвольт

ОЗМ – острая задержка мочи

ПСА – простатический специфический антиген

РОД – разовая очаговая доза

РПЖ – рак предстательной железы

РП – радикальная простатэктомия

СЛТ – сочетанная лучевая терапия

СОД – суммарная очаговая доза

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЕОРТС – европейская организация по исследованию и лечению рака

HDR – высокая мощность дозы

RTOG – группа по лучевой терапии и онкологии

ВВЕДЕНИЕ

За 2012 год смертность от онкологических заболеваний составила 8,2 миллиона случаев. По данным Всемирной организации здравоохранения смертность от онкологических заболеваний выходит на лидирующие позиции вместе со смертностью от сердечно-сосудистой патологии, несмотря на прирост выявляемости злокачественных процессов на ранних стадиях [105].

Несмотря на значимые успехи хирургических технологий и колоссальные достижения в лекарственной терапии опухолей, достигнутые в последние декады, лучевая терапия сохраняет свое значение как ведущий метод противоопухолевой терапии и входит в программы лечения более 60% больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций [11, 19]. Брахитерапия, как вид лучевого лечения, несмотря на более чем 100-летнюю историю развития, отвечает большинству современных требований к радиотерапии. Ее характеризуют высокая прецизионность – возможность локального подведения высоких разовых доз в ограниченном объеме ткани, хорошая переносимость, короткое время лечения [19].

Современное развитие материальной базы, успехи аппаратостроения, эффективные технологии обучения медицинского персонала, доступность для пациентов, относительно невысокая стоимость методик автоматизированной брахитерапии по сравнению с высокоточными методами наружного облучения – интенсивно-модулированной, стереотаксической радиотерапией, протонной терапией – сделали метод наиболее доступным из всех методик прецизионного облучения. Немаловажную роль в повышении стратегического значения метода играет и относительно широкое распространение аппаратов ввиду их усовершенствования [19].

Внедрение прогрессивных методик визуализации опухоли и окружающих тканей, возможность коррекции параметров облучения согласно индивидуальных опухолевых характеристик в режиме реального времени открыли новую страницу в развитии метода брахитерапии, расширив области применения от стандарта лечения РПЖ до использования в программах лечения солидных опухолей большинства локализаций [19].

Рак предстательной железы (РПЖ) - довольно распространенное заболевание, охватывающее на сегодняшний день различные возрастные группы мужского населения. В онкологии нет более интенсивно исследуемых нозологий, чем РПЖ. Зачастую все новые методы лечения исследуются при классической аденокарциноме ПЖ [11].

РПЖ является причиной почти 10 % смертей мужчин от рака и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин. В Российской Федерации 20 миллионов мужчин нуждаются в медицинском обследовании в связи с подозрением на рак предстательной железы при этом, несмотря на улучшение уровня диагностики, больные злокачественным заболеванием предстательной железы группы высокого риска прогрессирования встречаются довольно часто, и за 2013г. составили 40,3% от всех выявленных случаев РПЖ [20].

Данная группа пациентов имеет достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Таким пациентам может быть проведено различное лечение: радикальная простатэктомия (РП), дистанционная радиотерапия (ДРТ) или сочетанная радиотерапия. Обычно выбор метода лечения вызывает немало дискуссий и решение в каждом случае принимается индивидуально. Но качество жизни больных РПЖ группы неблагоприятного прогноза после радикальных, консервативных методов лечения остается на низком уровне [17, 26]. Развитие новых высокотехнологичных методов лечения РПЖ, таких, как высокоэнергетическая

внутриканевая радиотерапия, совмещенная с дистанционной радиотерапией, позволила добиться не только высоких онкологических результатов, но и высокого уровня качества жизни излеченных пациентов. Сохранение качества жизни, связанное со здоровьем и его коррекция – неотъемлемая составляющая комплексного лечения РПЖ высокого риска прогрессирования. Необходимо отметить, что различные аспекты проблемы осложнений со стороны мочевыделительной системы после радикальных методов лечения РПЖ постоянно находятся в зоне повышенного внимания онкологов, радиологов и урологов. По данным проанализированной литературы показатели качества жизни пациентов группы высокого риска прогрессирования, после радикальных методов лечения, таких как простатэктомия, остаются неудовлетворительными: процент частичного недержания мочи после радикальной простатэктомии по данным различных авторов составляет не менее 20%, частота эректильной дисфункции - 40% [32].

Высокомощная брахитерапия, совмещенная с дистанционной радиотерапией, позволяет достичь значимо лучших показателей качества жизни, так частота урогенитальных осложнений составляет не более 3%, а сохранение эректильной функции отмечается у 80% больных с локализованным РПЖ. [92].

На сегодняшний день ни в одном крупном исследовании, будь то проспективном или ретроспективном, не оценивали качество жизни пациентов с местнораспространенным РПЖ, после комбинированных методов лечения.

В связи с вышесказанным, актуальность сравнения комбинированных методик лечения, их осложнений и качества жизни больных РПЖ группы неблагоприятного прогноза, с целью определения оптимального подхода к

лечению данной категории пациентов, очевидна и является одной из важных задач современной онкологии.

Цель исследования:

Оптимизация лечения больных раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования на основе сравнительного анализа общей и безрецидивной выживаемости, а также оценки качества жизни пациентов после высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии в сочетании с дистанционной радиотерапией.

Задачи исследования.

1. Оценить общую и безрецидивную выживаемость больных с местно-распространенным раком предстательной железы группы неблагоприятного прогноза при проведении высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии с последующей дистанционной радиотерапией.
2. Проанализировать влияние факторов неблагоприятного прогноза на общую и безрецидивную выживаемость больных РПЖ группы высокого риска прогрессирования при выполнении высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией и простатэктомии в сочетании с дистанционной радиотерапией.
3. Определить оптимальный интервал проведения дистанционной радиотерапии после простатэктомии и высокомогностной брахитерапии источником Ir-192 у больных местно-распространенным раком предстательной железы группы высокого риска прогрессирования заболевания.

4. Выявить и оценить побочные нежелательные клинические проявления после сочетанной радиотерапии, с использованием высокомощностной брахитерапии Ir-192 и простатэктомии с последующей ДРТ.
5. Оценить качество жизни больных местно-распространенным раком предстательной железы группы неблагоприятного прогноза после двух вариантов радикального лечения.

Научная новизна.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения исследуемых двух групп пациентов не выявлено достоверных различий в общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при соблюдении интервала проведения дистанционной радиотерапии, после высокомощностной брахитерапии в объеме 2-3 недель.

В исследуемых группах установлены неблагоприятные прогностические факторы такие, как - распространенность опухолевого процесса T_{3b} , ПСА ≥ 20 нг/мл, степень дифференцировки - индекс по Глисон 9, объем предстательной железы ≥ 30 см³ и в группе простатэктомии срок начала ДРТ >5 недель.

Доказано, что выявление сочетания 4-х вышеуказанных факторов является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания вне зависимости от методики комбинированного лечения.

Впервые на основе комплексной оценки качества жизни получены достоверные различия в исследуемых группах, основанные на общесоматическом статусе пациентов, дисфункции нижних мочевых путей и органических послеоперационных изменениях. В связи с чем установлено, что проведение высокомощностной брахитерапии источником Ir-192 с ДРТ приводит к значимому улучшению качества жизни пациентов.

Практическая значимость.

Определение факторов неблагоприятного прогноза способствует выработки тактики ведения больных с местнораспространенным раком предстательной железы. Анализ результатов лечения и оценка качества жизни пациентов позволяет определить целесообразность выполнения хирургического лечения дополненного дистанционной радиотерапией или сочетанного лучевого лечения основанного на высокоэнергетической брахитерапии источником Ir-192. Определенные интервалы проведения дистанционной радиотерапии после первого этапа лечения, будь то радикальная простатэктомия или высокодозная брахитерапия источником Ir-192, у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, могут применяться в повседневной клинической практике в специализированных урологических и онкологических учреждениях Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Совокупность 4-х неблагоприятных факторов прогноза является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, вне зависимости от методики комбинированного лечения.
2. Высокоэнергетическая брахитерапия в сочетании с ДРТ позволяет добиться максимально низкого количества побочных нежелательных клинических проявлений при сохранении качества жизни на высоком уровне по сравнению с группой простатэктомии с ДРТ.
3. Наилучшим комбинированным методом лечения местнораспространенного РПЖ является высокоэнергетическая

брахитерапия Ir-192 (РОД 10Гр) с дистанционной радиотерапией (СОД 44-46 Гр).

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены и используются в клинической практике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, ноябрь 2014г.).

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 09 ноября 2015г.

Публикации

Основные данные диссертационной работы изложены в 6 печатных работах, 5 в виде статей в журналах рецензируемых ВАК и в 1 иностранной публикации в журнале: Materiály X mezinárodní vědecko - praktická conference «Moderní vymoženosti vědy – 2014» Lékařství.: Praha. Publishing House «Education and Science» s.r.o.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 108 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами, 17 рисунками. Литературный указатель включает в себя 129 отечественных и зарубежных источников.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология и диагностика рака предстательной железы

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России за 2013 год РПЖ находится на втором месте и составлял 12,1 % случаев от общего числа выявленных онкологических заболеваний у мужского населения. При анализе динамики показателей смертности мужского населения России от РПЖ среднегодовой темп прироста на 100 000 составил 2,71%. Выявляемость РПЖ на ранних стадиях составляет 34,7 % от общего числа выявленных случаев заболевания. Но, несмотря на развитие высокотехнологичных методов диагностики, таких как МРТ, МСКТ, а также распространение применения онкомаркеров таких, как простатспецифический антиген (ПСА) в России РПЖ группы высокого риска прогрессирования встречается довольно часто и составляет порядка 40.3 % от общего числа выявленных случаев [20].

Заболеваемость РПЖ сохраняется на высоком уровне, это обусловлено множеством факторов.

Генетическая предрасположенность к возникновению РПЖ отмечена еще в 1956 году, когда Морганти и др. сообщил, что пациенты с РПЖ, чаще имеют родственников с РПЖ, чем больные без диагноза РПЖ. (Morganti G, 1956). В исследовании Steinberg с соавторами, проведенном спустя тридцать лет, подробно изучены анамнестические данные пациентов с РПЖ, также отмечена четкая корреляция возникновения РПЖ у больных, в анамнезе у которых брат или отец имел РПЖ [104].

На сегодняшний день вклад воспалительных изменений в предстательной железе на развитие канцерогенеза железистого эпителия простаты нельзя недооценить. По данным De Marzo и др. связь воспалительных изменений и злокачественного процесса возникает при первичном изменении нормальной железистой ткани в пролиферативную железистую атрофию (PIA), которая в большинстве случаев является предвестником простатической интерэпителиальной неоплазии (ПИН), ну о прямой корреляции между ПИН и развитием РПЖ на сегодняшний день нет сомнений (рис. 1).

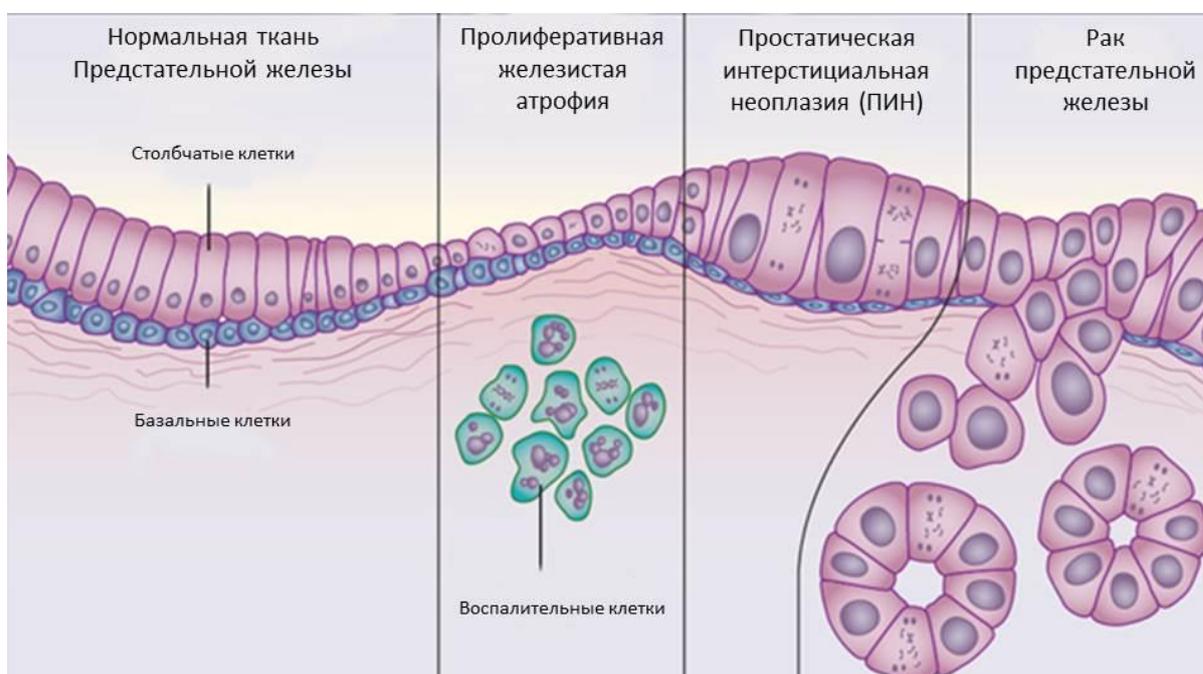


Рис. 1 Проллиферативная железистая атрофия как предшественник простатической интерстициальной неоплазии и рака предстательной железы [43].

Для диагностики РПЖ разработано множество алгоритмов разных исследований, несущих в себе огромную ценность, однако не одна из методик исследования предстательной железы, сегодня, не даст 100% результативности для подтверждения злокачественного процесса в ПЖ, за исключением биопсии предстательной железы. Одним из специфичных методов исследования является определение сывороточного уровня ПСА крови, который зачастую без других методик обследований не несет полной

информативности для врача общей практики. Хотелось бы подробнее остановиться на следующих методах обследования, которые используются при диагностике РПЖ.

Простатспецифический антиген (ПСА)

ПСА является членом человеческого калликреин генов семейства сериновых протеаз, кодируемый *KLK3*, расположенный на хромосоме 19 [70]. ПСА вырабатывается столбчатыми секреторными клетками в предстательной железе. Механизм повышения уровня ПСА на сегодняшний момент хорошо изучен: при изменении целостности клеточной мембраны железистого эпителия, ввиду развития патологического процесса, происходит выброс ПСА в кровеносное русло. Основным источником ПСА является переходная (транзиторная) зона предстательной железы, но никак не периферические отделы простаты [70, 109]. Поскольку рост транзиторной зоны предстательной железы напрямую связан с развитием доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ), то уровень ПСА зависит от объема транзиторной зоны предстательной железы. [70, 109]. В норме уровень ПСА в сыворотке крови составляет не более 4 нг/мл. Циркуляция ПСА в сыворотке крови определяется в двух формах: связанная и свободная. Большая часть ПСА связывается с α_1 -антихимотрипсином и составляет порядка 65-90% общего количества ПСА, в свою очередь уровень несвязанного ПСА составляет 10-35% от общего ПСА [70]. Больные с РПЖ имеют более высокую долю связанного ПСА и значительно меньшую долю свободного. Эта разница обусловлена дифференциальной экспрессией ПСА эпителием транзиторной зоны предстательной железы по сравнению с периферической. Поэтому оценка свободного и связанного ПСА у пациентов, имеющих пограничный уровень ПСА от 2 до 10 нг/мл, чрезвычайно необходима [94].

РСА 3

Также одним из маркеров РПЖ является РСА 3 (простатический раковый антиген) неcodируемый простатспецифической РНК. Его экспрессия из злокачественных клеток предстательной железы намного выше, чем из доброкачественных. Этот маркер определяется в моче, он более специфичен для диагностики РПЖ по сравнению с ПСА, но при этом имеет меньшую чувствительность [55,33]. По данным проведенных многоцентровых исследований было продемонстрировано, что по сравнению с связанным и свободным ПСА, РСА 3 является более точным предиктором РПЖ, если у пациента первая биопсия была отрицательной [54]. На сегодняшний день использование РСА 3 распространяется во многих ведущих клиниках мира, и в ближайшее время место этого маркера будет четко определено в алгоритме обследований пациентов с подозрением на РПЖ [49,97].

Магнитно-резонансная томография

Применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике РПЖ является «золотым» стандартом в определении первичной опухоли и местной распространенности процесса. МРТ должна выполняться до биопсии предстательной железы, т.к. постбиопсийные изменения в некоторой степени могут затруднять трактовку состояния первичного очага [119]. По данным Molecular Imaging Program, применение МРТ 3Т с эндоректальной катушкой позволяет визуализировать большее количество очагов в предстательной железе, чем 3Т МРТ без эндоректальной катушки. Средний размер выявляемых очагов при использовании 3Т МРТ без эндоректальной катушки составляет 22,4 мм, а при 3Т МРТ с эндоректальной катушкой 17,4 мм [113].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)

ТРУЗИ не является точным методом исследования для определения локализованного РПЖ. Основная роль ТРУЗИ заключается в визуализации предстательной железы, определения гипоехогенных очагов и объема предстательной железы, а также контроля при выполнении биопсии простаты [28,72]. Пистолетная биопсия предстательной железы под ТРУЗИ контролем иглой 18 G (guage) выполняется во всех высокоразвитых странах мира при подозрении на РПЖ и является «золотым стандартом» и в верификации злокачественного процесса в ПЖ. На сегодняшний день подготовка к биопсии ПЖ заключается в проведении курса антибактериальной терапии фторхинолонами и очистительной клизмы накануне манипуляции. Основные осложнения, такие как кровотечение и развитие бактериального сепсиса редки, но гематурия и гематоспермия являются последствиями процедуры. Развитие фторхиноловой резистентности штаммов E.Coli в последнее время привели к частым повторным госпитализациям пациентов, из-за развития пост-биопсийного сепсиса [72].

1.2 Современные аспекты классификации рака предстательной железы

Таблица 1. Классификация TNM [83]

TNM стадирование РПЖ		
	T – первичная опухоль Клинически	pT3 Распространение опухоли за пределы ПЖ
Tx	Первичная опухоль не определяется	pT3a Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку или микроскопическая инвазия в шейку мочевого пузыря
To	Нет данных за первичную опухоль	pT3b Инвазия опухоли в семенные пузырьки
T1	Клинически не определяемая опухоль при исследовании	Регионарные лимфоузлы – N Клинически

T1a	Опухоль в 5% или менее при трансуретральной резекции	Nx	Регионарные лимфоузлы не оценивались
T1b	Опухоль в более 5% при трансуретральной резекции	No	Отсутствие данных за наличие поражения регионарных лимфоузлов
T1c	Опухоль выявленная при биопсии ПЖ (в связи с повышением уровня ПСА)	N1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
T2	Опухоль ограниченная ПЖ	pN - патоморфологически	
T2a	Опухоль распространяется на половину или меньше одной доли ПЖ	pNx	Регионарные лимфоузлы не удалялись
T2b	Опухоль распространяется более, чем на половину одной доли ПЖ	pNo	Отсутствие метастазов в регионарных лимфоузлах
T2c	Опухоль распространяется на обе доли ПЖ	pN1	Метастазы в регионарных лимфоузлах
T3	Распространение опухоли за пределы ПЖ	M – отдаленные метастазы	
T3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку (с одной стороны или билатерально)	Mo	Отсутствие отдаленных метастазов
T3b	Инвазия опухоли в семенные пузырьки	M1	Наличие отдаленных метастазов
T4	Распространение опухоли на прямую кишку, мочевой пузырь, сфинктер или musculus levator	M1a	Наличие метастазов в не регионарных лимфоузлах
pT - патоморфологически		M1b	Наличие метастазов в костях скелета
pT2	Опухоль без распространения за границы ПЖ	M1c	Наличие метастазов в других локализация
pT2a	Опухоль распространяется на половину или меньше одной доли ПЖ		
pT2b	Опухоль распространяется более, чем на половину одной доли ПЖ		
pT2c	Опухоль распространяется на обе доли ПЖ		

Безусловно TNM классификация РПЖ представляет важную практическую значимость. На сегодняшний день не одна тактика лечения РПЖ не возможна без определения распространенности опухолевого процесса. Но только совокупность таких данных, как стадия процесса, инициальный уровень ПСА, степень дифференцировки опухоли дает полную картину заболевания. В связи с чем, использование прогностических классификаций (таблица 2) по рискам биохимического рецидива, помогает

лечащему врачу определится в выборе окончательной тактики лечения больного [83, 81].

Таблица 2. Группы риска биохимического рецидива локализованного и местнораспространенного РПЖ [83, 81, 76, 51, 52, 61, 56, 35].

	Низкий риск		Промежуточный риск		Высокий риск	
Merrick et al. (2008)	$\leq T2a$ + GS ≤ 6 + PSA ≤ 10		(one factor) T2b / GS = 7 / PSA 10–20		2 or 3 factors of intermediate / ($\geq T2c$ / GS 8–10 / PSA ≥ 20)	
NICE Great Britain Graham et al. (2008)	(все факторы) T1-T2a + GS ≤ 6 + PSA ≤ 10		T2b-T2c / GS = 7 / PSA 10–20		T3-T4 / GS 8–10 / PSA [20	
CaPSURE USA Cooperberg et al. (2003)	T1-T2a (1997 TNM) + GS ≤ 6 + PSA ≤ 10		T2b / GS = 7 / PSA 10–20		T3-T4 / GS 8–10 / PSA [20	
PPC classification Australia (T1c-T3) Huang et al. (2012)	+ GS 2–6 + PSA ≤ 10 Or (GS = 7				(GS 8–10 ± PSA [20) + PPC [50%	
ESMO (2015)	T1-2a + GS ≤ 7				T3-T4 / GS 8–10	
Five Level Risk Stratification (any T) Australia Beasley et al. (2008)	PSA ≤ 7.5 + GS ≤ 6		Низк. пром.	Выск. пром.	Высокий	Крайне высокий
			PSA 7.5–15 + GS ≤ 6	(PSA 15–20 + GS ≤ 6) / (PSA 10–20 + GS ≥ 7)	(PSA 20–30 + GS ≤ 6) / (PSA 10–20 + GS ≥ 7)	(PSA [20 + GS ≥ 7) / (PSA [30 + GS ≤ 6)
NCCN USA NCCN (2015)	Очень низкий	Низкий	T2b-T2c / GS = 7 / PSA 10–20		Высокий	Крайне высокий
	T1c + GS ≤ 6 + PSA ≤ 10 + PBC ≤ 3 + PPC $\leq 50\%$	T1-T2a + GS ≤ 6 + PSA ≤ 10			T3a	T3b-T4:
EAU (2015)	cT1-T2a + GS 2–6 + PSA ≤ 10		cT2b-T2c / GS = 7 / PSA 10–20		cT3a / GS 8–10 / PSA [20	cT3b-T4 N0 любой T при N1

1.3 Хирургические методы лечения рака предстательной железы

До 1980 г радикальная простатэктомия (РПЭ) при РПЖ выполнялась не часто ввиду наличия хирургических осложнений: выраженная кровопотеря, недержание мочи, отсутствие эректильной функции. С 1990-х годов РПЭ становится одним из самых распространенных методов лечения РПЖ ввиду распространения методики выполнения РПЭ. С широким использованием ПСА в диагностике РПЖ, а также pistolетных биопсий под ТРУЗИ контролем, что привело к увеличению числа выявляемых локализованных форм РПЖ, а следовательно к увеличению выполняемых РПЭ.

РПЭ может проводится под общей анестезией позадилоном, промежностным или лапароскопическим методом. Наиболее распространенной хирургической методикой лечения РПЖ в странах Северной Америки и Западной Европы является лапароскопическая простатэктомия [34, 48]. На сегодняшний день активно внедряется во многих ведущих клиниках мира роботическая простатэктомия. Эта методика основывается на том, что оперирующий хирург находится за консолью и управляет лапароскопическими троакарами при помощи специальных манипуляторов. Преимущества роботической простатэктомии над открытой РПЭ широко разрекламированы среди медицинских учреждений и врачей, в результате чего распространение данной хирургической методики идет семимильными шагами. Тем не менее, на данный момент нет статистических доказательств преимущества роботической простатэктомии перед открытой РПЭ, ни со стороны онкологической результативности, ни со стороны улучшения качества жизни больных. [2, 3, 12, 37, 34, 48]. Кровопотеря, повреждение окружающих структур – мочеточника, прямой кишки, запирающего нерва являются распространенными интраоперационными хирургическими осложнениями. Ранние послеоперационные осложнения, такие как тромбоз глубоких вен нижних конечностей, несостоятельность уретровезикоанастомоза, кровотечения встречаются довольно редко, но

составляют порядка от 0,6% до 1,8 % , в зависимости от возраста и наличия сопутствующей патологии. Недержание мочи после РПЭ по данным ряда авторов составляет от 5% до 60 % случаев, но восстановление адекватного «прежнего» мочеиспускания сохраняется менее, чем у 5% пациентов [27, 37, 82, 60].

В целом, РПЭ у больных с локализованным РПЖ группы неблагоприятного прогноза зарекомендовала себя как эффективный метод лечения, обеспечивающий 76-84 % 5-летнюю безрецидивную выживаемость. Однако отмечено, что по данным послеоперационного гистологического исследования предстательной железы в 21% случаев степень дифференцировки опухоли оказывается более низкой, чем по данным гистологического заключения, полученного на основании данных пистолетной биопсии (18g). Также нельзя не отметить факт наличия положительного края и местно-распространенного процесса при хирургическом лечении РПЖ, что в свою очередь вынуждает проводить пациенту комбинированное лечение - сочетание гормональной терапии и послеоперационного курса дистанционной лучевой терапии, которое снижает качество жизни пациента и увеличивает возможность возникновения недержания мочи и стриктур уретроцистоанастомоза [8, 27, 37, 34, 48].

Во многих клиниках Российской Федерации на сегодняшний день РПЭ остается одним из превалирующих методов лечения РПЖ вне зависимости от стратификации риска биохимического рецидива. Зачастую РПЭ выполняется не только у пациентов благоприятного и промежуточного прогноза, но и у больных из группы высокого риска прогрессирования [4, 17, 21, 26]. Согласно опубликованным данным Aguilera A. и соавторов, включившего в исследование 276 больных РПЖ, биохимический рецидив заболевания у пациентов высокого риска прогрессирования после радикальной простатэктомии за 5-летний период составил 37,8%. Важно отметить что все хирургические вмешательства в этом исследовании выполнены

лапароскопическим доступом и преобладающее количество пациентов были с местнораспространенным и низкодифференцированным РПЖ [28]. Из указанных данных исследования видно, что лечение пациентов группы высокого риска прогрессирования требует не только чисто хирургического подхода, но дополнительной мультимодальной терапии [7].

1.4 Лучевые методы лечения рака предстательной железы

1.4.1 Дистанционная радиотерапия рака предстательной железы

Дистанционная радиотерапия по сей день остается одним из ведущих методов лечения РПЖ на любой стадии. Быстрое развитие современных технологий в конформной 3D радиотерапии с использованием режимов IMRT – (Intensity Modulated Radiation Therapy - модулированной по интенсивности радиотерапия), и IGRT (Image Guided Radiation Therapy – визуально контролируемая радиотерапия) позволяют подводить более высокую лучевую дозу к ПЖ и улучшают контроль над опухолевым процессом с приемлемым уровнем побочных эффектов [62, 84, 103, 127]. Тем не менее, хотелось бы отметить, что лучший безрецидивный результат в лечении РПЖ, достигается при подведении к ней лучевой нагрузки равной или более 74 Гр. Дистанционная радиотерапия локализованного РПЖ претерпела существенные изменения в последние годы. Несколько проспективных исследований показали, лучший локальный контроль над опухолью после лечения с повышенными дозами облучения равными 74-78 Гр. Долгосрочные исследования показывают хорошие отдаленные результаты лечения без локального или отдаленного распространения процесса [6, 10, 16, 23, 24, 30, 90, 129].

Многие исследования изучали связь между дозой и результатом лечения. При этом взаимосвязь дозы с другими конечными точками, такими как

общая и безрецидивная выживаемость, до конца неясна. В настоящее время, несколько рандомизированных исследований, опубликованных в последние годы, представили свои долгосрочные результаты с высоким уровнем достоверности [129, 30, 68, 45].

С 2005 по 2010 года опубликованы 5 рандомизированных исследований III фазы, основанных на эскалации дозы, по данным более 2000 пациентов. (Таблица 3) [129, 30, 29, 68, 45].

Таблица 3. Рандомизированные исследования

Исследование	N	Риск	Группы (%)	Доза	Режимы лучевой терапии	Конечная точка	Гормональная терапия
Boston	393	Низкий	58	70.2 Gy	3D	БРВ 10 лет	нет
Zietman et al. (2010) [129]		Средний	37	79.2 Gy	50.4 Gy/1.8 Gy + proton boost	БхР А-Ph	
MD Anderson	301	Низкий	20	70 Gy	3D	БРВ 8 лет	нет
Kuban et al. (2008) [30]		Средний	46	vs	46 Gy/2.0 Gy +	БхР А	
Dutch	669	Низкий	18	68 Gy	3D	БРВ 7 лет	6 месяцев 3 года
Al-Mamgani et al. (2011) [29]		Средний	27	vs	50/Gy2.0 Gy +	БхР А-Ph	
		Высокий	55	78 Gy	boost		
MRC	843	Низкий	24	64 Gy	3D	БРВ 5 лет	6 месяцев
Dearnaley et al. (2007) [45]		Средний	32	vs	64 Gy/2.0 Gy +	БхР надир + 2 ng/ml	
RMH	126	Низкий	18	64 Gy	3D	БРВ 5 лет	6 месяцев
Dearnaley et al. (2005) [44]		Средний	72	vs	64 Gy/2.0 Gy +	БхР надир + 2 ng/ml	

БРВ- безрецидивная выживаемость; БхР А - биохимический рецидив по Astro – трехкратное повышение уровня ПСА; БхР А-Ph - биохимический рецидив по Astro-Phoenix - рост ПСА на 2 нг/мл от надира.

Влияние дозы лучевой терапии на безрецидивную выживаемость

Долгосрочные данные из пяти рандомизированных исследований (см.таблица №3), опубликованных в период между 2005 и 2010 подтвердили преимущество лучевой терапии с эскалацией дозы, для пациентов с аденокарциномой предстательной железы.

Dearnaley et al. в 2005 году опубликовал результаты Royal Marsden NHS Trust и Института исследования рака (RMH) III фазы эскалации дозы. Всего в исследования включено 126 мужчин с аденокарциномой

предстательной железы в стадии T1-T3bNoMo. Пациенты были после неoadъювантной гормональной терапии рандомизированы в 2 группы: получившие СОД 64 Гр (РОД 2Гр) и получившие 64 Гр по 2 Гр + 10 Гр boost = 74 Гр. Исследование проводилось с 1997 по 1999 года. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе 74 Гр составила 71 %, в группе 64 Гр – 59%. (p=0.10) [129, 30, 29, 68, 45].

В продолжающемся исследовании Medical Research Council (MRC) RT01, в которое вошли 843 пациента с аденокарциномой предстательной железы в стадии T1-T3a, больные распределены в 2 группы: комформная лучевая терапия с увеличенной дозой до СОД 74 Гр (n- 422) и группа с СОД 64 Гр (n- 421) . Через 63 месяца безрецидивная выживаемость составила 71 % в группе с СОД 74 Гр и 60 % в группе контроля (p = 0.0007) [129, 30, 29, 68, 45].

Al-Mamgani A. и соавторы предоставили результаты лечения 669 пациентов с РПЖ (T1-T4, PSA 60 ng/ml) рандомизированные в 2 группы – получившие СОД 78 Гр (1 группа) и СОД 68 Гр (2 группа). Медиана наблюдения составила 70 месяцев, безрецидивная выживаемость оказалась достоверно выше в группе СОД 78 Гр против группы СОД 68 Гр. Семилетняя безрецидивная выживаемость в первой группе 56 % против 45% в контрольной (p = 0.03).) [129, 30, 29, 68, 45].

Zietman A. и соавторы опубликовал данные исследования PROG 95-09, включившее 393 пациента РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования (T1-T2b, ПСА В 15 нг/мл). Последним с 1996 по 1999 проведена радиотерапия до СОД 70,2Гр или 79,2Гр используя комбинацию протонных и фотонных пучков [110]. Медиана наблюдения составила 8.9 лет. Десятилетний риск биохимического рецидива по критерием ASTRO составил 32,4% при стандартном лечении и 16,7% для лучевой терапии с эскалацией дозы (p = 0,0001). По данным исследования у пациентов, получивших

лучевую терапию с эскалацией дозы, достоверно снижается риск местного рецидива ($p < 0,0001$) при сравнении с группой контроля [129, 30, 29, 68, 45]. Таким образом, по данным рандомизированных исследований дистанционная радиотерапия с эскалацией дозы статистически значительно увеличивают 5-летнюю безрецидивную выживаемость

1.4.2 Радиобиология РПЖ

При анализе радиобиологических аспектов лечения РПЖ обращает на себя внимание низкое α/β отношение для РПЖ, подтвержденное в недавнем исследовании, в которое вошли почти 6000 пациентов вне зависимости от стратификации риска и наличия гормональной терапии в различных ее режимах (рис. 2) [77].

Высокое соотношение « α/β » (например, 10) характерно для быстро делящихся клеток, для которых характерна чувствительность к малым дозам облучения (например, кожа, слизистые оболочки). Низкое соотношение « α/β » (например, 1-5) характерно для медленно пролиферирующих клеток, для которых более эффективно применение высоких разовых очаговых доз при меньшем количестве фракций (опухоли мочевого пузыря, предстательной железы, прямой кишки, мышц). Отношение α/β используется в расчете биологически эквивалентной дозы (BED): $BED = (nd[1+d/(\alpha/\beta)])$, где «n» есть число радиационных фракций и «d» является размером фракции [11, 66, 93, 99, 110, 116].

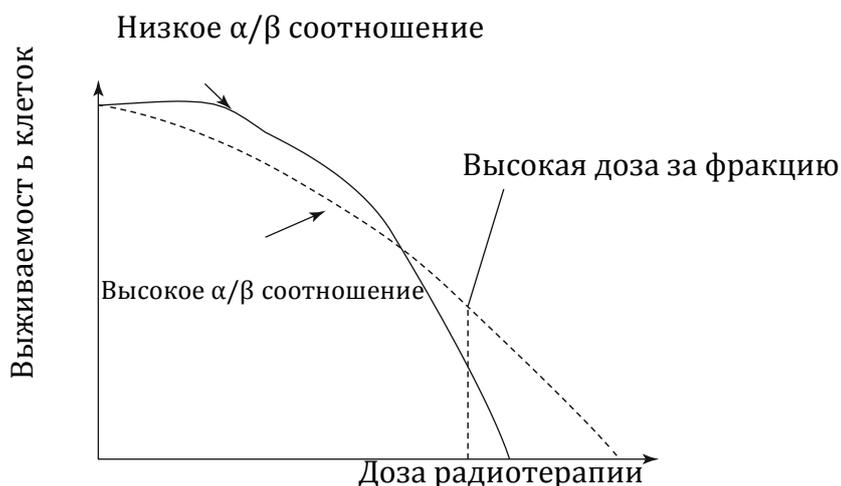


Рис. 2 Кривая зависимости реакции от дозы для низкого и высокого α/β [93].

Вышесказанное еще раз подтверждает, что применение дистанционной радиотерапии в режимах гипофракционирования более предпочтительно и ранние результаты лечения выглядят очень многообещающими [31, 44].

1.4.2 Аспекты дистанционной радиотерапии

Современная дистанционная радиотерапия РПЖ основывается на технологической стратегии прецизионности в подведении дозы облучения к целевому объему ПЖ, с учетом сложного анатомического строения малого таза и наличия уязвимых зон, таких как прямая кишка, уретра, мочевого пузыря.

В течении последних десятилетий введение 3D конформной радиотерапии в режиме IMRT позволило увеличить подводимую дозу к ПЖ до 80Гр и выше [93]. Однако эскалация дозы ограничена токсичными явлениями, особенно со стороны прямой кишки. В связи с чем с целью протекции последней на сегодняшний день используется эндоректальный баллон (ЭРБ) - раздуваемый воздухом, и объемобразующие препараты вводимые в параректальное пространство под контролем ТРУЗИ с целью

защиты прямой кишки [101, 102]. ЭРБ (Рис. 4) используется при каждом сеансе дистанционной радиотерапии, снижая межфракционное движение предстательной железы. Однако проверка положения расположения ЭРБ крайне необходима ввиду возможного смещения органа мишени и критических зон (Рис. 3) [102, 118].

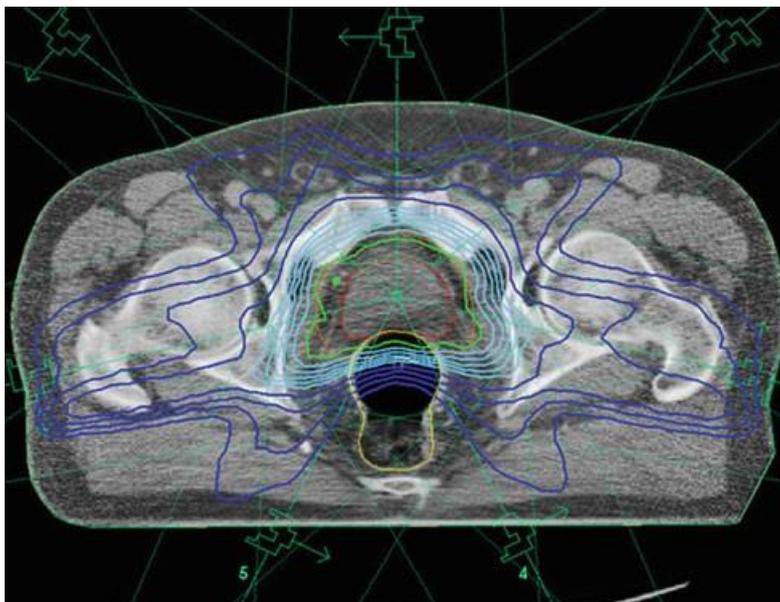


Рис.3 План лечения: режим IMRT с эндоректальным баллоном.

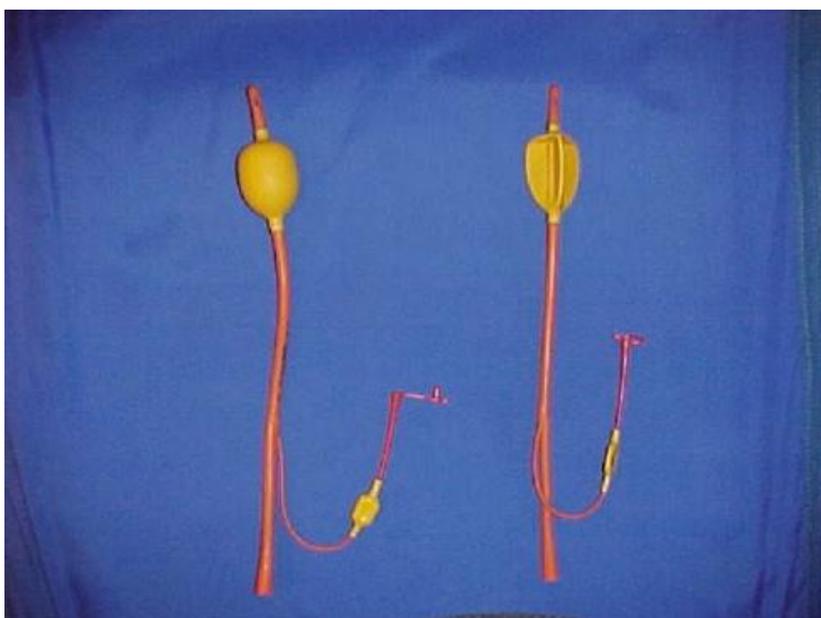


Рис. 4 Эндоректальный баллон.

В течении последних лет множество инструментов было использовано с целью уменьшения лучевой нагрузки на прямую кишку. В 2008 году Morancy успешно проведено увеличение ректально-простатического пространства на длительный срок, при введении между фасцией Денонвиллье и стенкой прямой кишки объемобразующего препарата на основе гиалуроновой кислоты. Введение препарата осуществляется в литотомическом положении под местной или регионарной анестезией и под контролем ТРУЗИ. Вышеуказанная методика позволяет снизить острую ректальную токсичность, как при дистанционной, так и при контактной радиотерапии [114].

Использование вышеуказанных методик позволяет уменьшить частоту генито-уринарных осложнений. Однако возможность эскалации дозы ограничена не только прямой кишкой, но и уретрой, мочевым пузырем [102, 103].

1.4.3 Послеоперационная радиотерапия

Высокий уровень ПСА, низкодифференцированный РПЖ, местнораспространенный процесс это значимые предикторы высокого риска рецидива РПЖ после РП. Положительный хирургический край после хирургического лечения безусловно является предиктором местного рецидива РПЖ, также как экстракапсулярная экстензия, распространение на семенные пузырьки и степень дифференцировки опухоли более чем 7 баллов по шкале Глисон. Несколько ретроспективных исследований показали высокий процент 5-летней безрецидивной выживаемости при дополнении хирургического лечения послеоперационной радиотерапией. В рандомизированном исследовании, Bottke D. с соавторами, включено 149 пациентов в стадии pT3NoMo, в первую группу вошли 52 пациента, получившие послеоперационную лучевую терапию СОД 64 Гр, РОД 2 Гр, во вторую – контрольную группу вошли 97 пациентов без адьювантного

лечения. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе комбинированного лечения составила 89%, против 55% в группе только хирургического [38]. Также еще один анализ эффективности адьювантной лучевой терапии (автор Daly T.), основанный на 1815 больных, доказал, что проведение дистанционной лучевой терапии после простатэктомии улучшает локальный контроль над опухолью и увеличивает 10-летнюю безрецидивную выживаемость, при достаточно низком уровне генито-уринарной и гастроинтестинальной токсичности [42]. Несмотря на, данные вышеуказанного исследования, до сих пор многие онкологи прибегают к выжидательной тактике при местнораспространенном процессе после хирургического лечения, что приводит к снижению общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с РПЖ [5, 7, 25].

1.4.4 Брахитерапия рака предстательной железы с низкой и высокой мощностью дозы.

Низкомощностная брахитерапия микроисточниками I-125.

В последние десятилетия брахитерапия микроисточниками I-125 зарекомендовала себя как радикальный метод лечения РПЖ. Арсенал применения интерстициальной лучевой терапии I-125 довольно широк: в монорежиме при низком риске прогрессирования РПЖ, также в сочетании с ДРТ в группах с умеренным и высоким риском биохимического рецидива. В руках опытного тандема радиолога и уролога, эта методика лечения показывает сопоставимые, с консервативными методами лечения, а порой и лучшие результаты в лечении локализованного РПЖ с приемлемым уровнем генито-уринарной и гастроинтестинальной токсичности лечения. На сегодняшний день стратификация группы риска РПЖ, оценка состояния уродинамики нижних мочевых путей, объем предстательной железы определяют возможность проведения контактной радиотерапии микроисточниками I-125 [1, 14, 26, 106].

Применение брахитерапии I-125 в монорежиме у пациентов с высоким риском прогрессирования РПЖ нецелесообразно, ввиду высокого риска наличия микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. Более целесообразно проведение сочетанных лучевых методик лечения, таких как БТ I-125 до СОД 110 в сочетании с дистанционной радиотерапией до СОД 44-46 Гр на предстательную железу и область регионарного лимфоттока[9]. Результаты исследования Shen X. и соавторов показали достоверное превосходство сочетанной радиотерапией (БТ I-125+ДРТ) над дистанционной радиотерапией при высоком риске прогрессирования РПЖ, в виде снижения 10 летней раковоспецифической смертности (13.4% в группе сочетанного лечения против 21.1 % в группе дистанционной лучевой терапии [100].

Такие результаты сочетанных методик лечения при РПЖ группы высокого риска прогрессирования обусловлены возможностью подведения более высокой биологически эффективной дозы при сравнении с дистанционной радиотерапией. Но все же стоит заметить, что количество генито-уринарных осложнений как и при ДРТ так и у пациентов после сочетанной радиотерапии с использованием внутритканевой радиотерапии микроисточниками I-125 довольно велико и по данным ряда разных авторов по шкале RTOG составляет порядка 35-40% 1-2-ой степени и 5-15% 3-4 степени [15, 62, 63, 88, 107]. В связи с чем, освоение новых методик эскалации дозы с сохранением высокого качества жизни, является основным направлением развития лучевых методов лечения РПЖ. Вышесказанное привело к новому витку в использовании контактной интерстициальной радиотерапии источниками высокой мощности дозы. Учитывая развитие планирующих систем для контактной радиотерапии, а также методик доставки источника в орган-мишень высокомогущностная брахитерапия истоничком Ir-192 позволяет обеспечить хороший результат лечения как в сочетании с ДРТ, у группы высокого риска прогрессирования, так и без при

низком риске биохимического рецидива, при приемлемом уровне токсичности лечения.

1.4.5 Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192

На сегодняшний день брахитерапия источником Ir-192 (БТ-Ir 192) начинает активно применяться в качестве альтернативы низкоэнергетической брахитерапии и технологические усовершенствования в визуализации изображения, планирования лечения в режиме реального времени делают данную методику безопасной и применимой в реальной клинической практике [22].

Высокомощностная брахитерапия источником Ir-192 на сегодняшний день применяется у различных групп пациентов с локализованной, а также местнораспространенной гистологически верифицированной аденокарциномой ПЖ. Последние данные говорят об эффективности БТ Ir-192 в сочетании с ДРТ для группы больных промежуточного и высокого риска прогрессирования РПЖ. Кроме того, многообещающими выглядят первые результаты применения высокоэнергетической брахитерапии в монорежиме при низком и промежуточном рисках прогрессирования РПЖ [58,120,121].

Современные данные различных крупных онкологических центров демонстрируют хорошие результаты в применении БТ Ir-192 в качестве монотерапии у пациентов с локализованным РПЖ различных групп прогрессирования [111]. В таблице 4 представлены сводные данные о результатах лечения.

Таблица 4. Сводные данные о применении высокодозной брахитерапии в монорежиме [124, 57, 104, 73, 91, 46, 125]

Исследования - авторы	n	Протокол лечения			Медиана наблюдения (годы)	Безрецидивная биохимическая выживаемость	БЭД (Гр)	EQ 2Гр
		Гр (за фракцию)	Количество фракций (имплантация)	Суммарная доза				
<i>Yoshioka et al. (2013) [124]</i>	63	6.5 Гр	7 (1 имплантация)	45.5 Гр	3.5	96 % СР за 3 года 90 % ВР at 3 года	243	104
<i>Hoskin et al. (2012) [57]</i>	197	8.5–9.0 Гр	4 (1 имплантация)	34–36 Гр	4.5–5	95 % СР за 4 года	227–252	97–108
		10.5 Гр	3 (1 имплантация)	31.5 Гр	3	87 % ВР at 4 года		
		13.0 Гр	2 (1 имплантация)	26 Гр	0.5			
<i>Rogers et al. (2012) [104]</i>	284	6.5 Гр	6 (2 имплантации)	39 Гр	3	94 % СР за 5 лет	208	89
<i>Mark et al. (2010) [73]</i>	301	7.5 Гр	6 (2 имплантации)	45 Гр	8	88 % для групп всех рисков 8 лет	270	117
<i>Prada et al. (2012)[91]</i>	40	19.0 Гр	1 (1 имплантация)	19 Гр	1.6	100 % НР за 2.5 года,	260	111
						88 % СР за 2.5 года		
<i>Demanes et al. (2011)[46]</i>	298	7.0 Гр	6 (2 имплантации)	42 Гр	5.2	97 % НР/СР за 5 лет	238–279	102–119
		9.5 Гр	4 (1 имплантация)	38 Гр				
<i>Zamboglou et al. (2012)[125]</i>	718	9.5 Гр	4 (1 имплантация)	38 Гр	4.4	95 % НР за 5 лет,	279–299	119–128
		9.5 Гр	4 (2 имплантации)	38 Гр		93 % СР за 5 лет,		
		11.5 Гр	3 (3 имплантации)	34.5 Гр		93 % ВР за 5 лет		

НР-группа низкого риска прогрессирования РПЖ; СР группа промежуточного риска прогрессирования РПЖ; ВР-группа высокого риска прогрессирования РПЖ; Биологически эквивалентная доза (БЭД) при α/β - соотношении для РПЖ 1.5, EQ – при пересчете на классическое фракционирование при расчете α/β - соотношении для РПЖ 1.5

В целом, клинические данные БТ Ir-192 в монорежиме отражают текущие радиобиологические представления для оптимального управления над опухолевым процессом посредством эскалации суммарной дозы. Биологически эквивалентная доза в таблице № 4 колеблется от 208 до 299 Гр, при средних значениях 256 Гр, при расчете α/β - соотношения для РПЖ 1.5Гр. Также если рассматривать дозу, доставляемую в орган мишень при БТ Ir-192 в монорежиме, при расчете классического фракционирования, то она составляет от 89 до 128 Гр (при расчете α/β - соотношения для РПЖ 1.5Гр), что значительно превышает возможности 3D конформной ДРТ в режимах IGRT, IMRT. При этом уровень качества жизни при БТ Ir-192, при оценке по

шкале RTOG, остается на более высоком уровне [106]. По нашему мнению, БТ Ir-192 это эффективная методика позволяющая обеспечить высокие безрецидивные результаты в лечении РПЖ, при низком уровне побочных нежелательных проявлений, по сравнению с другими методиками.

У пациентов с локализованным РПЖ эскалация дозы при высокомогностной БТ показала более высокий локальный и биохимический контроль над опухолью по сравнению с ДРТ [85, 127, 64, 87]. Тем не менее, преимущества местной эскалации дозы должны быть взвешены с возможными рисками токсичности для окружающих здоровых тканей. Сочетание высокомогностной БТ с ДРТ позволяет подвести большую биологически эквивалентную дозу к ПЖ по сравнению с 3D конформной ДРТ в режимах IGRT и IMRT [69].

Два рандомизированных исследования показали превосходство высокомогностной БТ в сочетании с ДРТ над ДРТ в радикальном лечении локализованного рака предстательной железы. В середине 1990-х годов, Sathya провел лечение 104 пациентам с высоким риском прогрессирования РПЖ, в первую группу вошли пациенты получившие ДРТ РОД 2Гр СОД 66Гр, и во вторую группу вошли пациенты получившие 35Гр высокомогностной БТ в сочетании с ДРТ РОД 2Гр, СОД 40Гр. Медиана наблюдения составила 8 лет, авторы сообщили о биохимическом рецидиве у 17 больных в группе сочетанной лучевой терапии и у 33-х пациентов в группе ДРТ ($p = 0,0024$). В целом общая 8-летняя выживаемость составила 94% в группе БТ против 92% в группе ДРТ. Генито-уринарные осложнения 3-4 степени в группе БТ составили 2,0% и 3,8% в группе ДРТ [107]. В исследовании Hoskin P. и соавторов были рандомизированы 220 больных группы неблагоприятного прогноза. В первую группу высокомогностной БТ и ДРТ (ДРТ СОД 35.75 Гр, РОД 2.75+БТ Ir-192 СОД 17 Гр в 2 фракции за одну имплантацию) вошли 109 пациентов и 111 в вторую группу ДРТ (СОД 55 Гр, РОД 2.75 Гр). (таблица №5). Среднее значение интервала до

двукратного повышения уровня ПСА от надира в группе БТ составило 5.1 года против 4.3 лет в группе ДРТ ($p=0.03$), при схожих генито-уринарных и гастроинтестинальных проявлениях токсичности по RTOG (2-3 степень) [59]. Также в недавно опубликованном исследовании Prada et al. провели лечение 252 пациентам высокого риска прогрессирования РПЖ в объеме: на первом этапе ДРТ до СОД 46 Гр, РОД 2 Гр на втором этапе БТ Ir-192 СОД 21-23 Гр в 2 импланта. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 84%, 10-летняя 74%. Генито-уринарные осложнения 3 степени встречались в 2.7% случаев [91,92]. Сравнительные данные других исследователей представлены в таблице №5.

Таблица 5. Данные о применении БТ Ir-192 с ДРТ [89, 65, 91, 74, 86, 59]

Исследование	n	Схема лечения			Медиана наблюдения -годы	Безрецидивная выживаемость
		Суммарная очаговая доза (Гр/кол-во Сеансов)	Доза при БТ Ir-192 (Гр/кол-во Сеансов)	Общая биологическая доза/ КФ(Гр)		
<i>Pistis et al. (2010) [89]</i>	114	60/20	9/1	203/87	2.7	97.4 % промежуточный и высокий риск, 4 года
<i>Kotecha et al. (2013) [65]</i>	229	45–50.4/25–28	16.5–22.5/3	171–226/74–97	5.1	95 % НР 7 лет, 90 % СР за 7 лет, 57% ВР за 7 лет (81 % ВР при БЭД>190 Гр)
<i>Prada et al. (2012) [91]</i>	252	46/23	21–23/2	292–366/109–137	6.1	84 %/78 % ВР за 5 лет/10 лет
<i>Martinez et al. (2010) [74]</i>	207	46/23	16.5–23/2–3	184–306/79–131	4.4	52 % для всех групп при КФ<93 Гр, и 87 % для всех групп при КФ > 93 Гр за 5 лет
<i>Noda et al. (2011) [86]</i>	59	50/25	15–18/2	191–243/82–104	5.1	100 % НР за 5 лет, 92 % СР за 5 years, 72 % ВР за 5 лет
<i>Hoskin et al. (2007) [59]</i>	220	35.75/13	17/2	214/92	Median 2.5	Повышение ПСА на 2 раза с надира для ВР, среднее значение 5.1 года

НР-группа низкого риска прогрессирования РПЖ; СР группа промежуточного риска прогрессирования РПЖ; ВР-группа высокого риска прогрессирования РПЖs. Биологически эквивалентная доза при a/b- соотношении для РПЖ 1.5, КФ – при пересчете на классическое фракционирование при расчете a/b- соотношении для РПЖ 1.5

На сегодняшний день варианты лечения РПЖ весьма вариабельны, во многом они зависят от распространенности процесса, уровня ПСА и степени дифференцировки опухоли. Во многих клиниках мира применяются как хирургические методы лечения – радикальная простатэктомия, так и лучевые методы – внутритканевая лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, также нельзя не говорить о таких методиках лечения, как криоабляция предстательной железы и высокофокусированный ультразвук (HIFU). Выбор каждой методики лечения должен основываться на определении группы риска пациента, стадии, возраста, наличия сопутствующих заболеваний и желании пациента в выборе тактики лечения. В течение последних двух десятилетий, хирургические и лучевые методы лечения при раке предстательной железы вышли на новый уровень, обеспечивая хорошую онкологическую результативность в лечении, при одновременном уменьшении побочных эффектов от лечения. Отсутствие объективных сравнительных исследований хирургических и лучевых методов лечения при РПЖ делает трудным выбор методики лечения для пациентов. Не одна из методик на сегодняшний день не показывает явных преимуществ с точки зрения общей выживаемости и сохранения качества жизни.

Таким образом представленные вышеуказанные данные о возможности радикальной простатэктомии, высокоомощностной брахитерапии источником Ir-192, адьювантной дистанционной радиотерапии, в лечении РПЖ, свидетельствуют о не достаточной изученности вопроса комбинированного лечения местнораспространенного РПЖ, что и послужило основанием для выбора темы исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала

В исследование включено 103 пациента с местно-распространенным раком предстательной железы, получивших различные этапы радикального лечения в Российском Научном Центре Рентгенорадиологии за период с 2005 по 2011гг.

Возраст пациентов, включенных в исследование, варьировал от 50 до 77 лет, медиана – 65 лет, большинство больных были старше 55 лет (92,2%), преобладали пациенты 60-65 лет – 30,1%. Их возрастной состав представлен на рис. 5.

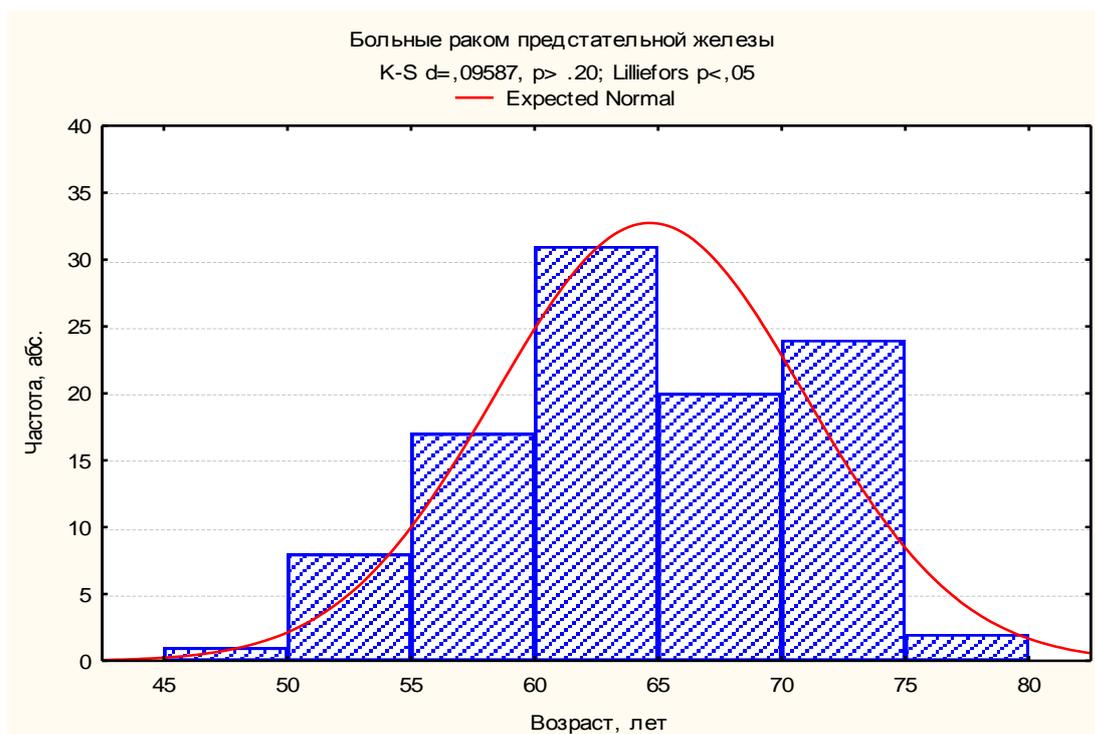


Рис. 5. Возрастной состав пациентов, вошедших в исследование.

Также у пациентов был собран анамнез по сопутствующим заболеваниям. Эти данные представлены в таблице 6.

Таблица №6. Распределение пациентов в зависимости от наличия сопутствующей патологии.

<i>Сопутствующие заболевания</i>	<i>Заболевания ССС (гипертоническая болезнь, ИБС, Атеросклероз, Стенокардия)</i>	<i>Сахарный диабет</i>	<i>ЖКТ (Язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки)</i>	<i>Легочная патология (Эмфизема легких, Бронхиальная астма)</i>
<i>Всего</i>	78 (75,7%)	15 (14,6%)	21 (20,4%)	37 (35,9%)

Как видно из таблицы 10 подавляющее большинство больных имели сердечно-сосудистые заболевания различной степени выраженности. Однако при поступлении, все сопутствующие состояния были компенсированы и противопоказаний для проведения специального лечения не было.

2.2 Методы диагностики

Диагностика рака предстательной железы и/или прогрессирования заболевания проводилась посредством комплексного обследования пациентов, которое включало в себя следующие методы:

- Физикальные: пальцевое ректальное исследование
- Инструментальные: трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томография органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрия, сцинтиграфию и/или рентгенографию костей скелета, при необходимости компьютерную томографию, рентгенография органов грудной клетки.
- Лабораторные: определение уровня ПСА крови

2.3. Специальные методы обследования, используемые для стратификации пациента по группам риска биохимического рецидива.

1. ПСА.

При первичном обращении пациента при подозрении на РПЖ все больным назначалось определение уровня ПСА (простат-специфического антигена) крови. Данный метод диагностики выполнялся при помощи тест системы для определения уровня простат-специфического антигена в сыворотке крови 95/399 производителя CeramTec GmbH (Германия).

Таблица 7. Распределение пациентов по инициальному уровню ПСА.

<i>Значение ПСА (нг/мл)</i>			<i>Всего</i>
<i>≤ 10</i>	<i>10-20</i>	<i>≥ 20</i>	
10 (9.7%)	42 (40.8%)	51 (49.5%)	103

Как видно из таблицы 7 у большинства пациентов инициальное значение ПСА было > 10нг/мл.

2. Пальцевое ректальное исследование.

При выявлении повышенного уровня ПСА пациентам проводилось пальцевое ректальное исследование (ПРИ) задачей которого являлось определение размеров, консистенции, симметрии, болезненности ПЖ, выраженности срединной бороздки, а также определение подвижности слизистой прямой кишки над предстательной железой. Определение местной распространенности процесса при пальцевом ректальном исследовании обуславливалось наличием выраженной каменистой плотности ПЖ, при наличии нечеткости контуров обусловленных опухолевым процессом.

3. Биопсия предстательной железы и патоморфологическое исследование биопсированной ткани ПЖ.

Трансректальная пункционная биопсия предстательной железы выполнялась под ТРУЗИ контролем из 12 точек по стандартной методике [53]. Осложнения, возникшие после биопсии в нашей работе не оценивались

и не учитывались.

Морфологическое подтверждение диагноза имели все пациенты. По Международной гистологической классификации в нашей работе включены пациенты с аденокарциномой предстательной железы с различной градацией по шкале Глисон. Данные по значениям индекса по Глисон представлены в таблице 8.

Таблица 8. Распределение больных РПЖ по индексу Глисона.

<i>Индекс по Глисон</i>			<i>Всего</i>
≤ 6	≤ 7	≥ 8	
29 (28.1%)	31 (30.8%)	43 (41.1%)	103

При анализе распределения больных по степени дифференцировки опухоли (Таблица 8) видно, что преобладающие число пациентов были с умеренно и низкодифференцированным злокачественным заболеванием предстательной железы.

4. Магнитно-резонансная томография органов малого таза.

Магнитно-резонансную томографию органов малого таза с в/в контрастированием проводили всем пациентам с целью определения распространенности опухолевого процесса. В задачи МРТ ПЖ входили: определение целостности капсулы предстательной железы, распространенность опухолевого процесса, инвазию в окружающие структуры – парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки, также оценивалась интенсивность накопления парамагнетика, наличие патологической васкуляризации опухолевого процесса, оценка размеров и интенсивность накопления парамагнетика лимфатическими узлами. На основании данных МРТ органов малого таза пациентам выставлялась первичная распространенность опухолевого процесса (Т – tumor, N – nodus).

Таблица 9. Распределение больных по первичной распространенности опухолевого процесса

<i>TNM</i>	<i>Всего</i>
<i>T2N0</i>	5 (4,9%)
<i>T3aN0</i>	54 (52,4%)
<i>T3bN0</i>	36 (34,9%)
<i>T3aN1</i>	3 (2,9%)
<i>T3bN1</i>	5 (4,9%)
<i>Всего</i>	103

5. ТРУЗИ предстательной железы.

ТРУЗИ (Трансректальное ультразвуковое исследование) выполнялось на аппаратах экспертного класса, оснащенных режимами цветового и энергетического доплеровского картирования, с использованием бипланового трансректального датчика с ультразвуковой частотой 5.0 -12.0 МГц, позволяющего осуществлять сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для лучшей визуализации границ, особенно основания железы, ТРУЗИ выполняли при слабо наполненной мочевом пузыре (50-80мл). Анатомическое расположение железы у стенки прямой кишки дает возможность детального изучения всех структур органа: центральной, периферической зон, капсулы, простатической части уретры, семенных пузырьков, а также стенки прямой кишки, парапростатической клетчатки, нижних отделов мочевого пузыря.

- По данным ТРУЗИ проводилась оценка:
- Объема предстательной железы.
- Наличия аденоматозных узлов.
- Структуры и экзогенности участков опухоли.
- Состояния, диаметра и структуры семенных пузырьков.
- Толщины и экоструктуры прилежащей стенки прямой кишки и задней стенки мочевого пузыря.

6. Урофлоуметрия.

Для исследования уродинамики нижних мочевых путей нами выбрана урофлоуметрия. Она представляет собой простой, неинвазивный метод исследования объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания. Это метод прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания, позволяющий оценить функциональное состояние детрузора и мочеиспускательного канала. Исследование выполняется с помощью специального прибора урофлоуметра. Исследование объемной скорости потока во время мочеиспускания проводилось с помощью прибора Dantec URODYN-1000, в котором применяется регистрация параметров мочеиспускания с помощью вращающегося датчика.

Основные характеристики урофлоуметрии:

- Время задержки (не должно превышать 10 сек)
- Подъем кривой, и время достижения максимальной скорости потока мочи (время достижения максимальной скорости оттока не должно превышать первой трети всего периода оттока).
- Характер кривой мочеотделения
- Объем выделяемой мочи
- Время мочеиспускания и время мочевыделения
- Средняя скорость потока мочи (равна выделяемому объему, поделенному на время оттока)

7. Опросники для оценки качества жизни, используемые в диссертационной работе.

Всем больным проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS и ICQ-SF.

Международная система подсчета симптомов со стороны предстательной железы (IPSS) состоит из двух частей.

Первая часть – 8 вопросов, посвященных функции мочеиспускания в течение последнего месяца, из которых два характеризуют функцию

недержания мочи. Первый вопрос определяет частоту ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания. Второй вопрос оценивает необходимость опорожнения мочевого пузыря в течение двухчасового интервала времени от последнего мочеиспускания. В третьем вопросе оценивается ирритативная симптоматика. Четвертый вопрос посвящен частоте недержания мочи при появлении позыва на мочеиспускание. Пятый вопрос выявляет возможные обструктивные изменения в нижних мочевых путях. Шестой вопрос выявляет необходимость натуживаться при мочеиспускании. При помощи седьмого вопроса определяется частота потребности в ночных мочеиспусканиях. В результате подсчитывается суммарный счет баллов IPSS. Вторая часть опросника представляет собой оценку больным качества жизни в отношении мочеиспускания.

Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни ICIQ-SF. Состоит из четырех вопросов. Позволяет оценить степень недержания мочи после различных методов лечения.

2.4 Общие методы обследования пациентов

1. Ультразвуковая томография (УЗТГ) брюшной полости.

УЗИ (Ультразвуковое исследование) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза также проводилось всем больным на аппаратах приблизительно одного класса, оснащенные функцией цветного доплеровского и энергетического картирования, трансабдоминальными датчиками 3,5 МГц производителей Kranzbuhler 96/571 (Германия) и Kontron Instruments S.A. Франция. Чаще всего в нашей работе ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось для оценки состояния печени, забрюшинных лимфатических узлов, почек, мочевого пузыря.

По данным УЗТГ выполненной у всех пациентов - метастатического поражения парааортальных лимфатических узлов, очаговой патологии брюшной полости, почек, малого таза выявлено не было.

2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Обычная рентгенография осуществлялась в прямой и боковой проекциях при положении больного стоя. Дополнительно делались рентгенограммы в косых проекциях, снимки повышенной жесткости. Томография проводилась для получения послойных изображений. Расположение и границы затемнений часто оказывались более четкими на томограммах, чем на стандартных рентгенограммах, что часто позволяло лучше оценить структуру корней вблизи средостения.

3. Остеосцинтиграфия костей.

Для выполнения исследований использовался технеций – 99m . При введении радиофармпрепарата в результате повышенной деятельности остеобластов отмечается повышенное накопление изотопа в костной ткани в области метастатических поражений. При помощи этого метода обследования выявляются бессимптомные метастатические поражения костей, что важно для определения тактики ведения больного.

Данных за наличие очаговой патологии в костях скелета до начала лечения не у одного пациента включенного в исследование не было.

4. Компьютерная томография органов брюшной полости.

Преимуществом КТ является возможность выполнения послойных изображений высокого качества. КТ имеет более высокую разрешающую способность по контрастности, чем обычные методики, и позволяет более четко выявить изменения забрюшинного пространства, подвздошных областей. Возможность обнаружения небольших теней увеличивается за счет хорошей разрешающей способности. КТ использовалась в качестве уточняющей диагностики отдаленной очаговой патологии. Данных за

наличие очаговой патологии на исследуемых уровнях до начала лечения не у одного пациента включенного в работу не было.

Согласно международным рекомендациям [55, 22] все пациенты с РПЖ подразделяются на три основные группы по прогнозу прогрессирования заболевания. К группе низкого риска прогрессирования заболевания относятся пациенты с клинической стадией заболевания $\leq T2a$, начальным уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл или индексом Глисона ≤ 6 ; к группе среднего риска прогрессирования относятся пациенты с клинической стадией заболевания $\leq T2c$, начальным уровнем ПСА 10-20 нг/мл или индексом Глисона ≤ 7 ; к группе высокого риска прогрессирования заболевания относятся больные с клинической стадией заболевания $\geq T3a$ или начальным уровнем ПСА ≥ 20 нг/мл или индексом Глисона 8-10. Таким образом, все пациенты в нашей работе могут быть отнесены к группе высокого риска прогрессирования заболевания.

Таблица 10. Распределение больных РПЖ по TNM

<i>TNM</i>	<i>Всего</i>
<i>T2N0M0</i>	5 (4,9%)
<i>T3aN0M0</i>	54 (52,4%)
<i>T3bN0M0</i>	36 (34,9%)
<i>T3aN1M0</i>	3 (2,9%)
<i>T3bN1M0</i>	5 (4,9%)
<i>T2N1M0</i>	5 (4,9%)
<i>Всего</i>	103

Таким образом, при анализе из вышеуказанных данных, все пациенты, включенные в исследование, имели одинаковые данные по изначальной распространённости злокачественного процесса, степени дифференцировки опухоли, начальному уровню ПСА.

2.5 Методики лечения, используемые в диссертационной работе

2.5.1 Методика проведения высокомогностной брахитерапии источником Ir-192

На первом этапе лечения 52 пациентам проводилась внутритканевая лучевая терапия высокой мощности дозы Ir-192, до разовой очаговой дозы 10 Гр. Использовался аппарат планирования радиотерапии PLATO-oncentra, аппарат лучевой контактной терапии модели MICROSELECTRON – HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником Ir-192 со стандартными заданными характеристиками излучения NUCLETRON Голландия с рабочей активностью 4 – 11,42 Ки.

Микроисточник Ir-192 представляют собой закрытый источник излучения высокой мощности, обладающий стандартизированными заданными характеристиками излучения, представленными в таблице 11.

Таблица 11. Физические характеристики изотопа Ir-192.

<i>Источник</i>	<i>Тип излучения</i>	<i>Период полураспада</i>	<i>Энергия</i>
Иридий -192	γ-лучи	74,0 дней	0,38 МэВ

Иридиевый источник содержится в капсуле, приваренной к концу гибкого стального троса. Для перемещения источника в запрограммированное положение на аппарате для проведения лечения используется блок тросового привода.

Для планирования внутритканевого этапа использовалась система планирования, состоящая из компьютерной программы Oncentra компании Nucletron и совмещенного с программой ультразвукового аппарата ВК-Medical (Дания), оснащенного трансректальным биплановым датчиком с частотой 5-12 Mhz.

После стандартной подготовки больного к инвазивному вмешательству и выполнения анестезиологического пособия, пациент укладывается на

операционный стол на спину. Ноги пациента фиксируют на подставках в положении в стороны. В мочевой пузырь вводят катетер Фоллея, пережимают его. Ректальный датчик УЗ-аппарата с брахибаллоном вводят в прямую кишку пациента. Далее осуществляется непрерывное сканирование предстательной железы от основания до верхушки. Далее полученные изображения предстательной железы импортируются в планирующую программу.

На втором этапе осуществляется обведение контуров простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, при необходимости мочевого пузыря. Затем – планирование позиций интрастатов, составление предварительного дозиметрического плана внутритканевого облучения.

На 3 этапе в предстательную железу в области промежности через решетку – шаблон вводятся интрастаты (стальные или пластиковые ригидные иглы с мандренами с длиной хода от 70 до 150мм) и осуществляется непрерывное сканирование органа.

На следующем этапе контуры органов сравниваются и, при необходимости, вносятся соответствующие коррективы. Позиция виртуального интрастата совмещается с реально визуализируемой иглой. (рис. 6). Программа рассчитывает дозиметрический план – согласно введенным параметрам – расчетная доза в запланированном объеме облучения, максимальные и минимальные показатели для критических органов. 90% объема предстательной железы получало дозу облучения в диапазоне 10 – 11.1Гр.

Далее принятый и одобренный план облучения пересылается на рабочую станцию. Доставляющие трубки от аппарата (Microselectron) присоединяются к введенным интрастатам. Происходит сеанс облучения. Иридиевый источник содержится в капсуле, приваренной к концу гибкого стального троса. Для перемещения источника в запрограммированное положение на аппарате для проведения лечения используется блок тросового привода. Для планирования внутритканевого этапа использовалась

планирующая система, состоящая из компьютерной программы Oncentra Prostate компании Nucletron, и совмещенного с программой ультразвукового аппарата ВК-Medical (Дания), оснащенного трансректальным биплановым датчиком с частотой 5.0 – 12.0 Mhz. Программа позволяет провести коррекцию плана, с учетом реального положения интрастатов. При проведении процедуры имплантации бригада включала в себя уролога, радиолога и анестезиолога.

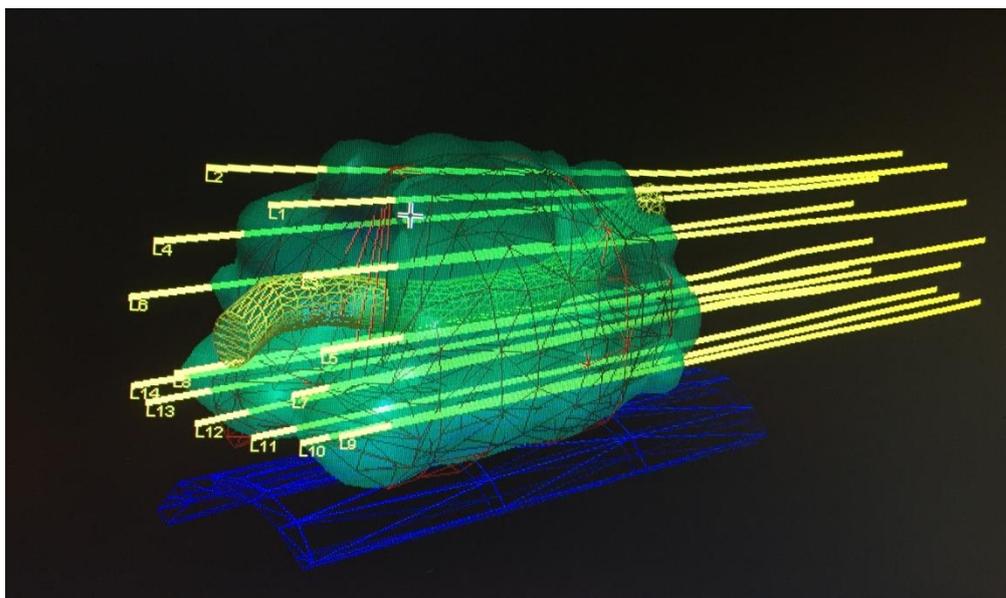


Рис. 6. Позиция имплантированных интрастатов в предстательной железе.

Послеоперационный период у пациентов, прошедших высокомогностную брахитерапию составляет 1-2 суток. Непосредственно первые сутки после операции назначаются консервативная терапия, направленная на уменьшение отека предстательной железы. Уретральный катетер удаляется на первые сутки после операции.

2.5.2 Радикальная простатэктомия.

На первом этапе радикальная позадилоная простатэктомия выполнялась 51 пациенту. Данный этап лечения выполнялся в стационарах

г. Москва. Объем хирургического лечения соответствовал онкологическим стандартам [7].

РП проводилась позадилоном доступом. Классически основные этапы операции начинались с укладки пациента на операционном столе в положение Тренделенбурга. Мочевой пузырь в дальнейшем дренировался уретральным катетером Foley в асептических условиях, выполнялась нижнесрединная лапаротомия. Разрез выполняется по белой линии живота, после отведения прямых мышц живота острым путем (при помощи вскрытия поперечной фасции) осуществлялся доступ в Ретциево пространство. Следующий этап РП заключался в выполнении подвздошной лимфаденэктомии, последнюю начинали с выделения лимфатической ткани над наружной подвздошной веной, далее продвигаясь к огибающей подвздошной вене и к узлу Клоквета. Происходило выделение всей лимфатической ткани до запирающей ямки, оголяя запирающий нерв. После выполнения билатеральной подвздошной лимфаденэктомии, выполнялось выделение предстательной железы по передней ее поверхности, производилось лигирование и пересечение венозного-дорсального комплекса (сплетение Санторини) по классической методике предложенной R.P.Myers (1989) при помощи зажима Babcock, позволяющего одновременно захватить всю располагающуюся перед предстательной железой ткань, смещая ее кпереди и латерально. перевязка сплетения Санторини по методике Myers позволяла снизить риски кровотечения при рассечении дорсального венозного комплекса. С целью увеличения подвижности верхушки предстательной железы производилось рассечение пубопростатических связок, под визуальным контролем. Следующим этапом производилась резекция апикальной части уретры, после визуализации мембранозного отдела последней. После иссечения тканей, расположенных за пересеченным мочеиспускательным каналом представлялось возможным полное выделение апикальной части предстательной железы. При отведении апикальной части предстательной железы осуществлялась перевязка ножек последней с

дальнейшей визуализацией фасции Denonvilliers. При рассечении фасции становится возможным доступ к семявыносящему протоку и семенным пузырькам. Семявыносящие протоки после предварительного лигирования пересекали на уровне верхушки семенных пузырьков, последние выделяли и клипировали сосуды подходящие к ним. После выделения семенных пузырьков открывалась возможность доступа в область между предстательной железой и мочевым пузырем. Доступ в это пространство осуществлялся циркулярно от задней поверхности простаты к передней, пока не визуализировались продольные мышечные волокна шейки мочевого пузыря. На следующем этапе вскрывалась шейка мочевого пузыря и отсекался проксимальный отдел уретры. После сдутия баллона Foley происходило удаление предстательной железы. При достижении гемостаза формировался уретро-уретральный анастомоз. Классически он выполняется узловыми швами из монокрила 3/0. Накладывается 6 швов изнутри наружу (1, 3, 5, 7, 9 и 11 часах) на дистальный отдел уретры, швы находящиеся на латеральной позиции (5, 7 часов условного циферблата) должны захватывать также и низлежащие позадиуретральные мышцы, что позволяет укрепить зону анастомоза. Все швы проходят в направлении изнутри кнаружи, ввиду того, что при затягивании лигатур слизистая оболочка была вывернута. Также при наличии противопоказаний к сохранению шейки мочевого пузыря, либо если технически нет возможности сохранения последней, выполняется инцизия шейки мочевого пузыря. Формирование искусственной шейки мочевого пузыря производится по принципу «теннисной ракетки» - отдельные узловые швы из монокрила 2/0 проводятся через все слои мочевого пузыря, сперва швы накладываются от устья обоих мочеточников и продолжается пока вновь созданная шейка не достигнет диаметра катетера 16 СН. Следующим этапом операции мочевой пузырь низводят в малый таз, в его просвет через уретру проводят катетер Foley 18-20Ch, после чего завязыванием проведенных заранее на 1, 3, 5, 7, 9 и 11 часах лигатур накладывают герметичный уретро-шеечный анастомоз.

Ранние послеоперационные осложнения не входили в задачи исследования, в связи с чем оценка последних не проводилась.

2.5.3 Методика проведения дистанционной радиотерапии.

Всем 103 больным на втором этапе лечения проводилась дистанционная радиотерапия. Планированию радиотерапии и ее клинкодозиметрическому обоснованию обычно предшествует топометрическая подготовка больных. Всем больным до начала лечения выполнена топометрия на рентгеновском компьютерных томографах Toshiba Asteion и Siemens Somatom. Предлучевая КТ-топометрия очага у больных основной группы проводилась в условиях в/в контрастированного мочевого пузыря (за 30 мин до исследования). Пациент фиксируется в положении «лежа на спине», после введения ректального маркера-эндостата в прямую кишку, изготавливалась серия КТ-сканов от уровня ануса до нижней границы крестцово-подвздошного сочленения с шагом 4мм, и с последующей реконструкцией изображения в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

Облучаемый объем маркировался, отступая от границ мишени в зоне прямой кишки, на 5 мм, а на остальном протяжении – на 10мм. Лучевая терапия основывалась на применении высокоэнергетического фотонного облучения на линейных ускорителях энергией 4-6 МэВ с облучением подвижным методом (секторная и круговая ротация), либо с применением «бюкс»-методики с 4-х полей, позволяющих снизить лучевую нагрузку на заднюю стенку прямой кишки. Предпочтение отдавалось режиму обычного (мультифракционированного) облучения с разовой очаговой дозой 2 Гр.

Для расчета эквивалентных доз использовали линейно-квадратичную модель в модификации Н. Withers с соавторами, без учета общего времени облучения. Соотношение α/β для опухоли простаты считали равным 1,5, независимо от степени ее злокачественности.

КТ топометрия для облучения всего объема малого таза (фотонная лучевая терапия) проводилась в двухмерном режиме, так же, как и последующий дозиметрический расчет. Границами объема облучения являлись седалищные бугры – снизу, нижняя граница 5 поясничного позвонка – сверху, внутреннее костное кольцо малого таза – латерально.

При локальном этапе радиотерапии в объем облучения входила предстательная железа, семенные пузырьки и 2см парапростатической клетчатки (1см на границе с прямой кишкой).

Дистанционная радиотерапия (ДРТ) проводилась на втором этапе лечения у пациентов перенесших на первом этапе высокомоментную брахитерапию источником Ir-192. ДРТ проводилась на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфооттока, семенные пузырьки или парапростатическую клетчатку РОД 2Гр, СОД 44-46Гр.

Также у пациентов после простатэктомии ДРТ проводилась РОД 2 Гр, СОД до 50Гр на весь объем малого таза, зон регионарного лимфооттока, ложа удаленной предстательной железы, семенных пузырьков. При оценке результатов гистологического исследования послеоперационного материала у пациентов после простатэктомии у 5 пациентов в краях резекции были выявлены опухолевые клетки, в этом случае локально на область ложа удаленной железы увеличивалась доза облучения до СОД – 64Гр.

2.5.4 Методика введения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, трипторелин, лейкорелин).

В группах до начала лучевой терапии или операции в большинстве случаев была проведена гормонотерапия (ГТ) чаще в виде максимальной андрогенной блокады (МАБ), то есть использование комбинации хирургической или медикаментозной кастрации и назначения антиандрогенов (флутамид или бикалутамид). Как правило, в настоящее время используется медикаментозная кастрация – назначение аналогов

гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, трипторелин, лейкорелин) в виде п/к инъекций 1 раз в 28 дней или 3 месяца.

Гозерелин (золадекс) вводят подкожно в переднюю брюшную стенку в дозе 3,6 мг каждые 28 дней, в дозе 10,8 мг – каждые 3 месяца. Для пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также для пациентов пожилого возраста нет необходимости корректировать дозу.

Трипторелин (диферелин) вводится подкожно (в переднюю брюшную стенку) или внутримышечно 1 раз в 4 недели, длительно. Место инъекции следует менять. Необходимо снять колпачок с лиофилизатом, вскрыть упаковку переходника, не извлекая его. Навинтить шприц с лиофилизатом на один конец переходника, шприц с растворителем – на другой конец переходника. Перегнать растворитель в шприц с лиофилизатом и обратно, это действие необходимо повторять до момента образования гомогенной молообразной суспензии.

Лейпрорелин (элигард) – назначают в виде подкожной инъекции в дозировке 7,5 мг 1 раз в месяц, в дозировке 22,5 мг – один раз в три месяца, в дозировке 22,5 мг – один раз в 6 месяцев. Введенный раствор образует депо препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение лейпрорелина в течение указанного периода. Методика применения: перед использованием препарат достают из холодильника и выдерживают его при комнатной температуре. Необходимо соединить шприц А (растворитель) со шприцом Б (лиофилизированный лейпрорелина ацетат), смешать раствор, попеременно нажимая на поршень шприца А и шприца Б 60 раз до получения однородного раствора. Готовая для применения смесь должна быть бесцветной или желтой. Ввести полученную смесь в шприц Б. Раствор должен быть немедленно введен после смешивания.

2.6 Статистическая обработка материала

При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». Достоверность различий частот в изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия χ^2 , для малых выборок рассчитывался точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Все вычисления проводились на персональном компьютере с помощью пакетов SPSS 9,0 и STATISTICA 6,0.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (результаты исследования)

3.1 Общая характеристика групп

В дальнейшем ретроспективно в нашей работе мы провели распределение всех пациентов по проведенному первичному лечению на две группы:

Группа А – 52 (50,5%) пациента, которым проводилась сочетанная лучевая терапия, включавшая в себя на первом этапе брахитерапию источником высокой мощности дозы Ir-192, на втором этапе проводилась дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 44-46Гр. Все этапы лечения проводились на базе ФГБУ РНЦРР. Всем пациентам данной группы проводилась гормонотерапия, как правило, в режиме МАБ (антагонисты ЛГРГ + антиандрогены в различных режимах).

Группа В – 51 (49,5%) пациент, которым на первом этапе была выполнена радикальная позадилоная простатвезикулоэктомия с регионарной лимфаденэктомией, на втором этапе – дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 50Гр. Первый этап лечения проводился в стационарах г. Москва. Объем хирургического лечения соответствовал всем онкологическим стандартам. В дальнейшем пациентам на базе ФГБУ РНЦРР проводилась адъювантная дистанционная радиотерапия. Гормонотерапия проводилась после хирургического лечения как и при положительном и отрицательном хирургических краях. Она начиналась в послеоперационном периоде и продолжалась не менее 6 месяцев.

В нашей работе выполнена оценка возрастного состава больных по группам (Таблица 12).

Таблица 12. Общая характеристика возрастного состава больных РПЖ по группам

<i>Группы</i>	<i>Средний возраст (лет)</i>	<i>Кол-во больных</i>	<i>Ошибка</i>	<i>Медиана возраста</i>
<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	65,1	52	0,9	66,0
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	64,3	51	0,8	65,0
<i>Всего</i>	64,7	103	0,85	65,5

Распределение больных по группам в зависимости от исходной стадии заболевания представлено в таблице 13

Таблица 13. Распределение больных РПЖ по TNM в группах до начала лечения

<i>TNM</i>	<i>Количество пациентов в группах</i>		<i>Всего</i>
	<i>Брахитерапия + ДРТ</i>	<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	
<i>T2N0M0</i>	-	5 (9,8%)	5 (4,9%)
<i>T3aN0M0</i>	33 (63,5%)	21 (41,3%)	54 (52,4%)
<i>T3bN0M0</i>	19 (36,5%)	17 (33,3%)	36 (34,9%)
<i>T3aN1M0</i>	-	3 (5,8%)	3 (2,9%)
<i>T3bN1M0</i>	-	5 (9,8%)	5 (4,9%)
<i>Всего</i>	52	51	103

p=0,064

Достоверных различий между исследуемыми группами по стадиям заболевания не получено (p=0,064).

Данные по значениям индекса Глисона и инициальному уровню ПСА по группам представлены в таблицах 14 и 15, соответственно.

Таблица 14. Распределение больных РПЖ по индексу Глисона.

<i>Группы</i>	<i>Индекс Глисона</i>			<i>Всего</i>
	<i>≤ 6</i>	<i>≤ 7</i>	<i>≥ 8</i>	
<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	21 (40,4%)	15 (28,8%)	16 (30,8%)	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	8 (15,7%)	16 (31,4%)	27 (52,9%)	51
<i>Всего</i>	29	31	43	103

p=0,066

Достоверных различий между группами по уровню индекса Глисона не получено (p=0,066).

Таблица 15. Распределение пациентов по инициальному уровню ПСА.

Группы	Значение ПСА (нг/мл)			Всего
	≤ 10	10-20	≥ 20	
Брахитерапия Ir-192 + ДРТ	4 (7,7%)	21 (40,4%)	27 (51,9%)	52
Простатэктомия + ДРТ	6 (11,8%)	21 (41,2%)	24 (47,1%)	51
Всего	10	42	51	103

p=0,071

Как видно из таблицы 15 у большинства пациентов двух групп инициальное значение ПСА было > 10нг/мл, при сравнении достоверных различий по инициальному уровню ПСА в группах не получено (p=0,071).

Также в группах оценивался начальный объем предстательной железы. Эти данные представлены на рисунке 7.

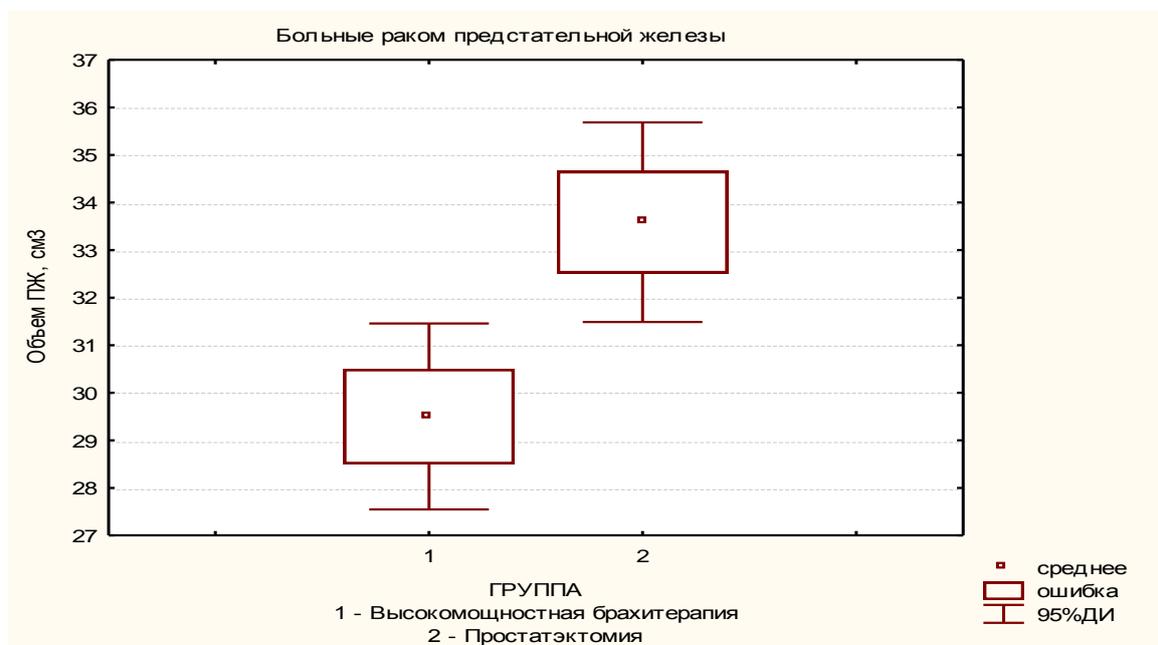


Рис. 7 Распределение пациентов по объему предстательной железы до начала лечения.

На рисунке видно, что среднее значение объема предстательной железы в группе брахитерапии составляет $29,5 \pm 0,9$ см³, в группе простатэктомии – $33,6 \pm 1,1$ см³. Выявлено, что в группе с простатэктомией + ДРТ достоверно выше количество пациентов с большим объемом предстательной железы (p=0,006).

Данные по максимальной скорости мочеиспускания до начала лечения представлены только в группе с брахитерапией. Критерий был оценен у всех пациентов данной группы (n=52), медиана скорости мочеиспускания составила - 16,5мл/сек, минимальное значение – 11,0 мл/сек, максимальное – 42,0 мл/сек. Этот показатель является одним из основных критериев для проведения брахитерапии.

В нашей работе ГТ до начала основного лечения достоверно реже применялась в группе с простатэктомией (таблица 16).

Таблица 16. Распределение пациентов по видам гормонотерапии в группах до начала основных этапов лечения.

	<i>Вид медикаментозной кастрации</i>	<i>Антиандрогены</i>			Всего
		<i>Флутамид</i>	<i>Бикалутамид</i>	<i>Нет</i>	
<i>Группа Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	<i>Гозерелин</i>	2 (3,8%)	30 (57,7%)	-	32 (61,5%)
	<i>Трипторелин</i>	5 (9,6%)	5 (9,6%)	-	10 (19,2%)
	<i>Лейпрорелин</i>	2 (3,8%)	4 (7,7%)	-	6 (11,5%)
	<i>Нет</i>	-	4 (7,7%)	-	4 (7,7%)
	<i>Всего</i>	9 (17,3%)	43 (82,7%)	-	52 (100%)
<i>Группа простатэктомия + ДРТ</i>	<i>Гозерелин</i>	-	4 (7,8%)	-	4 (7,8%)
	<i>Трипторелин</i>	-	3 (5,9%)	-	3 (5,9%)
	<i>Лейпрорелин</i>	-	2 (3,9%)	-	2 (3,9%)
	<i>Нет</i>	-	3 (5,9%)	39 (76,5%)	42 (82,4%)
	<i>Всего</i>	-	12 (23,5%)	39 (76,5%)	51 (100%)

Так в группе с простатэктомией ГТ до начала лечения получали 12 (23,5%) пациентов, в группе с брахитерапией – 52 (100%) (p<0,05). Сроки проведения ГТ колебались от 2 до 7 месяцев и в среднем составили в группе брахитерапии – 3,2 месяца, в группе простатэктомии – 2,3 месяца, различия достоверны (p=0,017).

Для оценки эффективности ГТ мы определяли уровень ПСА. У 40 больных было отмечено его снижение до нормальных величин, у 24 пациентов уровень ПСА снизился, но оставался выше нормы.

После окончания основных этапов лечения большинству пациентов проводилась также ГТ в сроки до 5-6 месяцев, при этом в группе брахитерапии в режиме МАБ всем пациентам, в группе простатэктомии – 41 пациенту, прием антиандрогенов осуществлялся 7 больными, ГТ не проводилась – у 3 человек.

На 2 этапе комбинированного лечения выполнялась дистанционная радиотерапия (ДРТ) на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфооттока, семенные пузырьки или парапростатическую клетчатку РОД 2Гр, СОД 44-46Гр в группе брахитерапии и РОД 2 Гр, СОД до 50Гр на весь объем малого таза, зон регионарного лимфооттока, ложа удаленной предстательной железы, семенных пузырьков в группе простатэктомии. При оценке результатов гистологического исследования послеоперационного материала в группе простатэктомии у 5 пациентов в краях резекции были выявлены опухолевые клетки, в этом случае локально на область ложа удаленной железы увеличивалась доза облучения до СОД – 64Гр. Данные по дозам облучения представлены в таблице 17.

Таблица 17. Распределение пациентов в зависимости от доз ДРТ.

<i>Группы</i>	<i>Дозы ДРТ</i>					<i>Всего</i>
	<i>44Гр</i>	<i>46-48Гр</i>	<i>50Гр</i>	<i>56Гр</i>	<i>50 (62-64)Гр</i>	
<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	6 (11,5%)	46 (88,5%)	0	0	0	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	0	6 (11,8%)	39 (76,5%)	1(1,9%)	5(9,8%)	51
<i>Всего</i>	6	52	39	1	5	103

Также мы оценили сроки между окончанием 1 этапа комбинированного лечения и началом ДРТ. Так при выполнении брахитерапии сроки начала ДРТ не превышали 3-х недель (медиана 2,1 недели): у 48 (92%) – лучевая терапия была начата через 2 недели, у 4 (7,7%) – через 3 недели. В группе простатэктомии сроки начала лучевой терапии варьировали от 3 до 11 недель, медиана срока составила 6,3 недели (рис. 8). Через 3-4 недели ДРТ была начата 12 (23,5%) пациентам, через 5-6 недель – 16 (31,4%), через 7-8 недель – 14 (27,5%), через 9-11 недель – 9 (17,6%). Как видно, сроки

проведения дистанционной радиотерапии после 1 этапа лечения достоверно различались ($p < 0,05$), более позднее ее начало отмечалось в группе простатэктомии.

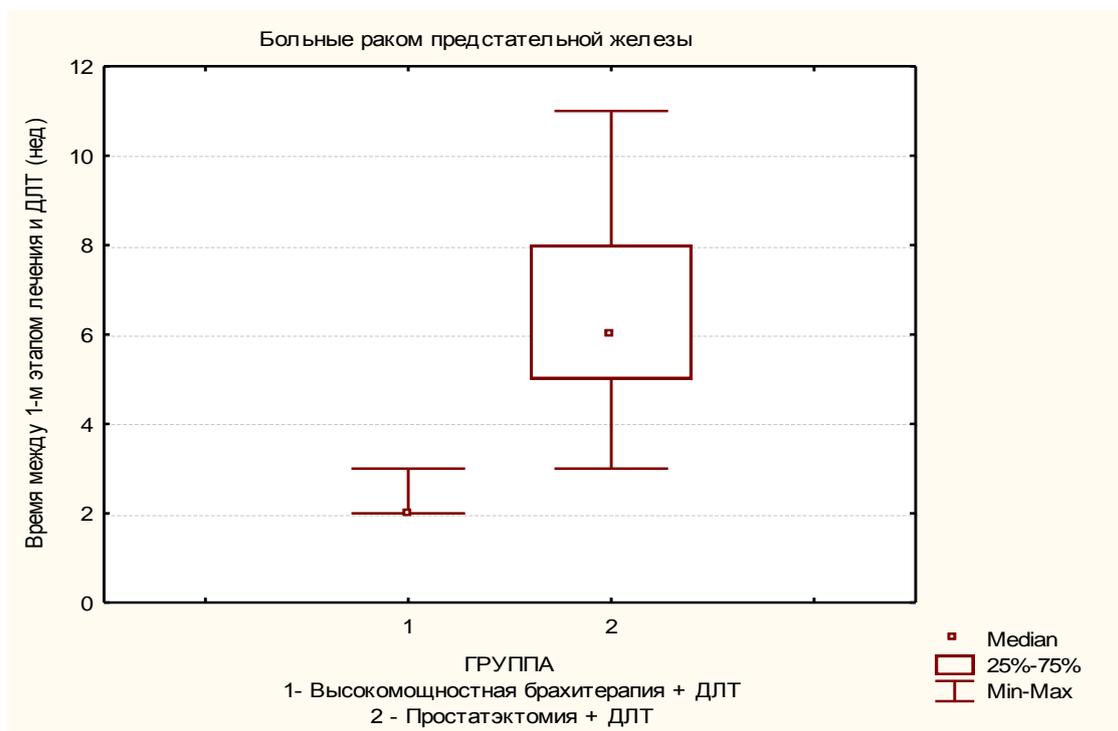


Рис. 8. Распределение пациентов по срокам начала ДРТ.

3.2 Эффективность лечения в исследуемых группах

Результаты радикального лечения онкологических заболеваний оцениваются по уровню прогрессирования заболевания, выживаемости, а также производится оценка качества жизни больных.

Прогрессирование заболевания в группе брахитерапии выявлено в 7 случаях (13,5%), в группе простатэктомии – в 13 (25,5%). Различия недостоверны, наблюдается тенденция к большему уровню прогрессирования во 2 группе. В работе прогрессирование было выявлено в виде местных рецидивов и отдаленного метастазирования, как правило, метастатическое поражение костей (таблица 18).

Таблица 18. Распределение пациентов по вариантам прогрессирования заболевания в группах.

<i>Группы</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	45 (86,6%)	1 (1,9%)	6 (11,5%)	52
<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	38 (74,5%)	6 (11,8%)	7 (13,7%)	51
<i>Всего</i>	82	7	13	103

Местный рецидив достоверно чаще регистрировался в группе простатэктомии, в связи с чем локальная доза дистанционной радиотерапии у этих пациентов была увеличена до 64 Гр.

Нами были проанализированы факторы, влияющие на частоту прогрессирования заболевания в группе брахитерапии. Произведен анализ зависимости прогрессирования от величины индекса Глисона (таблица 19).

Таблица №19. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от индекса Глисона в группе брахитерапии.

<i>Индекс Глисона</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
5	1 (100%)	0	0	1
6	18 (90%)	0	2 (10%)	20
7	12 (80%)	0	3 (20%)	15
8	11 (100%)	0	0	11
9	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5
<i>Всего</i>	45	1	6	52

Из таблицы видно, что уровень прогрессирования заболевания в виде местных рецидивов и отдаленного метастазирования увеличивается при увеличении значений индекса Глисона, при его значении 9 риск прогрессирования достигает 40%, при меньших значениях индекса Глисона риск колеблется от 0 до 20%.

Была проанализирована зависимость прогрессирования заболевания от инициальных значений простатспецифического антигена (ПСА) (таблица 20, рис. 9). Из таблицы и рисунка видно, что при ПСА >20 нг/мл частота прогрессирования заболевания достоверно возрастает более чем в 2 раза

($p=0,31$). Необходимо большее число наблюдений для получения достоверных результатов.

Таблица 20. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от уровня ПСА в группе брахитерапии.

<i>Уровень ПСА</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Есть прогрессирование</i>	<i>Всего</i>
<i><20 нг/мл</i>	22 (91,7%)	2 (8,3%)	24
<i>≥ 20 нг/мл</i>	23 (82,1%)	5 (17,9%)	28
<i>Всего</i>	45	7	52

$p=0,31$

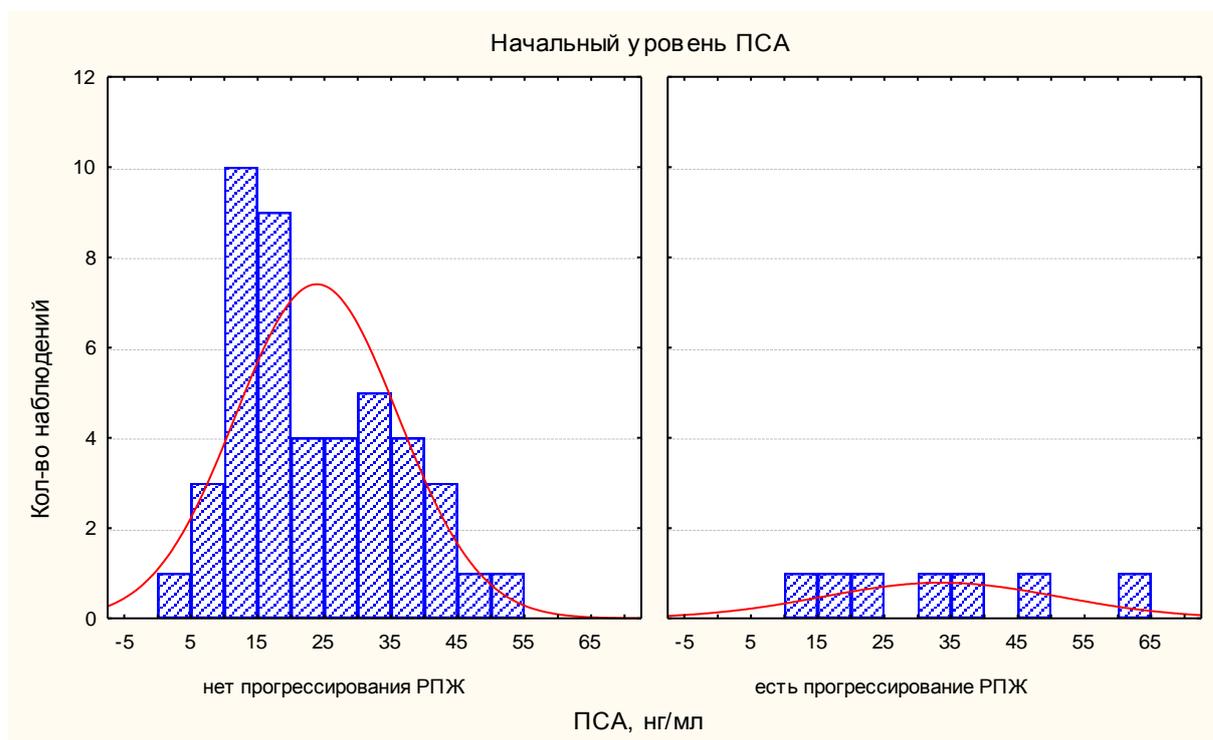


Рис. 9. Зависимость прогрессирования РПЖ от начального уровня ПСА.

Отмечено наличие прямой корреляционной зависимости уровня прогрессирования от объема предстательной железы до начала лечения (таблица 21).

Из таблицы видно, что в группе брахитерапии возрастает риск прогрессирования заболевания составляет 23,1% при объеме предстательной железы ≥ 30 см³, в то время как при объеме предстательной железы < 30 см³ этот показатель равен 3,8%, различия достоверные ($p=0,042$).

Таблица 21. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от объема предстательной железы в группе брахитерапии.

<i>Объем предстательной железы</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Есть прогрессирование</i>	<i>Всего</i>
<i><30 см³</i>	25 (96,2%)	1 (3,8%)	26
<i>≥30см³</i>	20 (76,9%)	6 (23,1%)*	26
<i>Всего</i>	45	7	52

*-p=0,042

Аналогичные результаты были получены при анализе зависимости риска прогрессирования заболевания от критерия T (размера первичной опухоли) (таблица 22).

Таблица 22. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от критерия T в группе брахитерапии.

<i>Значение T</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Есть прогрессирование</i>	<i>Всего</i>
<i>T_{3a}</i>	31 (93,9%)	2 (6,1%)	33
<i>T_{3b}</i>	14 (73,7%)	5 (26,3%)*	19
<i>Всего</i>	45	7	52

*- p=0,039

В данной группе выявлено, что при размере первичной опухоли T_{3b} уровень прогрессирования составляет 26,3%, что достоверно выше (p=0,039) риска прогрессирования при стадии T_{3a} (6,1%).

Проанализирована зависимость прогрессирования заболевания от варианта гормональной терапии (таблица 23).

Таблица 23. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от варианта гормонотерапии в группе брахитерапии.

<i>Вариант ГТ</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i>Монорежим</i>	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4
<i>Режим МАБ</i>	43 (89,6%)	0	5 (10,4%)*	48
<i>Всего</i>	45	1	6	52

*-p=0,04

Таким образом, при изучении частоты прогрессирования в группе брахитерапии можно указать на достоверную его связь со следующими факторами: T_{3b} (размер первичной опухоли), объем предстательной железы

$\geq 30\text{см}^3$, наметилась тенденция к увеличению уровня прогрессирования заболевания при ПСА ≥ 20 нг/мл и индексе Глисона 9.

При проведении многофакторного анализа прогнозирования риска прогрессирования заболевания в группе брахитерапии мы взяли четыре неблагоприятных клинических фактора: критерий T_{зб} (размер первичной опухоли), объем предстательной железы $\geq 30\text{ см}^3$, индекс Глисона 9, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл. Произведена оценка риска прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза у каждого пациента (таблица 24).

Таблица 24. Распределение риска прогрессирования заболевания в группе брахитерапии.

<i>Кол-во неблагоприятных факторов</i>	<i>Кол-во наблюдение</i>	<i>Риск прогрессирования заболевания</i>	<i>Достоверность (p)</i>
<i>0</i>	9	0	<i>P=0,0015</i>
<i>1-2</i>	33	2 (6,1%)	
<i>3-4</i>	10	5 (50%)	
<i>Всего</i>	<i>52</i>	<i>7</i>	

Можно сделать вывод, что для большинства пациентов (n=42 из 52) с местнораспространенным раком предстательной железы без регионарных метастазов и количеством неблагоприятных факторов прогноза не более 2-х при проведении сочетанной лучевой терапии (брахитерапия + СЛТ) риск прогрессирования заболевания невысок и составляет от 0 до 6,1%. При наличии 3-4 неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования повышается до 50% (p=0,0015).

Также были проанализированы факторы, влияющие на частоту рецидивов во 2 группе (группе простатэктомии). При оценке факторов пациенты, имеющие положительный край после простатэктомии (5 пациентов), не вошли в статическую обработку, ввиду нерадикального объема первого этапа лечения.

Была оценена зависимость прогрессирования заболевания от величины индекса Глисона (таблица 25).

Таблица 25. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от индекса Глисона в группе простатэктомии.

<i>Индекс Глисона</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
6	6	0	0	6
7	13 (92,9%)	1 (7,1%)	0	14
8	17 (88,8%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	19
9	0	1 (14,3%)	6 (85,7%)*	7
Всего	36	3	7	46

*-p=0,03

Из таблицы видно, что уровень местных рецидивов и отдаленного метастазирования достоверно растет с увеличением значений индекса Глисона. При его значении 9 риск прогрессирования в данной группе составляет 100%. Различия в уровне прогрессирования в зависимости от индекса Глисона статистически достоверны (p=0,03), из-за малого количества наблюдений зависимость не носит линейный характер.

При анализе зависимости прогрессирования заболевания от уровня начального ПСА (таблица 26) выявлено, что чем больше уровень ПСА, тем выше уровень прогрессирования заболевания, различия достоверны (p=0,03). Из таблицы 27 видно, что при значении ПСА ≥ 20 нг/мл частота прогрессирования возрастает. Необходимо большее число наблюдений для получения большей достоверности результатов.

Таблица 26. Распределение зависимости прогрессирования РПЖ от уровня ПСА в группе простатэктомии.

<i>Прогрессирование заболевания</i>	<i>Среднее значение ПСА нг/мл</i>	<i>Кол-во наблюдений</i>	<i>Медиана ПСА</i>
Нет	19,6	36	18,0
Есть	27,1	10	28,5*
Всего	21,3	46	19,0

*-p=0,03

Прослежена зависимость прогрессирования местно-распространенного РПЖ от объема предстательной железы до начала лечения, достоверных различий не получено (таблица 28).

Таблица 27. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от порогового значения ПСА в группе простатэктомии.

<i>Значение ПСА</i>	<i>Нет прогрессирования заболевания</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i><20 нг/мл</i>	20 (95,4%)	0	1 (4,6%)	22
<i>≥20 нг/мл</i>	16 (66,6%)	3 (12,6%)	5 (20,8%)	24
<i>Всего</i>	36	3	7	46

Таблица 28. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от объема предстательной железы в группе простатэктомии.

<i>Прогрессирование РПЖ</i>	<i>Средний объем РПЖ см³</i>	<i>Кол-во наблюдений</i>	<i>Объем РПЖ см³ Медиана</i>
<i>Нет</i>	32,9	36	31,0
<i>Есть</i>	35,7	10	36,5
<i>Всего</i>	33,6	46	32,0

Нами выявлено, что при объеме предстательной железы $<30\text{см}^3$ риск прогрессирования составляет 6,6%, при объеме $\geq 30\text{ см}^3$ – 29%. Полученные различия недостоверны, отмечена тенденция к увеличению уровня прогрессирования заболевания при объеме предстательной железы $\geq 30\text{ см}^3$ (таблица 29).

Таблица 29. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от порогового объема предстательной железы в группе простатэктомии.

<i>Объем предстательной железы</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i><30см³</i>	14 (93,4%)	0	1 (6,6%)	15
<i>≥30см³</i>	22 (71%)	3 (9,6%)	6 (19,4%)	31
<i>Всего</i>	36	3	7	46

Отмечено наличие зависимости прогрессирования РПЖ от критерия Т (размер первичной опухоли). В группе простатэктомии в 10-ти случаях была изменена стадия Т после хирургического вмешательства в сторону увеличения (таблица 30). В 3-х случаях стадия повысилась до T_{3a+} , в 2-х до T_{3b+} , то есть были выявлены опухолевые клетки в краях резекции.

Таблица 30. Изменение стадии T в группе простатэктомии после хирургического вмешательства.

<i>Значение T до операции</i>	<i>T_{3a} после операции</i>	<i>T_{3a+} после операции</i>	<i>T_{3b} после операции</i>	<i>T_{3b+} после операции</i>	<i>Всего</i>
<i>T₂</i>	3	0	2	0	5
<i>T_{3a}</i>	0	2	0	0	2
<i>T_{3b}</i>	0	1	0	2	3
<i>Всего</i>	3	3	2	2	10

При анализе частоты прогрессирования заболевания от критерия T, мы использовали данные, полученные после хирургического вмешательства (таблица 31). Из таблицы видно, что уровень прогрессирования заболевания при размере первичной опухоли *T_{3a}* достоверно ниже и составляет 9,2%, при *T_{3b}*- 33,4% ($p=0,035$).

Таблица 31. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от стадии T в группе простатэктомии.

<i>Значение T</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i>T_{3a}</i>	20 (90,8%)	1 (4,6%)	1 (4,6%)	22
<i>T_{3b}</i>	16 (66,6%)	2 (8,4%)	6 (25%)*	24

* $p=0,035$.

Нами оценена зависимость прогрессирования заболевания от наличия гормональной терапии. Достоверных различий не выявлено, однако имеет место тенденция к уменьшению уровня прогрессирования заболевания при наличии ГТ (таблица 32).

Таблица №32. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от наличия гормональной терапии после первого этапа лечения в группе простатэктомии

<i>Гормонотерапия</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i>Нет</i>	0	1 (33,3 %)	2 (66,6%)	3
<i>Монорежим</i>	6 (85,72%)	1 (14,28%)	0	7
<i>В режиме МАБ</i>	30 (83,8%)	1 (2,7%)	5 (13,5%)	36
<i>Всего</i>	36	3	7	46

Необходимо больше число наблюдений для получения достоверных результатов.

Как уже отмечалось выше, в группе простатэктомии сроки начала лучевой терапии варьировали от 3 до 11 недель. Через 3-4 недели ДРТ была начата 12 (23,5%) пациентам, через 5-6 недель – 16 (31,4%), через 7-8 недель – 14 (27,5%), через 9-11 недель – 9 (17,6%). Нами была проанализирована зависимость прогрессирования заболевания от сроков начала ДРТ в данной группе (рис. 10).

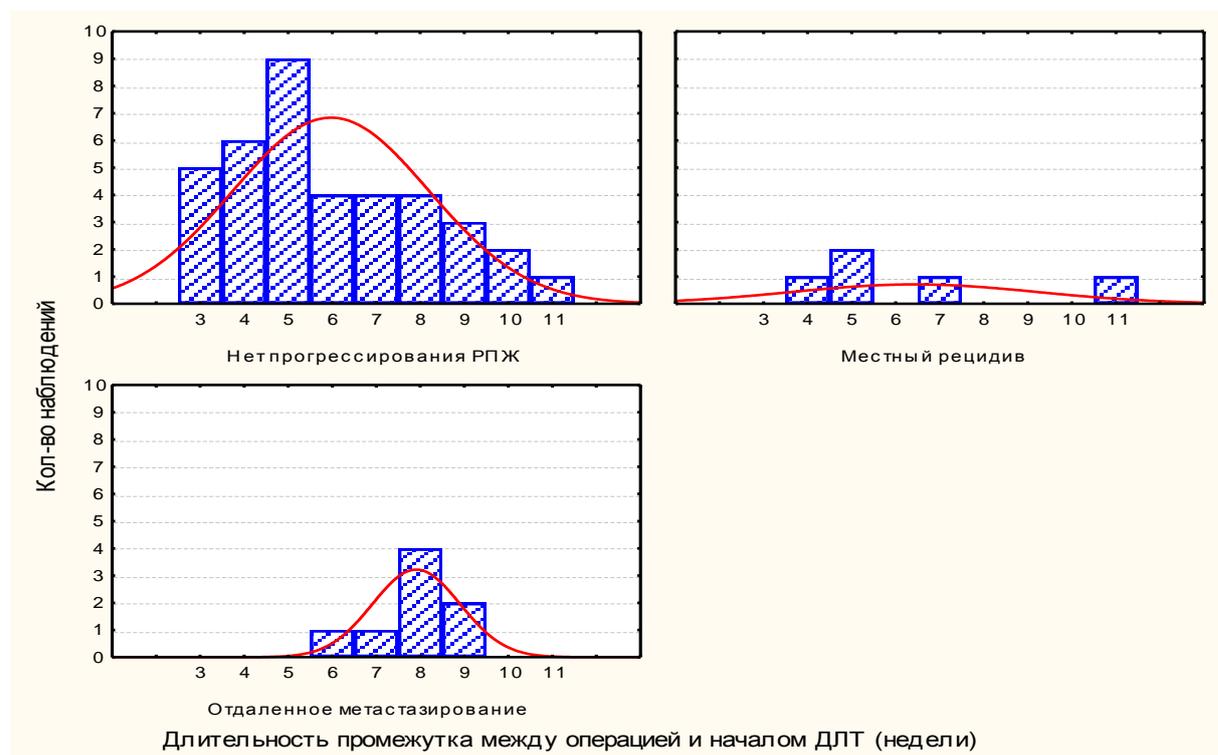


Рис. 10. График зависимости прогрессирования РПЖ от сроков начала ДРТ в группе простатэктомии.

На рисунке видно, что при начале ДРТ после хирургического вмешательства через 5 недель и более имеется тенденция к увеличению риска прогрессирования заболевания, полученные различия недостоверны (таблица 32).

Таблица 32. Распределение прогрессирования РПЖ в зависимости от сроков начала ДРТ в группе простатэктомии.

<i>Срок между операцией и ДРТ</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
<i><5 нед</i>	11 (91,7%)	0	1(8,3%)	12
<i>≥5 нед</i>	25 (73,6%)	3 (8,8%)	6 (17,6%)	34
<i>Всего</i>	36	3	7	46

То есть, можно говорить о том, что необходимо стремиться к уменьшению длительности промежутка между хирургическим вмешательством и началом ДРТ.

Таким образом, в группе простатэктомии к неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: стадия T_{3b}, индекс Глисона 9, объем предстательной железы ≥ 30 см³, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, сроки начала ДРТ >5 недель. Мы проанализировали риск прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза у пациентов (таблица 33).

Таблица 33. Распределение риска прогрессирования РПЖ в группе простатэктомии.

<i>Кол-во неблагоприятных факторов прогноза</i>	<i>Нет прогрессирования</i>	<i>Местный рецидив</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>Всего</i>
0	1 (100%)	0	0	1
1	13 (92,9%)	0	1 (7,1%)	14
2	15 (88,2%)	0	2 (11,8%)	17
3	4 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)*	8
4	2 (33,2%)	2 (33,2%)	2 (33,2%)*	6
Всего	37	3	7	46

*-p=0,006

Следует отметить, что при сочетании 2-х неблагоприятных факторов прогноза уровень прогрессирования заболевания составляет 11,8%, при 3-х – 37,5%, при 4-х – 66,4%. Полученные различия достоверны (p=0,006). Следовательно, можно сделать вывод о том, что частота прогрессирования за 5-тилетний период наблюдения пропорциональна количеству неблагоприятных факторов. В группе простатэктомии мы оценили зависимость уровня местного рецидива и отдаленного метастазирования от количества неблагоприятных факторов прогноза у пациентов (таблица 34).

Из таблицы 34 видно, что в группе простатэктомии при сочетании 3-4 неблагоприятных факторов прогноза заболевания увеличивается риск местного рецидива до 44,2% (p=0,04), также отмечается достоверное увеличение риска отдаленного метастазирования до 66,4% (p=0,001).

Таблица 34. Распределение риска местного рецидива и отдаленного метастазирования в группе простатэктомии.

<i>Кол-во неблагоприятных факторов прогноза</i>	<i>Кол-во наблюдений</i>	<i>Уровень местного рецидива</i>	<i>p</i>	<i>Кол-во наблюдений</i>	<i>Отдаленное метастазирование</i>	<i>p</i>
0	15	0	0,04	1	0	0,001
1				14	1 (7,1%)	
2	17	0		32	1 (11,8%)	
3	8	1 (12,5%)		14	4 (58,2%)	
4	6	2 (33,2%)				

Нами проведен сравнительный анализ частоты прогрессирования заболевания при РПЖ за 5-тилетний период наблюдения в обеих группах: брахитерапии + ДРТ и простатэктомии + ДРТ (рис. 11).

Из диаграммы видно, что в группе брахитерапии на 5,7% меньше уровень прогрессирования заболевания, при наличии 1-2 неблагоприятных факторов прогноза заболевания, а при наличии 3-4 неблагоприятных факторов прогноза уровень прогрессирования ниже на 16 %.

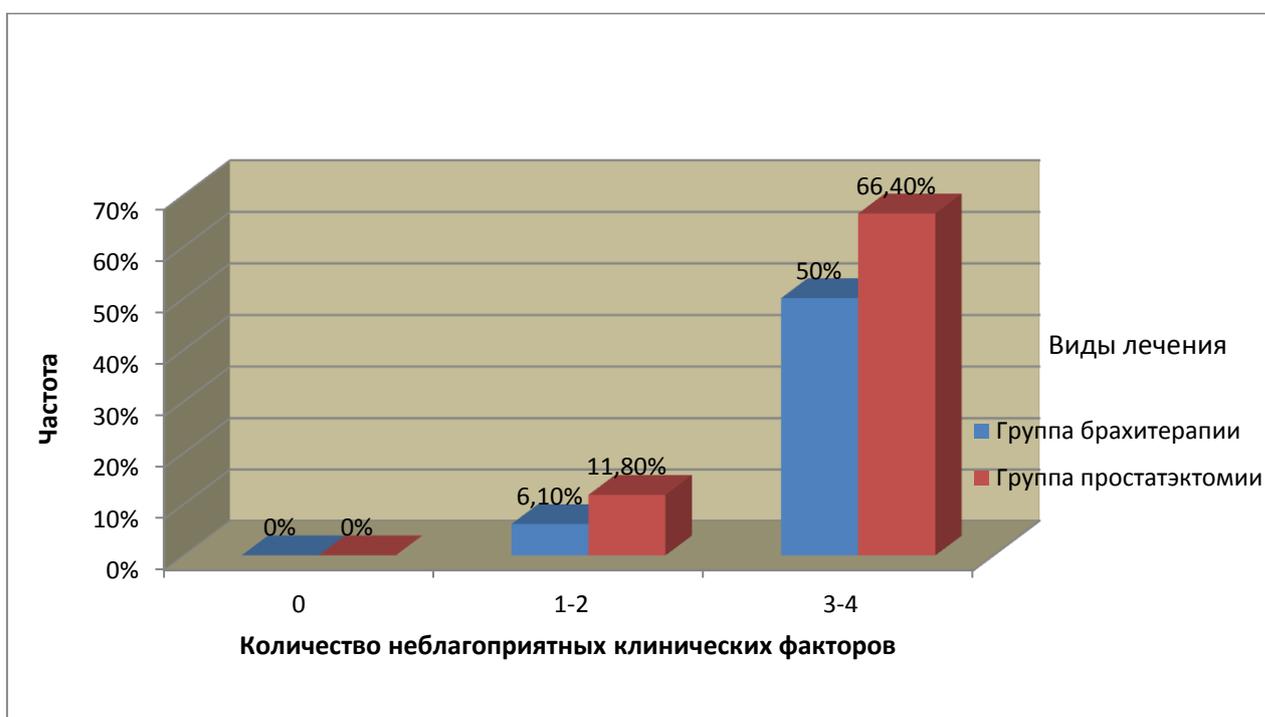


Рис. 11. Частота прогрессирования за 5-летний период наблюдения в группах с различным лечением

3.3 Оценка выживаемости.

Судьбу всех пациентов нам удалось проследить в течение 5 лет. Прогрессирование РПЖ зарегистрировано в группе брахитерапии у 7 больных, в группе простатэктомии – у 14-ти больных в сроки 24-51 месяц, у 5-х больных прогрессирование зарегистрировано в первые 2-2,5 года после начала лечения. Смерть зафиксирована у 11-ти пациентов обеих групп, из них половина пациентов умерла в сроки от 3-х до 4,5 лет, остальные – в сроки 4,5 – 5 лет.

Таким образом, 5-тилетняя безрецидивная выживаемость равна $82,4\% \pm 3,8\%$, медиана безрецидивной выживаемости не достигнута на 5-тилетнем сроке наблюдения (рис. 12).

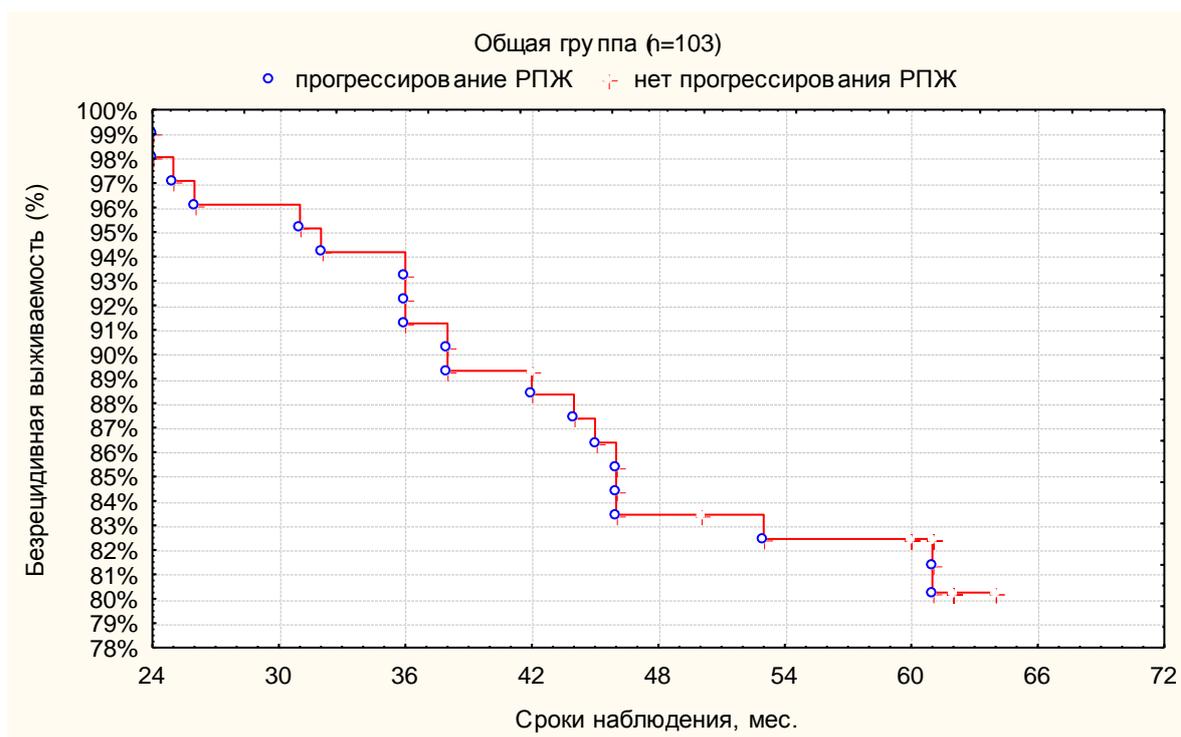


Рис. 12. Безрецидивная выживаемость больных РПЖ в общей группе.

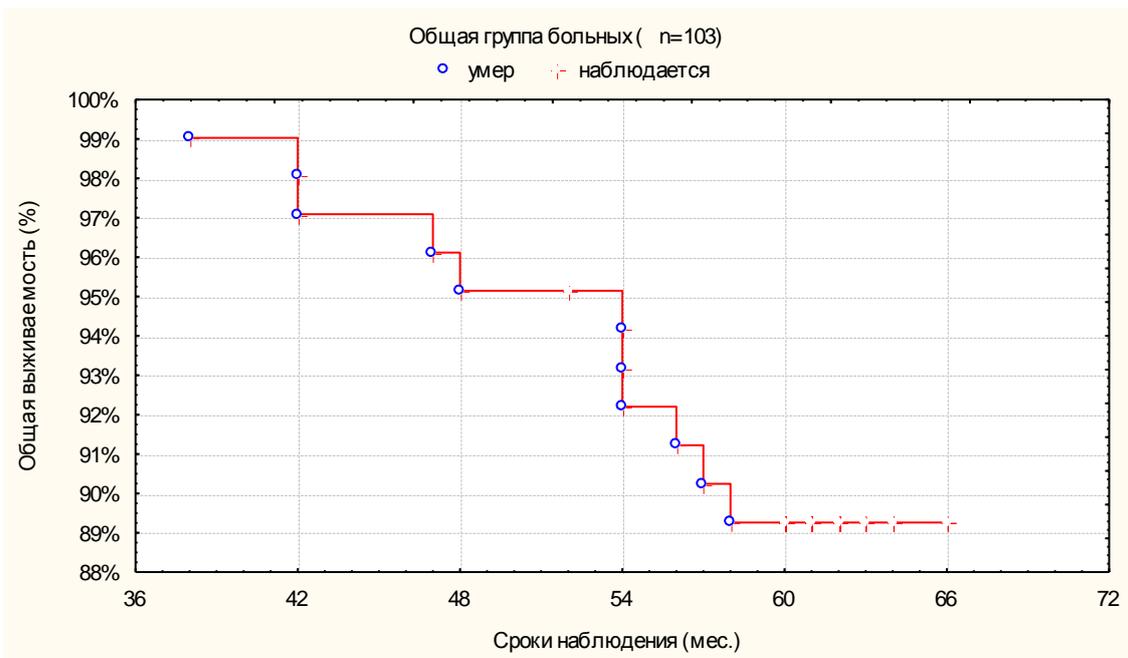


Рис. 13. Общая выживаемость больных РПЖ в общей группе.

Общая 5-тилетняя выживаемость составила $89,3 \pm 3,1\%$ (рис. 13).

В группе брахитерапии + ДРТ 5-тилетняя безрецидивная выживаемость равна $86,5\% \pm 3,6\%$, в группе простатэктомии + ДРТ – $78,3\% \pm 3,8\%$ ($p=0,12$), различия недостоверны, отмечается тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости в группе брахитерапии (рис. 14).

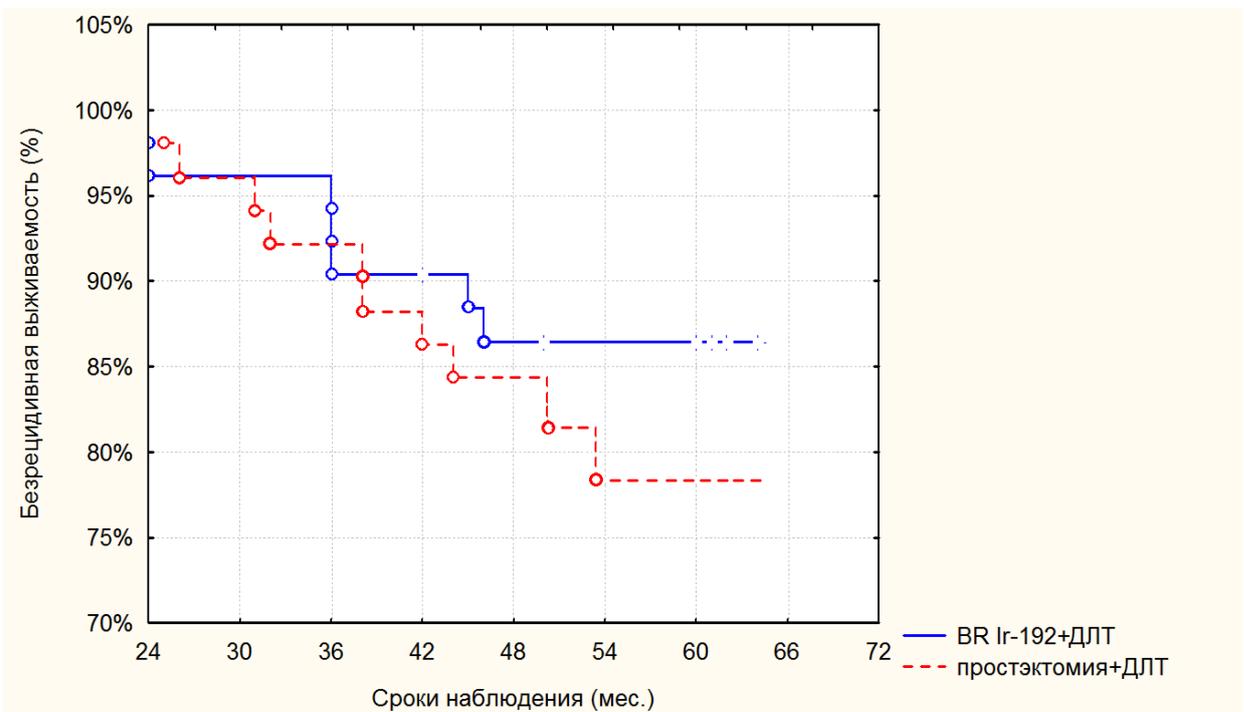


Рис. 14. Безрецидивная выживаемость больных РПЖ по группам.

Пятилетняя общая выживаемость составила $90,4\% \pm 2,9\%$ и $89,2\% \pm 3,1\%$, соответственно ($p=0,72$), различия также недостоверны, то есть частота умерших в группах существенно не отличалась (рис. 15).

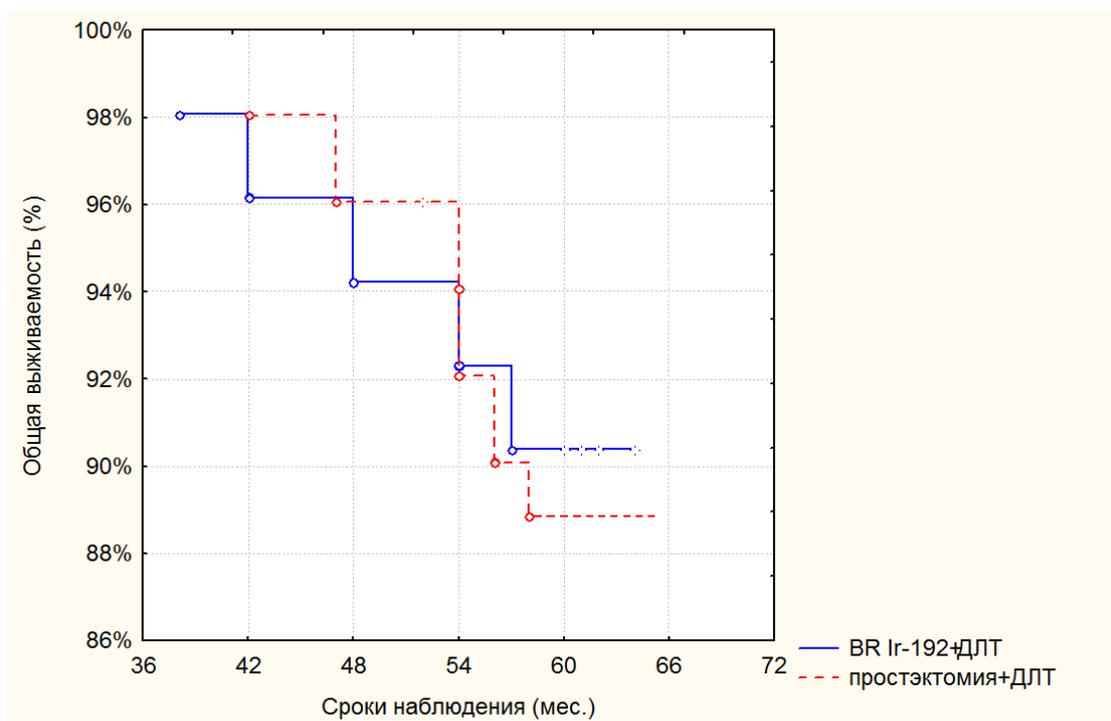


Рис. 15. Общая выживаемость больных РПЖ по группам.

Таким образом, мы оценили зависимость частоты прогрессирования местно-распространенного РПЖ в группах с разными методами лечения от различных факторов. Нами выявлено, что в группе брахитерапии имеется достоверная связь прогрессирования заболевания с размером первичной опухоли T_{3b} , объемом предстательной железы $\geq 30 \text{ см}^3$, также наметилась тенденция к увеличению уровня прогрессирования при ПСА $\geq 20 \text{ нг/мл}$ и индексе Глисона 9. При анализе прогнозирования риска прогрессирования заболевания на основании 4-х неблагоприятных клинических факторов мы выявили, что у большинства пациентов данной клинической группы при наличии не боле 2-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования заболевания не высок – 6,1%, при наличии 3-4-х неблагоприятных факторов риск прогрессирования повышается до 50% ($p=0,0015$).

В группе простатэктомии выявлена достоверная связь прогрессирования местно-распространенного РПЖ со значением индекса Глисона, стадией процесса T_{3b}? наметилась тенденция к росту прогрессирования заболевания при ПСА ≥ 20 нг/мл, при объеме предстательной железы $\geq 30\text{см}^3$, при начале ДРТ в сроки ≥ 5 месяцев после операции. Здесь также был проведен анализ прогнозирования риска прогрессирования заболевания в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза. Выявлено, что при наличии 2-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования заболевания составляет 11,8%, при 3-х повышается до 44,2%, при 4-х – до 66,4% (p=0,006). В данной группе произведен анализ риска появления местного рецидива и отдаленного метастазирования в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза. Получено, что при наличии 3-4-х факторов риск местного рецидива возрастает с 5,8% до 44,2% (p=0,04), риск отдаленного метастазирования с 11,8% до 66,4% (p=0,001). Частота прогрессирования местно-распространенного РПЖ в группах с разными вариантами радикального лечения меньше на 6% в группе брахитерапии + ДРТ при наличии 1-2 факторов и на 16% при наличии 3-4 факторов.

При анализе 5-летней безрецидивной и общей выживаемости статистически значимых различий между группами не получено, что свидетельствует о сравнительной клинической эффективности сочетанной радиотерапии и РП совмещенной с ДРТ.

ГЛАВА 4. ПОБОЧНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Лучевые повреждения – это патологические изменения в организме, органах, тканях, развивающиеся в результате воздействия ионизирующего излучения. Общие реакции являются ранними изменениями. Местные лучевые повреждения в области локального облучения делятся на ранние и поздние. Условно к ранним лучевым повреждениям относят изменения, развившиеся в процессе проведения лучевой терапии и в течение 100 дней после ее окончания. Радиобиологическое обоснование этих сроков включает время, необходимое для восстановления сублетальных повреждений. Лучевые повреждения, которые появляются позже 3 месяцев, называют поздними.

К основным факторам, влияющим на возникновение и степень тяжести лучевых повреждений, относятся величина и мощность поглощенной дозы; режим фракционирования дозы; объем облучаемых тканей; исходное состояние организма, облучаемых тканей.

В нашем исследовании мы наблюдали следующие урологические осложнения после комбинированного лечения: недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы. А также фиксировали частоту и вид хирургических вмешательств по поводу стриктур уретры. Для оценки степени выраженности постлучевых повреждений использовалась традиционная 5-ти степенная шкала RTOG/EORTC.

Согласно классификации побочных нежелательных клинических проявлений RTOG/EORTC, к ранним общим реакциям мы отнесли: тошноту, астению; к ранним и поздним местным реакциям – недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы и постлучевые ректиты. В таблице 35 представлены частота и виды общих и местных ранних токсических

реакций, наблюдаемых при проведении лучевого лечения, а также осложнения после хирургического вмешательства.

Таблица 35. Частота и виды побочных нежелательных клинических проявлений при лучевом лечении.

		<i>Группа БТ+ ДРТ (n=52)</i>	<i>Группа Простэкт.+ ДРТ (n=46)</i>
<i>Всего реакций</i>		16 (30,8%)	42 (91,3%)
<i>Средний индекс Карновского</i>		80%	70%
<i>Тошнота</i>		4(7,7%)	4(8,7%)
<i>Астения</i>		2 (3,8%)	1(2,2%)
<i>Недержание мочи</i>		0	13 (28,3%)
<i>Стриктуры уретры</i>		2 (3,8%)	8(17,3%)
<i>Операции на нижних мочевых путях:</i>	<i>Бужирование/рассечение стриктуры уретры</i>	2 (3,8%)	4 (8,7%)
	<i>Цистостомия</i>	0	4 (8,7%)
<i>Циститы</i>		3 (5,8%)	3(6,6%)
<i>Ректиты</i>		3 (5,8%)	5(10,8%)

Достоверные различия получены в уровне недержания мочи – в группе простатэктомии 28,3%, в группе брахитерапии – 0 %, стриктур уретры – 17,4% и 3,8% и хирургических вмешательствах на нижних мочевых путях – 17,4% и 3,8%, соответственно ($p<0,05$). Данные по общему уровню и наибольшей из зарегистрированных побочных нежелательных клинических проявлений представлены на рисунке 19. Достоверных различий в уровне других осложнений между группами не выявлено. Операции по восстановлению пассажа мочи по нижним мочевым путям подразделялись на два вида: рассечение стриктуры уретры, которое было выполнено в группе брахитерапии у 2 (3,8%) пациентов, в группе простатэктомии – у 4 (8,7%) и цистостомии, данный вид хирургического вмешательства выполнен в 0 и 8,7% случаев, соответственно. Следует отметить, что недержание мочи подразделялось на стрессовое (использование более 1 прокладки в день) и тотальное. В группе простатэктомии стрессовое недержание мочи выявлено у 9 (19,5%) пациентов, тотальное – у 4 (8,6%).



Рис. 16. Побочные нежелательные клинические проявления в зависимости от варианта лечения.

Таким образом, при сравнении двух групп пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы по количеству побочных нежелательных клинических проявлений после хирургического вмешательства нами получено, что уровень недержания мочи (частичному и полному), стриктур уретры и хирургических вмешательств на нижних мочевых путях (бужирование или цистостомия) достоверно ниже в группе брахитерапии. По количеству остальных побочных нежелательных клинических проявлений (тошнота, астения, постлучевые циститы, постлучевые ректиты) достоверных различий между группами не получено. Следовательно, можно сделать вывод, что для данной категории пациентов, с учетом уровня осложнений и постлучевых побочных нежелательных клинических проявлений предпочтительнее использовать комбинированное лечение: брахитерапия + ДРТ.

Клинический пример.

Пациент П., 65 лет. В июле 2009г. при обследовании выявлено повышение сывороточного уровня ПСА до 24 нг/мл. Больному была

выполнена трансректальная мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы, верифицирована аденокарцинома индекс по Глисон – 7 (3+4). При комплексном обследовании объем предстательной железы составлял 39 см³, данных за наличие инфравезикальной обструкции не получено. Пациенту выполнена МРТ органов малого таза по данным которой выявлено распространение рака предстательной железы на базальные отделы семенных пузырьков справа. В августе 2009 года ГКБ № 52 пациенту выполнена простатвезикулэктомия с подвздошной лимфаденэктомией. По данным окончательного гистологического заключения аденокарцинома предстательной железы, индекс по Глисон 7 (3+4) с инвазией в семенные пузырьки справа, хирургический край положительный, в подвздошных лимфатических узлах – опухолевых клеток не обнаружено. Жалоб на недержание мочи после хирургического лечения у пациента не было.

В дальнейшем пациент направлен в ФГБУ РНЦРР. Пациенту начата андрогендепривационная терапия в режиме МАБ. Через 2 месяца после хирургического лечения пациенту проведен курс дистанционной радиотерапии РОД 2 Гр, СОД до 64Гр на весь объем малого таза, зон регионарного лимфоттока, ложа удаленной предстательной железы, семенных пузырьков. Спустя 6 месяцев после второго этапа лечения пациенту проводилась андрогендепривационная терапия в режиме МАБ.

Через 16 месяцев в связи с острой задержкой мочи пациенту в ФГБУ РНЦРР выполнена троакарная эпицистостомия. При комплексном обследовании данных за наличие рецидива, прогрессирования рака предстательной железы не получено. По данным восходящей уретрограммы выявлена стриктура уретроцистоанастомоза (рис. 17).



Рис.17. Восходящая уретрограмма. Стриктура уретроцистоанастомоза.

В дальнейшем пациенту выполнена оптическая уретротомия, лазерная абляция стриктуры уретроцистоанастомоза. Уретральный катетер удален на 2-е сутки после хирургического лечения. Цистостомический дренаж на 3-е сутки.

Спустя 3 месяца при комплексном обследовании выявлен рецидив стриктуры уретроцистоанастомоза. Через 36 месяцев после простатэктомии и ДРТ пациенту выполнено 4 оптические уретротомии, после последней операции на нижних мочевых путях отмечается недержание мочи. Пациент использует пенильный зажим. Данных за рецидив, прогрессирование РПЖ за время наблюдения не получено.

4.1 Качество жизни пациентов, после проведенного лечения.

Основной целью медицинской помощи онкологическим больным является продление их жизни, однако при выборе лечебной тактики должен учитываться и такой аспект, как качество жизни. Оно позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека – физического, психологического и социального функционирования. В связи с этим исследования качества жизни используются как для оценки, так и совершенствования эффективности медицинской помощи.

В настоящее время все больше внимания уделяется влиянию лечения на различные аспекты качества жизни больных, связанного с их здоровьем. Такого рода оценка особенно уместна у пациентов с онкологическими заболеваниями мочеполовой сферы, которые сегодня, благодаря успехам, достигнутым в лечении данных заболеваний, живут в течение многих лет после установления диагноза. У таких пациентов даже незначительные изменения качества жизни могут приводить к выраженному изменению психо-эмоционального состояния и самооценки. Следовательно, для больных индекс качества жизни может быть столь же важен, как и выживаемость. Поэтому при выборе методов лечения при различных стадиях заболевания в расчет следует принимать не только продолжительность, но и качество жизни.

В нашей работе проведено изучение эффективности лечения местно-распространенного рака предстательной железы, одной группе пациентов на первом этапе выполнена радикальная простатэктомия, второй группе –

брахитерапия, на втором этапе всем пациентам была выполнена лучевая терапия.

Для оценки качества жизни пациентов нами использовался опросник International Prostatic Symptom Score (IPSS), который позволяет нам оценить различные нарушения мочеиспускания и степень их выраженности в динамике, а также провести сравнение степени выраженности симптомов у пациентов двух групп. Для оценки недержания мочи использовали опросник Международного общества по недержанию мочи - ICIQ-SF. Это опросник позволяет нам оценить степень недержания мочи после позадилоной простатэктомии и СЛТ, сравнить указанные методы лечения по данному признаку и оценить влияние данной дисфункции на качество жизни пациентов.

В группе брахитерапии оценку нарушений мочеиспускания удалось провести у 52 пациентов, в группе простатэктомии – у 32-х (таблица 36).

Таблица 36. Динамика изменения показателей IPSS в группах.

<i>Этапы лечения и наблюдения</i>	<i>Группы</i>		<i>P</i>
	<i>Брахитерапия Ir-192 + ДРТ</i>	<i>Простатэктомия + ДРТ</i>	
<i>До лечения</i>	9,5±3,8	10,1±4,5	p>0,05
<i>После лечения</i>	26,3±3,6	25,9±2,6	p>0,05
<i>Через 6 месяцев после лечения</i>	15,5±5,1	23,5±6,3	p<0,05
<i>Через 12 месяцев после лечения</i>	10,2±4,1	16,4±5,7	p<0,05

Средний балл опросника IPSS в двух группах до лечения достоверно не различался и составлял 9,5 и 10,1, соответственно, после лечения данные также статистически не различались, достоверные различия отмечены через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения – 15,5 vs 23,5 и 10,2 vs 16,4, соответственно (p<0,05). Данные по количеству баллов через 12 месяцев после лечения представлены на рисунке 18.

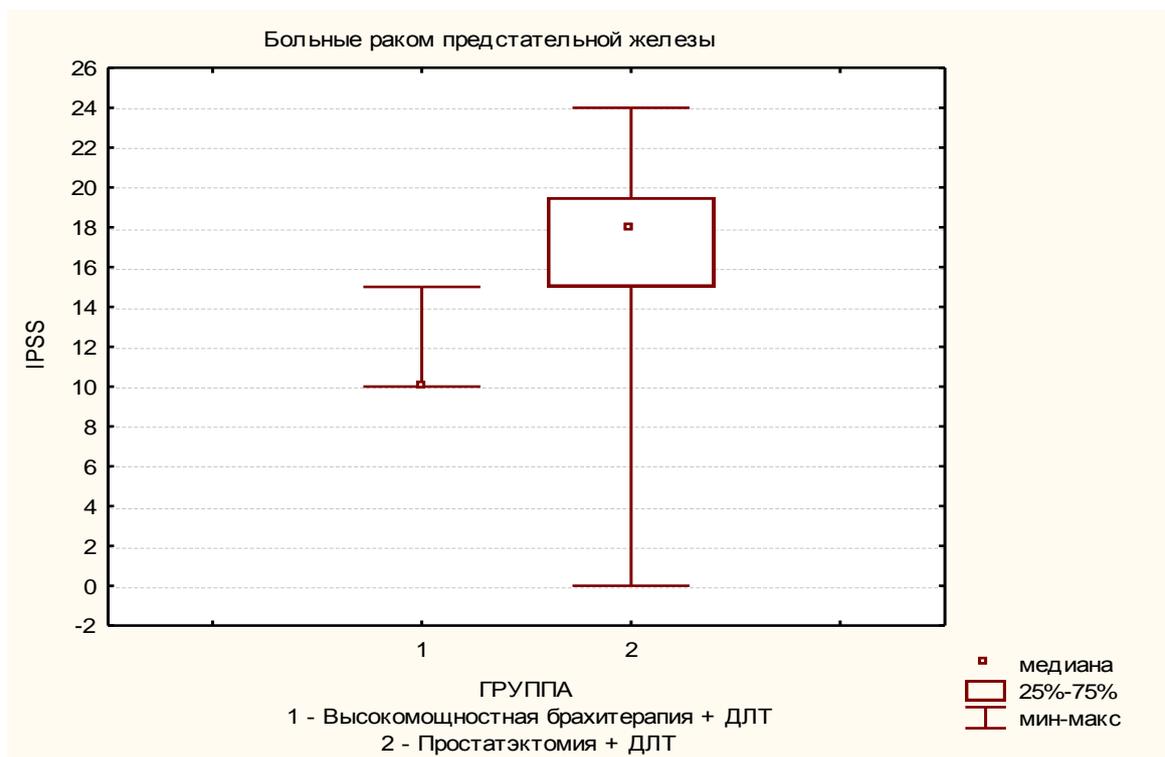


Рис. 18. Баллы, полученные с помощью опросника IPSS через 12 месяцев после лечения.

С целью определения оптимальных сроков проведения второго этапа лечения (дистанционной радиотерапии) после высокомощной брахитерапии источником Ir-192 нами проанализирована динамика нарушений мочеиспускания (таблица 37).

Таблица 37. Динамика изменения показателей IPSS в группе брахитерапии

<i>Этапы лечения и наблюдения</i>	<i>Значение IPSS</i>
<i>До БТ Ir-192</i>	9,5±3,8
<i>Через 1 неделю после БТ Ir-192</i>	17,4±3,7*
<i>Через 2 недели после БТ Ir-192</i>	12,3±3,9*
<i>Через 3 недели после БТ Ir-192</i>	10,4±3,5

*получена достоверная разница баллов IPSS между первой и второй неделей после БТ Ir-192 ($p=0,031$).

Вышеуказанные данные достоверно показывают снижение синдромов нижних мочевых путей после 2-ой недели от проведения высокомощной брахитерапии и практически не изменяются к 3-ей неделе. Таким образом определен оптимальный интервал между высокомощной брахитерапией

Ir-192 и дистанционной радиотерапией, который составляет 14-16 дней (p=0,031).

Данные анкетирования по поводу недержания мочи (опросник ICIQ-SF) представлены в таблице 38.

Таблица 38. Результаты анкетирования пациентов (опросник ICIQ-SF).

<i>Варианты лечения</i>	<i>Сумма баллов по опроснику ICIQ-SF</i>			
	<i>0</i>	<i><6</i>	<i>6-15</i>	<i>>15</i>
<i>Простатэктомия + ДРТ (n=46)</i>	37 (71,8 %)*	5 (10,8%)*	4 (8,7%)*	4 (8,7)*
<i>Брахитерапия + ДРТ (n=52)</i>	52 (100%)	0	0	0
<i>Всего</i>	89	5	4	4

*p=0,023

Анализ результатов анкетирования пациентов с использованием опросника ICIQ-SF выявил достоверно лучшие результаты по удержанию мочи среди пациентов группы брахитерапии. Так в группе брахитерапии полностью удерживали мочу 100% пациентов, в группе простатэктомии – 71,8%. Инконтенция мочи средней и выраженной степени тяжести встречалась только у пациентов данной группы и составила 17,4%. Анкетирование проводилось через 12 месяцев после лечения.

Следует отметить, что наличие онкологического заболевания оказывает выраженное неблагоприятное влияние на различные сферы жизнедеятельности человека. Применение любых вариантов лечения, даже малоинвазивных, может привести к ухудшению качества жизни. Информация о качестве жизни собирается при помощи пациент-центрированных исследований, инструментами которых являются самоопросники или опрос (интервьюирование) пациентов при помощи третьих лиц. Оценка качества жизни важна для понимания психологических, физических и социальных последствий лечения рака предстательной железы. Поэтому оценка и коррекция качества жизни является несомненно важной, актуальной и социально значимой проблемой.

Анализ, полученной информации позволил предположить, что различие качества жизни пациентов во время лечения во многом определяется выбранным подходом к лечению.

Таким образом, нами выявлено, что в сроки от 6 до 12 месяцев отмечается уменьшение количества симптомов, связанных с нарушением мочеиспускания в обеих группах, при этом достоверно лучшие результаты по баллам опросника получены в группе брахитерапии 15,5 vs 23,5 и 10,2 vs 16,4, соответственно ($p=0,035$). Определен оптимальный интервал между высокомощностной брахитерапией Ir-192 и дистанционной радиотерапией, который составляет 14-16 дней ($p=0,031$). Через 12 месяцев после лечения сохраняется недержание мочи различной степени выраженности в группе простатэктомии, в группе брахитерапии таких нарушений не зафиксировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

На сегодняшний день подходы в лечении местнораспространенного РПЖ довольно разнообразны. Зачастую применение только хирургической тактики с дальнейшей мультимодальной терапией не приносит желаемого безрецидивного результата лечения, в связи с чем в дополнение к хирургическому подходу используют адъювантную лучевую терапию, которая позволяет улучшить онкологическую результативность лечения, снижая качество жизни. В связи с чем актуальность изучения результатов новых комбинированных методик лечения, таких как высокодозная брахитерапия дополненная ДРТ, безусловно оправдана.

В исследование включено 103 пациента с местно-распространенным раком предстательной железы, получивших этапы радикального лечения (брахитерапию, гормональную терапию и дистанционную радиотерапию) в Российском Научном Центре Рентгенорадиологии, позадилонная простатэктомия выполнялась в стационарах г.Москва за период с 2005 по 2011гг. Было выделено две группы пациентов, в основе формирования групп использовался критерий первичного метода лечения.

Группа А – 52 (50,5%) пациента, которым проводилась сочетанная лучевая терапия, включавшая в себя на первом этапе брахитерапию источником высокой мощности дозы Ir-192 РОД 10 Гр, на втором этапе проводилась дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 44-46 Гр.

В группе В – 51 (49,5%) пациент, здесь на первом этапе была выполнена радикальная позадилонная простатэктомия с регионарной лимфаденэктомией, на втором этапе дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза РОД 2Гр, СОД 50Гр.

Возраст пациентов варьировал от 50 до 77 лет, медиана – 65 лет, большинство больных были старше 55 лет (92,2%), преобладали пациенты 60-65 лет – 30,1%. Группы достоверно не различались по возрастному составу.

Оценка распространенности заболевания осуществлялась по данным клинического обследования и специальных методов исследования. Морфологическое подтверждение диагноза имели все пациенты. У всех был определен индекс Глисона и начальный уровень ПСА, достоверных различий между группами по данным критериям не получено.

Согласно международным рекомендациям все пациенты в нашей работе могут быть отнесены к группе высокого риска прогрессирования заболевания.

До начала лечения оценивался объем предстательной железы. Выявлены достоверные различия по среднему значению объема предстательной железы в группах, так в группе брахитерапии он составлял $29,5 \pm 0,9 \text{ см}^3$, в группе простатэктомии – $33,6 \pm 1,1 \text{ см}^3$, различия достоверные ($p=0,006$).

Максимальная скорость мочеиспускания оценена только в группе брахитерапии, так как наличие обструктивного типа мочеиспускания является противопоказанием для проведения брахитерапии. Пациенты с обструктивным типом мочеиспускания в работу включены не были.

Гормонотерапия до лечения в режиме МАБ или в монорежиме была назначена большей части пациентов. Достоверно чаще гормонотерапию получали пациенты из группы брахитерапии – 52 (100%) vs 12 (23,5%), ($p<0,05$), средние сроки проведения гормонотерапии в группе брахитерапии составили 3,2 месяца, простатэктомии – 2,3 месяца, различия также достоверны ($p=0,017$). После окончания основных этапов лечения большинству пациентов проводилась также гормонотерапия в сроки до 5-6 месяцев, при этом в группе брахитерапии в режиме МАБ всем пациентам, в группе простатэктомии – 48 пациентам, прием антиандрогенов осуществлялся 6 больными, гормонотерапия не проводилась у 3 человек.

На 2 этапе комбинированного лечения выполнялась дистанционная радиотерапия на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфооттока, семенные пузырьки и парапростатическую клетчатку РОД 2Гр,

СОД до 44-46Гр в группе брахитерапии и РОД 2Гр, СОД до 50Гр в группе простатэктомии. При наличии опухолевых клеток в крае резекции (n=5) доза облучения на область ложа удаленной железы увеличивалась до СОД 64Гр. Достоверных различий по дозам облучения в группах не получено.

Нами были оценены сроки между окончанием 1 этапа комбинированного лечения и началом ДРТ. При выполнении брахитерапии сроки начала ДРТ не превышали 3-х недель (медиана 2,1 недели), в группе простатэктомии сроки начала ДРТ варьировали от 3-х до 11-ти недель (медиана 6,3 недели), то есть сроки начала ДРТ после 1 этапа лечения достоверно различались ($p < 0,05$), более позднее ее начало отмечалось в группе простатэктомии.

При анализе сопутствующей патологии у пациентов, следует отметить, что при поступлении все сопутствующие состояния были компенсированы, и противопоказаний для проведения специального лечения не было.

Таким образом, группы не отличались по возрасту, гистологическим вариантам РПЖ, значениям индекса Глисона, инициальному уровню ПСА. Все пациенты, вошедшие в нашу работу, отнесены к группе высокого риска прогрессирования заболевания. Некоторые различия были выявлены в распределении больных по стадиям заболевания в группах: так в группе простатэктомии присутствовали пациенты с IIВ и IV стадией заболевания, в группе брахитерапии таких больных не было. Достоверно выше количество пациентов с большим объемом предстательной железы отмечено в группе простатэктомии. После окончания основных этапов лечения большинству пациентов проводилась ГТ в сроки до 5-6 месяцев. Статистически значимые различия получены по срокам начала ДРТ. В группе брахитерапии лучевая терапия начиналась в сроки до 3 недель, в группе простатэктомии – в сроки от 3-х до 11 недель.

Результаты радикального лечения онкологических заболеваний оцениваются по уровню прогрессирования заболевания, выживаемости, а также производится оценка качества жизни больных.

Прогрессирование заболевания в группе брахитерапии выявлено в 7 случаях (13,5%), в группе простатэктомии – в 13 (25,5%). Различия недостоверны, наблюдается тенденция к большему уровню прогрессирования во 2 группе. В работе прогрессирование было выявлено в виде местных рецидивов и отдаленного метастазирования, как правило, метастатического поражения костей.

Нами были проанализированы факторы, влияющие на частоту прогрессирования заболевания. Уровень прогрессирования заболевания в виде местных рецидивов и отдаленного метастазирования увеличивается при увеличении значений индекса Глисона, в группе брахитерапии при его значении 9 риск прогрессирования заболевания достигает 40%, в группе простатэктомии – 85,7%, различия достоверные ($p < 0,05$).

При уровне ПСА > 20 нг/мл в группе брахитерапии частота прогрессирования заболевания недостоверно возрастает более чем в 2 раза ($p = 0,31$), в группе простатэктомии в 5 раз увеличивается частота местного рецидива, однако различия недостоверны ($p > 0,05$).

Отмечено наличие прямой корреляционной зависимости уровня прогрессирования от объема предстательной железы. В группе брахитерапии риск прогрессирования заболевания составляет 23,1% при объеме предстательной железы ≥ 30 см³, и 3,8% при объеме предстательной железы < 30 см³, различия достоверные ($p = 0,042$). В группе простатэктомии – 29% при объеме ≥ 30 см³ и при объеме предстательной железы < 30 см³ риск прогрессирования составляет 6,6% различия недостоверны ($p > 0,05$).

Аналогичные результаты были получены при анализе зависимости риска прогрессирования от критерия T (размер первичной опухоли). В группе брахитерапии при размере первичной опухоли T_{3b} уровень прогрессирования составлял 26,3%, что достоверно выше ($p = 0,039$) риска прогрессирования при стадии T_{3a} (6,1%). В группе простатэктомии уровень прогрессирования заболевания при стадии процесса T_{3b} достоверно выше, чем при стадии T_{3a} (33,4% vs 9,2%), различия достоверные ($p = 0,035$).

Сроки начала ДРТ в группе брахитерапии не превышали 3-х недель (медиана 2,1 недели), в связи с чем, анализ прогрессирования заболевания в зависимости от данного фактора в этой группе не проводился. В группе простатэктомии сроки начала ДРТ варьировали от 3-х до 11-ти недель, при анализе прогрессирования заболевания от сроков начала ДРТ выявлено, что при начале ДРТ после хирургического вмешательства через 5 недель и более имеется тенденция к увеличению риска прогрессирования заболевания, различия недостоверные ($p > 0,05$). То есть можно говорить о том, что необходимо стремиться к уменьшению сроков ожидания ДРТ после хирургического вмешательства.

Таким образом, при изучении частоты прогрессирования заболевания в группе брахитерапии можно указать достоверную ее связь со следующими факторами: стадия заболевания T_{3b} , объем предстательной железы $\geq 30\text{см}^3$, ПСА $\geq 20\text{нг/мл}$, степень дифференцировки - индекс по Глисон 9. В группе простатэктомии к неблагоприятным факторам прогноза были отнесены: стадия заболевания T_{3b} , индекс Глисона 9, объем предстательной железы $\geq 30\text{см}^3$, уровень ПСА $\geq 20\text{нг/мл}$, сроки начала ДРТ > 5 недель.

При проведении многофакторного анализа прогнозирования риска прогрессирования заболевания в группе брахитерапии для большинства пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы при наличии не более 2-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования заболевания невысок и составляет от 0 до 6,1%. При наличии 4-х неблагоприятных факторов прогноза риск прогрессирования повышается до 50% ($p=0,0015$). В группе простатэктомии при сочетании 2-х неблагоприятных факторов прогноза уровень прогрессирования заболевания составляет 11,8%, при 3-х – 37,5%, при 4-х – 66,4%, различия достоверные ($p=0,006$). В этой же группе анализ риска местного рецидива и отдаленного метастазирования показал, что при сочетании 3-4 факторов неблагоприятного прогноза риск местного рецидива увеличивается до 44,2% ($p=0,04$), отдаленного метастазирования – до 66,4% ($p=0,001$).

Сравнительный анализ частоты прогрессирования местнораспространенного рака предстательной железы за 5-тилетний период наблюдения показал, что в группе брахитерапии на 6% меньше уровень прогрессирования заболевания, как при наличии 1-2-х неблагоприятных факторов прогноза заболевания, а при наличии 3-4-х неблагоприятных факторов прогноза на 16 %, различия недостоверные ($p>0,05$).

Судьбу всех пациентов нам удалось проследить в течение 5 лет. Прогрессирование РПЖ зарегистрировано в группе брахитерапии у 7 больных, в группе простатэктомии – у 14 больных в сроки 24-51 месяц. Смерть зафиксирована у 11-ти пациентов обеих групп.

В группе брахитерапии + ДРТ пятилетняя безрецидивная выживаемость равна $86,5\pm 3,6\%$, в группе простатэктомии + ДРТ – $78,3\pm 3,8\%$ ($p=0,12$), различия недостоверные, отмечается тенденция к увеличению уровня безрецидивной выживаемости в группе брахитерапии. Пятилетняя общая выживаемость составила $90,4\pm 2,9\%$ и $89,2\pm 3,1\%$, соответственно ($p=0,72$), различия также недостоверные, то есть количество умерших в группах существенно не отличалось.

Были проанализированы побочные нежелательные клинические проявления, возникающие на фоне лучевой терапии и осложнения комбинированного лечения. Мы наблюдали следующие осложнения, связанные с лечением: недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы, постлучевые ректиты. А также фиксировали частоту и вид хирургических вмешательств по поводу стриктур уретры. Для оценки степени выраженности постлучевых повреждений использовалась традиционная 5-ти степенная шкала RTOG/EORTC.

Согласно классификации побочных нежелательных клинических проявлений RTOG/EORTC, к ранним общим реакциям мы отнесли: тошноту, астению; к ранним местным реакциям – недержание мочи, стриктуры уретры, постлучевые циститы и постлучевые ректиты. Достоверные различия получены в уровне недержания мочи – в группе простатэктомии 28,3%, в

группе брахитерапии – 0%, стриктур уретры – 17,3% и 3,8% и хирургических вмешательств на нижних мочевых путях – 17,3% и 3,8%, соответственно ($p < 0,05$). Достоверных различий в уровне других осложнений между группами не выявлено. Операции по восстановлению пассажа мочи по нижним мочевым путям подразделялись на два вида: рассечение стриктуры уретры, которое было выполнено в группе брахитерапии у 2 (3,8%) пациентов, в группе простатэктомии – у 4 (8,7%) и цистостомии, данный вид хирургического вмешательства выполнен в 0 и 8,7% случаев, соответственно. Следует отметить, что недержание мочи подразделялось на стрессовое (использование более 1 прокладки в день) и тотальное. В группе простатэктомии стрессовое недержание мочи выявлено у 9 (19,5%) пациентов, тотальное – у 4 (8,7%). При сравнении двух групп пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы по количеству постлучевых реакций и осложнений после хирургического вмешательства нами получено, что уровень недержания мочи, стриктур уретры и хирургических вмешательств на нижних мочевых путях (бужирование или цистостомия) достоверно ниже в группе брахитерапии. По количеству остальных токсических реакций (тошнота, астения, постлучевые циститы, постлучевые ректиты) достоверных различий между группами не получено. Следовательно, можно сделать вывод, что для данной категории пациентов, с учетом уровня осложнений и постлучевых токсических реакций предпочтительнее использовать комбинированное лечение: брахитерапия Ir-192 + ДРТ.

В нашей работе проведена оценка качества жизни пациентов. Для оценки качества жизни пациентов нами использовался опросник International Prostatic Symptom Score (IPSS), который позволяет нам оценить различные нарушения мочеиспускания и степень их выраженности, для оценки недержания мочи использовали опросник Международного общества по недержанию мочи - ICIQ-SF. Средний балл опросника IPSS в двух группах до лечения достоверно не различался и составлял 9,5 в группе брахитерапии

и 10,1 – в группе простатэктомии, достоверные различия отмечены через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения – 15,5 vs 23,5 и 10,2 vs 16,4, соответственно ($p < 0,05$) в пользу группы брахитерапии. Также в группе брахитерапии на основе анализа баллов IPSS на 1,2,3 неделях после первого этапа лечения определен оптимальный интервал проведения дистанционной радиотерапии, который составил 14 ± 2.1 дней ($p < 0,05$).

Анализ результатов анкетирования пациентов с использованием опросника ICIQ-SF выявил достоверно лучшие результаты по удержанию мочи среди пациентов группы брахитерапии. Так в группе брахитерапии полностью удерживали мочу 100% пациентов, в группе простатэктомии – 71,8%. Инконтиненция мочи средней и выраженной степени тяжести встречалась только у пациентов данной группы и составила 17,4%. Анализ, полученной информации позволил предположить, что различие качества жизни пациентов определяется выбранным подходом к лечению.

Таким образом, при анализе частоты прогрессирования местнораспространенного рака предстательной железы за пятилетний период наблюдений нами выявлена тенденция к уменьшению уровня прогрессирования заболевания при проведении брахитерапии Ir-192 + ДРТ при сравнении с группой, где были выполнены простатэктомия + ДРТ. Статистически значимых различий в уровне 5-летней безрецидивной выживаемости $86,5 \pm 3,6\%$ против $78,3 \pm 3,8\%$, соответственно и в уровне общей выживаемости – $90,4 \pm 2,9\%$ против $89,2 \pm 3,1\%$, соответственно, между вышеуказанными группами не получено. При анализе токсических реакций и осложнений хирургического вмешательства в группах получен больший уровень недержания мочи (28,3%), стриктур уретры (17,4%) и хирургических вмешательств на нижних мочевых путях (17,4%) в группе простатэктомии ($p < 0,05$). Качество жизни у пациентов после простатэктомии совмещенной с ДРТ остается на более низком уровне при сравнении с группой брахитерапии+ДРТ. Балл IPSS в группе простатэктомии составил 15,5, в группе брахитерапии 10,2 балла соответственно ($p < 0,05$). При оценке

уровня недержания мочи (опросник ICIQ-SF) инконтенция мочи средней и выраженной степени встречалась только у пациентов из группы простатэктомии в 17,4% случаев.

С учетом побочных нежелательных клинических проявлений, выявленных при проведении комбинированного лечения (простатэктомия + ДРТ), для сохранения лучшего качества жизни пациентов без снижения уровня общей эффективности лечения можно рекомендовать пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы, при отсутствии выраженных обструктивных изменений со стороны нижних мочевых путей, использовать комплексное лечение: брахитерапия источником Ir-192 + ДРТ.

ВЫВОДЫ

1. Пятилетняя безрецидивная выживаемость и общая пятилетняя выживаемость пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования, перенесших брахитерапию Ir-192 с дистанционной радиотерапией или радикальную простатэктомию, дополненную дистанционной радиотерапией – идентична .
2. Наличие совокупности 4-х неблагоприятных факторов прогноза, таких как распространенность опухолевого процесса T3b, ПСА ≥ 20 нг/мл, степень дифференцировки - индекс по Глисон 9, объем предстательной железы ≥ 30 см³, является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, вне зависимости от методики комбинированного лечения.
3. Начало дистанционной радиотерапии через 5 и более недель после радикальной простатэктомии у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы не снижает риск прогрессирования заболевания.
4. Оптимальный интервал между проведением высокоэнергетической брахитерапии и дистанционной радиотерапией у больных с местно-распространенным раком предстательной железы из группы высокого риска прогрессирования составляет 14-16 дней ($p < 0,05$).
5. Высокоэнергетическая брахитерапия в сочетании с дистанционной радиотерапией обеспечивает максимально низкое число побочных нежелательных клинических проявлений и высокий уровень качества жизни, у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, в сравнении с группой больных, перенесших простатэктомию с дистанционной радиотерапией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования целесообразно использовать комбинированное лечение в объеме брахитерапии Ir-192 в сочетании с дистанционной радиотерапией.

С целью обеспечения наилучшего прогноза результатов лечения и качества жизни больных с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования, период между проведением брахитерапии Ir-192 и дистанционной радиотерапией не должен превышать 14 ± 2.1 дней

Пациентам с местно-распространенным раком предстательной железы высокого риска прогрессирования выполнение радикальной простатэктомии не показано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н., Рошин Д.А., Осипов О.В., Корякин А.В. Пятилетние результаты применения интерстициальной лучевой терапии рака предстательной железы [Журнал] // Медицинский вестник Башкортостана . - 2013 г.. - 2 : Т. 8. - стр. 287-289.
2. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О. Б. Сравнительный анализ частоты позитивных хирургических краев у пациентов, перенесших роботассистированную или позадилонную радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы [Журнал] // Урология. - 2015 г.. - №4. - стр. 44-47.
3. Говоров А.В., Васильев А.О., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Роботизированные технологии в урологии [Журнал] // Consilium medicum . - 2014 г.. - 7 : Т. 16. - стр. 5-7.
4. Григоренко В.Н., Данилец Р.О., Межеричкий С.Н. Радикальная простатэктомиа у больных с клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: отдаленные результаты лечения [Журнал] // Онкоурология. - 2013 г.. - №3.
5. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии [Журнал] // Вопросы Онкологии. - 2015 г.. - 1. - стр. 7-13.
6. Гуменецкая Ю.В., Мардынский Ю.С., Карякин О.Б., Гулидов И.А., Бирюков В.А. Опыт конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной очаговой дозы при гормонолучевом лечении рака предстательной железы [Журнал] // Вопросы онкологии. - 2015 г.. - 1. - стр. 57-61.
7. Демешко П.Д., Суконко О.Г., Красный С.А., Факторы прогноза безрецидивной выживаемости после спасительной лучевой терапии у

- пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии [Журнал] // Онкоурология. - 2013 г.. - Т. №3.
8. Демешко П.Д. Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким онкологическим риском [Журнал] // Онкоурология. - 2015 г.. - №2. - стр. 61-67.
 9. Иванов С.А., Хмелевский Е.В., Фастовец С.В. Использование простатического специфического антигена как фактора прогноза отдаленных результатов брахитерапии при раке предстательной железы [Журнал] // Онкоурология. - 2009 г.. - 4. - стр. 54-57.
 10. Иксанова А.Р., Сотников В.М., Паньшин Г.А. Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы [Журнал] // Медицинская радиология и радиационная безопасность . - 2014 г.. - 5 : Т. 59. - стр. 55-63.
 11. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты [Журнал] // Практическая онкология.. - 2008 г.. - 2 : Т. 9.
 12. Казаков А.С., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю., Пасечник И.Н. Анестезиологическое обеспечение робот-ассистированной радикальной простатэктомии [Журнал] // Хирургия. журнал им. Н.И. Пирогова . - 2015 г.. - 2. - стр. 56-62.
 13. Канаев С.В. и др. Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик [Журнал] // Онкоурология. - 2015 г.. - №2. - стр. 69-74.
 14. Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Хмелевский Е.В., Миленин К.Н., Альбицкий И.А. Современные методы радикального лечения при раке предстательной железы [Журнал]. - 2009 г.. - 9. - стр. 6-7.
 15. Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Семин А.В., Цыбульский А.Д. Осложнение внутритканевой лучевой терапии в комплексном лечении

- рака предстательной железы [Журнал] // В мире научных открытий. - 2008 г.. - 3-1 . - стр. 45-48.
16. Матякин Г.Г., Чуприк-Малиновская Т.П., Карякин О.Б. Лучевая терапия рака предстательной железы [Журнал] // ООО «МК». - 2010 г.. - стр. 9-30.
17. Нюшко К.М., Алексеев Б.Я., Крашенников А.А., Каприн А.Д. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования [Журнал] // Онкоурология. - 2014 г.. - 2. - стр. 38-45.
18. Ощепков В. и др. Объединение Брахитерапевтов России [В Интернете]. - 1 Октябрь 2014 г.. - http://www.accbr.ru/treatment_of_cancer/.
19. Солодкий В.А., Вступительное слово [Журнал] // Брахитерапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций "Сборник Тезисов". - Москва : [б.н.], 2014 г.. - 1. - стр. 1 .
20. Старинский В.В., Каприн А.Д., Петрова Г.В., Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [В Интернете]. - 2015 г.. - http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2013.pdf.
21. Халилов Э.Ш., Красный С.А., Поляков С.Л., Мавричев А.С., Ролевич А.И. Отдаленные результаты хирургического лечения клинически местно-распространенного рака предстательной железы [Журнал] // Медицинские новости . - 2011 г.. - 6. - стр. 77а-80.
22. Харченко В.П., Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Хмелевский Е.В., Миленин К.Н., Егорова Е.В., Альбицкий И.А. Высокодозная брахитерапия рак предстательной железы - технология будущего [Журнал] // Вопросы Онкологии. - 2008 г.. - 6 : Т. 54. - стр. 765-767.
23. Хмелевский Е.В. Лучевая терапия рака простаты: фотоны, протоны или тяжелые ионы? [Журнал] // Радиационная онкология и ядерная медицина. - 2013 г.. - 1. - стр. 28-33.

24. Хмелевский Е.В., Панышин Г.А., Канчели И.Н., Хорошков В.С. Варианты гипофракционирования протонного буста при местнораспространенным раком простаты [Журнал] // Вопросы Онкологии. - 2012 г.. - 6 : Т. 58. - стр. 787-794.
25. Чайков В.С., Карякин О.Б., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А. Современный подход к применению гормональной терапии в комбинации с лучевым лечением больных раком предстательной железы [Журнал] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена . - 2015 г.. - 1 : Т. 4. - стр. 91-94.
26. Чернышев И.В., Самсонов Ю.В., Перепечин Д.В., Корякин А.В., Осипов О.В. Качество жизни и социальная адаптация пациентов после радикальной простатэктомии и интерстициальной лучевой терапии [Журнал] // Современные методы лечения урологических заболеваний. - 2013 г.. - стр. 106-108.
27. Юдовский С.О., Пушкарь Д.Ю. Коррекция эректильной дисфункции у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [Журнал] // Урология. - 2014 г.. - 2. - стр. 66-71.
28. Aguilera A., Biochemical recurrence risk factors in surgically treated high and very high-risk prostate tumors [Журнал] // Cent European J Urol.. - Madrid : [б.н.], 2015 г.. - 68(3). - стр. 302–307.
29. Al-Mamgani A. et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostata cancer [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2008 г.. - Т. 72. - стр. 980–988.
30. Al-Mamgani A., Putten W., Wielen G. et al. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostata cancer treated with radiotherapy: long term results of the Dutch dose-escalation trial (СКТО 96-10 trial) [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - Т. 79. - стр. 1004–1012.
31. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S. et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high- risk prostate cancer

- [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г.. - Т. 84(5). - стр. 1172–1178.
- 32.Arthur H., Tao H. et al. Surgeon Variation in Patient Quality of Life After Radical Prostatectomy [Журнал] // The Journal of Urology . - 2013 г.. - 189,4 . - стр. 1295.
- 33.Auprich M., Bjartell A., Chun F. et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer [Журнал] // Eur Urol. - 2011 г.. - Т. 60 (5). - стр. 1045-1054.
- 34.Barry M., Gallagher P., Skinner J., Fowler J. Adverse effects of robotic-assisted laparoscopic versus open retropubic radical prostatectomy among a nationwide random sample of medicareage men [Журнал] // J Clin Oncol . - 2012 г.. - стр. 513-518.
- 35.Beasley M., Williams S., Pickles T. Unit BPO Expanded risk groups help determine which prostate radiotherapy sub-group may benefit from adjuvant androgen deprivation therapy [Журнал] // Radiat Oncol. - 2008 г.. - стр. 8.
- 36.Boczko J., Messing E., Dogra V. Transrectal sonography in prostate evaluation [Журнал] // Radiol Clin North. - 2006 г.. - Т. 44 (5). - стр. 679-687.
- 37.Boorjian S., Eastham J., Graefen M. et al. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes [Журнал] // Eur Urol. - 2012 г.. - Т. 61 (4). - стр. 664-675.
- 38.Bottke D., Wiegel T. Adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy: indications, results and side effects [Журнал] // Urol Int . - 2007 г.. - стр. 193-197.
- 39.Carter H. Management of low (favourable)-risk prostate cancer [Журнал] // BJU Int. - 2011 г..
- 40.Chiumento C., Fiorentino A., Caivano R. et al. V Low-dose rate brachytherapy of the prostate in elderly patients [Журнал] // La Radiologia medica . - 2013 г.. - 118(8). - стр. 1412–1421.

41. Chiumento C., Fiorentino A., Caivano R., Clemente S., Fusco V. Low-dose rate brachytherapy of the prostate in elderly patients [Журнал] // *La Radiologia medica*. - 2013 г. - 118(8). - стр. 1412–1421.
42. Daly T., Hickey B., Lehman M., Francis D., See A. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for prostate cancer [Журнал] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011 г. - Dec 7;(12).
43. De Marzo A., William G., William B. Prostate Cancer [Журнал] // *The New England Journal of Medicine* . - 2003 г. - Т. 349. - стр. 366-381.
44. Dearnaley D., Syndikus I., Sumo G., Bidmead M., Bloomfield D., Clark C. et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial [Журнал] // *Lancet Oncol.* - 2012 г. - Т. 13 (1). - стр. 43-54.
45. Dearnaley D., Sydes M., Graham J. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial [Журнал] // *Lancet Oncol.* - 2007 г. - Т. 8. - стр. 475–487.
46. Demanes D., Martinez A., Ghilezan M. et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer [Журнал] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2011 г. - Т. 81(5). - стр. 1286–1292.
47. Deutsch I., Zelefsky M., Zhang Z. et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT [Журнал] // *Brachytherapy.* - 2010 г. - Т. 9(4). - стр. 313-318.
48. Duffey B., Varda B., Konety B. Quality of evidence to compare outcomes of open and robot-assisted laparoscopic prostatectomy [Журнал] // *Current urology reports.* - 2011 г. - Т. 12(3). - стр. 229-236.

49. Elshafei A., Chevli K., Moussa A. et al. PCA3-based nomogram for predicting prostate cancer and high grade cancer on initial transrectal guided biopsy [Журнал] // Prostate. - Dec 2015; r.. - 75(16). - стр. 1951-1957.
50. Fisher C., Troncoso P., Swanson D., Munsell M., Kuban D., Lee A., Yeh S., Frank S. Knife or needles? A cohort analysis of outcomes after radical prostatectomy or brachytherapy for men with low- or intermediate-risk adenocarcinoma of the prostate [Журнал] // Brachytherapy. - 2012 r.. - Т. 11(6). - стр. 429–434..
51. Graham J., Baker M., Macbeth F., Titshall V. Guideline Development G Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance [Журнал] // Bmj. - 2008 r.. - Т. 336(7644). - стр. 610–612..
52. Graham J., Baker M., Macbeth F., Titshall V. Guideline Development Diagnosis and treatment of prostate cancer: summary of NICE guidance [Журнал] // Bmj. - 2008 r.. - 336(7644). - стр. 610–612.
53. Grimm P. et al Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group [Журнал] // BJU Int. - 2012 r.. - 1 : Т. 109 . - стр. 22–29.
54. Haese A., Taille A., Poppel H., et al Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy [Журнал] // Eur Urol. - 2008 r.. - стр. 1081-1088.
55. Hessels D., Schalken J., The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. Nature reviews. [Журнал] // Urology. - 2009 r.. - Т. 6 (5). - стр. 255-261.
56. Horwich A., Parker C., Bangma C., Kataja V., Group EGW Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [Журнал] // Ann Oncol. - 2010 r.. - Т. 21(Suppl 5). - стр. 129–133.
57. Hoskin P., Rojas A., Lowe G. et al. High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical

- recurrence [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г. - Т. 82(4). - стр. 1376–1384.
58. Hoskin P., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update [Журнал] // Radiother Oncol. - 2013 г. - Т. 107(3). - стр. 325–332.
59. Hoskin P., Motohashi K., Bownes P. et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial [Журнал] // Radiother Oncol. - 2007 г. - Т. 84(2). - стр. 114–120.
60. Huang G., Sadetsky N., Penson D., Health related quality of life for men treated for localized prostate cancer with long-term followup [Журнал] // J Urol . - 2010 г. - 183(6). - стр. 2206–12.
61. Huang J., Vicini F., Williams S., Ye H., McGrath S., Ghilezan M., Krauss D., Martinez A., Kestin L. Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г. - Т. 83(4). - стр. 1141–1148.
62. Kang J., Cho C., Choi C. et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer [Журнал] // Tumori. - 2011 г. - 97. - стр. 43–48.
63. Kaplan A., German L., Chen J., Matzkin H., Mabjeesh N., Validation and comparison of the two Kattan nomograms in patients with prostate cancer treated with (125) iodine brachytherapy [Журнал] // BJU Int. - 2012 г. - 109(11). - стр. 1661–1665.
64. Kim M., Hoffman K., Levy L. et al. Prostate cancer-specific mortality after definitive radiation therapy: who dies of disease? [Журнал] // Eur J Cancer. - 2012 г. - Т. 48(11):. - стр. 1664–1671.
65. Kotecha R., Yamada Y., Pei X. et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer [Журнал] // Brachytherapy. - 2013 г. - Т. 12(1). - стр. 44–49.

- 66.Kovács P., Hoskin P. Interstitial Prostate Brachytherapy [Журнал]. - 2013 г.. - стр. 179-182.
- 67.Krauss D., Kestin L., Ye H. et al. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - 80(4). - стр. 1064–1071.
- 68.Kuban D. Levy L., Cheung M. et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 79:1310–1317 [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - Т. 79. - стр. 1310–1317.
- 69.Kupelian P., Meyer J., Image-guided, adaptive radiotherapy of prostate cancer: toward new standards of radiotherapy practice [Журнал] // Front Radiat Ther Oncol. - 2011 г.. - Т. 43. - стр. 344–368.
- 70.Lepor H., Wang B., Shapiro E., Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels [Журнал] // Urology . - 1994 г.. - стр. 199-205.
- 71.Lilja H., Biology of prostate-specific antigen Urology [Журнал] // Urology. - 2003 г.. - Т. 62. - стр. 27-33.
- 72.Loeb S., Carter H., Berndt S. et al. Complications after prostate biopsy: data from SEER-Medicare [Журнал] // J Urol. - 2011 г.. - Т. 186 (5). - стр. 1830-1834.
- 73.Mark R., Anderson P., Akins R. Interstitial high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: median 8-year results in 301 patients [Журнал] // Brachytherapy. - 2010 г.. - стр. 76.
- 74.Martinez A., Demanes J., Vargas C., Schour L., Ghilezan M., Gustafson G. High dose-r High dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer [Журнал] // Am J ClinOncol. - 2010 г.. - Т. 33. - стр. 481-488.
- 75.Martinez A., Gonzalez J., Ye H. et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer

- patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - Т. 79(2). - стр. 363–370.
76. Merrick G., Wallner K., Galbreath R., Butler W., Brammer S., Allen Z., Lief J., Adamovich E. Biochemical and functional outcomes following brachytherapy with or without supplemental therapies in men \geq 50 years of age with clinically organ-confined prostate cancer [Журнал] // Am J Clin Oncol. - 2008 г.. - Т. 31 (6). - стр. 539–544.
77. Miralbell R., Roberts S., Zubizarreta E., Hendry J., Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г.. - Т. 82(1). - стр. 17–24.
78. Morganti G., Gianferrari L., Cresseri A. et al. Recherches clinicostatistiques et genetiques sur les neoplasies de la prostate. Acta Genet 1956; [Журнал] // Acta Genet. - 1956 г.. - 6. - стр. 304–305..
79. Morikawa L., Roach M. Pelvic nodal radiotherapy in patients with unfavorable intermediate and high-risk prostate cancer: evidence, rationale, and future directions [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - Т. 80 (1). - стр. 6–16.
80. Morton G., Loblaw D., Sankrecha R. et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2010 г.. - 77(3). - стр. 811–817.
81. Mottet N. et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer [Книга]. - 2015.
82. Mulhall J., Bella A., Briganti A. et al. Erectile function rehabilitation in the radical prostatectomy patient [Журнал] // J Sex Med. - 2010 г.. - 7(4 Pt 2). - стр. 1687–1698.

- 83.NCCN [В Интернетe] // The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). - 2015 г.. - http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- 84.Nguyen P., Gu X., Lipsitz S. et al. Cost implications of the rapid adoption of newer technologies for treating prostate cancer [Журнал] // J Clin Oncol . - 2011 г.. - 29. - стр. 1517–1524.
- 85.Nguyen Q., Levy L., Lee A. et al. Long-term outcomes for men with high-risk prostate cancer treated definitively with external beam radiotherapy with or without androgen deprivation [Журнал] // Cancer. - 2013 г.. - Т. 119(18). - стр. 3265–3271.
- 86.Noda Y., Sato M., Shirai S. et al. Efficacy and safety of high-dose- rate brachytherapy of single implant with two fractions combined with external beam radiotherapy for hormone-naïve localized prostate cancer [Журнал] // Cancers (Basel). - 2011 г.. - Т. 3(3). - стр. 3585–3600.
- 87.Pahlajani N., Ruth K., Buyyounouski M. et al. Radiotherapy doses of 80 Gy and higher are associated with lower mortality in men with Gleason score 8 to 10 prostate cancer [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г.. - Т. 82(5). - стр. 1949–1956.
- 88.Pickles T., Keyes M., Morris W. Brachytherapy or conformal external radiotherapy for prostate cancer: a single-institution matched-pair analysis. 76(1):43–49. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys . - 2010 г.. - 1 : Т. 76. - стр. 43–49.
- 89.Pistis F., Guedea F., Pera J. et al. External beam radiotherapy plus high-dose-rate brachytherapy for treatment of locally advanced prostate cancer: the initial experience of the Catalan Institute of Oncology. [Журнал] // Brachytherapy. - 2010 г.. - Т. 9(1). - стр. 15–22.
- 90.Pollack A., Buyyounouski M., Horwitz E. et al. Five year results of a randomized external beam radiotherapy hypofractionation trial for prostate cancer [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г.. - 81(suppl):S1.

91. Prada P., Jimenez I., González-Suárez H. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results [Журнал] // Brachytherapy. - 2012b г. - Т. 11(2). - стр. 105–110.
92. Prada P., Mendez L., Fernández J. et al. Long-term biochemical results after high-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer [Журнал] // Radiat Oncol. - 2012a г. - Т. 7. - стр. 31.
93. Proust-Lima C., Taylor J., Secher S. et al. (Confirmation of a low alpha/beta ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г. - 79 : Т. 19. - стр. 195–201 .
94. Roddam A., Duffy M., Hamdy F. et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and metaanalysis [Журнал] // Eur Urol. - 2005 г. - 3 : Т. 48. - стр. 386-399.
95. Rogers C., Alder S., Rogers R. et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate-risk prostate cancer [Журнал] // J Urol. - 2012 г. - Т. 187(1). - стр. 109–116.
96. RTOG 0232 [В Интернете] // A phase III study comparing combined external beam radiation and transperineal interstitial permanent Brachytherapy with Brachytherapy alone for selected patients with intermediate risk prostatic Carcinoma. - 2011 г. - <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0232>.
97. Rubio-Briones J., Borque A., Esteban L. et al. Optimizing the clinical utility of PCA3 to diagnose prostate cancer in initial prostate biopsy. [Журнал] // BMC Cancer. - Sep 2015 г. - 11 (15). - стр. 633.

98. Sathya J., Davis I., Julian J. et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate [Журнал] // J Clin Oncol. - 2005 г. - Т. 23(6). - стр. 1192–1199.
99. Shaffer R., Pickles T., Lee R. et al. Deriving prostate alpha-beta ratio using carefully matched groups, long followup and the phoenix definition of biochemical failure. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г. - Т. 79. - стр. 1029–1036.
100. Shen X., Keith S., Mishra M., Dicker A., Showalter T. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г. - Т. 83 (4). - стр. 11-12.
101. Smeenk R., Louwe R., Langen K. et al. An endorectal balloon reduces intrafraction prostate motion during radiotherapy [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г. - Т. 83. - стр. 661–669.
102. Smeenk R., Teh B., Butler E. et al. Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? [Журнал] // A syst rev Radiother Oncol. - 2010 г. - стр. 277–282.
103. Spratt D., Pei X., Yamada J. et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2013 г. - Т. 85. - стр. 686–692.
104. Steinberg G., Carter B., Beaty T. et al. Family history and the risk of prostate cancer [Журнал] // The Prostate. - 1990 г. - Т. 17. - стр. 337-347.
105. Stewart W., Christopher P. Wild World Cancer Report 2014, Edited by Bernard [В Интернете]. - 2014 г. - http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2014/pdfs/pr224_E.pdf.
106. Taira A., Merrick G., Galbreath R., Butler W., Adamovich E., Wallner K. Prognostic importance of small prostate size in men receiving definitive

- prostate brachytherapy [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г. - Т. 84(2). - стр. 396–401.
107. Taussky D., Mouldjian C., Larouche R., Beliveau-Nadeau D., Boudreau C., Hervieux Y., Donath D. Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique [Журнал] // Brachytherapy. - 2012 г. - Т. 11(6). - стр. 452–456..
108. Tharp M., Hardacre M., Bennett R., Jones W. Prostate high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment of local failure after previous external or permanent seed irradiation for prostate cancer [Журнал] // Brachytherapy. - 2008 г. - Т. Jul-Sep;7(3). - стр. 231-236.
109. Tosoian J., Trock B., Landis P. et al. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience [Журнал] // J Clin Oncol. - 2011 г. - 16 : Т. 29. - стр. 2185-2190.
110. Trott K., Doerr W., Facoetti A. et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: importance for the design of NTCP models [Журнал] // Radiother Oncol . - 2012 г. - 105. - стр. 79–85.
111. Tselis N., Tunn U., Chatzikonstantinou G et al High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. [Журнал] // Radiat Oncol. - 2013 г. - 8:115.
112. Tucker S., Thames H., Michalski J. et al. Estimation of a/b for late rectal toxicity based on RTOG 94–06 [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2011 г. - 81(2). - стр. 600–605.
113. Turkbey B., Merino M., Gallardo E., Shah V., Aras O., Bernardo M., Mena E., Daar D. Comparison of endorectal coil and nonendorectal coil T2W and diffusion-weighted MRI at 3 Tesla for localizing prostate cancer: Correlation with whole-mount histopathology. [Журнал] // J Magn Reson Imaging. - 2014 г. - Т. 39 (6). - стр. 1443-1448.
114. Uhl M., van Triest B., Eble M. et al. Low rectal toxicity after dose escalated IMRT treatment of prostate cancer using absorbable hydrogel

- [Журнал] // Radiother Oncol 106:215–219. - 2013 г.. - Т. 106. - стр. 215–219.
115. Vickers A., Great meaningless questions in urology: which is better, open, laparoscopic, or robotic radical prostatectomy? [Журнал] // Urology. - 2011 г.. - 77(5). - стр. 1025–1026.
116. Vogelius I., Bentzen S. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г.. - 118 : Т. 21. - стр. 5432–5440.
117. Wang J., Li X., Impact of tumor repopulation on radiotherapy planning [Журнал] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. - 2005 г.. - Т. 61(1). - стр. 220–227.
118. Wang K., Vapiwala N., Deville C. et al. A study to quantify the effectiveness of daily endorectal balloon for prostate intra- fraction motion management [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012 г.. - стр. 1055–1063.
119. Westphalen A., Noworolski S., Harisinghani M. et al. High-Resolution 3-T Endorectal Prostate MRI: A Multireader Study of Radiologist Preference and Perceived Interpretive Quality of 2D and 3D T2-Weighted Fast Spin-Echo MR Images. [Журнал] // AJR Am J Roentgenol. - 2015 г.. - 22. - стр. 1-6.
120. Whitaker M., Hruby G., Lovett A. et al. Prostate HDR brachytherapy catheter displacement between planning and treatment delivery [Журнал] // Radiother Oncol . - 2011 г.. - 101(3). - стр. 490–494.
121. Yamada Y., Rogers L., Demanes D. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy [Журнал] // Brachytherapy. - 2012 г.. - стр. 20–32.
122. Yoshioka Y., Konishi K., Suzuki O. et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: a dose reduction trial. [Журнал] // Radiother Oncol. - 2013b г.. - Т. 110(1). - стр. 114–119.

123. Yoshioka Y., Suzuki O., Isohashi F., Seo Y., High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer: Clinical Results for a Median 8-Year Follow-Up [Журнал] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.. - 2015 г. - Т. Jun 3.
124. Yoshioka Y., Yoshida K., Yamazaki H. et al. The emerging role of high-dose-rate (HDR) brachytherapy as monotherapy for prostate cancer [Журнал] // J Radiat Res. - 2013а г. - Т. 54(5). - стр. 781–788.
125. Zamboglou N., Tselis N., Baltas D. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys . - 2012 г. - Т. 85(3). - стр. 672–678.
126. Zaorsky N., Doyle L. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Asystematic review [Журнал] // Cancer Treat Rev. - 2014 г. - Т. 40(3):. - стр. 414-425.
127. Zelefsky M., Kollmeier M., Cox B. et al. Improved clinical outcomes with high-dose image-guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer [Журнал] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2012а г. - 84. - стр. 125–129.
128. Zelefsky M., Pei X., Chou J. et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes [Журнал] // Eur Urol. - 2011 г. - Т. 60(6). - стр. 1133–1139.
129. Zietman A., Bae K., Slater J. et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early stage adenocarcinoma of the prostate: long term results from proton radiation oncology group [Журнал] // J Clin Oncol. - 2010 г. - Т. 28. - стр. 1106-1111.