

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦЫБУЛЬСКИЙ Алексей Дмитриевич

ВНУТРИКАНЕВАЯ РАДИОТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 - Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских  
наук, профессор

Павлов А.Ю.

Москва - 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>6</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>10</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....</b>	<b>19</b>
1.1 Эпидемиология рака предстательной железы.....	19
1.2. Диагностика рака предстательной железы.....	21
1.3. История брахитерапии.....	36
1.4. Радиобиология рака предстательной железы.....	40
1.5. Гипофракционирование рака предстательной железы.....	50
1.6. Низкомощностная брахитерапия рака предстательной железы.....	55
1.7. Высокомощностная брахитерапия рака предстательной железы в монорежиме.....	61
1.8. Комбинация дистанционной радиотерапии и брахитерапии в лечении рака предстательной железы.....	67
1.9. Сальважная брахитерапия при рецидивах рака предстательной железы.....	71
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>77</b>
2.1 Характеристика пациентов, вошедших в исследование и дизайн исследования.....	77
2.2 Характеристика методов исследования.....	81
2.2.1 Обследования, используемые для стратификации пациента по группам биохимического рецидива.....	82
2.2.2. Инструментальные методы исследования. ....	88
2.3 Методы лечения, используемые в диссертационной работе.....	98
2.3.1. Методика проведения андроген-депривационной терапии.....	98

2.3.2. Внутритканевая радиоерапия. Показания и противопоказания.....	99
2.3.3. Методика проведения брахитерапии низкой мощности дозы с применением микроисточников $^{125}\text{I}$ .....	101
2.3.4. Методика проведения брахитерапии источником высокой мощности дозы $^{192}\text{Ir}$ .....	107
2.3.5. Методика проведения дистанционной радиотерапии.....	113
2.3.6. Методика проведения трансуретральной резекции предстательной железы, шейки мочевого пузыря.....	116
2.4. Методика оценки токсических постлучевых реакций.....	117
2.5. Методы статистической обработки материала.....	119
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГРУПП НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОМОЩНОСТНОЙ И ВЫСОКОМОЩНОСТНОЙ БРАХИТЕРАПИИ В МОНОРЕЖИМЕ .....</b>	<b>122</b>
3.1. Клиническая характеристика пациентов.....	122
3.2. Описание проведения брахитерапии и дозиметрических показателей.....	137
3.3. Результаты брахитерапии низкой и высокой мощности дозы в монорежиме.....	142
3.4. Токсичность брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме.....	176
3.5. Осложнения брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме.....	202
3.6. Качество жизни больных после проведения брахитерапии в монорежиме.....	212
<b>ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ РАДИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.....</b>	<b>222</b>
4.1 Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование.....	222

4.2. Результаты сочетанной радиотерапии.....	232
4.3. Токсичность брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией.....	259
4.3.1 Технология применения объемообразующего геля для обеспечения протекции прямой кишки.....	263
4.4. Осложнения у пациентов, перенесших сочетанную радиотерапию по поводу рака предстательной железы.....	273
4.5. Качество жизни пациентов после проведения сочетанной радиотерапии.....	276
<b>ГЛАВА 5. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКАМИ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ .....</b>	<b>282</b>
5.1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование.....	282
5.1 Анализ оценки эректильной функции у больных до и после проведения брахитерапии.....	284
5.2 Влияние дозы облучения на сосудисто-нервные пучки.....	292
5.3 Технология профилактики эректильной дисфункции при проведении брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.....	297
<b>ГЛАВА 6. СПАСИТЕЛЬНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ РЕЦИДИВЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ .....</b>	<b>301</b>
6.1 Характеристика пациентов, вошедших в исследование.....	301
6.2. Диагностика при локальном рецидиве РПЖ.....	303
6.3. Оценка выживаемости больных после сальважной брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.....	309
6.4. Токсические реакции и качество жизни пациентов после сальважной брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.....	315
6.5. Технология фокальной сальважной высокомогнностной брахитерапии при локальном рецидиве рака предстательной железы.....	319

6.5.1. Диагностический алгоритм при подозрении на локальный рецидив рака предстательной железы.....	<b>319</b>
6.5.2. Дозиметрические особенности сальважной фокальной брахитерапии высокой мощности дозы.....	<b>321</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>329</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>352</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>355</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>357</b>

## **ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АДТ – Андроген-депривационная терапия.

АХТ –  $\alpha$ 1-антихимотрипсин.

БТ – Брахитерапия.

БХР – Биохимический рецидив.

БЭД – Биологически эффективная доза.

ВДО – Внутрипростатический доменантный очаг.

ГИ – Гастроинтерстициальные.

Гр – Грей.

ГУ – Генитоуринарные.

ГУ ТИ – Гастроинтерстициальные токсические реакции.

ГУ ТИ – Генито-уринарные токсические реакции.

ДГПЖ – Доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

ДРТ – Дистанционная радиотерапия.

ДЭ – Деформационная эластография.

ИВО – Инфровезикальная обструкция.

ИДО – Интрапростатический доминантный очаг.

КТ – Компьютерная томография.

ЛГРГ - Лютеинизирующий гормон релизинг-гормон.

ЛКМ – Линейно-квадратичная модель.

МАБ – Максимальная андрогенная блокада.

МИЭФ-5 – Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function)

мКю – МилиКюри.

мпМРТ - Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

МРТ - Магнитно-резонансная томография.

ОЗМ – Острая задержка мочи

ООМ – Объем остаточной мочи.

ПСА – Простатспецифический антиген.

ПЭТ – Позитронно-эмиссионная томография

РТV – Планируемый объем облучения (planning target volume).

РОД – Разовая очаговая доза

РПЖ – Рак предстательной железы.

РПЭ – Радикальная простатэктомия.

с/о ПСА – Соотношение свободного и общего ПСА.

СБПЖ – Сатурационная биопсия предстательной железы.

СРТ – Сочетанная радиотерапия.

СНП – Сосудисто-нервные пучки.

СОД – Суммарная очаговая доза.

СЭ - Сдвиговая эластография.

ТП – Трансперинеально.

ТП СБПЖ – Трансперинеальная сатурационная биопсия предстательной железы.

ТР – Токсические реакции

ТРУЗИ – Трансректальный ультразвук.

ТУР – Трансуретральная резекция.

УЗИ – Ультразвуковое исследование.

ФБ – Фьюжн биопсия.

ЧЛС – Чашечно-лоханочная система.

ШМП – Шейка мочевого пузыря.

ЭД – Эректильная дисфункция.

ЭФ – Эректильная функция.

3D-КДРТ – 3D-конформная дистанционная радиотерапия.

3D-КЛТ – 3D конформная лучевая терапия.

ABS – Американское общество брахитерапевтов (American Brachytherapy Society)

ASTRO – Американское общество лечебной радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology).

CTV – Клинический объем облучения (clinical target volume).

D10 – Доза, которая приходится на 10% органа мишени.

D2cc – Доза, которая приходится на 2 см<sup>3</sup> органа мишени.

D90 – Доза, которая приходится на 90% органа мишени.

EAU – Европейская ассоциация урологов (European Association Urology).

EORTC – Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

EQD2 – Изо-эффективная биологически эквивалентная доза относительно дозы при 2 Гр за фракцию (equi-effective dose).

GCO – Глобальная онкологическая обсерватория (Global Cancer Observatory)

GEC-ESTRO – Европейская группа брахитерапии - Европейского общества лечебной радиологии (Groupe Européen de Curiethérapie –European Society for Therapeutic Radiology and Oncology).

GTV – Видимый объем опухоли (gross tumor volume).

HDR-ВТ – Брахитерапия высокой мощности дозы (High-Dose-Rate brachytherapy).

HIFU – Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук.

IPSS – Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system)

LDR-ВТ – Брахитерапия низкой мощности дозы (Low-Dose-Rate brachytherapy).

NCCN – Национальная всесторонняя раковая сеть (National Comprehensive Cancer Network)



PHI – Индекс здоровья простаты (Prostate Health Index (PHI)).

QoL – Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (Quality of life).

RTOG(GU) – Радиотерапевтическая онкологическая группа (Radiation Therapy Oncology Group (Genito Urinary)).

V100 – Процент предписанной дозы на орган-мишень.

V125 – Процент объема органа-мишени, на который приходится 125% от заданной дозы.

V150 – Процент объема органа-мишени, на который приходится 150% от заданной дозы.

V75 – Процент объема органа-мишени, на который приходится 75% от заданной дозы.

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования**

Растущая заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и изменчивый характер течения этого заболевания представляют собой важную проблему для специалистов-онкологов. Клинические и научные представления о РПЖ постепенно меняются, а вместе с этим меняются и методы лечения этого заболевания [264].

В России ежегодно регистрируется более 40 тыс. (40 785) новых случаев РПЖ и более 12 тыс. (12565) случаев смерти от РПЖ. В структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения, на РПЖ в 2017 году приходится 8,1% от общего числа смертельных случаев от онкологических заболеваний. Анализ «грубых» показателей заболеваемости РПЖ в Российской Федерации показал, что частота этой патологии составляет 59,91 на 100 тыс. населения (в 2017 г.). В структуре онкопатологии мужского населения РПЖ в 2017 г. занимает 2 место, в то время как в 2000 г. он располагался на 5 месте [15].

На сегодняшний день варианты современного лечения локализованного РПЖ включают радикальную простатэктомию (РПЭ) [3, 105, 296] и радиотерапию, которая может быть реализована или в виде дистанционного облучения (дистанционная радиотерапия (ДРТ)), либо в виде внутритканевой радиотерапии - брахитерапии (БТ) [7, 8, 26, 330].

В настоящее время в радиотерапии злокачественных новообразований предстательной железы возможность эскалации дозы с целью повышения эффективности проведения специального лечения достигается за счет применения конформного облучения с 3D-планированием, позволяющим подводить к запланированному объему облучаемых тканей суммарную очаговую дозу в пределах 76- 80 Гр [163, 223]. Именно эскалация дозы при

3D-конформной дистанционной радиотерапии (3D-КДРТ) при локализованном РПЖ способствует достижению более выраженного контроля над опухолью [406, 410].

При этом брахитерапия, как метод контактной радиотерапии для лечения больных локализованным РПЖ, а так же с целью эскалации дозы в органе-мишени в комбинации с ДРТ уже давно нашла свое практическое применение во всех экономически развитых странах мира.

Вместе с тем вопросы о практической возможности применения различных вариантов фракционирования ДРТ, в том числе и гипофракционной дистанционной радиотерапии [407,352] и стереотаксической радиохирургии, а также брахитерапии в сочетании с дистанционной радиотерапией при нелокализованном РПЖ до настоящего времени не нашли своего окончательного решения в клинической практике [314, 367, 345].

Необходимо особо подчеркнуть и тот факт, что относительно недавно внедренная в клиническую практику технология высокомоментной брахитерапии (HDR-ВТ), предложенная в качестве улучшения распределения дозы и терапевтического соотношения в органе-мишени, набирает все большую популярность в своем практическом применении и успешно используется, в том числе, в комбинации с 3D-КДРТ. Однако, несмотря на свои, в определенной мере, уникальные радиотерапевтические возможности, применение этой методики может сопровождаться развитием и ряда отрицательных явлений со стороны близ расположенных органов и тканей, по сравнению с другими вариантами специального лечения.

Следует отметить, что успехи проведения низкомоментной брахитерапии микроисточниками  $^{125}\text{I}$  у больных РПЖ групп низкого и промежуточного риска прогрессирования [373, 210, 212, 291], а так же рекомендации к применению метода, опубликованные в EAU и NCCN [109,

253], потенцировали исследователей к началу применения HDR-ВТ в самостоятельном режиме. Однако проведение полномасштабного сравнения двух методов лечения РПЖ с применением брахитерапии источниками низкой и высокой мощности дозы до настоящего времени не проводилось.

Необходимо отметить, что исследования HDR-ВТ в монорежиме при радиотерапии локализованного РПЖ показали обнадеживающие результаты со стороны биохимического контроля над опухолевым процессом, общей выживаемости пациентов, снижения токсичности метода и сохранения эректильной функции [315, 312, 386, 234, 287, 250, 136, 108, 141]. Тем не менее, HDR-ВТ в монорежиме в настоящее время следует считать, пока еще, в какой-то мере, экспериментальной методикой, требующей дальнейшего продолжения исследований в плане возможностей ее дальнейшего практического применения.

В целом, до настоящего времени не существует единого мнения об оптимальных схемах и режимах фракционирования при HDR-ВТ, не решена сложнейшая проблема лечения местных рецидивов заболевания с возможным повторным применением брахитерапии с использованием источников низкой и высокой мощности дозы.

Таким образом, проблема комплексного лечения больных РПЖ во всех группах риска прогрессирования основного заболевания остается в какой-то мере открытой и, с целью повышения эффективности результатов терапии данной категории онкологических больных, требует поиска и разработки новых современных высокотехнологичных радиотерапевтических методов и методик специального лечения.

### **Цель исследования:**

Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы путем разработки оптимальных вариантов фракционирования дозы при внутритканевой радиотерапии с применением источников различной мощности как в монорежиме, так и в сочетании с дистанционной радиотерапией.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить непосредственные и отдаленные результаты внутритканевой радиотерапии в монорежиме и в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы.

2. Определить критерии эффективности внутритканевой радиотерапии первичного РПЖ и факторы прогноза прогрессирования основного заболевания.

3. Изучить предикторы развития лучевых осложнений и способы профилактики токсических реакций радиотерапии.

4. Разработать оптимальный режим фракционирования высокоомощностной брахитерапии в качестве «boost» при проведении сочетанной радиотерапии рака предстательной железы.

5. Установить роль андроген-депривационной терапии в комплексном лечении больных раком предстательной железы с применением внутритканевой радиотерапии.

6. Разработать алгоритм лечения первичных больных раком предстательной железы с применением внутритканевой радиотерапии источниками различной мощности дозы.

7. Разработать алгоритм диагностики больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после различных видов первичного лечения и определить эффективность брахитерапии высокой мощности дозы в лечении локальных рецидивов рака предстательной железы.

### **Научная новизна исследования.**

Разработан алгоритм диагностики и лечения первичных больных РПЖ с применением метода брахитерапии, в том числе и с локальными рецидивами заболевания, после различных вариантов проведенного предварительного специального лечения.

Оценены эффективность и токсичность брахитерапии низкой и высокой мощности дозы в монорежиме у больных групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования.

Проанализирована эффективность сочетанной радиотерапии с применением различных вариантов брахитерапии низкой и высокой мощности дозы с анализом качества жизни пациентов в отдаленные сроки наблюдения.

Разработан оптимальный режим фракционирования брахитерапии высокой мощности дозы в качестве «boost» при использовании сочетанной радиотерапии больных РПЖ.

Обоснована целесообразность применения андроген-депривационной терапии РПЖ у пациентов всех групп риска прогрессирования при проведении брахитерапии как в монорежиме, так и в комбинации с ДРТ и проанализирована ее эффективность.

Установлена радиационно-индуцированная этиология развития эректильной дисфункции у пациентов РПЖ при проведении брахитерапии и разработана технология ее профилактики.

### **Положения, выносимые на защиту.**

Пациентам с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования целесообразно проведение брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом между ними в 2 недели как наиболее эффективного метода лечения.

Увеличение РОД за фракцию при брахитерапии высокой мощности с 10 Гр и, соответственно, до 12 Гр и 15 Гр в комбинации с ДРТ (СОД 44-46 Гр) на зоны первичного очага и регионарного лимфооттока ведет к значимому увеличению локального контроля опухоли при сохранении низкого профиля ранней и поздней токсичности проведенного лечения.

Инфильтрация зон сосудисто-нервных пучков предстательной железы физиологическим раствором непосредственно перед проведением сеанса HDR-БТ снижает риск развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции у больных РПЖ.

Применение брахитерапии высокой мощности в монорежиме у пациентов с локальными рецидивами РПЖ должно использоваться с соблюдением разработанного диагностического алгоритма, а также с учетом прогностических факторов, определяющих реальную возможную эффективность планируемой сальважной терапии.

### **Практическая значимость работы.**

Проведенное исследование позволило повысить эффективность лечения РПЖ групп низкого и высокого риска прогрессирования с применением технологий брахитерапии источниками различной мощности дозы.

Определены основные клинические и дозиметрические предикторы развития токсических реакций брахитерапии, позволяющих прогнозировать развитие осложнений как в раннем, так и в позднем периодах после

проведения радиотерапии с применением технологий внутритканевой радиотерапии.

Обосновано внедрение в клиническую практику технологии брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели.

Разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику брахитерапия высокой мощности дозы в качестве «boost» в РОД 15 Гр и доказана высокая эффективность метода.

Разработана и внедрена в клиническую практику технология применения объемообразующего геля Коллаген и технология инфильтрации сосудисто-нервных пучков с целью снижения критических доз облучения на переднюю стенку прямой кишки и сосудисто-нервные пучки, отвечающих за механизм эрекции.

Разработанный в ФГБУ РНЦРР Минздрава России алгоритм выбора программ лечения больных РПЖ любой группы риска, в том числе при локальных рецидивах РПЖ, позволяет врачам практического звена находить наиболее оптимальный вариант проведения специального лечения в любой клинической ситуации.

### **Внедрение результатов работы.**

Результаты диссертации внедрены в работу ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Кроме того, в 2016 и 2017 годах совместно с ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Медицинский Радиологический Научный центр им. А.Ф. Цыба. Филиал НМИРЦ МЗ РФ, ГБОУ ВПО "Тюменский ГМУ" Минздрава России, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, ГБУЗ СО



"Свердловская областная клиническая больница №1" утверждены рекомендации по лечению рака предстательной железы с применением брахитерапии, в основу которых были положены в том числе результаты проведенного исследования в ФГБУ РНЦРР Минздрава России..

Полученные результаты работы могут быть рекомендованы к применению в онкологических центрах РФ.

### **Апробация работы.**

Материалы диссертации доложены на научно-практических конференциях: XV Конгресс РОУ с расширенным участием EAU (2015г.), II Петербургский онкологический форум (2016г.), V Российский Конгресс по эндоурологии и новым технологиям с международным участием (2016г.), XI Конгресс Российского общества онкоурологов (2016г.), XVI Конгресса Российского общества урологов (2016г.), VI Российский Конгресс по эндоурологии и новым технологиям (2018г.), IV Конгресс Ассоциации молодых урологов России (АМУР) (2017г.), V Конгресс АМУР «Будущее урологии» (2018г.), VI международный конгресс АМУР «Будущее урологии» (2019г.), Международная конференция с живой хирургией «Лечение рака простаты. Изменения неизбежны» (2019г.), XIV конгресс российского общества онкоурологов (2019г.), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 2014-2019гг., VI International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research (2018г.).

Апробация работы состоялась 24.12.2020г в ФГБУ РНЦРР Минздрава России.

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, среди которых 20 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (из них 8 - в журналах, входящих в систему SCOPUS) и 1 зарубежная статья.

### **Объем и структура диссертации.**

Работа изложена на 394 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Литературный указатель включает 418 источников, из которых 32 отечественных и 386 зарубежных. Диссертация содержит 64 иллюстрации, 72 таблицы, 87 диаграмм и 1 схему.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

## **1.1 Эпидемиология рака предстательной железы.**

В настоящее время неинфекционные заболевания являются причиной большинства смертельных случаев во всем мире [378], и в то же время ожидается, что именно злокачественные новообразования станут основной причиной смерти и единственным наиболее важным препятствием для увеличения продолжительности жизни населения в каждой стране мира в XXI веке. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2020 году, рак является первой или второй по значимости причиной смерти пациентов в возрасте до 70 лет в 91 из 172 стран и занимает третье или четвертое место еще в 22 странах мира [57].

При этом, на сегодняшний день заболеваемость и смертность от рака быстро растут во всем мире. Причины этого обстоятельства представляются достаточно сложными, но, вместе с тем, в целом, отражают как старение, так и рост численности населения, а также изменения в распространенности и распределении основных факторов риска развития рака, некоторые из которых связаны как с питанием, так и с социально-экономическим развитием населения [137, 57].

По данным Глобальной Онкологической Обсерватории (Global Cancer Observatory (GCO)) в 2020г в мире зарегистрировано 1414259 новых случаев РПЖ, что составляет 7,3% от всех первично выявленных случаев рака. При этом, РПЖ находится на 3 месте после рака легкого у мужчин и рака молочной железы у женщин [57]. Однако, РПЖ является наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием в 105 странах мира, за

которым следует рак легких в 37 странах и рак печени еще в 13 странах [274] (рисунок 1).

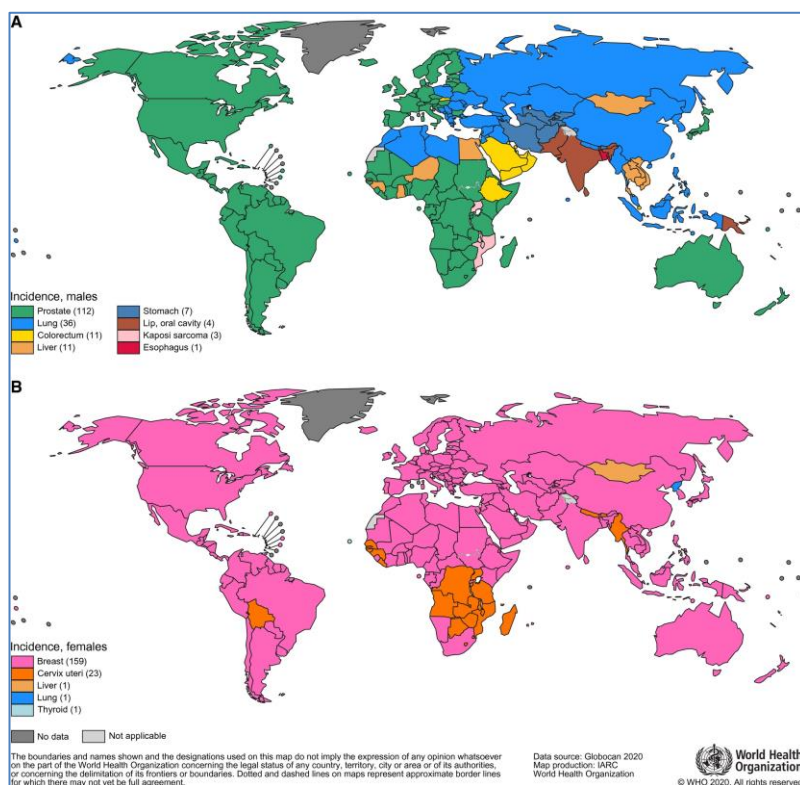


Рисунок 1. Карта мира, представляющая наиболее распространенный тип заболеваемости раком в 2020 году в каждой стране среди (А) мужчин и (В) женщин. В скобках указывается количество стран, где данное заболевание диагностируется наиболее часто. Источник: *Global Cancer Statistics 2021* [57].

По данным Американской ассоциации по исследованию рака (American Association for Cancer Research) в 2018 году в США отмечается снижение как заболеваемости, так и смертности от РПЖ [37]. Среди 71 страны, проанализированных по уровням смертности, показатели заболеваемости РПЖ снизились в 14 странах, но увеличились в трех странах и оставались стабильными в 54 странах. Эти же данные подтверждают и другие многочисленные исследования по эпидемиологии РПЖ [254, 408, 377, 303].

Таким образом, показатели смертности от РПЖ снижаются во многих странах, в том числе в Северной Америке, Океании, Северной и Западной Европе, развитых странах Азии и Соединенных Штатах, что, в первую

очередь, связано с более ранней диагностикой данного онкологического заболевания за счет развития программ скрининга РПЖ [71, 58, 335]. В то же время, рост смертности в некоторых странах Центральной и Южной Америки, Азии, Центральной и Восточной Европы, включая Кубу, Бразилию, Филиппины, Сингапур, Болгарию, Беларусь, в том числе и Россию, может частично отражать основные тенденции заболеваемости и меняющееся распределение факторов риска, возможно, связанных с более западным образом жизни, в сочетании с вполне возможным ограниченным доступом к современному эффективному лечению [15, 71, 59].

## **1.2 Диагностика рака предстательной железы.**

Как известно, РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, поэтому скрининг и своевременная диагностика данного заболевания остаются актуальными задачами здравоохранения во всем мире.

**Метаболические биомаркеры рака предстательной железы.** В настоящее время парадигма лечения РПЖ выиграет от надежно подтвержденных новых биомаркеров не только для оптимизации широко используемых тестов на ПСА и МРТ, но также для фенотипирования опухолевой биологии до и после проведения специального лечения. В течение последнего десятилетия метаболомика является новым и перспективным инструментом в разработке биомаркеров РПЖ [189].

Следует подчеркнуть, что открытие простат-специфического антигена (ПСА) почти 50 лет назад и последующая возможность его измерения на платформах автоматического иммунологического анализа привели к его широкому применению в клинической практике [365]. Однако избыток повышенных значений ПСА в ряде случаев, ведет к преждевременному началу инвазивного лечения. Эта ситуация связана с «гипердиагностикой рака предстательной железы» [251]. Более того, затраты, возникающие при

этом в развитых странах в первый год после постановки диагноза, достаточно высоки. При этом, с одной стороны, чрезмерное лечение клинически незначимого рака оказывает негативное влияние на качество жизни пациента, а с другой стороны, является достаточно серьезным финансовым бременем для системы здравоохранения. Кроме того, в настоящее время появляется все больше фактов, свидетельствующих о том, что значительная часть пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования может подвергаться недостаточному специальному лечению, что приводит к дальнейшему и, зачастую, еще более дорогостоящему лечению уже распространенных или метастатических форм заболевания [317].

Необходимо отметить, что всего за последнее время было проведено несколько рандомизированных исследований скрининга РПЖ. При этом, одним из самых крупных является исследование по скринингу РПЖ, легких, колоректального рака и яичников [скрининговое исследование рака предстательной железы, легких, колоректального и яичников (PLCO)], которое Национальный институт рака США (NCI) провел, с целью определения, эффективности скрининговых программ относительно ряда онкологических заболеваний в том числе и с РПЖ с медианой наблюдения 15 лет [278]. В частности, в исследование вошло определение эффективности скрининговой системы, основанной на тесте ПСА у больных РПЖ. При этом, исследователи PLCO обнаружили, что мужчины, проходившие ежегодный скрининг на РПЖ, имели более высокий уровень заболеваемости РПЖ, чем мужчины в контрольной группе, но с той же частотой смертности от этого заболевания. Это говорит о том, что многие мужчины лечились от РПЖ, который не был бы обнаружен у них в течение жизни без скрининга [278]. Следовательно, эти пациенты подвергались потенциальному риску развития осложнений и токсических реакций от специфического лечения по поводу РПЖ.

Второе крупное исследование - Европейское рандомизированное исследование скрининга на рак предстательной железы (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)), сравнило корреляцию смертности пациентов от РПЖ, проходящих скрининг на основе оценки ПСА и пациентов без скрининга. Как и в исследовании PLCO, у пациентов в исследовании ERSPC, которые входили в программу скрининга РПЖ, заболеваемость РПЖ была выше, чем у пациентов в контрольной группе. Однако, в отличие от PLCO, мужчины, которые регулярно проходили тест на ПСА, имели более низкий уровень смертности от РПЖ, чем пациенты контрольной группы [310, 311].

**Простат-специфический антиген (ПСА).** Простат-специфический антиген представляет собой сериновую протеазу, продуцируемую в высоких концентрациях нормальным и злокачественным эпителием предстательной железы.

После разработки первого иммунного анализа на антиген ПСА в сыворотке, тест ПСА произвел революционные изменения в качестве диагностики РПЖ. Биологически ПСА отвечает за разжижение спермы и секретруется в семенную жидкость, а ретроградный выброс ПСА в кровоток является достаточно редким явлением у здоровых мужчин [219]. Чрезмерный выход ПСА в кровоток происходит только в случаях разрушения базальной мембраны эпителиальных клеток предстательной железы. Хотя повышение уровня ПСА также может быть вызвано доброкачественными заболеваниями предстательной железы, такими как доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или простатит, существует сильная корреляция между уровнем ПСА в сыворотке крови и частотой выявления РПЖ [324]. Таким образом, повышение уровня ПСА указывает на патологию предстательной железы, при этом не являясь раково-специфическим маркером.

На сегодняшний день ПСА является наиболее часто используемым биохимическим маркером для выявления РПЖ. Несмотря на то, что тест на ПСА не является раковоспецифическим и может меняться в зависимости от различных факторов внешнего воздействия, тест характеризуется высокой чувствительностью, неинвазивностью, сравнительно небольшой стоимостью, позволяя не только выявлять ранние стадии заболевания, осуществлять мониторинг у пациентов с уже диагностированным заболеванием, но и проводить скрининг в результате обследования многочисленных групп мужского населения. Еще более привлекательным для массового применения является то, что выполнение теста не требует непосредственного контакта исследуемого с врачом [162, 5].

Для улучшения диагностики РПЖ на основе ПСА разрабатываются несколько методов, позволяющих более точно определять и прогнозировать наличие РПЖ у пациента. Однако надо отметить, что ни один из этих методов не показал снижение риска смерти от РПЖ.

**Соотношение свободного и общего ПСА (с/о ПСА).** В сыворотке крови ПСА находится в основном в виде 2 форм - свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет 20 % от общего количества ПСА. Большая часть ПСА, доступная для лабораторного определения, находится в комплексе с  $\alpha$ 1-антихимотрипсином (АХТ). Незначительная часть ПСА связана с  $\alpha$ 2-макроглобулином. Понятие «общий ПСА» подразумевает сумму концентраций свободного ПСА и ПСА, связанного с АХТ [1, 23, 133]. Соотношение с/о ПСА является наиболее исследованным и широко используемым в клинической практике критерием для дифференциальной диагностики ДГПЖ и РПЖ. Этот показатель позволяет определить категории риска РПЖ у мужчин с общим уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл (то есть в серой зоне). В ходе проспективного многоцентрового исследования выявлено, что РПЖ был обнаружен у 56%



мужчин при биопсии с с/о ПСА < 0,1 и только у 8% мужчин с с/о ПСА > 0,25 [70].

**Плотность ПСА.** Уровень плотности ПСА в крови определяется путем деления уровня сывороточного ПСА на объем предстательной железы, определяемый при ТРУЗИ. Некоторые данные свидетельствуют о том, что этот показатель может быть более точным в выявлении РПЖ, чем стандартный тест ПСА, однако этот метод не получил широкого применения в связи как с неточностью определения объема предстательной железы, так и в связи с меньшей точностью в сравнении с с/о ПСА [23, 391]. При этом, есть исследования, свидетельствующие о преимуществе определения плотности ПСА по отношению с с/о ПСА [114]. Так же этот метод получил развитие в виде анализа, определяющего плотность ПСА в экстра-переходной зоне (с учетом гипотетической энуклеации аденомы предстательной железы). Работа показала обнадеживающие результаты в более точной диагностике РПЖ [193].

**Скорость ПСА и время удвоения ПСА.** Скорость ПСА — это скорость изменения уровня ПСА с течением времени, выраженная в нг/мл в год. Время удвоения ПСА — это период времени, в течение которого уровень ПСА удваивается. Некоторые данные свидетельствуют о том, что скорость повышения уровня ПСА у мужчины может быть полезной для скрининга РПЖ. Существует 2 способа измерения изменений ПСА во времени:

1. скорость ПСА, которая определяется как абсолютный ежегодный прирост ПСА в сыворотке (нг/мл/год).
2. время удвоения ПСА, которое выражает экспоненциальное увеличение ПСА в сыворотке с течением времени, отражая относительные изменения.

Эти 2 критерия могут иметь прогностическую ценность у пациентов, прошедших лечение по поводу РПЖ [256].

**Pro-PSA и индекс здоровья предстательной железы (PHI).** Молекула -2про-PSA относится к предшественникам PSA и имеет наибольшее клиническое значение по сравнению с другими молекулами проПСА. Есть некоторые доказательства того, что про-ПСА более тесно связан с раком простаты, чем с ДГПЖ [29]. Индекс здоровья простаты представляет в себе комбинацию значений 3-х тестов – общего, свободного ПСА и -2про-PSA. Полученный «индекс здоровья предстательной железы» может быть использован для более точного скрининга больных с подозрением на РПЖ и снижения количества необоснованных биопсий у пациентов, находящихся в «серой зоне». По данным ряда исследований, индекс здоровья РПЖ и определение -2про-ПСА является более точным предиктором, чем общий ПСА, свободный ПСА и с/о ПСА [213, 39, 125, 81].

Catalona et al. [371] провели большое проспективное многоцентровое исследование, начатое в Соединенных Штатах в период с 2003 по 2009 гг., рассматривая PHI как предиктор гистологического заключения при биопсии ПЖ. В исследование вошло 892 мужчины. Всем пациентам была проведена биопсия предстательной железы. Инициальный общий ПСА составлял от 1 до 1,5 нг/мл.

Исследование показало, что PHI обладал значительно большей специфичностью при чувствительности 95% по сравнению с с/о ПСА (16,0% против 8,4%;  $p = 0,015$ ), также он был более специфичным, чем общий ПСА [371].

**ПСА в сочетании с другими белковыми биомаркерами.** В настоящее время поиски биомаркеров РПЖ следующего поколения продолжают. В последние годы было исследовано несколько новых биомаркеров, включая оценку гена 3 рака предстательной железы мочи (ПСА-3), [-2] -изоформы proPSA, индекса здоровья простаты (PHI) и группы из четырех калликреинов [121, 360]. Ген PSA3 представляет собой некодирующую РНК (нкРНК), которая экспрессируется в клетках РПЖ.

РСАЗ избыточно экспрессируется в ткани аденокарциномы предстательной железы по сравнению с доброкачественной или нормальной соседней тканью. Ряд многоцентровых исследований показал, что тест РСАЗ имеет лучшую диагностическую способность, чем общий ПСА, свободный ПСА и с/о ПСА в прогнозировании положительного результата биопсии [236, 262].

**УЗ диагностика рака предстательной железы.** Метод трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), экономически эффективный и легко доступный метод визуализации, является наиболее часто используемым методом для оценки предстательной железы. Использование ТРУЗИ для выявления РПЖ имеет ограниченную диагностическую точность. Большинство видов РПЖ (60–80%) гипоехогенные при ТРУЗИ, тогда как 30–40% случаев РПЖ являются изоэхогенными, а приблизительно 1,5% - гиперэхогенными [132, 261, 281, 338, 415]. Среди видимых ультразвуком поражений только 17% - 57% являются злокачественными. Доброкачественные образования, такие как простатит, атрофия, инфаркт и ДППЖ могут быть гипоехогенными при ТРУЗИ. Чувствительность и специфичность ТРУЗИ в выявлении РПЖ ограничены в пределах 40% - 50%. РПЖ более четко может быть визуализирован при ТРУЗИ в периферической зоне. В переходной зоне визуализация РПЖ на ТРУЗИ как правило затруднена из-за неоднородного паттерна этой зоны [112].

В последнее время разрабатываются различные методы, направленные на увеличение специфичности УЗ-диагностики. К ним относятся динамический ультразвук с контрастным усилением, цветное доплеровское ультразвуковое картирование, совмещение компьютерной томографии и ТРУЗИ, эластография [281]. Подобно развитию мультипараметрического МРТ (мпМРТ) использование комбинации этих методов на основе ультразвука - «мультипараметрический ультразвук» - может потенциально улучшить диагностические характеристики ТРУЗИ [370].

**Компьютерный анализ ТРУЗИ (С-ТРУЗИ).** В последнее время разработано несколько систем для компьютерного анализа УЗ-изображений в серой шкале, которые используют различные алгоритмы, для определения злокачественной природы ткани [318]. Первые и пока наилучшие результаты в клинических испытаниях отмечены в системе искусственной нейронной сети / С-TRUS (artificial neural network/С-TRUS (ANNA/С-TRUS)). В текущей «сетевой версии» системы С-TRUS статические изображения ТРУЗИ передаются на сервер С-ТРУЗИ посредством защищенной веб-системы, обеспечивающей защиту данных пациента. Система С-TRUS использует алгоритм ANNA для анализа ультразвуковых изображений и выделения подозрительных областей, которые в последующем передаются обратно пользователю [145]. Одно из исследований, сравнивающее результаты системы С-TRUS с образцами радикальной простатэктомии у 28 пациентов, выявило чувствительность 83%, специфичность – 63,9%. Общая точность выявления РПЖ составила 76,2% [364]. По данным Tokas Т. и соавт. система ANNA / С-TRUS показала обнадеживающие результаты у пациентов с 12-летним наблюдением, которые проходили скрининг по поводу РПЖ. В исследование вошел 71 пациент. Всем пациентам неоднократно проводилась трансректальная биопсия предстательной железы. По результатам исследования установлено, что через 12 лет у 97% пациентов либо РПЖ не был выявлен, либо был диагностирован, но с благоприятным прогнозом. Исследование показало, что применение системы ANNA/С-TRUS могло бы снизить число биопсий на 75% [347].

**Эластография.** Особую популярность в последнее время приобретает эластография. Большинство тканей ПЖ имеет различную структуру и, соответственно, разную плотность и эластичность [190, 300]. Информативность эластографии обусловлена тем, что большинство злокачественных образований, как правило, имеет более жесткую структуру, чем окружающие ткани и доброкачественные опухоли. В первую очередь это

вызвано повышенной концентрацией коллагена вокруг опухоли [416]. Существует два варианта ультразвуковой эластографии, которые основаны на различии тканевой эластичности: деформационная эластография (ДЭ) и сдвиговая или динамическая эластография (СЭ) (SWE).

При ДЭ циклическое сжатие применяется к предстательной железе с использованием эндоректального зонда, что приводит к измененной морфологии тканей предстательной железы. Твердые ткани подвержены меньшему воздействию, чем мягкие ткани, и эти измененные величины деформации отображаются в виде наложения цвета. Недавно опубликованные метаанализы, сравнивающих ДЭ с образцами радикальной простатэктомии (РПЭ), а так же с результатами биопсии, обнаружили объединенную чувствительность и специфичность 72 и 76% соответственно [412, 350].

Надо отметить, что существуют работы, подтверждающие увеличение точности эласто-ориентированной биопсии ПЖ. Так, по данным Панфиловой Е.А. [27] эласто-ориентированная биопсия ПЖ позволяет увеличить специфичность при диагностике РПЖ с 65,4% до 78,2% относительно стандартной секционной биопсии.

Основным недостатком ДЭ является то, что карта цветов автоматически масштабируется между самой мягкой и самой твердой тканью в изображаемом поле. Она не содержит абсолютных показателей эластичности и отключает методы количественной оценки и сравнения жесткости между пациентами [86, 349].

Сдвиговая или динамическая эластография (СЭ) — это методика, которая оценивает жесткость, измеряя скорость, с которой поперечная ультразвуковая волна проходит через ткани. Сдвиговая волна, индуцированная внутри ткани с помощью силы акустического излучения, создаваемого сфокусированным ультразвуковым лучом, быстрее распространяется через более жесткую ткань [351, 131]. Скорость

распространения поперечной волны связана с модулем Юнга (отношение напряжения, оказываемого на ткань, к результирующей деформации) и отображается в виде цветовой карты [91]. Два очевидных преимущества состоят в том, что СЭ не требует ручного циклического сжатия простаты и возможно количественное определение, потому что скорость сдвиговой волны и модуль Юнга являются абсолютными значениями [350].

По данным ряда современных исследований СЭ показывает обнадеживающие результаты в первичной диагностике РПЖ [154, 376, 103, 304, 170, 260]. Так, по данным исследования Ji Y и соавт. (2019), основанном на определении модуля жесткости Юнга у 215 пациентов, подвергшихся биопсии предстательной железы, была установлена корреляция значений модуля Юнга с более высоким уровнем ПСА и более высоким индексом Глисона [177]. Эффективность СЭ доказана так же в исследовании Wei C. и соавт. (2018), основанное на анализе удаленной ПЖ и СЭ в дооперационном периоде [368].

**МРТ в диагностике рака предстательной железы.** Многопараметрическая магнитно-резонансная томография (мп-МРТ), сочетающая морфологическую оценку T2-взвешенной визуализации (T2WI) с диффузионно-взвешенной визуализацией (DWI), динамической контрастной (DCE) перфузионной визуализацией и спектроскопической визуализацией (MRSI) получила широкое распространение в первичной диагностике РПЖ [381, 134, 187, 153, 301, 138, 82]. В частности, T2WI и DWI продемонстрировали значительные перспективы в выявлении, локализации, стратификации риска и постановке диагноза РПЖ [179, 258].

Мп-МРТ до биопсии ПЖ становится все более распространенной тактикой, поскольку все больше научных данных подтверждают, что мп-МРТ увеличивает вероятность обнаружения клинически значимого РПЖ [64, 175, 78].

В многоцентровом исследовании Кам J. и соавт. (2019г) проанализировали роль мп-МРТ в установке диагноза перед проведением РПЭ. В исследование вошло 253 пациента. Результаты мп-МРТ сравнивали с патоморфологическим заключением после РПЭ с целью анализа эффективности мп-МРТ при выявлении РПЖ, локализации опухолевого очага, прогнозирования Т3 и метастазирования в лимфатические узлы [185].

Показатель мп-МРТ PI-RADS  $\geq 3$  имел 91% чувствительности и 95% положительной прогностической ценности для клинически значимого РПЖ. Соответствие между расположением очага поражения при мп-МРТ и после РПЭ составило 75%. При этом преимущество имела система PI-RADS версии 2, по данным которой чувствительность для прогнозирования стадии Т3 увеличилась с 30% до 62% (P = 0,008) [117].

Другой, достаточно большой метаанализ был проведен de Rooij и соавт. (2016г). Работа была так же посвящена возможности мп-МРТ в определении местно-распространенного РПЖ (сТ3). В обработку вошли данные 5681 пациентов (45 исследований). По результатам работы авторы сделали заключение, что мп-МРТ имеет очень низкую точность для определения микроинвазии опухоли за капсулу железы. Чувствительность мп-МРТ к обнаружению экстракапсулярной инвазии возрастает с увеличением последней [21, 297].

Следовательно, учитывая низкую чувствительность мпМРТ к небольшим экстрапростатическим распространениям, в руководствах Национальной всесторонней раковой сети (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) говорится, что «мп-МРТ не рекомендуется для диагностики у пациентов с низким риском, хотя этот метод все еще может быть полезным для планирования лечения у отдельных пациентов». Тем не менее, клинические показания к применению мп-МРТ в диагностике и лечении РПЖ быстро развиваются [129].

**ПЭТ-КТ в диагностике рака предстательной железы.** Несмотря на широкое использование таких современных методов диагностики РПЖ как ПСА, ТРУЗИ и эластография, мп-МРТ, сцинтиграфия скелета в первичной диагностике РПЖ, встречаются клинические ситуации, когда этих методов недостаточно и врачам требуются еще более точные сведения о распространенности опухолевого процесса для определения тактики лечения пациента. В этих случаях используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [99].

ПЭТ-КТ всего тела с фтор-холином, способна выявлять как лимфоузлы, так и отдаленные метастазы у пациентов РПЖ [115, 117, 263]. Однако, ПЭТ-КТ с фтор-холином не обладает достаточной чувствительностью для выявления метастазов в лимфатических узлах [263], и по этой причине в современных руководствах не рекомендуется использовать ПЭТ с фтор-холином для первичной диагностики РПЖ [109].

На сегодняшний день ПЭТ-КТ с фтор-холином занимает ограниченное место в диагностике РПЖ и, очевидно, более полезна при оценке локальных рецидивов РПЖ.

Другие инновационные ПЭТ - индикаторы, такие как специфический мембранный антиген предстательной железы  $^{68}\text{Ga-PSMA}$ , представляют собой новую многообещающую технологию для визуализации метастатических лимфоузлов при РПЖ. В настоящее время эта технология широко используется при первичной диагностике РПЖ. Особое место ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  занимает в диагностике рецидивов после различных методов лечения РПЖ [161].

PSMA представляет собой мембраносвязанный поверхностный фермент, экспрессируемый в нескольких тканях, включая тонкую кишку, проксимальные почечные каналы и слюнные железы. Кроме того, из-за процесса неоваскуляризации он может быть обнаружен в кровеносных



сосудах, ассоциированных с опухолью, некоторых злокачественных тканей, включая рак кишечника, почек, легких и молочной железы [124, 183].

Для сравнения, экспрессия PSMA клетками РПЖ в 100-1000 раз выше, чем в вышеперечисленных тканях [411].

По данным ряда авторов,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA обнаруживает первичные опухоли, а также лимфатические узлы, очаги в мягких тканях и костные метастазы с высокой чувствительностью и специфичностью [67, 208, 414]. Фактически, ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA может выявлять РПЖ с чувствительностью 84% и специфичностью 100% [160].

Однако, поскольку PSMA по сравнению с производными холина продемонстрировал более высокую специфичность к клеткам РПЖ, эта комбинация функциональной и анатомической гибридной визуализации могла бы стать прорывом в диагностике и, возможно лечении первичного, рецидивирующего и метастатического РПЖ [161].

Одно из последних исследований, демонстрирующих эффективность ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, проведено Yilmaz В и соавт. (2019г). В исследование включено 24 пациента с диагнозом РПЖ. Перед роботизированной простатэктомией всем пациентам были проведены ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA и мп-МРТ обследования. Последующее патоморфологическое исследование выявило, что точность определения инвазии опухоли в семенные пузырьки, экстрапростатическое распространение было выше у мп-МРТ, однако ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA дало гораздо более точные данные по выявлению пораженных лимфоузлов. Кроме того, при проведении ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA получены хорошие результаты по определению локализации основного опухолевого очага [392].

**Биопсия предстательной железы.** Современная рутинная диагностика РПЖ, заключающаяся в выполнении трансректальной тонкоигольной биопсии предстательной железы под контролем ТРУЗИ из 12-14 точек,

предварительное пальцевое ректальное исследование (ПРИ), мп-МРТ малого таза – не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью при обнаружении РПЖ. Морфологический материал, полученный при проведении стандартной трансректальной биопсии ПЖ, зачастую не соответствует истинному распространению опухолевого процесса и клинической агрессивности заболевания.

Существует два основных вида биопсии ПЖ: трансперинеальная (ТП) и трансректальная (ТР). Трансректальная биопсия ПЖ является золотым стандартом для выявления РПЖ и проводится в течение многих лет во всем мире. Между тем, этот метод может иметь достаточно низкий уровень диагностической ценности. Сообщается, что ложноотрицательные показатели при ТР биопсии достигают 49% [153, 308]. Кроме того, ТР биопсия предстательной железы может вызывать серьезные осложнения, такие как ректальное кровотечение, сепсис, гематурия и острая задержка мочи [16, 148, 215, 323]. В результате достаточно высокого количества ложноотрицательных результатов ТР биопсии с целью улучшения частоты выявления рака и снижения осложнений была предложена методика выполнения трансперинеальной или промежностной биопсии. Хотя в ряде исследований было проведено сравнение частоты выявления рака и осложнений ТР и ТП биопсии ПЖ, результаты преимущества одного или другого методов были спорными [101, 273, 400].

В систематическом обзоре Xiang и соавт. (2019г), проведена сравнительная оценка ТР и ТП биопсий ПЖ. Авторами отмечено, что ТП доступ значительно снижает риск осложнений, связанных с ректальным кровотечением и лихорадкой, в то время как ТР доступ значительно проще переносился пациентами в связи с его меньшей болезненностью [380]. Существенных различий в точности диагностики между двумя методами авторы не выявили.

Tewes и соавт. (2017г) опубликовали исследование, направленное на выявление преимущества ТР и ТП биопсии. Авторы отметили значительное преимущество ТП биопсии по частоте выявляемости РПЖ в группах. Частота выявления РПЖ в группах ТР и ТП доступа составила 39% и 75% соответственно [341].

Нельзя не упомянуть о роли мп-МРТ в проведении биопсии ПЖ. МРТ в настоящее время является предпочтительным методом диагностики перед запланированной биопсией. Большой метаанализ показал, что хотя биопсии под мп-МРТ значимо не отличались от биопсий под контролем ТРУЗИ в общей когорте пациентов с подозрением на РПЖ, тем не менее, установлено, что мп-МРТ обладает большей чувствительностью, чем стандартная ТРУЗИ (чувствительность 91%) и повышает уровень выявления клинически значимого РПЖ [353].

По мнению Rosario D. и соавт. (2019г), мп-МРТ необходимо включать в общий алгоритм диагностики РПЖ. С одной, стороны мп-МРТ позволяет достаточно точно выявить зону возможного очага, что дает врачу возможность определить наиболее подходящий доступ для биопсии ПЖ (трансректальный или трансперинеальный доступ), с другой стороны, это позволяет провести фьюжн-биопсию под контролем МРТ. Однако, такой подход потребует достаточно больших инвестиций, но представляет собой фундаментальное изменение в диагностике РПЖ [298].

**Роль сатурационной трансперинальной биопсии предстательной железы.** Технология проведения сатурационной биопсии ПЖ (СБПЖ) была разработана для улучшения частоты выявления РПЖ, особенно у пациентов, которым планируется проведение повторной биопсии после ранее отрицательных результатов при первичной биопсии.

СБПЖ была первоначально введена Vorborgle и соавт. [54] и заключалась в заборе биоматериала минимум из 20 точек ПЖ. СБПЖ

проводится ТР или ТП доступами с сопоставимыми результатами [110]. В последнее время предпочтение отдается ТП доступу за счет более низкого числа осложнений и более контролируемого забора материала из любой зоны ПЖ, особенно это касается передней области. Хотя результаты СБПЖ варьируют в разных исследованиях, надо отметить, что большинство авторов сообщают о преимуществе такой биопсии относительно стандартных методик [244, 232]. Частота выявляемости РПЖ при повторных биопсиях с использованием СБПЖ составляет от 40 до 60% [272, 413].

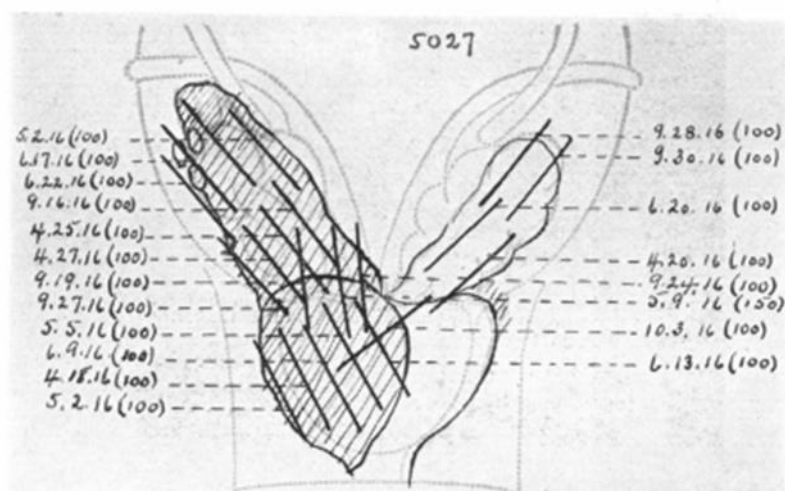
**Фьюжн биопсия.** МРТ-ТРУЗИ Фьюжн биопсия (ФБ) объединяет преимущества МРТ (определение локализации опухоли) и ультразвука (оценка в режиме реального времени, портативность и эргономика). ФБ зачастую используется при повторной биопсии ПЖ у пациентов с предшествующими отрицательными биопсиями, у которых при этом остаются подозрения на наличие РПЖ. Так же ФБ актуальна при наличие небольшого, видимого по МРТ очага в ПЖ большого объема. Кроме того, ФБ так же применяется при проведении тактики активного наблюдения, когда зачастую необходимо контролировать видимый очаг в ПЖ по средством точной прицельной биопсии [357].

Так же рядом исследователей было продемонстрировано, что технология ФБ улучшает визуализацию клинически значимого РПЖ. Следовательно, технология ФБ позволяет диагностировать РПЖ на ранней стадии и выявлять тех пациентов, которым необходимо применение активной тактики лечения РПЖ [20, 175, 51].

### **1.3. История брахитерапии.**

Впервые сообщения об использовании брахитерапии РПЖ датируется 1911 годом, когда французский врач Октав Пасто (Octave Pasteau) сообщил о терапевтическом воздействии на РПЖ при введении катетеров радия в уретру [135, 214].

Хью Хэмптон Янг экспериментировал с источниками радия для проведения брахитерапии РПЖ и рака мочевого пузыря вплоть до 1917 года [399]. Во время карьеры доктора Янга источники радия имплантировали с помощью специальных игл без какого-либо наведения, делая планирование дозы и размещение источников непредсказуемым как для стенки мочевого пузыря, так и для прямой кишки (рис. 2). В итоге, в отчетах с результатами проведения брахитерапии были отмечены значительные побочные эффекты и брахитерапия РПЖ не была рекомендована, так как считалось, что РПЖ является относительно радиорезистентным раком, и, что местный контроль не может быть достигнут без значительной токсичности со стороны смежных органов [401, 98].



*Рисунок 2. Схема расположения источников Радия при РПЖ с поражением семенных пузырьков.*

В 1950-х годах в Университете штата Айова проводились научные исследования, направленные на применение <sup>198</sup>Au в лечение РПЖ. Введение коллоидного раствора в ткань предстательной железы проводили через открытый и закрытый доступы [122]. В этих исследованиях 5-летняя выживаемость составила 48%, что было сопоставимо с другими методами, о которых сообщалось в то время [123]. Несмотря на обнадеживающие результаты, брахитерапия все еще не была принята по нескольким

причинам. Во-первых, в 1960-х годах начали публиковаться отчеты об опыте применения ДРТ, которая не требовала анестезии и была достаточно перспективной методикой. Кроме того,  $^{198}\text{Au}$  являлся относительно высокоэнергетическим изотопом, и, следовательно, при проведении брахитерапии требовались более серьезные меры радиационной безопасности [43].

Эпоха низкоэнергетической брахитерапии началась с 1970-х годов, когда Виллет Ф. Уитмор и его коллеги из онкологического центра Memorial Sloan Kettering начали использовать источники  $^{125}\text{I}$  для имплантации при брахитерапии РПЖ при открытом хирургическом вмешательстве, которое заключалось в двусторонней тазовой лимфаденэктомии [369]. Процедура брахитерапии считалась «хорошо переносимой» несмотря на то, что пациенты оставались в больнице до 9 дней после открытой операции. Однако, работа доктора Уитмора была сочтена новаторской из-за низкого уровня осложнений (19 из 26 пациентов сообщили об отсутствии осложнений). Тем не менее, это стало значительным шагом вперед по сравнению с более ранним опытом и возродило интерес к брахитерапии как возможному методу лечения РПЖ.

Трансректальный ультразвук (ТРУЗИ) для имплантации источников  $^{125}\text{I}$  был впервые успешно применен в 1980-х годах. Однако, применение в то время комбинации радиоактивного  $^{125}\text{I}$  и ДРТ привело к развитию тяжелых токсических реакций со стороны прямой кишки, что было связано с недостаточно отлаженной дозиметрией при планировании брахитерапии [144, 205].

В настоящее время, по мере совершенствования технологий визуализации и программ дозиметрического планирования,  $^{125}\text{I}$  и  $^{103}\text{Pd}$  стали наиболее часто используемыми изотопами для лечения РПЖ вплоть до конца 1980-х годов [52]. К концу 1990-х годов LDR-ВТ под контролем ТРУЗИ, стала стандартным методом доставки микроисточников в зону

опухолевого поражения [405, 227]. Сегодня многие организации здравоохранения в мире признают LDR-БТ как высокоэффективный метод лечения РПЖ [92, 8].

Брахитерапия высокой мощности дозы (HDR-БТ) была разработана в конце 1980-х годов. Потребность разработки данного метода радиотерапии возникла на этапе понимания, что LDR-БТ имеет определенные недостатки по дозному распределению после имплантации источников в предстательную железу. Анализ дозиметрических показателей на основе КТ показал, что охват дозы LDR-БТ на «постплане» часто был ниже, чем на этапе планирования брахитерапии. Использование HDR-БТ с радиоизотопом  $^{192}\text{Ir}$  с более высокой энергией должен был обеспечить доставку дозы на периферические отделы предстательной железы с более высокой степенью конформности, обеспечивая хорошее покрытие органа-мишени и минимизируя дозу для соседних органов и тканей [229, 234].

Первые отчеты о проведении HDR-БТ были опубликованы в работе Bertermann и Vrix (Нидерланды 1990г) [48]. Уже тогда были отмечены определенные преимущества HDR-БТ. Тогда же стала активно использоваться система автоматической подачи источника «afterloading», разработанная Walstam R. (1962), которая позволила значительно снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал [363].

В 1980-х и 1990-х годах HDR-БТ начали использовать в качестве «буста» в комбинации с ДРТ в Германии, Швеции, Японии, Великобритании и США [405, 229, 331, 204].

Исследования эффективности комбинации ДРТ и HDR-БТ в качестве «буста» были проведены раньше, чем HDR-БТ в монорежиме, поскольку предполагалось, что такая технология будет иметь преимущество перед LDR-БТ. Безопасность и эффективность СРТ с применением HDR-БТ были

впоследствии проиллюстрированы в нескольких больших исследованиях [107, 130, 126, 96, 158, 249, 166, 165, 228].

Комбинации HDR-БТ и ДРТ показало свою эффективность во многих исследованиях по всему миру. В 2000 году появились первые отчеты по применению HDR-БТ в монорежиме [397]. В 2017 году Yoshioka Y. и соавторы опубликовали многоцентровое ретроспективное исследование, посвященное HDR-БТ в монорежиме различными фракциями, куда вошли и первые пациенты, набор которых начался в 1995 году [396]. По результатам этого исследования сделано заключение, что HDR-БТ в монорежиме показал себя безопасным и эффективным методом лечения всех пациентов с РПЖ низкого, среднего и высокого риска.

В настоящее время HDR-БТ широко применяется для лечения РПЖ всех групп риска прогрессирования в развитых странах мира. У пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования HDR-БТ используется в монорежиме в виде одной или нескольких фракций. Так же HDR-БТ применяется в комбинации с ДРТ в качестве буста у пациентов групп промежуточного и высокого риска прогрессирования. Однако несмотря на то, что для HDR-БТ доступно много вариантов фракционирования, ни один вариант дозы для HDR-БТ не был стандартизирован в отличие от LDR-БТ.

#### **1.4 Радиобиология рака предстательной железы.**

**Радиобиологические принципы и внутрипростатический доминантный очаг.** Давно известно, что радиационная биология один из ключевых компонентов в лечении онкологических заболеваний при использовании различных методов радиотерапии. Радиационное воздействие на биологические объекты запускает последовательность таких процессов, как повреждение и восстановление, которые сильно различаются по своей продолжительности (от одной миллисекунды до



нескольких месяцев и лет) [100, 322, 159, 124]. Благодаря фундаментальным радиобиологическим исследованиям выяснилось, что при облучении в культуре ткани степень лучевого повреждения и восстановления опухоли и нормальных тканей равнозначны. Ситуация резко меняется при облучении клеток опухоли в организме больного. Первичное повреждение остается равнозначным, но не равнозначно восстановлению. Здоровые ткани за счет стойких нейрогуморальных связей с организмом-носителем восстанавливают радиологические повреждения быстрее и полнее, чем опухоль в силу присущей ей автономии. Используя эти различия и управляя ими, можно добиться тотального разрушения опухоли, сохранив нормальные ткани [2]. Представление концептуальной основы для радиотерапии, выявление механизмов и процессов, лежащих в основе реакции опухоли и нормальных тканей на облучение, может помочь объяснить наблюдаемые явления в процессе проведения радиотерапии [55].

Еще с прошлого века считалось, что большинство, если не все виды рака, иерархически организованы и содержат тонкую субпопуляцию раковых стволовых клеток в опухоли [294, 267], которые обладают способностью к самообновлению и являются гетерогенными раковыми клетками, которые составляют основу самой опухоли [84, 302]. Помимо этого, в последнее время при диагностике РПЖ все чаще стали уделять внимание определению так называемого «внутрипростатического доминантного очага» [120, 334, 362, 283]. Внутрипростатический доминантный очаг (ВДО) определяется как самый большой опухолевый узел, который обладает наиболее агрессивными биологическими признаками и, следовательно, определяет общий клинический прогноз развития и течения РПЖ [169]. В 2005 году консенсус Международного общества урологических патологий (ISUP) рекомендовал использовать ВДО для классификации опухолей и блоков тканей при исследовании образцов РПЖ [113].

На этапе определения значимости воздействия на ВДО, был проведен анализ нескольких групп пациентов в разных исследованиях, у которых отмечен локальный рецидив после ДРТ. При анализе случаев рецидива выявлено, что в 90% случаев рецидив возникал в области ранее определяемого ВДО [42, 36, 290].

«Гипотеза стволовых клеток» постулирует, что радиочувствительность ткани основана на числе и внутренней радиочувствительности тканевых специфических стволовых клеток, составляющих основу ВДО. Всякий раз, когда эти клетки делятся (в нормальном состоянии), они продуцируют новую стволовую клетку («самообновление») и другую клетку, которая может либо иметь ограниченную пролиферативную способность («транзитную клетку»), либо непосредственно подвергаться дифференциации [181, 239].

В целом, успех или неудача стандартной радиотерапии определяется 4-мя радиобиологическими принципами: восстановление повреждений ДНК, перераспределение клеток в клеточном цикле, репопуляция и реоксигенация (правило 4-х «R» – recovery, redistribution, repopulation, reoxygenation). В последнее время выделяют и пятую «R» – радиочувствительность (radiosensitivity), которая определяет различную степень устойчивости тканей к воздействию излучения [267, 374, 361, 181, 321, 230, 387, 293].

**Линейно-квадратичная модель и соотношение  $\alpha/\beta$ .** Основные успехи в применении радиотерапии в режиме различного фракционирования дозы достигнуты за период последних 3-х десятилетий и отчасти обусловлены прогрессом в радиобиологии. При оптимальном подборе таких параметров фракционирования, как разовая доза и количество фракций следует учитывать данные, относящиеся к особенностям влияния этих параметров облучения на опухоль и на здоровые ткани с различной радиочувствительностью.

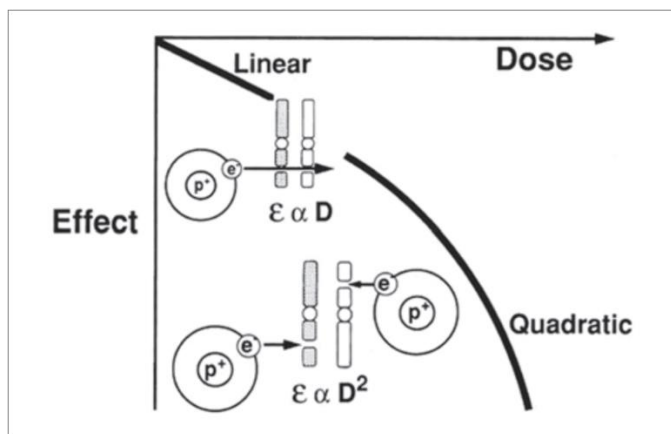
Расчет изоэффективных доз в радиотерапии злокачественных опухолей в течение целого ряда лет был основан на широко известных моделях математического отражения биологических процессов. Однако, ранее используемые для расчета изоэффективных доз в ЛТ эмпирическая формула Ellis и ее алгебраические модификации, такие как фактор время-доза-фракционирование (ВДФ), уравнение кумулятивного радиационного эффекта (КРЭ), разработанные применительно к универсальной соединительной ткани и не учитывающие особенности реакции различных тканей и опухоли на облучение, утратили свое клиническое значение [111, 197, 266].

Более широкие возможности в этом плане имеет линейно-квадратичная модель (ЛКМ), основанная на теории клеточной выживаемости и предложенная Chadwick и Leenhouts в 1981 г.

Так, в 1981 г. Chadwick и Leenhouts [72] в книге «The Molecular Theory of Radiation Biology» представили свою модель математического описания радиобиологических эффектов [32]. Они доказывали, что выживаемость клеток может быть описана с помощью линейно-квадратичного уравнения. Так, на основе единственного механизма клеточной гибели одного вида клеток в радиобиологии появилась ЛКМ. Разрабатывая модель, авторы исходили из того, что при облучении клеток летальными являются двойные разрывы ДНК, которые появляются либо в результате одновременного разрыва обеих спиралей ДНК одной ионизирующей частицей, либо в результате совпадения двух независимо образовавшихся одиночных разрывов комплементарных спиралей, оказавшихся напротив друг друга (рис. 3). Разрывы же одной нити являются сублетальными и имеют вероятность репарации.

Barendsen и Dale [46, 90], предложили свою модификацию ЛКМ, где введено понятие о экстраполяционной дозе ответа – Extrapolated Response Dose (ERD) – дозе, необходимой для достижения заданного биологического эффекта. В клинической практике это трактуется следующим образом: два

режима фракционирования эквивалентны, если им соответствует одинаковое значение ERD. В дальнейшем это математическое выражение переименовано Fowler в биологически эффективную дозу – biological effective dose (BED), широко распространенную в современной научной литературе [128, 279, 336, 237, 305, 265, 328, 267].



*Рисунок 3. Схема, отражающая механизмы разрывов ДНК одним квантом (линейный компонент, вероятность летального повреждения пропорционален дозе) и несколькими квантами (квадратичный компонент), приводящих к хромосомным aberrациям и гибели клеток.*

В последнее десятилетие на основе ЛКМ разработаны приемлемые для практического использования методы, один из которых предложен Н.Д.Тамес и J.Н.Нендри [342] и назван ими «Fractionation-dosage factor» или «Фактор-доза-фракционирование» (ФДФ).

Уравнение, определяющее фракцию клеток, выживших после облучения дозой  $d$ , выглядит следующим образом:

$$C(d) = \exp(-\alpha d - \beta d^2)$$

$\alpha$  - параметр модели, характеризующий начальный наклон кривой выживаемости и соответствует одномишенной и одноударной гибели клеток, параметр;

$\beta$  – отражает сублетальное повреждение клеток.

С целью определения относительной биологической активности или так называемой биологической эффективной дозы (БЭД) уравнение может быть изменено следующим образом [128, 181]:

$$\text{БЭД} = nD[1 + D/(\alpha/\beta)]$$

где БЭД – биологически эффективная доза,  $n$  – количество фракций,  $D$  – доза за фракцию.

Гибель опухолевых клеток пропорциональна БЭД и мало зависит от режима фракционирования, в то время как БЭД имеет прямую зависимость от режима фракционирования с учетом радиочувствительности тканей.

Простое представление, которое позволяет понять, каким образом ионизирующее излучение может привести к гибели клетки, заключается в том, что в ДНК существуют специфические участки, повреждение которых приведет к нарушению клеточного цикла и гибели. Эти участки представляют собой мишени действия ионизирующего излучения, и выживаемость облученных клеток определяется числом инактивированных мишеней (Теория мишени) [63, 181, 194]. В теории мишени существует две версии, которые часто используются в радиобиологии. Первая версия предполагает, что одного попадания в цель будет достаточно для эффекта гибели клетки. На рисунке 4 (а) представлена схема одноударного одномишенного принципа, который носит экспоненциальный характер (то есть прямая линия в полулогарифмическом графике выживаемости клеток в зависимости от дозы).

Учитывая тот факт, что при облучении происходит поражение большого количества различных клеток, вероятность того, что одна и та же клетка будет поражена дважды ( $p$ ) – крайне мала. Таким образом, для каждой клетки

$$p(\text{выживаемость}) = p(0 \text{ попаданий}) = \exp(-D/D_0)$$

где  $D_0$  представляет собой дозу, соответствующую в среднем одному попаданию в мишень. Параметр  $D/D_0$  представляет собой среднее количество попаданий в мишень (в данном случае в клетку).

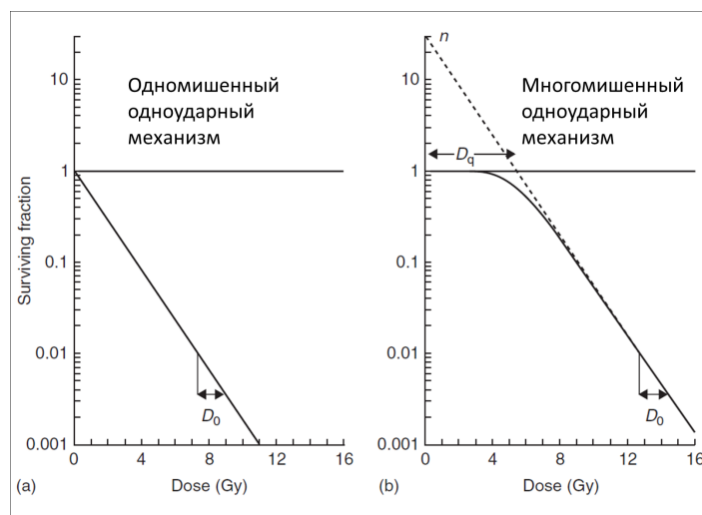


Рисунок 4. Типы кривых выживаемости при теории мишени. а – инактивация одной мишени. б – инактивация нескольких мишеней [181].

Вторая версия теории мишени характеризуется наличием «плеча» в кривой гибели клетки. Многомишенный одноударный механизм (рис 4.б) отражает ту версию, что всего одного попадания в каждую из мишеней клетки (которых может быть несколько) будет достаточно для ее гибели. Такая кривая характерна для большинства клеток млекопитающих [151, 292].

Гибель клеток, обусловленная одноклеточными разрывами ДНК, т.е. от сублетальных поражений, характеризуется функцией, которая линейно зависит от дозы излучения, начиная с дозы 18 Рад вплоть до высоких доз в 6 Мрад [72], а гибель клеток с возможностью летальных повреждений линейно нарастает с квадратом дозы. Эти процессы отражены в модели параметрами  $\alpha$  и  $\beta$ . Параметр  $\alpha$  отражает радиочувствительность клеток, это натуральный логарифм числа клеток, которые погибают на каждый Гр излучения из-за неспособности восстановиться после облучения. Параметр  $\beta$  отражает способность к восстановлению, это натуральный логарифм числа

пораженных клеток с нелетальными повреждениями [49]. Значения этих параметров определяются по кривым выживаемости стволовых клеток (рисунок 5).

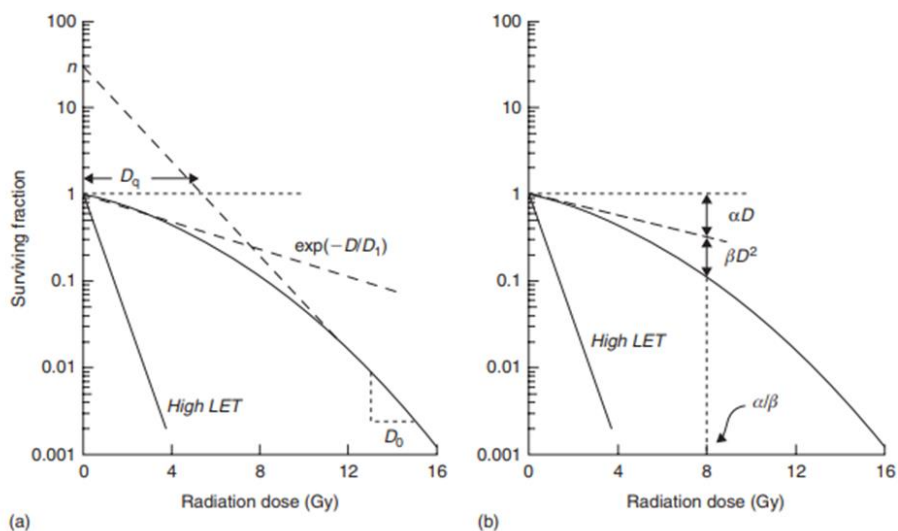


Рисунок 5. Кривые выживаемости, отличные от экспоненциальных, но характеризующиеся конечным исходным наклоном. а – двухкомпонентная, б – линейно-квадратичная модель.

Отношение  $\alpha/\beta$  (чувствительность к фракционированию, или способность к восстановлению) измеряется в Гр, характеризует радиочувствительность конкретного типа клеток и численно соответствует дозе, при которой погибает равное количество рано реагирующих и поздно реагирующих клеток, оно отражает кривизну графика выживаемости клеток, показанную на рис. 3 и 5 (b). Высокое значение  $\alpha/\beta$  представляет более линейный график и характерно для клеток с невысокой способностью к репарации (высокое  $\alpha$  и/или низкое  $\beta$ ). Низкое  $\alpha/\beta$  (низкое  $\alpha$  и/или высокое  $\beta$ ) отражает высокую способность к репарации. И это главное различие между клетками опухоли и поздне реагирующими тканями:  $\alpha/\beta$  имеет высокое значение в клетках опухолей (10 Гр для большинства опухолей) и низкое (менее 5 Гр) в поздне реагирующих нормальных тканях [32, 22].

В настоящее время в радиобиологии соотношение  $\alpha/\beta$  используется для оценки воздействия излучения на различные ткани, а также для сравнения

различных схем доз и фракционирования. Соотношение  $\alpha/\beta$  менее 10 Гр относится для тканей с ранним ответом (кожа, слизистые оболочки полости рта и большинство опухолей) и 3–5 Гр для тканей с поздним ответом (например, соединительной ткани, слизистой мочевого пузыря/прямой кишки и мышц). В 1999 г. Brenner и Hall [62] предположили, что РПЖ имеет низкое соотношение  $\alpha/\beta$ . По результатам их исследования, на основании анализа данных 367 больных, которым была проведена брахитерапия и ДРТ, соотношение  $\alpha/\beta$  составило 1,5 Гр с доверительным интервалом 95% от 0,8 до 2,2 Гр. Выводы о таком соотношении вытекают из анализа безрецидивной выживаемости у пациентов после ДРТ СОД 70 Гр при стандартном фракционировании (1,8–2,0 Гр за фракцию), и группы брахитерапии с использованием LDR-БТ. Fowler JF и соавт. (2001г) так же провели многоцентровое исследование, включающее уже 1020 пациентов в 17-ти исследованиях [127]. По результатам работы было показано, что  $\alpha/\beta$  для РПЖ составлял 1,5 Гр с более узким доверительным интервалом (1,25–1,75 Гр). Подобные значения подтверждены в работе Miralbell и соавт. (2012) где было проведено ретроспективное исследование 5969 пациентов с РПЖ из семи международных баз данных, получавших ДРТ [238]. Авторами сделан вывод о крайне низком соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ, кроме того, высказано предположение о влиянии андроген-депривационной терапии на  $\alpha/\beta$  клеток РПЖ в сторону его снижения.

Первоначальная гипотеза о низком соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ была получена на основании данных брахитерапии. Однако, в 2003г Wang J. и соавт. [366], и Kal H. и соавт. [184] приняли во внимание, что исследования, о которых сообщалось в последнее время, игнорировали значение репопуляции опухоли. Кроме того, было отмечено, что в исследованиях обнаружены чрезвычайно низкие значения альфа и нереалистично низкое количество клоногенных клеток опухоли. На основании анализа клинических данных и с



учетом эффекта репопуляции клоногенных клеток рака, авторы сделали заключение, что соотношение  $\alpha/\beta$  для РПЖ составляет 3,1Гр.

Подобная работа по определению радиочувствительности РПЖ была проведена King C и соавт. (2000г). Авторы так же усомнились, что при РПЖ может быть настолько низкое соотношение  $\alpha/\beta$ . Такое низкое соотношение означало бы низкое соотношение  $\alpha/\beta$  для клоногенных клеток опухоли [196]. Кроме того, учитывая, что РПЖ является солидной опухолью, она должна состоять из гетерогенной популяции клоногенных клеток с разным спектром радиочувствительности. Pedicini и соавт. (2013), опираясь на собственные методы оценки радиочувствительности (с учетом времени удвоения репопуляции клоногенных клеток и времени начала ускоренной репопуляции), подтвердили низкое значение  $\alpha/\beta$ , равное 2,96 Гр (95% ДИ 2,41–3,53 Гр) [269].

Надо отметить одну из последних работ, проведенных Boonstra P. и соавт. (2016г), которая была посвящена определению соотношения  $\alpha/\beta$  у пациентов РПЖ, которым в качестве основного лечения была проведена ДРТ или HDR-БТ в комбинации с ДРТ. Анализ полученных данных показал соотношение  $\alpha/\beta$  при РПЖ в 7,7 Гр (95% ДИ: от 4,1 до 12,5) [53]. В большом систематическом анализе, посвященном применению некоторых параметров ЛКМ в опухолях различных локализаций van Leeuwen C и соавт. (2018г) показали, что, несмотря на неоднородность исследований, представленных в литературе, можно выявить ряд закономерностей. Оценки  $\alpha/\beta$  для опухолей предстательной железы указывает на высокую чувствительность к радиотерапии и гипофракционированию с  $\alpha/\beta$  равным 3-4 Гр. [354].

Наконец, следует отметить, что все вышеприведенные расчеты согласуются с небольшим значением  $\alpha/\beta$ , что обеспечивает привлекательное обоснование для использования гипофракционной радиотерапии при РПЖ.

## 1.5 Гипофракционирование рака предстательной железы.

Основные успехи в применении радиотерапии в режиме различного фракционирования дозы достигнуты за период последних 3-х десятилетий и отчасти обусловлены прогрессом в радиобиологии [9]. Помимо оптимального подбора таких параметров фракционирования, как разовая доза и количество фракций, исследователи стали учитывать данные, относящиеся к особенностям влияния этих параметров облучения на опухоль и на здоровые ткани с различной радиочувствительностью.

С самого начала использования радиотерапии в клинической практике выяснилось, что биологический эффект поглощенной дозы ионизирующего излучения зависит от характера распределения дозы во времени. В течение ряда лет дифференциальный ответ опухолей и здоровых тканей на изменения параметров фракционного облучения в режиме доза-время представлял наиболее важный показатель улучшения терапевтического индекса [9, 181].

Как уже говорилось ранее, клетки РПЖ относятся к клеткам, имеющим поздний ответ на радиотерапию (позднюю репопуляцию и низкий потенциал репарации лучевых повреждений), что характерно для большинства нормальных тканей человека [181, 61]. Такие аномальные биологические характеристики РПЖ позволяют предполагать, что использование различных схем гипофракционирования дозы будет иметь более выгодный терапевтический эффект, особенно, если соотношение  $\alpha/\beta$  для РПЖ будет ниже, чем для слизистой прямой кишки и слизистой простатического отдела уретры [390, 372].

Применение гипофракционных режимов облучения РПЖ началось с 1999 г, когда впервые была выдвинута теория о низком соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ [106]. При этом, многими авторами отмечено, что при облучении опухолей с подобными радиобиологическими характеристиками наиболее выгодное соотношение между тумороцидным эффектом ЛТ и

повреждающим воздействием на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является именно брахитерапия [13, 108, 326, 382].

Одно из первых больших проспективных рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих гипо и гиперфракционирование, было опубликовано Lukka и соавт в 2005 году. В этом исследовании группу пациентов в режиме гипofракционирования СОД 52,5 Гр в 20 фракциях (доза на фракцию = 2,6 Гр) сравнивали с контрольной группой в режиме стандартного фракционирования СОД 66 Гр в 33 фракции. В исследование вошло более чем 900 мужчин с РПЖ низкого и промежуточного риска. Авторами отмечено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость была больше в группе гипofракции по сравнению с контрольной (60% против 53%,  $P < 0,05$ ). При медиане наблюдения в 5,7 года между двумя группами не наблюдалось различий в поздней токсичности. Однако острая токсичность наблюдалась больше в группе гиперфракционирования [222]. Подобные результаты преимущества гипofракционирования были продемонстрированы Yeoh и соавторами в 2006г и в 2011г в дозах 66 и 55 Гр. [390, 389]. Однако, надо сказать, что в этих исследованиях СОД была значительно меньше, чем принятые в настоящее время современными стандартами радиотерапии, где СОД при стандартном фракционировании должна составлять 78-80 Гр.

В настоящее время гипofракционированию РПЖ уделяется особое внимание. Начаты современные исследования, основанные на предположении о том, что соотношение  $\alpha/\beta$  для РПЖ составляет 1,5-3 Гр. Изначально все исследования о повышении дозы были направлены на определения оптимального режима фракционирования. В исследовании, проведенном Dearnaley и соавторами [95], проведенным в 2006г, было выявлено, что увеличение СОД с 64 до 74 Гр при стандартном фракционировании ведет к улучшению биохимического контроля с 59% до

71% при приемлемой острой и поздней токсичности. Преимущество увеличения дозы при лечении РПЖ было доказано в нескольких больших рандомизированных исследованиях [280, 270, 409]. Наиболее значимым было опубликовано Kurelian P. и соавторами в 2005г. Авторами были объединены результаты девяти медицинских учреждений (4839 пациентов). По результатам исследования показано, что когорта больных, получившая СОД более 72 Гр. имела достоверно лучшие показатели биохимического контроля, чем группа больных, получившая СОД менее 72 Гр. [207].

Переходя к современным исследованиям гипофракционирования при РПЖ, Arcangeli и соавторы (2017г) сравнили гипо и гиперфракционные режимы ДРТ у пациентов с РПЖ высокого риска. Целью данного исследования было сравнить токсичность и эффективность гипофракционированного режима облучения (62 Гр / 20 фракций / 5 недель, 4 фракции в неделю (РОД = 3,1 Гр)) с традиционной фракционной радиотерапией (80 Гр / 40 фракций / 8 недель (РОД = 2 Гр)). В исследование вошло 168 больных РПЖ, получивших ДРТ с 2003 по 2007гг. Авторы не получили разницы в поздней токсичности между группами. 10-летняя безрецидивная выживаемость была выше в группе гипофракционирования и составила 72% против 65% в контрольной группе ( $p=0,148$ ). Авторы пришли к выводу, что при эквивалентной поздней токсичности между двумя группами лечения гипофракционное лечение привело к лучшим показателям безрецидивной выживаемости. Пострандомизационный анализ показал, что гипофракционирование является значимым прогностическим фактором для ПСА-специфической и канцер-специфической выживаемости, если учитывать клинические и прогностические переменные [41, 40]. В последующем было проведено много исследований в оценке умеренного гипофракционирования РПЖ, подтверждающих преимущество последней не только со стороны онкологических результатов и приемлемой токсичности, он и с экономической точки зрения [4, 30, 33, 69]. Однако, надо отметить, что

во многих исследованиях отмечено сохранение, а зачастую и увеличение поздней генито-уринарной (ГУ) и гастро-интерстициальной (ГИ) токсичностей [379, 182, 343, 309]. Наиболее крупный на сегодняшний день мета-анализ представил Yin Z. и соавторы (2019г), куда вошло более 8100 пациентов с РПЖ. Исходя из результатов этого мета-анализа, доза облучения напрямую связана с результатами лечения и токсичностью. Пациенты, получавшие радиотерапию в режиме гипофракции, показали более низкую частоту биохимической прогрессии по сравнению с контрольной группой (OR = 0,80, 95% ДИ: 0,68–0,95, P = 0,009). Значительное увеличение поздних ГУ и ГИ токсических реакций отмечалось в группе, где БЭД превышала 180 Гр. [393].

В марте 2019г были опубликованы результаты заседания целевой группы Американского общества радиационной онкологии, где рассмотрено 8 ключевых вопросов по соответствующим показаниям и фракционированию дозы для радиотерапии с умеренным и ультрагипофракционным облучением, а также по техническим вопросам, касающимся ограничения доз на здоровые ткани, объема облучения, а также по использованию изображений при проведении радиотерапии с модуляцией интенсивности [242]. По результатам встречи был достигнут твердый консенсус в отношении того, чтобы предлагать умеренную гипофракцию группе пациентов, выбравшим радиотерапию, как основной метод лечения.

HDR-БТ исторически использовалась как форма гипофракционного облучения РПЖ. Одним из первых, кто начал работу, посвященную эскалации дозы у пациентов при ДРТ путем комбинации последней с HDR-БТ, является Peter J. Hoskin. В 1997г он с группой исследователей начали набор пациентов с РПЖ, которым в качестве «буста» проводилась HDR-БТ в виде 2 фракций РОД 8,5 Гр. [166]. Различия в общей выживаемости между группами лечения (HDR-БТ + ДРТ и ДРТ) не были статистически значимыми. Однако раково-специфическая выживаемость была достоверно

выше в группе сочетанной радиотерапии (СРТ). 5-, 7- и 10-летние ПСА-специфическая выживаемость составила 75%, 66% и 46% для СРТ по сравнению с 61%, 48% и 39% только для ДРТ ( $p = 0,04$ ) [165]. К подобным результатам преимущества СРТ пришли и еще несколько исследований того времени [257, 97, 180, 277, 356, 149, 203].

В последнее время стало больше появляться данных об эффективности HDR-БТ в монорежиме у пациентов РПЖ различных групп риска прогрессирования. Данные исследования берут начало с публикации Yoshioka Y и соавторов (2000 и 2006г), когда были опубликованы 3-х и 5-ти летние результаты ПСА-специфической выживаемости 111 больных РПЖ. Было показано, что 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость составила 100%, а 5-ти летняя – 70% [397, 394]. Надо отметить, что в этом исследовании большую часть пациентов составляли мужчины с РПЖ группы высокого риска. У 5% больных отмечена острая ГУ токсичность III степени, а у 21% отмечена острая ГУ токсичность II степени. Что касается поздней токсичности, один пациент имел GI токсичность III степени, а 11% - ГУ токсичность 2 степени. В 2010 году авторы обновили свои результаты [395]. Общий 5-летний показатель безрецидивной ПСА-специфической выживаемости составил 83%. Это было достигнуто с 5% острой и 3% поздней степенью токсичности 3 степени.

В последнее время существует достаточно много исследований, посвященных различным схемам гипофракционирования РПЖ, о которых будет рассказано в главе ниже.

HDR-БТ в современной клинической практике представляет собой установленный метод лечения почти для всех пациентов с неметастатическим РПЖ. Определение оптимальных схем фракционирования стало одной из основных задач радиационных онкологов. Большинство доказательств, представленных в последнее десятилетие в специализированной литературе о радиочувствительности к РПЖ,

подтверждают гипотезу о том, что опухоль предстательной железы имеет чрезвычайно низкое  $\alpha/\beta$  соотношение, таким образом, поощряя применение гиподифракционированных режимов радиотерапии. Существует все больше убедительных доказательств, подтверждающих безопасность и эффективность ультрагиподифракционных форм радиотерапии РПЖ.

## **1.6 Низкомощностная брахитерапия рака предстательной железы.**

Брахитерапия с низкой мощностью дозы (Low dose-rate (LDR)) является одной из самых распространенных видов внутритканевой радиотерапии с большой доказательной базой и входящей в большинство онкологических рекомендаций развитых стран мира (ABS, ASTRO, NCCN, EAU). LDR-БТ основана на имплантации радиоактивных микроисточников в предстательную железу, которые остаются там на всю жизнь пациента.

Использование LDR-БТ для лечения РПЖ обусловлено как практическими аспектами техники, так и биологическими особенностями клеток РПЖ. При достаточно сложном анатомическом расположении ПЖ точная имплантация радиоактивных источников может быть выполнена с достаточно высокой степенью надежности под контролем ТРУЗИ или КТ. С точки зрения радиобиологии, степень увеличения дозы, обеспечиваемая LDR-БТ, по сравнению с другими методами радиотерапии, может быть клинически более эффективной в достижении тумороцидного эффекта [196]. Большинство пациентов, получающих ДРТ в современное время, получают СОД в диапазоне 74–86,4 Гр, что улучшает показатели биохимического контроля опухоли по сравнению с дозами менее 70 Гр [47, 313, 358]. Тем не менее, дальнейшее повышение ОД посредством ДРТ ограничено повышенным риском токсичности со стороны критических органов малого таза [406]. В то время как физическая доза, обычно применяемая при LDR-БТ, примерно в 1,5–2 раза выше, чем при ДРТ, ее БЭД в 3 раза превышает БЭД при ДРТ [157, 173]. Увеличение и контроль БЭД, на сегодняшний день

является основным параметром, используемым для сравнения различных режимов доставки дозы, и является важным предиктором улучшения клинических результатов у пациентов, получающих радиотерапию по поводу РПЖ [76]. Хотя назначаемая доза для брахитерапии обычно предназначена для охвата всей ПЖ, доза, превышающая 150% от предписанной дозы, располагается в областях, расположенных в непосредственной близости (<5 мм) от имплантированных источников в ПЖ. Учитывая, что многие источники часто имплантируются в периферической зоне, данные «горячие точки» идеально распределяются в областях, где РПЖ встречается наиболее часто. Эта степень гетерогенности фокусных доз невозможна при ДРТ и, в свою очередь, может дополнительно увеличивать степень контроля над опухолью [404].

При проведении LDR-БТ наиболее часто используются микроисточники на основе радиоизотопа  $^{125}\text{I}$  и  $^{103}\text{Pd}$ . Гораздо реже применяется  $^{131}\text{Cs}$  [8]. Подробная характеристика изотопов для проведения LDR-БТ представлены в таблице № 1.

Таблица 1

Клинические дозы и физические характеристики радиоизотопов используемых для низкоэнергетической брахитерапии

Радионуклеид	Период полураспада, дни	Средняя энергия, кэВ	Диапазон назначаемых доз (монотерапия), Гр	Диапазон назначаемой дозы (в сочетании с ДРТ), Гр.
$^{125}\text{I}$	59,4	28,4	140-160	108-110
$^{103}\text{Pd}$	17,0	20,7	110-125	90-100
$^{131}\text{Cs}$	9,7	30,4	115	80-85



$^{125}\text{I}$  имеет самый большой период полураспада из трех изотопов (59 дней) и поэтому он имеет тенденцию к более мягкому пику острой токсичности и более длительному периоду низкой токсичности (в течение 2–5 месяцев). Наоборот,  $^{131}\text{Cs}$  имеет самый короткий период полураспада (10 дней) и острые реакции после имплантации будут более выраженными [8].

Говоря об эффективности LDR-БТ, по данным одного из ведущих медицинских учреждений РФ - ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, который одним из первых начал применения источников  $^{125}\text{I}$  в России в лечении РПЖ в 2017г опубликована статья о результатах 5-летней выживаемости больных РПЖ после LDR-БТ. В исследование вошло 1187 пациентов. Общая безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость составила 96% при медиане наблюдения 60 мес. При этом в группе благоприятного прогноза этот показатель составил 98,5%, в группе промежуточного прогноза – 90%. Надо отметить, что в исследование вошли и пациенты группы высокого риска, ПСА-специфическая выживаемость которых составила 98,1% [14]. Подобные результаты были получены и другими Российскими научными центрами [17, 18, 19, 24]. Петровский А.В. и соавт. (2017г) опубликовал результаты 5-летней выживаемости 86 пациентов с РПЖ группы промежуточного риска. Авторами так же отмечена высокая эффективность LDR-БТ. 5-летняя ПСА-специфическая выживаемость в группе составила 90,5%, при этом отмечено, что спектр ГУ и ГИ токсических реакций был низким. Через 12 мес. значение IPSS в диапазоне 0-7 баллов (т.е. незначительные нарушения мочеиспускания) отмечено у 94% наблюдаемых [28]. Нельзя не отметить и опыт В.П. Горелова и С.И. Горелова («Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России»), которые в 2017г опубликовали статью о результатах лечения более 1500 пациентов с РПЖ методом LDR-БТ под КТ-наведением. При медиане наблюдения 51 мес. ПСА специфическая

выживаемость в группах низкого, промежуточного и высокого рисков составила 91,6%, 85,3%, 74,2% соответственно [6].

При анализе зарубежной литературы, можно отметить ряд современных исследований, посвященных эффективности LDR-БТ. Routman D. и соавторами (2019г) проведен анализ 974 больных РПЖ группы низкого и промежуточного риска [299]. При медиане наблюдения 72 месяца, биохимический рецидив возник у 45 пациентов. Биохимический контроль был достигнут в 96% и 88% через 5 и 10 лет наблюдения. При этом 10-летний биохимический контроль был достоверно выше в группе низкого риска (92%) по сравнению с промежуточным риском (76%). При многопараметрическом анализе выявлено, что значимыми предикторами биохимической прогрессии явились отсутствие андроген-депривационной терапии и индекс Глисона 7 (4+3). Местный рецидив в исследуемой группе зафиксирован в 2,1% случаев.

Другое исследование, опубликованное в 2018г Lamb D. и соавторами посвящено 10-летним результатам LDR-БТ у 951 пациента с РПЖ. Медиана наблюдения составила 8 лет (2,0-16 лет). 10-летний биохимический контроль составил 95% для низкого и 82% для промежуточного риска [210]. Авторами отмечено, что токсические реакции были незначительными. Острая задержка мочи отмечена у 2,6% больных, стриктура уретры так же у 2,6%.

Более обобщенная информация представлена в таблице 2, где отображены наиболее значимые на сегодняшний день результаты LDR-БТ РПЖ.

Исходя из указанных мировых данных о долгосрочной эффективности LDR-БТ можно сказать, что все авторы указывают на хорошие результаты биохимического контроля у больных РПЖ всех групп риска. Согласно большому обзору, опубликованному в 2012г. исследовательской группой по результатам лечения РПЖ под руководством Grimm P., включившая в себя в общей сложности 52087 больных РПЖ, 10-летние показатели ПСА-

специфической выживаемости для пациентов с РПЖ группы низкого риска, получивших LDR-БТ в качестве основного вида лечения, составили более 86% [146]. Частота отдаленных метастазов, специфической смертности от РПЖ и общей выживаемости составила <10%, <5% и > 85%, соответственно, через 10 лет после лечения. ГУ токсичность 3–4 степени встречалась у менее 4% больных. По оценкам того же обзора 10-летняя ПСА-специфическая выживаемость для больных РПЖ промежуточного риска составила более 65%, при этом большинство работ, входящих в этот отчет, сообщало, что этот показатель составляет в среднем 90%.

Таблица 2

Результаты проведения LDR-БТ РПЖ в режиме монотерапии

Автор	Год публ.	n пац.	Срок набл-я (лет)	Вид ист.	D90 (Гр)	ПСА-сп.в.		
						н/р	с/р	в/р
Fellin G. [119]	2016	2185	7	<sup>125</sup> I	146	92%	78%	73%
	2016	52	7	<sup>103</sup> Pd	134	89,1%		
Kindts I. [195]	2017	192	5	<sup>125</sup> I	145	96,1%		
Balbontín F. [44]	2017	193	5	<sup>125</sup> I	145	90,2%		
Каприн А. [14]	2017	1187	5	<sup>125</sup> I	145	98,5%	90%	98,1%
Горелов В. [6]	2017	1589	5	<sup>125</sup> I	145	91,6%	85,3%	74,2%
Laing R. [209]	2018	469	9	<sup>125</sup> I	145			88%
Lazarev S. [211]	2018	757	17	<sup>125</sup> I	145	86%	80%	65%
Stone N. [329]	2018	597	10	<sup>125</sup> I	145	95%	90%	87%
Prada P. [285]	2018	270	17	<sup>125</sup> I	145	94%	76%	
Tetreault-Laflamme A. [340]	2018	2339	7,5	<sup>125</sup> I	145	92%		
Lamb D. [210]	2018	951	10	<sup>125</sup> I	145			
Zimmermann J [417]	2018	1064	5	<sup>125</sup> I		95,9%	94,1%	86,7%
Routman D [299]	2019	974	10	<sup>125</sup> I	145	92%	76%	
Leite E [217]	2019	406	10	<sup>125</sup> I	145	82%		

н/р – низкий риск; с/р – средний риск; в/р – высокий риск.

Одним из существенных недостатков LDR-БТ является то, что запланированная доза подводится к ПЖ в течение длительного времени (обычно несколько недель после имплантации). За этот период существует возможность миграции микроисточников  $^{125}\text{I}$ , что может привести к значительным изменениям дозиметрического плана, созданного на этапе планирования перед введением радиоактивных элементов в ПЖ. Смещение микроисточников связано в первую очередь с отеком предстательной железы в ранние сроки после имплантации [102, 79, 104], а так же с возможностью источников сдвигаться при неправильном их расположении (например, в парапростатическую клетчатку) [339]. В связи с этим, обязательным элементом в проведении контроля качества имплантируемых источников является КТ малого таза с последующим повторным дозиметрическим планированием [8, 92]. В случае выявления миграции микроисточников и изменение дозного распределения, которое может существенно повлиять на результат лечения (при  $D_{90} < 140\text{Гр}$ ), проводится дополнительная имплантация или реимплантация микроисточников с учетом уже установленных семян.

Stock и Stone [327] в своем ретроспективном исследовании были первыми, кто сообщил, что у пациентов, у которых доза, приходящаяся на 90% объема железы ( $D_{90}$ ) была меньше 140 Гр, имели более низкий уровень биохимического контроля, чем у пациентов, у которых  $D_{90}$  была более 140 Гр (68 % против 92% соответственно). Potters и соавторы [282] так же отметили, что доза  $D_{90} \geq 90\%$  от предписанной дозы может использоваться в качестве фактора для прогнозирования ПСА-специфической выживаемости у пациентов, получающих LDR-БТ.

Алгоритмы планирования реимплантации были разработаны и опробованы в фантомах, но их рутинное использование на практике пока широко не используется [65, 192].

Помимо смещения источников, связанных с изменением объема ПЖ (за счет отека) или с особенностями и ошибками имплантации, встречаются работы, описывающие миграцию источников в другие органы. Наиболее вероятной причиной такой миграции являются анатомические особенности венозного сплетения ПЖ. Имплантация источников в область парапростатического сплетения может привести к миграции источников по сосудистому руслу в другие органы [339]. Maletzki P и соавторы (2018г) описывают случаи поздних миграций семян в легкие, печень и клетчатку малого таза [226]. Отмечено, что такая миграция не приводит к существенному изменению заданной дозы в ПЖ, тем более, если такая миграция отмечается через длительный период после имплантации.

Miyazawa K. и соавторы [240] сообщили о случаях миграции микроисточников в легкие, таз, сердце, средостение, почку, паховый канал, печень и крестец между 1 и 12 месяцами после имплантации. Из 121 пациента у 31 (25%) зафиксирована миграция источника в 1-й год наблюдения. При этом авторами не отмечено значимого снижения дозы (D90), а так же осложнений, связанных с миграцией источников. К такому же выводу в 2011г пришел и Sugawara A. с соавторами [333]. В их исследовании миграция источников в 1-й месяц после имплантации отмечена у 24,7% пациентов. Из 19236 имплантированных источников 91 мигрировал в различные органы, что составило 0,47% от общего числа. В целом, исследования показали, что миграция семян, в общей сложности не оказывает существенного влияния на изодозное распределение в ПЖ.

### **1.7. Высокомощностная брахитерапия рака предстательной железы в монорежиме.**

В современное время HDR-БТ в монорежиме широко используется в отдельных клиниках мира. Надо сказать, HDR-БТ имеет несколько потенциальных преимуществ по сравнению с LDR-БТ. Во первых, при HDR-БТ имеется возможность оптимизации дозы путем управления временем

экспозиции источника, что приводит к лучшим показателям распределения дозы в железе и снижению нагрузки на критические органы [225], во вторых, источник извлекается из предстательной железы, не провоцируя развитие послеоперационного отека и, в третьих, обеспечивается высокая степень радиационной защиты для персонала. Показания для пациентов и критерии отбора для HDR-БТ в качестве монорежима остаются предметом дискуссий, особенно для больных РПЖ групп среднего и высокого риска. Несколько исследований показали, что HDR-БТ в монорежиме должна использоваться только в группах с низким и промежуточным риском, тогда как для пациентов высокого риска и части больных промежуточного риска целесообразна комбинация HDR-БТ и ДРТ [253, 80]. Однако эти отчеты носят рекомендательный характер и HDR-БТ достаточно часто применяется и у пациентов группы высокого риска. Это связано со способностью HDR-БТ эффективно захватывать в планируемый объем облучения зоны, где опухоль выходит за пределы органа (парапростатическая клетчатка и семенные пузырьки) [31, 396],

Оптимальные дозы и фракционирование для HDR-БТ в монорежиме остаются неясными. Как видно из таблицы 3, фракционирование дозы представлено в достаточно широком диапазоне. На этапе развития HDR-БТ в монорежиме, в связи с рисками лучевых осложнений со стороны критических органов, старались избегать крупнофракционных схем лечения и зачастую использовали несколько небольших фракций с различными интервалами между ними [398,12]. В дальнейшем стали применять более крупные фракции и к 2015-2016гг стали появляться публикации, иллюстрирующие долгосрочные наблюдения за этими пациентами. Hauswald Н и соавторы (2016г) опубликовал данные о 10-ти летнем наблюдении за 448 пациентами низкого и промежуточного риска, которые в период с 1996 по 2009гг получили лечение в объеме HDR-БТ в монорежиме СОД 43,5 Гр в 6 фракциях (РОД 7,25 Гр). 6-и 10-летняя выживаемость без прогрессирования

по данным ПСА составила 98,6% и 97,8%. Локальный контроль, выживаемость без метастазирования и специфическая выживаемость составили 99,7%, 98,9% и 99,1% соответственно [155]. Shyamal Patel и соавт использовали аналогичные режимы фракционирования у 190 пациентов группы промежуточного риска. При 5- и 8- летнем наблюдении биохимический контроль был достигнут у 97 и 90% больных. Поздняя ГУ токсичность составила 36,3% 1 степени, 18,9% 2 степени и 3,7% 3 степени. Поздняя GI токсичность составила 6,3% 1 степени, 1,1% 2 степени. Сохранение эректильной функции отмечено у 65% больных [268].

Yamazaki H и соавторы (2018г) сравнили 3 графика фракционирования HDR-БТ. 1 группа – 45,5 Гр за 7 фракций (РОД = 6,5 Гр.), 2 группа 49 Гр за 7 фракций (РОД = 7 Гр), 3-я группа 54 Гр за 9 Фракций (РОД = 6) [384]. При оценке эффективности лечения у пациентов высокого риска, 5-летняя выживаемость составила 86,8%, 94,1% и 88,5% соответственно ( $p = 0,2023$ ). В группе среднего риска 90,4%, 100% и 97,4% ( $p = 0,0818$ ). В группе низкого риска для 2 и 3 режимов 100% и 100% соответственно.

В последующем стало понятно, что сокращение фракций и увеличение дозы за фракцию не только создают более удобные условия для лечения пациента и работы персонала, но и имеют преимущество относительно радиобиологических и экономических аспектов гипофракционирования. На основе линейно-квадратичной модели с  $\alpha/\beta$  равным 1,5 Гр, фракционирование дозы 11,5 Гр  $\times$  3, 13,5 Гр  $\times$  2 или 19 Гр  $\times$  1 дают биологически эквивалентные дозы 260–280 Гр, и теоретически эквивалентны дозам 110 – 120 Гр при стандартном фракционировании ДРТ при 2 Гр за фракцию [234].

Одна из таких работ с более высокими фракциями принадлежит Strouthos и соавторам [332], которые проанализировали эффективность HDR-БТ у 450 пациентов РПЖ в режиме 11,5 Гр за фракцию  $\times$  3 фракции с интервалом в 21 день СОД 34,5 Гр. Среднее время наблюдения составило

56,3 месяца. Общая 60-месячная выживаемость, биохимический контроль и выживаемость без метастазирования составили 96,2%, 95,0% и 99,0% соответственно. Биохимический контроль в группе низкого, промежуточного и высокого риска составили 96%, 96% и 92% соответственно. Токсичность со стороны мочеполовой системы 2 и 3 степени составили 14,2% и 0,8% соответственно. Поздняя ГИ токсичность 2 степени составила 0,4%, при этом не было зарегистрировано ни одного случая ГИ токсичности 3-й и 4-й степени.

В таблице 3 представлены данные исследований, направленных на изучение эффективности HDR-БТ в монорежиме.

Таблица 3

Результаты проведения HDR-БТ РПЖ в режиме монотерапии

Автор	Год	N больных	Доза/фр	СОД	Набл (лет)	Безрец-я выживаемость		
						н/р	с/р	в/р
Yoshioka Y [398]	2016	190	6/9; 6/8;	54 48	7,6		93%	81%
Jawad M [174]	2016	319 79 96	9,5/4 12/2 13,5/2	45 24 27	5,5 3,5 3	98% 92% 100%	98% 92% 100%	
Patel S [268]	2017	190	7,25/6	43,5	6,2		90%	
Hoskin P [164]	2017	293	10,5/3 13/2 19/1	31,5 26 19	9 5 4		91% 93% 94%	
Strouthos I [332]	2017	450	11,5/3	34,5	5	96%	96%	92%
Prada P [286, 284]	2018	60 60	19/1 20,5/1	19 20,5	6 6	66% 82%		
Mendez G [235]	2018	87	19/1	19	2	91%		
Yamazaki H [386, 385]	2019	347	6/9 6,5/7 7/7	54 45,5 49	5	100% - 100%	97% 90% 100%	88,5% 86,8% 94,1%
Siddiqui Z [315]	2019	68	19/1	19	5	77%		
Новиков С.Н. [25]	2020	198	13/2 11,5/3	26 34,5	5	97,5%	86,8%	80,9%

н/р – низкий риск; с/р – средний риск; в/р – высокий риск.



Одна из интересных работ по сравнению режимов фракционирования HDR-БТ была представлена в 2017г. Hoskin P с соавторами [164] проанализировал результаты 3-х групп пациентов с различными схемами фракционирования дозы (1 фракция 19 Гр, 2 фракции по 13 Гр, 3 фракции по 10,5 Гр). В исследование всего вошло 293 пациента. Медиана наблюдения составила 49, 63 и 108 мес. соответственно. Через 4 года наблюдения безрецидивная биохимическая выживаемость в группах не различалась и составила 94%, 93% и 91% ( $p = 0,54$ ) соответственно. ГУ токсические реакции составляли 2% (для 19 Гр и 13x2 Гр) и 11% (для 12,3x3 Гр). GI 3 степени были крайне редким явлением.

HDR-БТ в монорежиме в виде одной фракции представляет собой интерес для врачей с точки зрения удобства его применения, экономичности и комфорта для пациента. Если учитывать, что  $\alpha/\beta$  для РПЖ является крайне низким (1,5-3 Гр) и опухоль имеет гомогенную природу строения, то есть без учета менее радиочувствительных стволовых клеток, которые могут иметь более высокие значения  $\alpha/\beta$ , применение HDR-БТ в виде одной фракции является обоснованным и может применяться в клинической практике. Однако, важной особенностью при расчете доз для HDR-БТ является тот факт, что ЛК модель имеет достаточно высокую прогностическую точность в диапазоне от 2 до 10 Гр. [60, 344]. Экспериментальные данные на животных показали, что ЛК модель является менее точной системой оценки прогнозирования ответа клетки на облучение, но все еще приемлемой при расчете ОД 15–18 Гр. на фракцию. Одна из первых работ, посвященная применению одной фракции при РПЖ принадлежит Prada P и соавторам, которые в 2012 году опубликовали предварительные результаты по оценке 40 пациентов с РПЖ низкого риска, получивших в качестве основного лечения HDR-БТ в виде 1 фракции 19 Гр. с максимальным наблюдением в 2 года. Авторами отмечена крайне низкая токсичность лечения и 100% биохимический контроль в группе [288]. Однако отдаленные результаты уже

в группе, составлявшей 60 пациентов, опубликованные в 2016 году (через 4 года), показали, что уровень биохимического контроля составил 66% [284]. Низкий уровень токсичности, наблюдаемый после одной фракции 19 Гр, предполагает, что дальнейшее повышение дозы может быть безопасным. В 2018 году Prada P и соавторы опубликовали результаты уже другой группы пациентов в монорежиме с 1 фракцией в 20,5 Гр. Авторами отмечено, что при схожей низкой токсичности, при медиане наблюдения в 6 лет биохимический контроль был лучше, чем в группе с 19 Гр, и составил 82% [286].

Подобное исследование с применением одной фракции в 19 Гр, опубликованное в 2018 году Mendez G и соавторами так же говорит о неудовлетворительной эффективности однофракционных схем лечения. При наблюдении в 2 года у 9% из 87 больных отмечен локальный рецидив опухоли, причем при повторной биопсии степень дифференцировки опухоли была более агрессивной [245, 235].

Таким образом, HDR-БТ в монорежиме, в виде нескольких крупных фракций, является хорошо переносимым и эффективным лечением РПЖ низкого и промежуточного риска. Некоторые авторы также сообщают эффективность таких режимов и при РПЖ высокого риска, но к настоящему времени оптимальная доза и фракционирование остаются неопределенными. Достаточно много исследований в последнее время уделяется использованию HDR-БТ в виде 1 фракции. Такой вариант показывает себя хорошо переносимым с низкими показателями токсичности, однако частота локальных рецидивов при таких режимах остается высокой. К настоящему времени представляют интерес современные работы, посвященные ондофракционной HDR-БТ в монорежиме с определением внутрипростатического доминантного очага [346], но долгосрочные результаты таких работ еще не опубликованы.

## **1.8 Комбинация дистанционной радиотерапии и брахитерапии в лечении рака предстательной железы.**

Брахитерапия в монорежиме является наиболее обоснованной стратегией лечения РПЖ у больных группы низко риска прогрессирования. Вопрос о применении дополнительного облучения зоны регионарных лимфоузлов в группе промежуточного и высокого риска до настоящего времени остается дискуссионным и определяется риском поражения регионарных л/у. Тем не менее, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, существуют рекомендации о проведении сочетанной радиотерапии (БТ+ДРТ) для пациентов группы высокого риска [253, 80].

В руководствах по брахитерапии Американского общества клинической онкологии (ASCO) / Онкологическая помощь (CCO) 2017 года говорится, что добавление БТ (как LDR-БТ, так и HDR-БТ) в качестве буста к ДРТ показана пациентам среднего и высокого риска, выбирающим радиотерапию как основной вид лечения своего заболевания [80]. Такая рекомендация основана на результатах трех рандомизированных контролируемых исследований, демонстрирующих улучшение выживаемости у пациентов, получавших брахитерапию в сочетании с ДРТ, по сравнению с пациентами, получавшими только ДРТ. В каждом из этих клинических исследований использовались разные варианты брахитерапии, подтверждающие преимущество СРТ по сравнению с ДРТ [307, 93, 165].

Одним из самых крупных последних исследований, сравнивающих СРТ и 3D конформную дистанционную радиотерапию (3D-КДРТ), является работа Kent A и соавторов (2019г) [191], которые в период с 1998 по 2004г провели лечение 654 больных РПЖ промежуточного и высокого риска. Авторами отмечено, что 5, 10 и 15-летняя ПСА-специфическая выживаемость была выше в группе СРТ и составила 96%, 93% и 87% по сравнению с 95%, 88% и 79% при 3D-КДРТ ( $p<0,037$ ).

Подобное исследование, опубликованное Wedde T и соавторами (2019г), включающее 621 пациента группы высокого риска. 352 пациента получили лечение в объеме СРТ в виде HDR-БТ (2 фракции по 10 Гр) с последующей ДРТ СОД 50 Гр. Другой группе проведена 3D-КДРТ до СОД 70 Гр. Рассчитанная эквивалентная доза (EQD<sub>2</sub>) для первой группы составила 102 Гр. При медиане наблюдения в 10 лет ПСА-специфическая выживаемость была достоверно выше в группе СРТ и составила 84% против 77% в группе 3D-КДРТ [367]. Авторами так же отмечено, что показатель Глисона и вариант лечения достоверно влияли на раково-специфическую выживаемость, тогда как с общая выживаемость коррелировала только с видом радиотерапии.

Spratt D с соавторами (2014г) сообщили о результатах лечения 870 РПЖ промежуточного риска, получавших только 3D-КДРТ до 86,4 Гр или СРТ (с применением LDR-БТ или HDR-БТ в качестве буста и ДРТ СОД 50,4 Гр.). При медиане наблюдения 5,3 года показатели ПСА-специфической выживаемости были значительно выше у пациентов с брахитерапией - 92% против 81% в группе 3D-КДРТ. Показатели поздней мочеполовой токсичности были одинаковыми в обеих группах, что позволяет сделать вывод, что улучшенные клинические результаты были получены без увеличения токсичности [320].

Kishan A с коллегами [200] сообщили о сравнительном анализе работ нескольких медицинских учреждений у больных РПЖ группы крайне высокого риска с индексом Глисона 9-10. Был проведен ретроспективный анализ 487 больны, получавших лечение в период с 2000 по 2013гг. Из них 230 больным проведена ДРТ, 87 – СРТ и 170 – радикальная простатэктомия (РП). 5 и 10-летняя выживаемость без метастазирования была значительно выше в группе СРТ (94,6% и 89,8%), чем в группе ДРТ (78,7% и 66,7%,  $p = 0,0005$ ) или РП (79,1% и 61,5%,  $p < 0,0001$ ). Показатели раково-специфической и общей выживаемости в группах не отличались.

В 2017 и 2018 г Kishan A [198, 199] обновили свои данные с группой пациентов, насчитывающая 1809 мужчин с РПЖ. 5-летние показатели смертности от РПЖ составили: РП - 12% (ДИ 95%, 8-17%); ДРТ - 13% (95% ДИ, 8-19%); и СРТ - 3% (95% ДИ, 1% -5%). Таким образом, авторы показали, что СРТ была связана со значительно более низкой смертностью от РПЖ, чем РП или ДРТ при аналогичных современных схемах андроген-депривационной терапии. К несколько противоположным выводам пришли Muralidhar V и соавторы (2019г), которые в своей работе, включавшей более 2200 пациентов с РПЖ с индексом Глисона 9-10, сравнивали СРТ с РП на фоне длительной андроген-депривационной терапии. Авторы не обнаружили разницы между группами в раковоспецифической и общей выживаемости при медиане наблюдения 6 лет [247].

К выводам относительно преимущества и эффективности СРТ пришли и многие другие исследования, посвященные увеличению локальной дозы в лечении РПЖ [7, 11, 10, 271, 277, 38, 384, 75, 388, 171] Однако, стоит указать и исследования иллюстрирующие применение LDR-БТ в качестве буста [74, 252]. Учитывая, что радиобиологические особенности брахитерапии низкой и высокой мощности имеют большие различия, эффективность и токсичность технологий СРТ с их применением может быть разной.

В клиническом исследовании ASCENDE-RT 398 пациентов с РПЖ среднего (31%) и высокого (69%) риска были рандомизированы по методу лечения - ДРТ в дозе 78 Гр в 39 фракциях или СРТ 46 Гр в сочетании с LDR-БТ (СОД 115 Гр) [243]. Применение LDR-БТ в качестве буста привело к уменьшению риска рецидива более чем на 50%. 9-ти летний биохимический контроль в группе СРТ и ДРТ составлял 83% и 62% соответственно.

Кроме того, в исследовании ASCENDE-RT сообщали о токсичности проведенного лечения. Ранняя ГУ токсичность  $\geq 2$  составила 16% против 33% в группах, получавших ДРТ и СРТ, соответственно. Разницы в ранней GI токсичности 3-4 степени в обеих группах не наблюдалось. Через 5 лет

кумулятивная частота ГУ токсичности 3-4 степени была выше в группе СРТ (18% против 5%  $P < 0,001$ ). 5-летняя кумулятивная частота поздних ГИ осложнений 3-4 степени была так же выше в группе СРТ (8% против 3%,  $P = 0,124$ ). Так же авторами отмечено увеличение частоты недержания мочи в группе СРТ (7% против 1%) и хронической задержки мочи, требующей катетеризации (12% против 3%). Тяжелая поздняя ГИ токсичность также наблюдалась только в группе СРТ: один пациент перенес субтотальную колэктомию по поводу ишемического колита, другой умер от осложнений, связанных с ректо-уретральной фистулой.

Суммируя данные по результатам комбинации БТ и ДРТ у пациентов с РПЖ, надо отметить, что к настоящему времени существует значительная разница в дозах и фракционировании брахитерапии. Но при этом, многими авторами в разных исследованиях подтверждена эффективность такой комбинации, достигая биохимического контроля в среднем в 95% у пациентов низкого риска, 91% для промежуточного и 82% для высокого риска прогрессирования [221]. Поздняя ректальная токсичность 3 степени встречается достаточно редко, а уровень поздней генито-уринарной токсичности 3 степени встречается несколько чаще и составляет  $< 5\%$ , хотя сообщалось о таких высоких показателях, как 14%. Наиболее распространенной поздней ГУ токсичностью 3 степени является стриктура, которая, по-видимому, зависит от техники и времени лечения [246, 359]

Таким образом, к настоящему времени существует достаточно много исследований, подтверждающих повышение эффективности СРТ с применением как LDR, так и HDR-БТ. Однако, в каждом исследовании использовались разные дозы и фракционирование как для брахитерапии, так и для ДРТ. Общая тенденция исследований в этом направлении говорит об увеличении биохимического контроля опухоли при применении СРТ, но при этом увеличивая и риск развития поздних осложнений 3 степени [319, 142, 73, 289, ].

## **1.9 Сальважная брахитерапия при рецидивах рака предстательной железы.**

Спасительное или сальважное (от англ. слова *Salvage* – спасение) локальное лечение рецидивных опухолей РПЖ после ранее проведенной радиотерапии исторически ассоциировалось с тяжелой токсичностью, как в случае применения спасительной радикальной простатэктомии (РПЭ) [143, 220, 68, 325], так и после других малоинвазивных вариантов лечения, таких как ДРТ, криотерапия, HIFU и брахитерапия [255].

Биохимический рецидив (БХР) после ДРТ определяется как повышение ПСА более 2 нг/мл от надира (определение Phoenix) [295]. БХР после различных видов радиотерапии возникает у 10–45% больных в зависимости от группы риска и метода лечения [172, 188]. Из тех пациентов, у которых уровень ПСА соответствует биохимической прогрессии, в 65% случаев при повторной биопсии выявляется локальный рецидив опухоли. Так, согласно исследованию, проведенному в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering (Нью-Йорк, США), анатомическое распределение рецидивов РПЖ после различных вариантов лечения было следующим: 41,6% случаев – локальным, в 9,7% лимфогенным, в 20,3% представлен метастазами в кости скелета и 28,5% полиорганным [418]. Развитие локальных рецидивов в свою очередь могут влиять на дальнейшее развитие рака и диссеминацию процесса. Поэтому своевременная диагностика и воздействие на локальный рецидив в виде того или иного вида лечения может кардинально изменить ход течения заболевания и привести к полной его регрессии.

Говоря об актуальности сальважной локальной терапии, надо отметить, что частота развития локальных рецидивов при проведении различных вариантов первичной терапии РПЖ остается достаточно высокой. По данным Fakhrejehani F и соавторов (2017г), биохимический рецидив после РПЭ составляет около 33% случаев, в то время как после современной 3D-конформной лучевой терапии (3D-КЛТ) процент локальных рецидивов

варьирует от 25 до 33% [116]. Grossfield G и соавторы (2002г) показали, что дополнительное лечение было необходимо у 23% пациентов, перенесших РПЭ, и у 34% пациентов, перенесших ДРТ [147]. Через 5 лет после развития биохимического рецидива, отдаленное метастазирование отмечается у 47% пациентов, клинически значимый локальный рецидив у 26%. Спасительная терапия является крайне важным инструментом контроля опухоли, учитывая тот факт, что через 5 лет после повышения уровня ПСА по крайней мере 75% пациентов будут иметь клинически значимый РПЖ [216].

Особую важность в определении тактики лечения пациентов с биохимическим рецидивом представляет собой современная диагностика, позволяющая выявить небольшие участки рецидивной опухоли. В том случае, если отдаленные метастазы не выявлены, пациент, получивший сальважную локальную терапию, может не достичь положительного эффекта от лечения, а наоборот, проиграть, подвергаясь при этом спектру токсических реакций, присущих каждому из методов спатительной терапии. Поэтому на этапе диагностики таким пациентам проводятся современные методы визуализации, основанные на сканирование всего тела и специфичные для РПЖ. К таким методам диагностики относятся мПМРТ, остеосцинтиграфия, ПЭТ-КТ и Холином и с  $^{68}\text{Ga-PSMA}$  [306, 139, 402, 34]. Последний из них (ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga-PSMA}$ ) является наиболее многообещающим методом в диагностике как локальных рецидивов, так и лимфогенного и костного метастазирования [152, 337, 276, 118].

Спасительная РПЭ связана с последующей безрецидивной выживаемостью в диапазоне от 30 до 80%, но со значительным риском недержания мочи, стриктур анастомоза и повреждения прямой кишки [85, 143, 220]. Другие варианты сальважной терапии включают локальное применение различных технологий, таких как высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), криотерапия и брахитерапия [168, 140, 150].



В настоящее время существует несколько исследований, касающиеся спасительной брахитерапии. Всех их характеризует небольшое количество групп, так как отбор таких пациентов на salvaжное лечение остается всегда сложной задачей для врача. Исследование RTOG 0526, основанное на наблюдении 92 больных, было посвящено salvaжной LDR-БТ в лечении локальных рецидивов после ранее проведенной ДРТ (2017г). Авторами отмечено, что эффективность применения LDR-БТ имеет такой же уровень эффективности, как и спасительная РПЭ. Степень ГУ и ГИ токсичности 3 степени отмечались в 30% и 20% случаев соответственно. Уровень поздней ГУ токсичности 3 степени в этом исследовании составил 14% [88]. Другое исследование, посвященное salvaжной LDR-БТ принадлежит Barbera F. и соавторам (Италия), которые в 2017г опубликовали отчет о лечении 19-ти больных с локальным рецидивом после ДРТ [45]. LDR-БТ проводилась в пониженной дозе (130 Гр) с использованием радиоизотопа  $^{125}\text{I}$ . При медиане наблюдения 24 мес, биохимический контроль был достигнут у 85% наблюдаемых. Авторами отмечено, что пик лучевой токсичности наблюдался через 6 мес после лечения. У 10% были отмечены ГУ токсические реакции 3 ст, с развитием макрогематурии, требующей переливания крови. У 1 пациента (5,3%) отмечены ГИ реакции 4 ст. - (ректоуретральный свищ, потребовавший временной двусторонней уретеростомии и колостомии).

Спасительная HDR-БТ также является вариантом лечения локальных рецидивов РПЖ с сопоставимыми результатами относительно LDR-БТ [201], и с возможными преимуществами за счет уникальной радиобиологии и конформности дозы, создаваемой при HDR-БТ. В исследовании II фазы Yamada и соавторы продемонстрировали 5-летнюю безрецидивную выживаемость в 68% у 42 мужчин, получавших HDR-БТ в режиме 6 фракций по 6 Гр СОД 36 Гр. [383]. Авторы отметили ГУ токсические реакции 3 ст у 4 пациентов (7%). У 3-х пациентов отмечено развитие стриктуры уретры и у 1 больного недержание мочи.

Несколько авторов так же сообщали о сальважной HDR-БТ локальных рецидивов с использованием различных схем фракционирования. Chen С. и соавторы сообщили о 51% безрецидивной выживаемости у 52 пациентов, получавших дозу 36 Гр в 6 фракциях при медиане наблюдения в 60 месяцев [77]. При этом поздние токсические ГУ реакции тяжелой степени составили только 2%. Подобные результаты были получены в еще нескольких исследованиях [178, 375].

Более подробная информация о эффективности сальважной брахитерапии представлена в таблице 4.

Эти закономерности также наблюдаются при анализе крупных национальных баз данных, таких как база данных по стратегическим урологическим исследованиям (CaPSURE) по РПЖ (США) [35].

Одно из преимуществ HDR-БТ — это способность проведения фокальной терапии на зону опухолевого поражения. Поскольку до 95% рецидивов в предстательной железе происходит в месте первичного доминантного очага [172, 290, 42], в ходе развития сальважного лечения и снижения токсичности терапии, в последнее время стали разрабатываться подходы к фокальной сальважной брахитерапии, основанные на современных методах визуализации. Chung Н. и соавторы (2017г) провели клиническое исследование фокальной HDR-БТ (27 Гр в 2 фракции) у 15 пациентов с локальным рецидивом после ДРТ. При медиане наблюдения 30 месяцев ПСА-специфическая выживаемость составила 71% [83]. Авторами отмечено, что токсичность лечения была минимальной. По данным повторной биопсии локальная деструкция опухолевого очага наблюдалась у 10 из 12 пациентов. Рецидив в других частях предстательной железы был выявлен у 25% наблюдаемых. Другое исследование, проведенное группой исследователей во главе с доктором Murgic J. в 2018г [248] представляет собой анализ так же 15-ти пациентов с локальным рецидивом РПЖ после ДРТ. Всем пациентам проведена фокальная HDR-БТ 27 ГР в 2 фракции. При

медиане наблюдения 36 мес, биохимический контроль достигнут у 61% больных. ГУ токсические реакции 3 степени отмечены у 1 больного (6%).

Таблица 4

Результаты сальважной брахитерапии после ранее перенесенной ДРТ.

Автор	Год	N пац-в	Набл (мес)	Лечение (Доза/Фр)	ПСА спец ВЫЖ-ТЬ	Токсичность $\geq 3$ ст.	
						ГУ	ГИ
Burri RJ [66]	2010	37	86	LDR (Pd 110 Гр, I – 135 Гр)	54%		
Moman MR [241]	2010	31	60	LDR (I 145 Гр)	20%	19%	6%
Yamada Y [383]	2014	42	60	HDR (36/6)	68%	7%	-
Henríquez I [156]	2014	56 (37-LDR)	48	HDR (39/3, 66/4, 30/50 и др.) LDR (I 145 Гр).	77%	HDR - 21%; LDR – 25%	HDR - 2%; LDR – 2,5%
Chen C [77]	2013	52	60	HDR (36/6)	51%	2%	-
Wojcieszek P [375]	2016	83	60	HDR (30/3)	86%	13%	-
Zamboglou C [403]	2016	2	6	HDR focus (18/1)	100%	-	-
Jiang P [178]	2017	22	60	HDR (30/3)	45%	13%	-
Vargas C [355]	2017	69	61	LDR (Pd 100 Гр).	79%	15%	-
Kollmeier M [201]	2017	61	48	HDR (32/4)	60%	9%	2%
Chung H [83]	2017	15	30	HDR focus (27/2)	71%	-	-
Murgic J [248]	2018	15	36	HDR focus (27/2)	61%	6%	-

Фр. – фракция; Пац-в – пациентов; ГУ – генито-уринарные; ГИ – гастроинтерстициальные.

В настоящее время существует несколько технологий фокальной терапии РПЖ. К ним относятся: фокальная криотерапия [94, 202, 218, 89], фокальная HIFU [186, 91], фокальная брахитерапия как с низкой мощностью

дозы [206, 275], так и с высокой мощностью дозы [224, 403, 248] и, в меньших сериях, стереотаксическая радиотерапия [176, 231]. Эффективность фокального лечения зависит от метода терапии, а также от варианта объема ткани, включенной в фокус обработки (ультрафокальная, гемиабляция или субтотальная). Фокальная криотерапия обычно применяется в виде гемиабляции и эффективность ее достигается путем фокусного снижения температуры до  $-40^{\circ}\text{C}$  в зоне интереса. Фокальная HIFU, имеющая в своей основе сфокусированный ультразвук, вызывающий деструкцию тканей за счет повышения температуры в заданной точке, так же используется в основном в виде гемиабляции. При брахитерапии возможно использование любого варианта покрытия зоны интереса, начиная от ультрафокального и заканчивая субтотальным вариантом терапии [150].

Пациенты с рецидивами РПЖ связаны с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Хотя андроген-депривационная терапия является подходящей при субклиническом метастазировании и зачастую применяется с целью системного контроля заболевания, она не приводит полному излечению и зачастую связана с повышенной смертностью пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Подавляющее большинство с рецидивами РПЖ продолжают лечиться посредством применения андроген-депривационной терапии независимо от стадии заболевания.

Тем не менее, последние достижения в области мпМРТ и ПЭТ-КТ позволили улучшить диагностику в определении клинически значимого рака при локальном рецидиве РПЖ. Фокальная терапия ПЖ с использованием современных методов визуализации представляет собой перспективное лечение локальных рецидивов РПЖ с высокой эффективностью и низким профилем токсичности. Однако отдаленные онкологические результаты такого подхода неизвестны.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

### 2.1 Характеристика пациентов, вошедших в исследование.

В основу исследования положен анализ результатов обследования и лечения 800 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу РПЖ в ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России в период с 01 сентября 2009 года по 01 сентября 2018 года.

В соответствии с поставленными задачами исследования выделено 4 основные группы пациентов.

- Группа I (n=292) – Брахитерапия с применением источников низкой мощности дозы ( $^{125}\text{I}$ ) в монорежиме.
- Группа II (n=158) – Брахитерапия с применением источников высокой мощности дозы ( $^{192}\text{Ir}$ ) в монорежиме.
- Группа III (n=74) – Сочетанная радиотерапия с использованием брахитерапии низкой мощности дозы (Брахитерапия  $^{125}\text{I}$  + ДРТ).
- Группа IV (n=276) – Сочетанная радиотерапия с использованием брахитерапии высокой мощности дозы (Брахитерапия  $^{192}\text{Ir}$  + ДРТ).

В ходе работы нами выделена дополнительная V группа больных, которым была проведена сальважная (спасительная) внутритканевая радиотерапия по поводу локального рецидива РПЖ после различных вариантов первичного лечения РПЖ. В эту группу вошло дополнительно 28 человек.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 6.

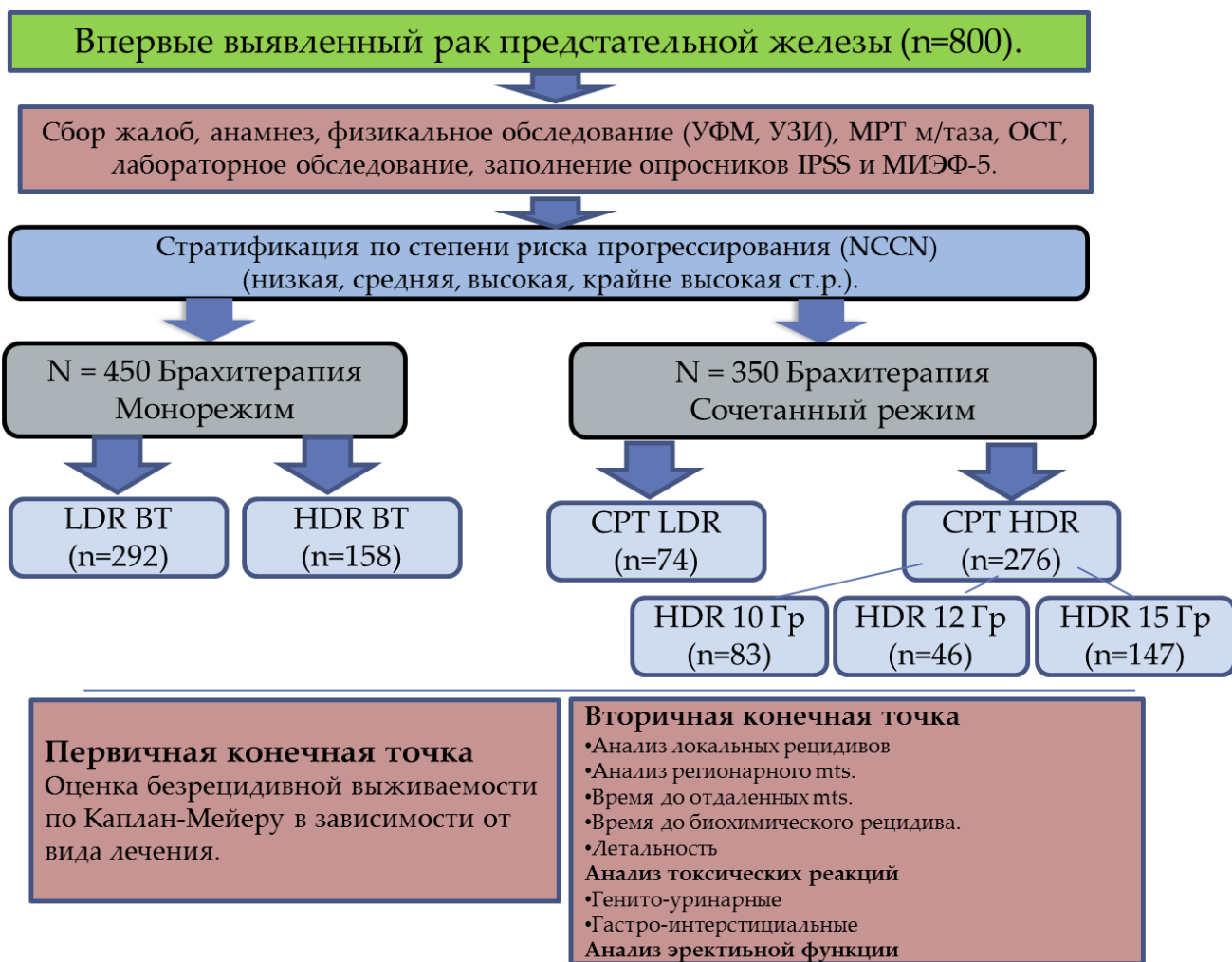


Рисунок 6. Общая схема исследования.

Критерием отбора больных для исследования явились: гистологически подтвержденный рак предстательной железы, ограниченный капсулой, либо вышедший за капсулу простаты, с метастазами и без в региональные лимфатические узлы, но без отдаленных метастазов и не распространяющийся на соседние органы. Качественная и количественная характеристика групп пациентов представлена в таблице № 5.

Таблица 5.

Качественная и количественная характеристика групп пациентов, вошедших в исследование.

Группа	Кол-во больных	Вид лечения	Средний возраст (лет)	Медиана набл. (мес)
Группа I	292	<sup>125</sup> I монорежим	65,7 ± 6,6	55
Группа II	158	<sup>192</sup> Ir монорежим	65,5 ± 7,8	36
Группа III	74	<sup>125</sup> I + ДРТ	64,6 ± 6,6	59
Группа IV	276	<sup>192</sup> Ir + ДРТ	65,8 ± 7,3	45
Группа V	28	<sup>192</sup> Ir монорежим/ фокальная терапия	67,1 ± 6,1	24

Все пациенты были разделены на группы риска согласно классификацией National Comprehensive Cancer Network – NCCN (2015) [253]. В зависимости от принадлежности больного к риску прогрессирования, проводилось лечение либо в монорежиме, либо в режиме комбинации брахитерапии и ДРТ (сочетанная радиотерапия). Пациенты низкого и промежуточного риска вошли в основном в группу монорежима. Пациенты с высоким и крайне-высоким риском прогрессирования вошли в группу сочетанной радиотерапии (СРТ). Более подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, изложена в таблице 6.

Клиническую стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией NCCN (2019) по TNM [253] на основании обследования.

Так же при проведении обследования, расчете доз для брахитерапии и динамическом наблюдении принимались во внимание рекомендации ABS (2012) и GEC/ESTRO (2012) [167].

Токсичность радиотерапии определялась в соответствии с общепринятыми критериями Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer – RTOG/EORTC (1995) [87].

Рецидив заболевания определялся как повышение ПСА более 2 нг/мл от надира (определение Phoenix) [295].

Таблица 6.

Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, по основным показателям.

Характеристика	Абс.	%
Количество больных (n)	800	100%
Возраст (лет)	66 ± 7,8	
Стадия		
T1a	4	0,5%
T1b	7	0,9%
T1c	103	12,9%
T2a	134	16,8%
T2b	162	20,3%
T2c	180	22,5%
T3a	82	10,3%
T3b	128	16,0%
N+	17	2,1%
Индекс Глисона (G)		
G1 - Gleason score 5-6	442	55,3%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	173	21,6%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	78	9,8%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	92	11,5%
G5 - Gleason score 9-10	15	1,9%
Максимальный уровень ПСА до лечения		
Менее 10 нг/мл.	384	48,0%
10-15 нг/мл.	168	21,0%
15-20 нг/мл.	73	9,1%
20-50 нг/мл.	133	16,6%
Более 50 нг/мл.	42	5,3%
Андроген-депривационная терапия		
Не было	65	8,1%
Антиандрогены	37	4,6%
Аналоги ЛГРГ	392	49,0%
МАБ	299	37,4%
Орхэктомия	7	0,9%
Группа риска NCCN		
Низкий риск	171	21,4 %
Промежуточный риск	303	37,9 %
Высокий риск	182	22,8%
Крайне высокий риск	144	18%

ПСА – простатспецифический антиген; NCCN - National Comprehensive Cancer Network.; ЛГРГ - лютеинизирующий гормон релизинг-гормон.; МАБ – максимальная андрогенная блокада.



## 2.2 Характеристика методов исследования

Диагностика РПЖ, прогрессирования заболевания, а также выявление токсических реакций и осложнений проведенного лечения осуществлялась посредством комплексного обследования пациентов, которое включало в себя: анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, урофлоуметрию, сцинтиграфию и/или рентгенографию костей скелета, магнитно-резонансную томографию, а так же при необходимости компьютерную томографию малого таза и/или ПЭТ/КТ всего тела с  $^{11}\text{C}$ -Холином или  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА. Кроме того, всем больным проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS. Нарушения эректильной функции определялись с помощью опросника МИЭФ-5.

При первичном обращении пациента в первую очередь учитывались жалобы больного. Собирался подробный анамнез заболевания. Особое внимание уделялось деталям, касающихся жалоб на мочеиспускание, длительность и выраженность синдрома нижних мочевых путей. Так же анамнез собирался относительно того, что послужило началом диагностики РПЖ, при каких обстоятельствах была выполнена биопсия предстательной железы, доступ проведения биопсии, результаты гистологического заключения, доля железы и процент от ткани биоптата занимаемого клетками рака. Кроме того, всем пациентам на первом визите выдавались опросники IPSS и МИЭФ-5 для субъективной оценки качества мочеиспускания и определения качества половой жизни и наличия степени эректильной дисфункции. С помощью дополнительного опросника QoL (quality of life – качество жизни (англ.)) определялось качество жизни пациента, связанного с мочеиспусканием. Обязательно задавался вопрос о заинтересованности больного в сохранении половой функции после окончания лечения. Так же в ходе первого визита пациента определялся факт наличия андроген-депривационной терапии, сроки проведения и используемый препарат.

Оценивались инструментальные методы исследования при их наличии, а именно ТРУЗИ, МРТ малого таза, остеосцинтиграфия, динамика ПСА за весь период наблюдения, урофлоуметрия и УЗИ мочевого пузыря, включающая в том числе УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи. На основании полученных данных на первом этапе проводили стратификацию больного к группе риска прогрессирования основного заболевания и соответственно от этого определялась дальнейшая тактика как обследования, так и лечения.

### **2.2.1 Обследования, используемые для стратификации пациента по группам риска биохимического рецидива.**

Определение группы риска рака предстательной железы проводилось путем комплексной диагностики, включающей ПРИ, определение уровня ПСА (и его максимальных значений), ТРУЗИ, МРТ малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфию, а так же гистологическое исследование с определением индекса Глисона.

#### *Пальцевое ректальное исследование.*

Для проведения пальцевого ректального исследования (ПРИ) врач надевает перчатку и с помощью специального смазывающего вещества вводит палец в задний проход. Задачей ПРИ является определение размеров, консистенции, симметрии, болезненности ПЖ, выраженности срединной бороздки, а также определение подвижности слизистой прямой кишки над предстательной железой. Основной задачей ПРИ является определение более плотного участка ПЖ, который может представлять из себя злокачественное образование.

#### *ПСА.*

При первичном обращении пациента в урологическую клинику ФГБУ РНЦРР Минздрава России назначался анализ крови на ПСА. Данный метод диагностики выполнялся при помощи тест системы для определения уровня

простат-специфического антигена в сыворотке крови 95/399 производителя CeramTec GmbH (Германия). В качестве верхней границы нормы мы определяли уровень ПСА в зависимости от возраста пациента, а так же от объема предстательной железы и наличия синдрома нижних мочевых путей. В случае если ПСА попадал в так называемую «серую зону» (4-10 нг/мл), для повышения точности интерпретации результатов исследования определяли соотношение свободного/связанного ПСА, плотность ПСА и скорость удвоения ПСА при наличии динамического наблюдения больного.

В случае если ПСА определялся менее 10 нг/мл, пациент относился к группе низкого риска прогрессирования (при других допустимых показателях, таких как стадия TNM и индекс Глисона). В случае определения ПСА в пределах 10-20 нг/мл и более 20 нг/мл пациент относился к группе промежуточного и высокого риска биохимического рецидива соответственно.

#### *Ультразвуковое исследование мочеполовой системы.*

Ультразвуковые исследования осуществлялись на различных УЗ-аппаратах типа НАWK 2102 (В-К Medical) и В-К Medical Flex Focus 400 (Дания). Всем пациентам на догоспитальном этапе проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы (ТРУЗИ). При этом обращалось внимание на наличие дополнительных образований в верхних и нижних мочевых путях. Так же проводилась оценка наличия дилатации верхних мочевых путей и наличие гиперэхогенных включений в чашечно-лоханочной системе почек (ЧЛС). Наличие конкрементов в верхних и средних группах чашечек ЧЛС почек, размерами от 5 мм., имеющие риск миграции по верхним мочевым путям в раннем периоде после брахитерапии, являлось относительным противопоказанием к проведению брахитерапии. Таким пациентам было рекомендовано на 1 этапе

удаление конкремента, после чего решался вопрос о выполнении брахитерапии. Такая тактика ведения пациентов с мочекаменной болезнью обусловлена тем, что в случае миграции конкремента из ЧЛС почек с развитием уретерогдронефроза в раннем периоде после брахитерапии может потребоваться последующие попытки деструкции конкремента через нижние мочевые пути (контактная уретеролитотрипсия), что в свою очередь может привести к значительным осложнениям как воспалительного, так и функционального характера зоны простатического отдела уретры и сфинктерного аппарата мочевого пузыря. У таких пациентов повышается риск развития гиперактивного мочевого пузыря, когда под действием радиотерапии (за счет имплантированных источников в предстательной железе) заболевание может перейти в хронические формы цистита со снижением объема мочевого пузыря, вплоть до формирования микроцистиса. По этому таким пациентам в нашем исследовании назначалась андроген-депривационная терапия аналогами ЛГРГ с последующим решением вопроса о тактике удаления конкремента. После удаления конкремента выполнялась повторное УЗИ мочевой системы, урофлоуметрия для определения остаточных конкрементов и функциональных показателей нижних мочевых путей.

При выполнении УЗИ мочевого пузыря оценивали контуры, толщину стенки мочевого пузыря, наличие новообразований и конкрементов. В обязательном порядке всем пациентам проводилась оценка объема остаточной мочи (ООМ). В случае наличия ООМ более 50 мл, а также при наличии обструктивного типа мочеиспускания, всем пациентам выполнялась ретроградная и микционная цистоуретрография. Такая тактика обследования позволяет выявить наличие стриктуры уретры, склероза шейки мочевого пузыря или клинически значимой аденомы предстательной железы (в том числе с наличием внутрипузырного роста аденомы предстательной железы, что является частой причиной выполнения ТУР предстательной железы).

Всем пациентам с установленным диагнозом РПЖ проводилось ТРУЗИ предстательной железы. Исследование выполняли датчиками с частотой 5.0 -12.0 МГц, позволяющим сканировать орган в продольной и поперечной плоскостях. Использование ТРУЗИ для выявления РПЖ имеет ограниченную диагностическую точность. Большинство видов РПЖ (60–80%) гипоехогенные при ТРУЗИ, тогда как 30–40% случаев РПЖ являются изоэхогенными, а приблизительно 1,5% гиперэхогенными [145, 273]. В нашем исследовании ТРУЗИ выполнялось с целью определения возможности проведения внутритканевой радиотерапии. Основной задачей ТРУЗИ являлось определение объема предстательной железы и выявление очаговых образований, которые сопоставлялись с другими полученными данными (результаты биопсии предстательной железы, мпМРТ малого таза, ПЭТ). Кроме того, с помощью ТРУЗИ осуществлялось динамическое наблюдение при проведении андроген-депривационной терапии, которая зачастую назначалась с целью снижения объема ПЖ. Характерная УЗ-картина РПЖ в периферической зоне представлена на рисунке 7.

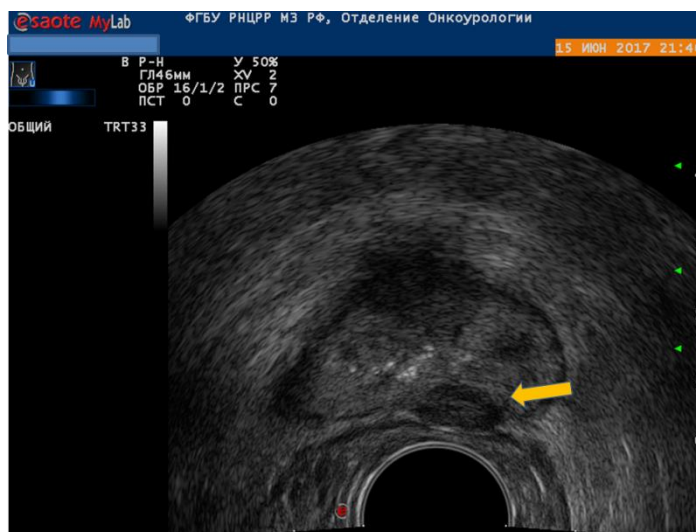


Рисунок 7. ТРУЗИ. Характерная картина гипоехогенного очага в периферической части левой доли при раке предстательной железы.

Особую ценность ТРУЗИ заключалась в определении конфигурации ТУР-дефекта после проведенной транс-уретральной резекции (ТУР) ПЖ (рисунок 8).

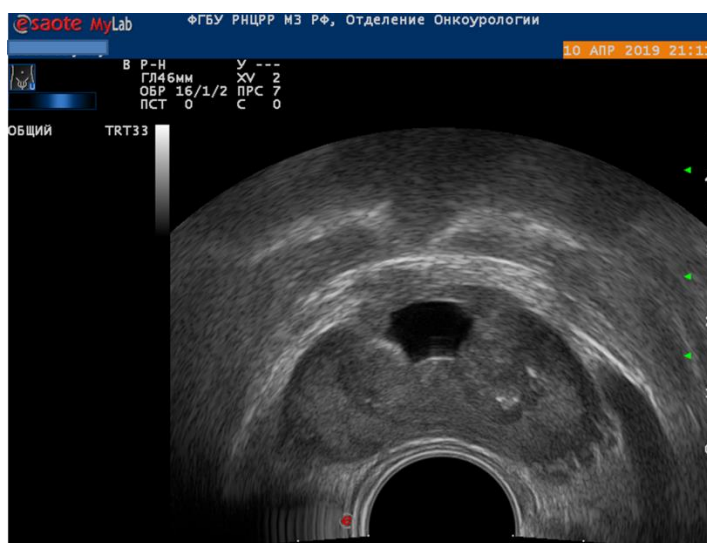


Рисунок 8. ТРУЗИ. ТУР-дефект предстательной железы.

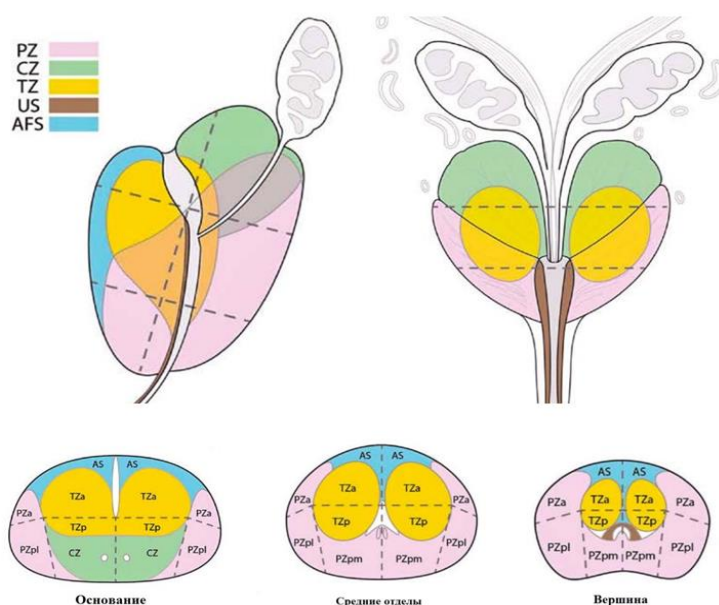
Такие ТУР-дефекты в обязательном порядке оценивались с помощью ТРУЗИ для определения возможности имплантации в ткань предстательной железы микроисточников. При обширных ТУР-дефектах ПЖ ТРУЗИ позволяло определить противопоказания к проведению брахитерапии.

#### *Магнитно-резонансная томография органов малого таза.*

Магнитно-резонансную томографию органов малого таза с в/в контрастированием проводили всем пациентам с подозрением на РПЖ с целью определения локализации и распространенности опухолевого процесса. В задачи мпМРТ малого таза входили: определение объема ПЖ, целостности капсулы ПЖ, распространенность опухолевого процесса, инвазию в окружающие структуры – парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки, прямую кишку. Также оценивалась интенсивность накопления парамагнетика, наличие патологической васкуляризации опухолевого процесса, оценка размеров и интенсивности накопления парамагнетика лимфатическими узлами. На основании полученных данных МРТ органов малого таза пациентам выставлялась первичная клиническая

стадия заболевания, отражающая распространенность опухолевого процесса (T – tumor, N – nodus). В основном мпМРТ проводилась пациентам с подозрением на РПЖ до проведения биопсии с целью снижения риска ошибочных интерпретаций снимков МРТ. Кроме того, данные МРТ перед биопсией позволяли выявить наиболее значимые участки наличия опухоли, что в свою очередь влияли на доступ проведения биопсии (трансректальный или трансперинеальный) и на конечный результат исследования. Если МРТ малого таза до биопсии не выполнялось и рекомендована на основании полученных данных гистологического заключения, в таком случае МРТ проводилось не ранее чем через 1-2 месяца после биопсии предстательной железы.

Для оценки полученных результатов мпМРТ нами была использована схема ПЖ с 16 сегментами (рис. 9.)



*Рисунок 9. Схема предстательной железы по сегментам для анализа данных мпМРТ. PZ – периферическая зона. CZ – центральная зона. TZ – транзитная зона. AS – передняя фибромускулярная строма (a – передние, p – задние, l – латеральные, m – медиальные отделы).*

При наличии противопоказаний к МРТ (металлоконструкции, кардиостимуляторы) выполнялась КТ органов таза. В отдельных случаях выполнялась ПЭТ-КТ.

### *Остеосцинтиграфия.*

После гистологической верификации РПЖ всем пациентам назначали остеосцинтиграфию для определения отдаленного метастазирования в кости скелета. Остеосцинтиграфию проводили на гамма-камере Nucline DHW с использованием моно и дифосфатов  $Tc^{99m}$  активностью 370–600 МБк в зависимости от массы тела. Данные фиксировали через 3 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата.

Очаговой патологии в костях скелета до начала лечения ни у одного пациента, включенного в исследование, не было.

### *Позитронно-эмиссионная томография.*

В нашем исследовании ПЭТ/КТ всего тела с  $^{11}C$ -холином и/или с  $^{68}Ga$ -ПСМА применялась для оценки отдаленного метастазирования у пациентов с высоким риском наличия метастазов в л/узлы и кости скелета. В основном это пациенты с высоким уровнем ПСА крови (более 100 нг/мл), индексом Глисона 9-10, или с выраженным местнораспространенным процессом (по данным МРТ), или с выявленными метастатически пораженными лимфоузлами малого таза. Кроме того, всем пациентам с подозрением на рецидив после брахитерапии, а также пациентам, которым планировалось проведение спасительной брахитерапии после радикальной простатэктомии или радиотерапевтических методов лечения, выполнялась ПЭТ-КТ.

## **2.2.2 Инструментальные методы исследования.**

### *Методика проведения биопсии предстательной железы.*

Трансректальная пункционная биопсия предстательной железы выполнялась под ТРУЗИ контролем из 12-14 точек по стандартной методике. Осложнения, возникшие после биопсии в нашей работе, не оценивались и не учитывались.



При проведении пункционной трансректальной биопсии ПЖ использовались УЗ-аппараты HAWK 2102 (В-К Medical) и В-К Medical Flex Focus 400 (Дания) с ректальными датчиками и рабочей частотой 7,4 МГц. Биопсийная игла имела стандартные характеристики: диаметр 18 G, позволяющая осуществлять забор ткани диаметром 1 – 2 мм и длиной 15 – 20 мм при глубине выстрела 22 мм. Для осуществления забора материала использовался пистолет биопсийный BARD MAGNUM.

Все манипуляции проводились в В-режиме. На первом этапе проводилось последовательное сканирование ПЖ в двух плоскостях: фронтальной и сагиттальной. В процессе исследования, в режиме серой шкалы оценивались: объем предстательной железы, капсула и контуры железы, форма железы и ее симметричность, наличие кальцинатов и гипоехогенных очагов, характерных для РПЖ. Так же оценивалась ЭХО-структура семенных пузырьков и шейки мочевого пузыря.

Затем, на сканирующую поверхность датчика наносили гель и датчик, оборудованный насадкой для трансректальной биопсии вводился на 6-7 см. в прямую кишку. Ориентиром оптимальной глубины введения датчика являлась визуализация основания железы, мочевого пузыря и семенных пузырьков. Далее проводился последовательный забор материала из обеих долей предстательной железы. Биоптаты ПЖ укладывались в контейнер для маркировки диопсийных образцов ткани (рис. 10).



*Рисунок 10. Контейнер для маркировки биопсийных образцов ткани.*

Биопсия предстательной железы была противопоказана при наличии следующих факторов: отсутствие анального канала, выраженные геморроидальные узлы и трещины заднего прохода, наличие тяжелых общих сопутствующих заболеваний, обострение инфекционных заболеваний, лихорадка, прием пациентом антиагрегантов и антикоагулянтов.

*Методика проведения трансперинеальной биопсии предстательной железы.*

Показаниями для биопсии предстательной железы были следующие факторы:

1. Пальпируемое уплотнение в периферической части предстательной железы.
2. Повышение уровня ПСА выше порогового значения (4 нг/мл).
3. Снижение соотношения уровней свободного и общего ПСА.
4. Повышение плотности ПСА (более 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>).
5. Наличие патологических очаговых образований в ПЖ при ТРУЗИ или МРТ.
6. Наличие простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) высокой степени либо атипичной мелкоацинарной пролиферации (ASAP) при ранее проведенной биопсии ПЖ.
7. Наличие признаков локального рецидива после радикального лечения РПЖ (радикальная простатэктомия или радиотерапия).

При наличии одного из перечисленных показаний проводилась стандартная трансректальная биопсия предстательной железы под УЗ-контролем. Проведение трансперинеальной сатурационной биопсии предстательной железы (ТП СБПЖ) требовало больше времени, но при этом позволяло более точно провести диагностику РПЖ. Для проведения ТПСБПЖ была необходима госпитализация на 1-2 дня в отделение урологии. Биопсия проводилась под спинальной анестезией, либо под в/в наркозом.

Некоторым больным ТП СБПЖ проводилась под местной анестезией. Показаниями к проведению ТПСБПЖ являлись следующие факторы:

1. Наличие патологического очага в области фибро-мышечной зоны или по передней части предстательной железы (по данным лучевых методов диагностики – МРТ или ПЭТ-КТ).
2. Ранее проведенная биопсия ПЖ с отрицательным результатом при наличии патологического очага небольших размеров (по данным МРТ/ТРУЗИ/ПЭТ-КТ).
3. Продолжающийся рост ПСА при первичных негативных биопсиях ПЖ.
4. Наличие более 2 очагов простатической интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени или атипичной мелкоацинарной пролиферации в материале предшествующих биопсий.
5. Подозрение на локальный рецидив РПЖ после ранее проведенной радиотерапии, брахитерапии или РПЭ.
6. Планирование фокальной терапии РПЖ.

Противопоказаниями к выполнению ТПСБПЖ мы относили: отсутствие прямой кишки; воспалительные заболевания кожных покровов промежности; обострение сопутствующей патологии, влияющих на общее состояние больного; обострение инфекционных заболеваний; лихорадка; прием непрямых антикоагулянтов.

Процедура ТПСБПЖ проводилась в операционной с использованием брахитерапевтической решетки и степпера для фиксации датчика ТРУЗИ. Для выполнения биопсии после выполнения спинальной анестезии (в некоторых случаях местной анестезии) больной располагался на операционном столе в литотомическом положении с приподнятыми и разведенными ногами. Мошонка приподнималась кверху и фиксировалась пластырем. Мочевой пузырь катетеризировался уретральным катетером Фолея 16-20 Sh. После обработки промежности в прямую кишку вводился

трансректальный ультразвуковой датчик, который фиксировался на степпере. На степпер фиксировалась координатная решетка для проведения брахитерапии и прижимался к промежности. Биопсия выполнялась с помощью автоматического биопсийного пистолета фирмы «BARD» (США) и биопсийных игл BARD Magnum 18G. Далее на фронтальном срезе определялись предположительные точки, из которых планировался забор ткани железы. Определялись зоны интереса относительно данных МРТ и/или ПЭТ-КТ. Данные участки сопоставлялись с ТРУЗИ-изображением. На плане отмечались наиболее интересующие участки, откуда, при необходимости, забирались дополнительно несколько биоптатов.

Биопсийная игла проводилась в ткань через брахитерапевтическую решетку в заданную точку. Положение иглы контролировалось на фронтальном срезе изображения. При достижении точной экспозиции иглы в заданной точке, датчик переводится в сагиттальный срез сканирования, с помощью которого проводится контроль глубины вкола иглы (рис. 11).

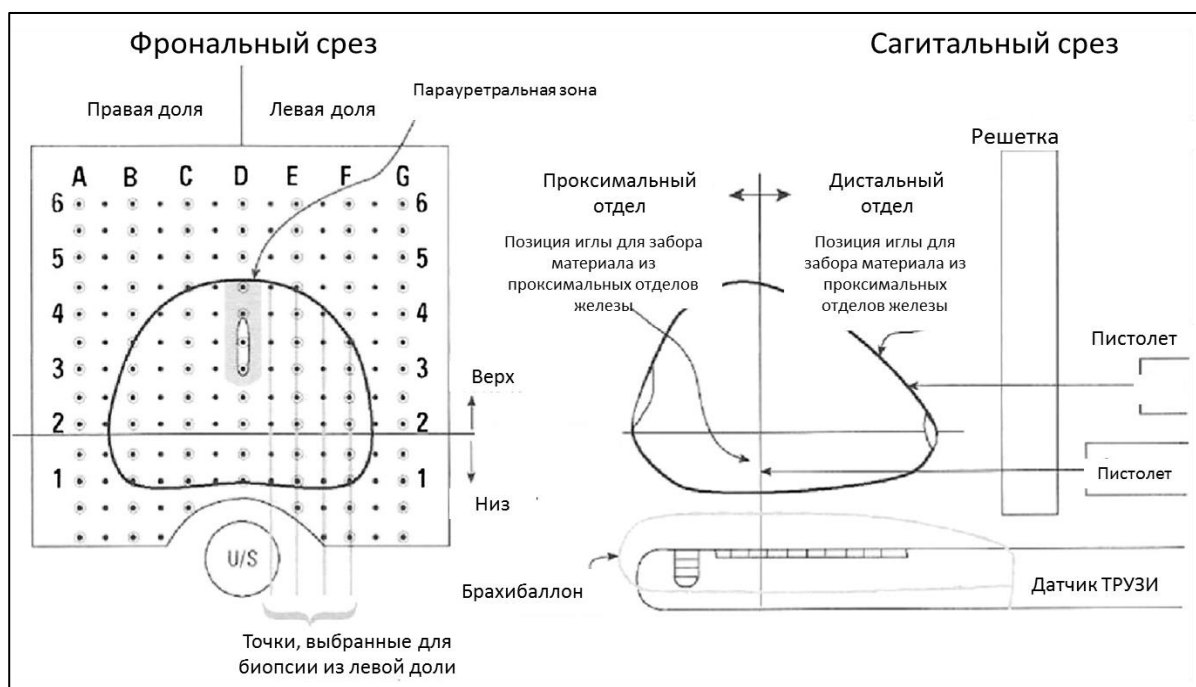


Рисунок 11. Схема забора биоматериала при проведении трансперинеальной сатурационной биопсии предстательной железы.

Далее проводится забор биологического материала из интересующей врача зоны железы. При необходимости материал мог быть забран повторно из той же зоны. Биоматериал помещался в пробирку с соответствующим номером. Номер указывался в протоколе биопсии и отмечался на рисунке в соответствии с координатами забора ткани.

Таким образом, последовательно проводился забор из 24-30 и более точек, в зависимости от объема железы и клинической картины. При получении гистологического заключения, по результатам биопсии можно было определить наличие очагов рака в ткани предстательной железы (в том числе доминантных очагов), их реальное расположение и распространенность (особенно в случае отсутствия видимых очагов при мпМРТ или ПЭТ-КТ).

#### *Урофлоуметрия.*

Для исследования уродинамики нижних мочевых путей нами была выбрана урофлоурометрия, поскольку различные манипуляции на уретре, инвазивные исследования мочевого пузыря (катетеризация, цистоскопия) непосредственно перед началом и в процессе облучения нежелательны из-за возможного инфицирования и развития воспаления.

Урофлоурометрия представляет собой простой, неинвазивный метод исследования объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания. Исследование выполняли с помощью специального прибора урофлоуметра, который является составляющей частью комбинированной системы для уродинамических исследований или представляет из себя портативный прибор монофункционального типа.

Исследование объемной скорости потока во время мочеиспускания проводилось с помощью прибора Dantec URODYN-1000, в котором применяется регистрация параметров мочеиспускания с помощью вращающегося датчика.

Урофлоуметрия — метод прямой графической регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время акта мочеиспускания, позволяющий оценить функциональное состояние детрузора и мочеиспускательного канала.

В нашем исследовании учитывались следующие 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 мочи)
- Максимальная скорость потока (у женщин 20 мл/сек. считается нижним пределом для нормальной скорости потока)
- Характер кривой мочеотделения.
- Объем выделяемой мочи.
- Время мочеиспускания и время мочевыделения.
- Средняя скорость потока мочи (равна выделяемому объему, поделенному на время оттока)

Расчет урофлоуграм и нормативные показатели представлены на графике (рисунок 12): Объемная скорость тока мочи -  $Q$  (мл/с)

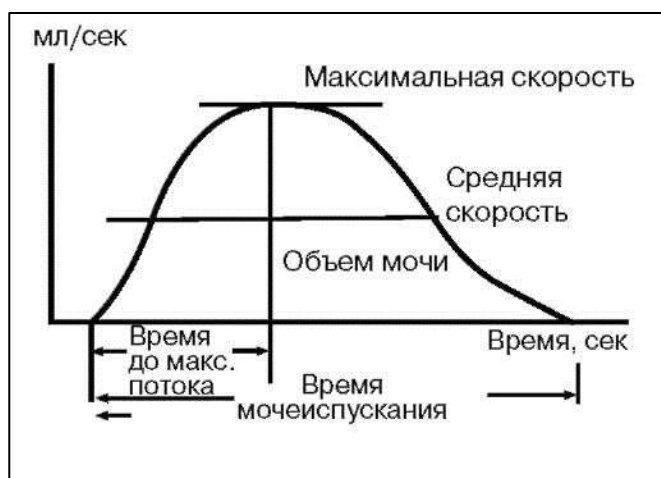


Рисунок 12. Общий вид и показатели урофлоуграммы.

Для выявления осложнений кроме вышеперечисленных обследований всем больным проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS. С помощью опросника МИЭФ проводилась оценка эректильной функции.

*Опросники, применяемые в исследовании.*

При первичном осмотре собирали жалобы путем анкетирования в соответствии с международной системой суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International prostate syndrome system (IPSS)), так же оценивали качество жизни, связанное с мочеиспусканием по критериям QoL (Quality of life) – качество жизни (англ.). Нарушения эректильной функции определяли с помощью опросников МИЭФ-5. Все пациенты заполняли опросники до лечения и в последующем в процессе всего срока наблюдения. 1-й год 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в 6 мес. Начиная с 4-го года наблюдения 1 раз в год.

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. В результате подсчитывается суммарный счет баллов IPSS.

Вторая часть вопросника представляет собой оценку больным качества жизни в отношении мочеиспускания. Вопрос звучит следующим образом: «Как бы Вы отнеслись к тому, что Вам до конца жизни придется мочиться так, как Вы мочитесь в настоящее время?» Шкала от 0 до 6, где 0 - очень доволен, 6 - непереносимо.

Международная система подсчета симптомов со стороны предстательной железы представлена на рисунке 13.

**Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы в баллах (I-PSS)**

Шкала I-PSS	Никогда	Реже чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половине случаев	Примерно в половине случаев	Чаше, чем в половине случаев	Почти всегда	
	0	1	2	3	4	5	
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?							
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?							
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание?							
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?							
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи.							
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание							
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более раз	
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?							
<b>Суммарный балл по I-PSS =</b>							
<b>Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания</b>							
Как бы вы относились к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни? Индекс оценки качества жизни L=	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6

Количество баллов:  
от 0 до 7 говорит о незначительных нарушениях,  
от 8 до 19 — об умеренных нарушениях,  
от 20 до 35 свидетельствует о тяжелых симптомах болезни.

*Рисунок 13. Международная система подсчета симптомов со стороны предстательной железы (IPSS).*

Международный вопросник по половому здоровью (МИЭФ-5) посвящен сексуальной функции (рис. 14). Вопросник состоит из 5 вопросов (оценка 0 до 5 баллов). Первый вопрос позволяет судить о степени уверенности респондента, в том, что он может достичь и удержать эрекцию. Второй вопрос оценивает, насколько эрекция, возникающая после сексуальной стимуляции, была достаточно сильной для введения



полового члена во влагалище. Третий вопрос определяет частоту сохранения эрекции после введения полового члена во влагалище. Четвертый вопрос - насколько трудно было сохранять эрекцию до завершения полового акта. По ответам на пятый вопрос можно судить о степени удовлетворенности при попытке совершить половой акт.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ ИНДЕКС ЭРЕКТИЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (МИЭФ-5)**  
(Шкала степени выраженности эректильной дисфункции)

Эти вопросы о том, как нарушения эрекции сказывались на Вашей сексуальной жизни в течение последних четырех недель. Пожалуйста, ответьте на эти вопросы как можно более откровенно и определено.

Распечатайте анкету, заполните ее и отдайте врачу во время консультации.

		Почти никогда или никогда	Редко (реже чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (более чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
		чрезвычайно трудно	очень трудно	трудно	не очень трудно	не трудно
1.	Как часто у Вас возникала эрекция при сексуальной активности за последнее время?	1	2	3	4	5
2.	Как часто за последнее время возникающая у Вас эрекция была достаточна для введения полового члена (для начала полового акта)?	1	2	3	4	5
3.	При попытке полового акта как часто у Вас получалось осуществить введение полового члена (начать половой акт)?	1	2	3	4	5
4.	Как часто за последнее время Вам удавалось сохранить эрекцию после начала полового акта?	1	2	3	4	5
5.	Насколько трудным было сохранить эрекцию в течении и до конца полового акта?	1	2	3	4	5

Суммарный балл степени выраженности ЭД

\_\_\_\_\_

Оценка результатов:  
 21–25 баллов – эректильная дисфункция отсутствует  
 16–20 баллов – эректильная дисфункция легкой степени  
 11–15 баллов – эректильная дисфункция умеренной степени  
 5–10 баллов – выраженная эректильная дисфункция

Рисунок 14. Международный опросник по половому здоровью (МИЭФ-5).

Данный опросник особо актуален для пациентов, которые хотели бы сохранить эректильную функцию после проведенного лечения по поводу

рака предстательной железы. Все пациенты заполняли данный опросник до лечения и в последующем при динамическом наблюдении.

### **2.3 Методы лечения, используемые в диссертационной работе.**

При лечении больных РПЖ применялись технологии внутритканевой радиотерапии (брахитерапия низкой и высокой мощности дозы), дистанционная радиотерапия и эндоскопические методы лечения (ТУР предстательной железы или шейки мочевого пузыря, внутренняя оптическая уретротомия).

#### **2.3.1. Методика андроген-депривационной терапии.**

Пациентам, вошедшим в исследование, андроген-депривационная терапия проводилась в следующих режимах: терапия агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (ЛГРГ), антиандрогенами или максимальной андрогенной блокады (МАБ) т.е. сочетание антиандрогенов и аналогов ЛГРГ.

Все пациенты группы промежуточного, высокого и крайне высокого рисков прогрессирования получали неоадьювантную андроген-депривационную терапию в различных режимах не менее 2-3 месяцев до брахитерапии и в течение 3-12 месяцев после окончания радиотерапевтического лечения в зависимости от группы риска РПЖ. Пациентам низкого риска неоадьювантная андроген-депривационная терапия в основном назначалась с целью уменьшения объема предстательной железы и улучшения уродинамики нижних мочевых путей.

#### **2.3.2 Внутритканевая радиотерапия. Показания и противопоказания.**

В настоящее время методы внутритканевой радиотерапии широко применяются в лечении злокачественных новообразований не только предстательной железы, но и образований многих других локализаций. Брахитерапия применяется в виде постоянной имплантации источников низкой мощности дозы (LDR) - ( $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ) или временного внедрения источников высокой мощности дозы (HDR) ( $^{192}\text{Ir}$ ). В нашей работе мы применяли брахитерапию двух типов энергии – брахитерапию высокой и низкой мощности дозы. Предположительно, каждый из этих методов имеет свои особенности, обеспечивающие тумороцидный эффект радиотерапии. Во-первых, они различаются по мощности и фракционированию дозы, что различает их по радиобиологическим свойствам. Во-вторых, методы отличаются по технике имплантации источников. LDR-БТ имеет определенное преимущество в том, что это одна процедура, минимальный риск внутренних кровотечений и результаты лечения подтверждены длительным наблюдением достаточно большого количества пациентов, что в свою очередь позволило включить LDR-БТ во многие стандарты лечения РПЖ.

С другой стороны, HDR-БТ является довольно инвазивной процедурой, требующей проведения нескольких последовательных операций с различными интервалами между собой. Несмотря на отсутствие достаточного количества длительных результатов лечения, БТ-ВМД обладает преимуществом в отношении дозиметрического контроля в процессе проведения облучения, что нельзя сказать про LDR-БТ при которой возможны смещения имплантированных источников за счет различных факторов.

Следует подчеркнуть, что показания и противопоказания для брахитерапии низкой и высокой мощности дозы схожи между собой. При этом, оба метода имеют ограничения по своей реализации, как по объему предстательной железы, так и наличию признаков инфравезикальной обструкции.

*Показания и противопоказания для внутритканевой радиотерапии РПЖ в монорежиме.*

Внутритканевая радиотерапия или брахитерапия в монорежиме применялась у больных РПЖ, относящихся к группе низкого и промежуточного рисков прогрессирования основного заболевания согласно критериям NCCN, (клиническая стадия T1-2N0M0, индекс Глисона  $\leq 7$ , ПСА  $< 20$  нг/мл.). Помимо этого, обязательными критериями для проведения брахитерапии являлись следующие факторы: гистологически подтвержденная аденокарцинома предстательной железы; максимальный поток мочеиспускания более 10 мл в секунду; объем железы менее 50 см.куб. (условное показание); объем остаточной мочи менее 60 мл.

Противопоказаниями для брахитерапии являлись следующие параметры: выраженная инфравезикальная обструкция (максимальная скорость потока мочи менее 10 мл/сек при объеме мочеиспускания не менее 150 мл) и наличие остаточной мочи более 60 мл.; острый простатит и другие инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы; острая полиорганная недостаточность.; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации.; отсутствие прямой кишки.

В нашем исследовании возраст не являлся противопоказанием к специальному лечению. При объеме предстательной железы более 50 см<sup>3</sup> пациентам группы низкого риска 3 месяца проводилась неoadьювантная андроген-депривационная терапия аналогами ЛГРГ, в отдельных случаях до 6 месяцев. Целью данной терапии являлось уменьшение объема предстательной железы, и, в отдельных случаях, уменьшение проявлений инфравезикальной обструкции. Так же при наличии у больного инфравезикальной обструкции проводилась терапия альфа-адреноблокаторами.

Ранее перенесенная ТУР предстательной железы могла быть причиной отказа пациенту в проведении брахитерапии и являлась условным

противопоказанием к проведению внутритканевой радиотерапии. Отказ пациенту в брахитерапии зависил от характера ТУР-дефекта и количества ткани, оставшейся после ТУР. В любом случае, брахитерапия выполнялась не ранее чем через 6 месяцев после проведенной ТУР предстательной железы.

### 2.3.3 Методика проведения брахитерапии низкой мощности дозы с применением микроисточников $^{125}\text{I}$ .

Микроисточники для проведения внутритканевой радиотерапии РПЖ представляют собой титановые закрытые микрокапсулы размерами 4,5 мм x 0,8 мм с толщиной стенки 0,05 мм. (рис. 15). В настоящее время наиболее распространен радиоизотоп  $^{125}\text{I}$ , так как с практической точки зрения он является более удобным для клинического применения. Этот изотоп, абсорбированный на серебряной или графитовой матрице, находится внутри капсулы. Концы микрокапсул герметично запаены. Наиболее часто микроисточники фиксированы на полимерной рассасывающейся нити с целью снижения их миграции относительно друг друга.

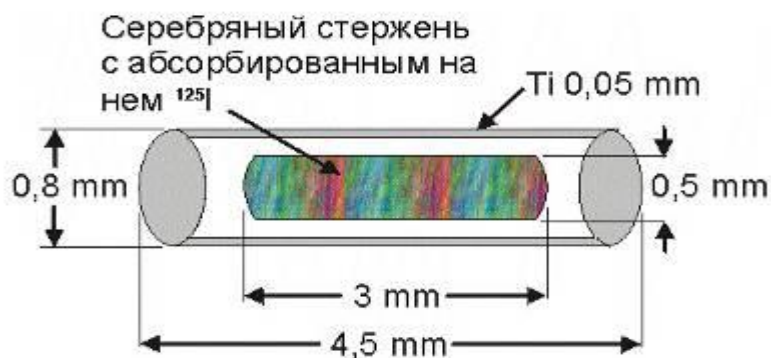


Рисунок 15. Схематическое изображение зерна с  $^{125}\text{I}$

Для осуществления дозиметрического планирования использовалась компьютерная планирующая система JetSpeed 5 Precision Seed Implant Dynamics (PSID), версия 4.1, Германия.

В состав бригады, осуществляющей брахитерапию, помимо анестезиолога, анестезистки и процедурной медсестры, входили уролог и радиолог. После выполнения анестезиологического пособия, пациент

укладывался на операционный стол. Нижние конечности больного фиксировались на подставках в положении в стороны и вверх на 90° в тазобедренном суставе, так, чтобы промежность находилась на одной прямой с краем операционного стола. Мочевой пузырь катетеризировался уретральным катетером Фолея 18-20 СН. Ректальный датчик УЗ аппарата «ВК-Medical» (Дания), с брахибаллоном, обработанным гелем для ультразвукового сканирования вводился в прямую кишку пациента. Датчик закреплялся на степпере. С помощью изменений положения степпера и заполнения брахибаллона физиологическим раствором добивались оптимальной визуализации предстательной железы в проекции виртуальной (изображенной на мониторе) «координатной брахитерапевтической решетки». Далее с помощью специальных стабилизирующих игл выполняли фиксацию предстательной железы относительно координатной решетки. Следующим этапом осуществляли непрерывное сканирование предстательной железы от основания к верхушке с шагом в 5 мм. Полученные изображения фиксировались в планирующей системе.

Следующим этапом проводилось оконтуривание предстательной железы, уретры, прямой кишки. Дозиметрическое планирование осуществлялось при помощи системы JetSpeed 5, в процессе которого микроисточникам задавалась текущая активность на день имплантации. Микроисточники виртуально располагались в предстательной железе, соблюдая принципы ограничения доз на критические органы и ткани. Более подробно дозиметрические параметры представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Дозиметрические параметры для брахитерапии с применением микроисточников  $^{125}\text{I}$ .

Дозиметрические показатели	Средние значения	Минимальные значения	Максимальные значения
Предстательная железа			
D90 монорежим	145-160 Гр.	130 Гр.	180 Гр.
D90 в комбинации с ДРТ.	100-125 Гр.	80 Гр.	135 Гр.
V100	95%	80%	100%
V150			65%
Уретра			
D10			220 Гр.
V125			1 см <sup>3</sup>
D <sub>2cc</sub>			145 Гр.
Прямая кишка			
V75			1 см <sup>3</sup>
D <sub>2cc</sub>			145 Гр.

V75 – процент объема органа-мишени, на который приходится 75% от заданной дозы. V100 – процент предписанной дозы на орган-мишень. V125 – процент объема органа-мишени, на который приходится 125% от заданной дозы. V150 – процент объема органа-мишени, на который приходится 150% от заданной дозы. D10 – доза, которая приходится на 10% органа мишени. D90 – доза, которая приходится на 90% органа мишени. D<sub>2cc</sub> – доза, которая приходится на 2 см<sup>3</sup> органа мишени. ДРТ – дистанционная радиотерапия.

Активность микроисточников составляла от 0,35 до 0,8 мКю, но при использовании комбинации активностей (2-3 активности), было возможно использование и менее активных микроисточников (обычно не менее 0,2 мКю). При дозиметрическом планировании обычно менее активные микроисточники располагались вблизи критических органов (уретра, прямая кишка) и более активные - в периферических отделах боковых долей железы (рис. 16).

Клиника/отделение: ФГБУ "РНЦРР" /

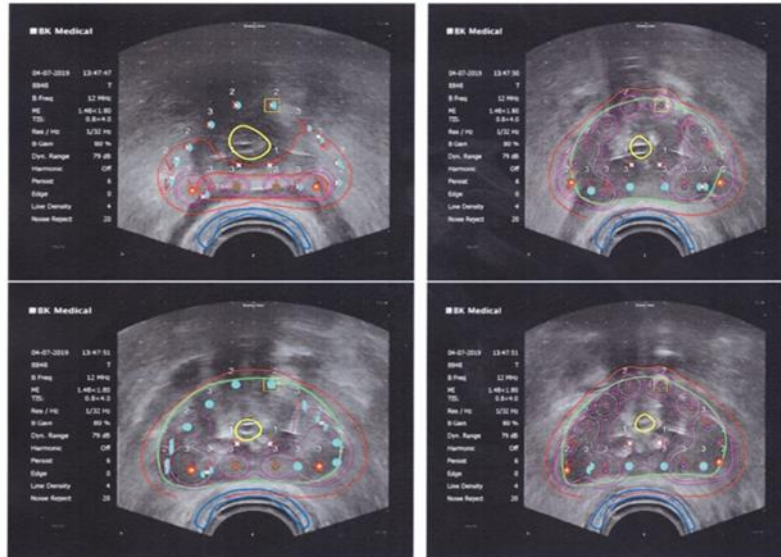
Улица, №: ул. Профсоюзная, д. 86

[ZIP:] 117997

Город: Москва

Страна: Россия

**Изображения**



Клиника/отделение: ФГБУ "РНЦРР" /

Улица, №: ул. Профсоюзная, д. 86

[ZIP:] 117997

Город: Москва

Страна: Россия

**Легенда**

Смещенная игла: ⊕

Спецзагрузка: ●

**Отчет загрузки игл**

Номер иглы	Тип сида	Позиция иглы	Смещение [см]	№ сидов	0,00	0,50	1,00	1,50	2,00	2,50	3,00	3,50	4,00	4,50	5,00
1	1	d : 3	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
2	1	E : 2.5	0,5	3	⊕	0,50	1,50	2,50							
3	1	e : 2	0,5	3	⊕	0,50	1,50	2,50							
4	1	c : 3	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
5	1	C : 2.5	0,5	3	⊕	0,50	1,50	2,50							
6	1	b : 2	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
7	2	e : 1	0,0	3	⊕	0,00	1,00	2,00							
8	2	b : 1	0,0	3	⊕	0,00	1,00	2,00							
9	1	C : 1	0,5	3	⊕	0,50	1,50	2,50							
10	1	E : 1	0,5	3	⊕	0,50	1,50	2,50							
11	1	F : 1.5	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
12	1	B : 1.5	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
13	2	B : 1	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
14	2	F : 1	0,5	2	⊕	0,50	1,50								
15	3	c : 1	0,0	3	⊕	0,00	1,00	2,00							
16	3	d : 1	0,0	3	⊕	0,00	1,00	2,00							
17	2	c : 1.5	2,5	1	⊕					2,50					
18	1	d : 1.5	2,5	1	⊕					2,50					

Рисунок 16. Протокол дозиметрического планирования и загрузки игл в интрастаты при LDR-БТ.



После проведенного дозиметрического планирования проводилось утверждения протокола имплантации. На рисунке 16 видно, что при дозиметрическом планировании использовались 3 активности (источники различаются по цветам) для достижения оптимального распределения дозы внутри предстательной железы. Изодозное распределение представлено на рисунке 17.

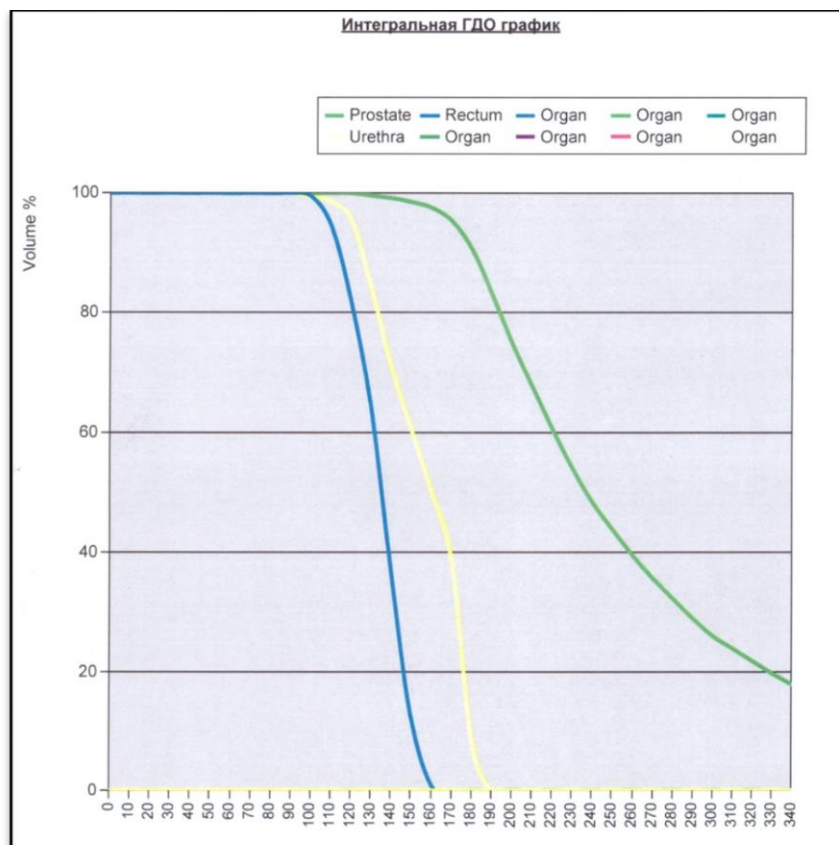
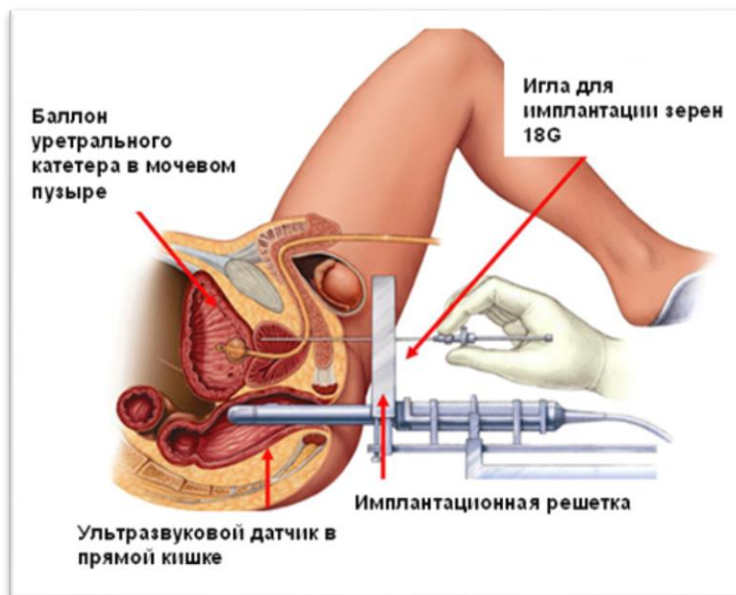


Рисунок 17. Изодозное распределение при планировании LDR-БТ.

Следующим этапом согласно утвержденному плану лечения проводилась имплантация микроисточников в предстательную железу. Имплантация микроисточников проводилась под УЗ-контролем в режиме реального времени через брахитерапевтическую решетку (рис. 18). Процедура имплантации занимала в среднем 10-30 минут. Вся операция занимала от 45 до 120 минут.



*Рисунок 18. Имплантация источников в предстательную железу.*

Заключительный этап брахитерапии – контроль расположения источников и постимплантационная верификация, которая проводилась через 3-4 недели с помощью рентгеноскопии или спиральной компьютерной томографии (рис. 19, рис.20.).



*Рисунок 19. Рентгенография таза. Расположение микроисточников в проекции предстательной железы.*



*Рисунок 20. Компьютерная томография. 3D реконструкция расположения микроисточников <sup>125</sup>I через 1 месяц после имплантации.*

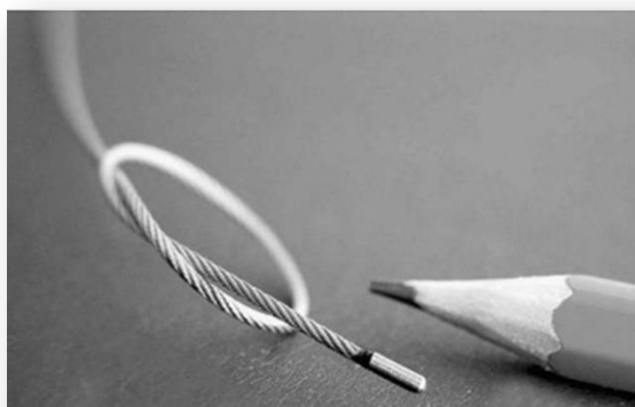
В нашем исследовании LDR-БТ проводили в 2 режимах. Группе низкого и промежуточного рисков прогрессирования проводилась брахитерапия в монорежиме до СОД 145 Гр. Пациентам с РПЖ высокого риска проводилась брахитерапия до СОД 110 Гр с последующем ДРТ на зону регионарного лимфооттока до СОД 44-46 Гр. Этап ДРТ проводился по протоколу через 2 месяца после LDR-БТ.

#### **2.3.4. Методика проведения брахитерапии источником высокой мощности дозы <sup>192</sup>Ir.**

Подготовка к HDR-БТ аналогичная, как и к LDR-БТ. Операция так же проводилась под спинальной анестезией в литотомическом положении больного на спине. Лечение проводилось с помощью источника

ионизирующего излучения на основе радионуклида  $^{192}\text{Ir}$ , применяемого для аппаратов контактной радиотерапии системы microSelectron (V2+V3) HDR/PDR. Для обеспечения проведения HDR-БТ использовались аппарат планирования радиотерапии PLATO-oncentra и аппарат контактной радиотерапии модели MICROSELECTRON – HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником Ir-192 со стандартными заданными характеристиками излучения NUCLETRON Голландия. Рабочая активность источника составляла 4-11,42 Ки. Так же для осуществления HDR-БТ использовался УЗ-аппарат BK-Medical 8848, оснащенный программным обеспечением для проведения брахитерапии и трансректальным биплановым ультразвуковым датчиком с частотой сканирования 5 - 12 МГц.

Источник ионизирующего излучения на основе радионуклида Iridium-192 представляет собой в сборе средство доставки ионизирующего излучения (энергии в виде гамма-излучения) к пораженному органу пациента при проведении контактной радиотерапии: герметичную капсулу из нержавеющей стали, внутри которой находится радиоактивный изотоп металла Иридий (Ir-77) (лат. Iridium-192) ( $^{192}\text{Ir}$ ) в форме цилиндра размерами: 4,5 мм x 0,9 мм. (рис. 21).



*Рисунок 21. Источник ионизирующего излучения на основе радионуклида Iridium-192.*

После того, как пациент располагался в литотомическом положении, мочевой пузырь так же катетеризировался уретральным катетером Фолея. Ректальный датчик УЗИ аппарата, с брахибаллоном, вводился в прямую кишку пациента. Датчик закреплялся на степере. Далее, с помощью планирующей системы Oncentra компании Nucletron и системы позиционирования датчика УЗИ (степер) проводилось непрерывное сканирование зоны предстательной железы с интервалом в 1 мм.

После выполнения сканирования зоны интереса, осуществлялась обрисовка контуров предстательной железы, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, при необходимости мочевого пузыря. Затем проводилось виртуальное расположение позиций интрастатов, составлялись предварительные дозиметрические планы внутритканевого облучения (рис. 22). В случае, если имелись данные о локализации опухоли (по данным МРТ, ТРУЗИ, ПЭТ или биопсии), проводилось оконтуривание зоны расположения опухоли.

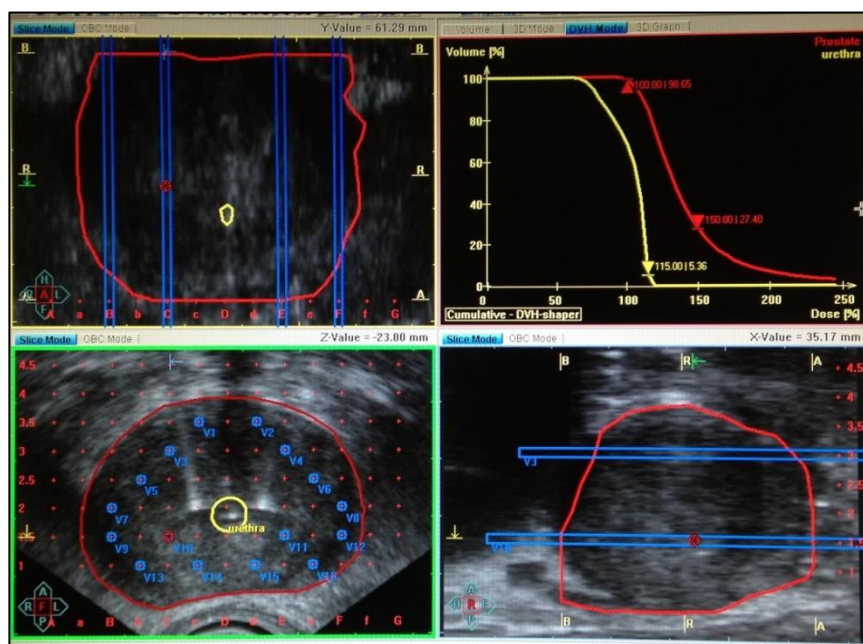
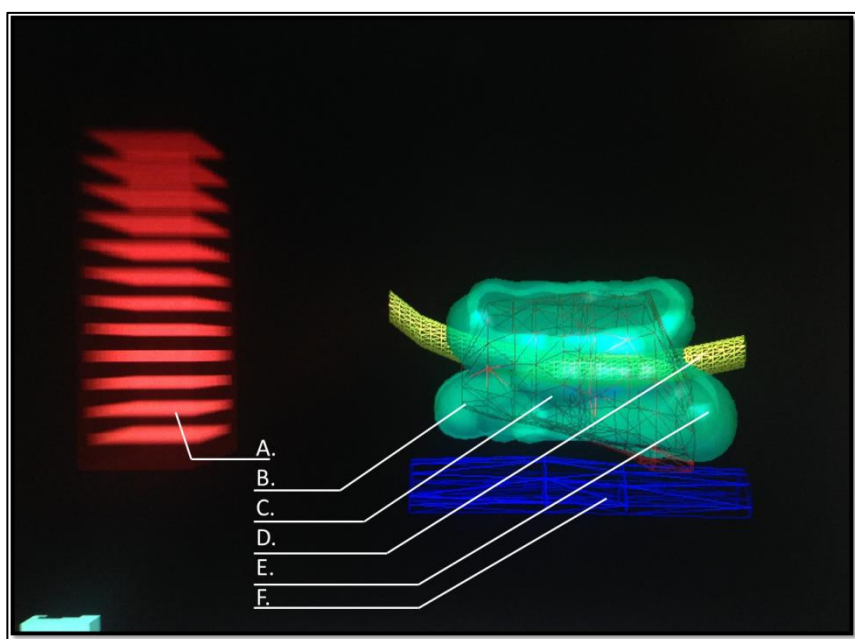


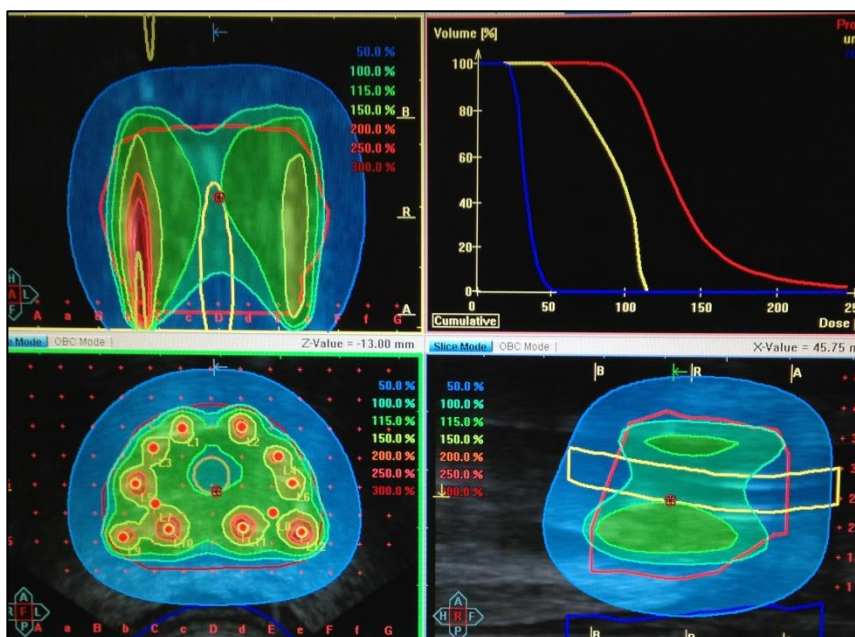
Рисунок 22. Планирующая система Oncentra Prostate. Предварительный расчет дозы. В предстательную железу установлено 16 виртуальных интрастатов.

После принятия предварительного плана облучения, согласно утвержденному плану, через брахитерапевтическую решетку проводились интрастаты (стальные ригидные иглы с мандренами) и осуществлялось повторное сканирование зоны предстательной железы. Далее контуры органов сравнивались и, при необходимости, исправлялись. Позиция виртуального интрастата совмещалась с реально визуализируемой иглой. Программа рассчитывала дозиметрический план – согласно введенным параметрам – расчетная доза в запланированном объеме облучения, максимальные и минимальные показатели для критических органов. При необходимости проводилась корректировка плана облучения (рис. 23, 24).



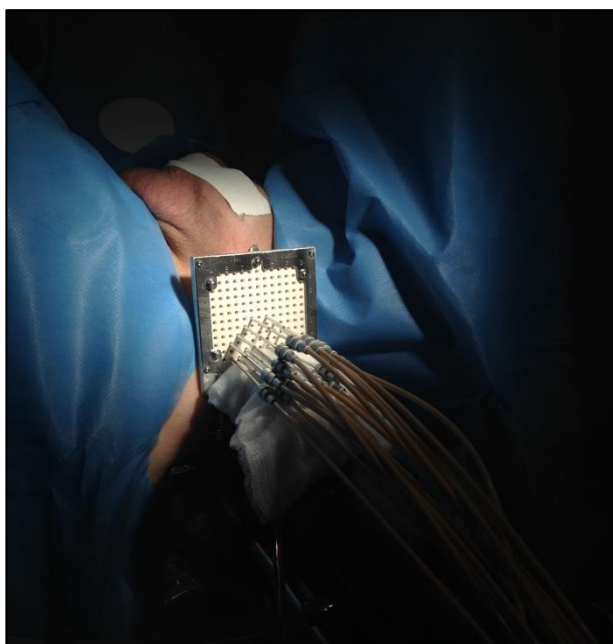
А – Координатная решетка. В – Верхушка предстательной железы (Апекс). С – Предстательная железа. D – Простатический отдел уретры (зона шейки мочевого пузыря). Е – Основание предстательной железы (зона семенных пузырьков). F – Прямая кишка.

*Рисунок 23. Распределение 100% предписанной дозы (3D моделирование).*



*Рисунок 24. Распределение предписанной дозы на орган-мишень 50-300%.*

Далее принятый и одобренный план облучения пересылался на рабочую станцию. Доставляющие трубки от аппарата (Microselectron) присоединялись к введенным интрастатам (рис. 25).



*Рисунок 25. Доставляющие трубки от аппарата (Microselectron) присоединены к интрастатам перед сеансом облучения.*

Сеанс облучения длился от 12 до 45 минут в зависимости от объема предстательной железы и активности источника на момент облучения. Далее интрастаты извлекались из предстательной железы. В случае развития

гематурии, проводилось промывание мочевого пузыря физиологическим раствором. В отдельных случаях, при массивных кровотечениях и угрозе гемитампонады мочевого пузыря, баллон уретрального катетера раздувался до 50-60 мл и создавалось натяжение, за счет которого баллон катетера плотно прижимался к шейке мочевого пузыря, создавая значительную компрессию последней и таким образом оказывая гемостатический эффект.

Уретральный катетер в большинстве случаев удалялся через 3-4 часа после брахитерапии. На следующий день пациент отпускался домой под наблюдение врача.

В нашем исследовании HDR-БТ проводилась по следующим схемам:

1. Пациентам с низким и промежуточным риском проводили 2 фракции по 15 Гр с интервалом в 2 недели.
2. Пациентам с высоким риском прогрессирования проводили HDR-БТ в комбинации с ДРТ (СОД 44-46 Гр) в 3-х режимах (10 Гр, 12,5 Гр и 15 Гр).

Для сравнения режимов облучения применялась формула пересчета дозы в изоэффективное значение в режиме стандартного фракционирования с разовой дозой 2 Гр. (формула Withers).

$$EQD_2 = D \frac{d + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)}$$

Где EQD2 представляет собой дозу, полученную при облучении фракциями по 2 Гр и по эффекту эквивалентную суммарной дозе D, назначенной в режиме облучения с разовой дозой d Гр.

При этом учитывалось значение  $\alpha/\beta$  для рака предстательной железы, которое по разным данным составляло от 1,5 до 3 Гр. По данным литературы принято считать, что  $\alpha/\beta$  для РПЖ составляет 1,5 Гр. Тем не менее, учитывая, что любая опухоль имеет гетерогенную природу строения с различной степенью клеток, находящихся в гипоксии, существуют предположения, что



$\alpha/\beta$  для РПЖ бывает не одинаковой, особенно в доминантных очагах опухоли. Поэтому в нашем исследовании мы взяли 2 показателя  $\alpha/\beta$  для расчета эквивалентной дозы – 1,5 и 3 Гр.

Таким образом, при сравнении исследуемых групп и при пересчете их на эквивалентные дозы при 2 Гр за фракцию, мы получим следующие данные, представленные в таблице 8.

Таблица 8.

Значения эквивалентной дозы при 2 Гр за фракцию (режим стандартного фракционирования) у пациентов в исследуемых группах с применением HDR-БТ при разных значениях  $\alpha/\beta$ .

Параметр облучения	HDR-БТ 15Гр x 2		HDR-БТ + ДРТ					
			HDR-БТ 10 Гр		HDR-БТ 12,5 Гр		HDR-БТ 15 Гр	
	$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$		$\alpha/\beta$	
	1,5	3	1,5	3	1,5	3	1,5	3
EQD2 (Гр)	141	108	32,9	26	50	38,8	70,7	54
EQD2 БТ + ДРТ (46 Гр)			78,9	72	96	84,8	116,7	100

Следуя из данных, представленных в таблице 8, можно сделать вывод, что группа пациентов, которая получала HDR-БТ в режиме 10 Гр за фракцию в комбинации с ДРТ, имеет более щадящий режим по сравнению с другими группами. И в случае, если РПЖ имеет более высокие значения  $\alpha/\beta$ , чем 1,5, то в этом случае EQD2 у таких пациентов будет составлять 72 Гр, что в условиях современных представлений о радиотерапии РПЖ может быть недостаточно для достижения тумороцидного эффекта.

### 2.3.5. Методика проведения дистанционной радиотерапии.

Всем пациентам из группы высокого риска прогрессирования на втором этапе после внутритканевой радиотерапии проводилось фотонное облучение всего объема малого таза, с включением зон регионарного лимфооттока, семенные пузырьки или парапростатическую клетчатку до суммарной очаговой дозы 44 – 46 Гр за 22 – 24 ежедневных фракции.

Традиционный вариант фракционирования дозы предполагал подведение разовой очаговой дозы в 2 Гр 5 раз в неделю на линейном ускорителе с энергией 6 МэВ.

Перед началом второго этапа проводилась топометрия на рентгеновских компьютерных томографах Toshiba Asteion и Siemens Somatom. При проведении КТ-топометрии использовали иммобилизирующие приспособления в виде специализированных устройств для иммобилизации таза от различных производителей с индексируемыми подколениками и фиксаторами стоп. Изоцентр устанавливается по лазерам на уровне лобка, боковые лазеры – примерно на уровне центра головок бедренных костей. После КТ-сканирования лечебный изоцентр перемещался в геометрический центр предстательной железы. Применялся шаг сканирования менее 3 мм.

Для более четкого определения расположения регионарных лимфоузлов, сосудов таза, для улучшения визуализации петель кишечника (которые служат анатомическими ориентирами при оконтуривании СТВ), а также стенок мочевого пузыря и основание предстательной железы, КТ-топометрия проводилась с внутривенным контрастированием

При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения применяли рекомендации Международной комиссии - ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов.

Предписаниями для оконтуривания при этапе ДРТ были следующими: GTVp - простата ± семенные пузырьки; GTVn - при планировании облучения лимфоузлов таза оконтуриваются общие, наружные, внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные л/узлы.;

Органы риска (OR): прямая кишка – выделялась вместе с содержимым на всем протяжении от ректосигмоидного соединения до анального канала, мочевого пузырь, головки бедренных костей, тонкий кишечник (включая брюшинное пространство) при облучении тазовых л/узлов.

При проведении КТ-топометрии облучаемый объем маркировался, отступая от границ предстательной железы в зоне прямой кишки, на 5 мм, и на остальном протяжении на 10мм. Так же в сагиттальной плоскости определялся геометрический центр облучаемого объема и его расположение относительно ректального маркера-эндостата. Подведение дозы осуществлялось последовательно в стандартном режиме через 4 основных поля  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  и  $270^\circ$ . (рис. 26). Для проведения ДРТ применялись линейные ускорители.

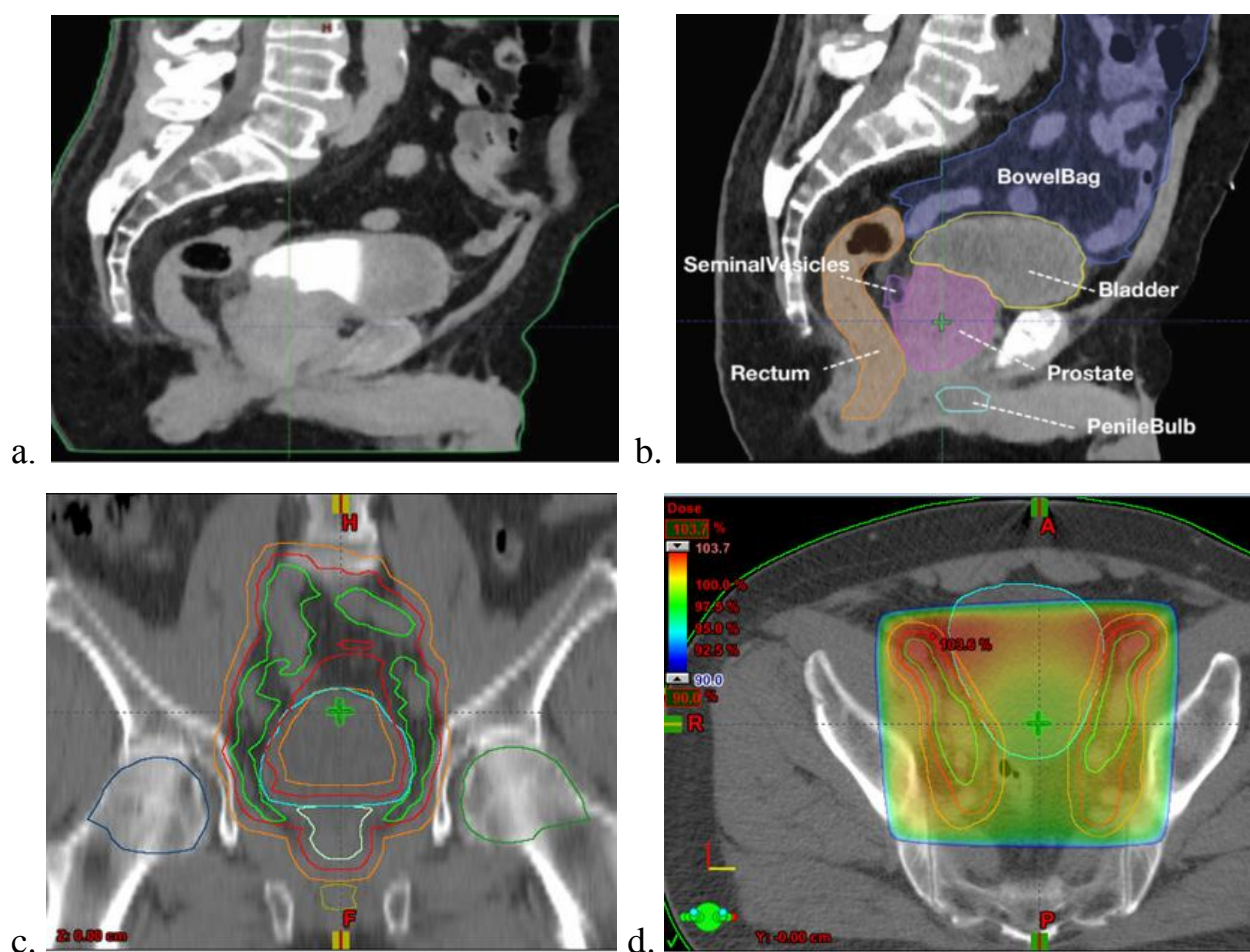


Рисунок 26. Оконтуривание при КТ-топометрии. а. Визуализация стенок анатомических органов при внутривенном контрастировании во время КТ-топометрии. б. Анатомические ориентиры при оконтуривании СТВ для тазовых лимфоузлов. с. Оконтуривание (аксиальные срезы). д. Объем облучения.

Пациентам, которым проводилась в качестве буста HDR-БТ, второй этап лечения (ДРТ) проводился через 2-3 недели. Пациентам, которым была

проведена LDR-БТ, второй этап радиотерапии проводился через 2-2,5 месяца.

### **2.3.6. Методика выполнения трансуретральной резекции предстательной железы, шейки мочевого пузыря.**

Учитывая, что проведение внутритканевой лучевой терапии ограничено объемом предстательной железы и уродинамическими показателями больного, зачастую перед проведением брахитерапии пациентам требовалась коррекция уродинамики нижних мочевых путей. У большинства пациентов, которым требовалась такая коррекция, эффект достигался посредством назначения альфа-адреноблокаторов и проведения курса андроген-депривационной терапии аналогами ЛГРГ. В случае, если у пациента оставались признаки нарушения уродинамики нижних мочевых путей через 3 месяца после начала терапии (сохранение объема предстательной железы более 50 см.куб, обструктивная кривая мочеиспускания, объем остаточной мочи более 50 мл.), ставился вопрос о проведении трансуретральной резекции предстательной железы или шейки мочевого пузыря.

Техника проведения ТУР при РПЖ отличалась от техники проведения ТУР при ДГПЖ. Дело в том, что при РПЖ необходимо было оставить ткань предстательной железы для имплантации в нее микроисточников, и ТУР-дефект должен был быть максимально ровный, без карманов и дополнительных тканевых дефектов. Такая техника ТУР была обусловлена тем, что при дозиметрическом планировании, при наличии «карманов» в ТУР-дефекте предстательной железы, часть слизистой ТУР-дефекта могла попасть в зону критического облучения, что в дальнейшем выражалось в виде развития острых токсических реакций и ирритативной симптоматики. Помимо этого, ТУР предстательной железы выполнялась с учетом возможной дальнейшей имплантации в ткань предстательной железы микроисточников, которые необходимо было имплантировать

непосредственно в железистую ткань для фиксации последних. Поэтому техника ТУР подразумевала под собой максимальное оставление периферической части железы (рис. 27).



Рисунок 27. УЗ-картина ТУР-дефекта предстательной железы, выполненное перед проведением брахитерапии.

#### 2.4. Методика оценки токсических постлучевых реакций.

Лучевые осложнения оценивались согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки (таблица 9, 10).

## Острые радиационные повреждения RTOG/EORTC

Система	0	I	II	III	IV
Мочеполовая система	Без изменений	Учащенное мочеиспускание в 2 раза более, чем исходное, упорная дизурия не требующая лекарственной терапии	Мочеиспускание или никтурия чаще 1 раза в час, упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков.	Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще, дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного частого назначения наркотических препаратов, макрогематурия с отхождением сгустков или без.	Гематурия, требующая трансфузий, острая обструкция мочевого пузыря не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз слизистой мочевой системы.
Гастроинтерстициальные осложнения	Без изменений	Возросшая частота или изменения в качестве кишечных отправлений, не требующие назначения медикаментов. Ректальный дискомфорт не требующий анальгетиков.	Диарея, требующая назначений парасимпатолитиков. Слизистые выделения не требующие использования прокладок. Ректальные или абдоминальные боли, требующие назначения анальгетиков.	Диарея, требующая паррентеральной поддержки. Выраженные слизистые или кровянистые выделения, требующие санитарных прокладок. Абдоминальное вздутие (при обзорной рентгенографии вздутие кишечных петель).	Острая или подострая непроходимость. Свищ или перфорация. Желудочно-кишечное кровотечение, требующее трансфузии. Абдоминальные боли или тенезмы, требующие трубной декомпрессии или отведения кишки.

## Поздние радиационные повреждения RTOG/EORTC

Система	0	I	II	III	IV
Мочеполовая система	Без изменений	Легкая атрофия эпителия, легкая толангиэктазия (микрогематурия).	Умеренно-учащенное мочеиспускание, тотальная телеангиэктазия, переходящая макрогематурия.	Выраженная частота мочеиспускания и дизурия, выраженная тотальная телеангиэктозия (часто возникающая гематурия, снижение емкости мочевого пузыря (менее 150 мл)).	Некроз слизистой/сморщенный мочевой пузырь (емкость менее 100 мл.). Выраженный геморрагический цистит.
Гастроинтерстициальные осложнения	Без изменений	Небольшая диарея. Легкие спазмы. Стул 5 раз в день. Небольшие ректальные выделения или кровотечение.	Умеренная диарея и спастические боли. Стул более 5 раз в день. Избыточная ректальная слизь или периодическое кровотечение.	Непроходимость или кровотечение, требующее хирургического вмешательства.	Некроз/перфорация/свищ.

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group (Радиологическая онкологическая группа); EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer (Европейская организация исследования и лечения рака)

### 2.5. Статистическая обработка материала

Для создания первичной базы данных для анализа использовался табличный редактор MS Excel 2013. Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM).

При выборе статистических методов для обработки данных учитывались методологические требования Международного конгресса по

гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований». При обработке качественных данных использовались следующие методы описательной статистики: анализ частотных таблиц распределения, графический метод, построение таблиц сопряженности.

Для количественных показателей нормальность распределения оценивалась тестом Шапиро-Уилка. Графический анализ количественных показателей проводился с помощью построения гистограммы и ящичковой диаграммы.

Определение однородности дисперсий контролируемых показателей между основной и контрольной группами выполнялось с помощью критерия Ливиня. Наличие выбросов анализировалось методом «трех сигм», а также на основе межквартильного размаха по «ящичковой» диаграмме.

Для показателей, имеющих близкое к нормальному распределению, в качестве мер описательной статистики применялось среднее арифметическое и стандартное отклонение, а для разнородных данных или малых выборок использовалась медиана и межквартильный размах (первый и третий квартиль).

Для установления закономерностей использовались следующие методы аналитической статистики:

- тест независимости хи-квадрат для категориальных показателей (в том числе точный тест Фишера для таблиц сопряженности 2x2);
- z-критерий для сравнения долей;
- параметрический t-критерий Стьюдента в независимых выборках и непараметрический критерий Манна-Уитни для определения различий между двумя группами;
- параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок и непараметрический критерий знаков Уилкоксона для определения различий между двумя группами;
- дисперсионный анализ и непараметрический дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса для независимых выборок при сравнении более 2-х групп



- параметрический дисперсионный анализ с повторными измерениями и непараметрический дисперсионный анализ Фридмана для определения различий между полученными результатами лечения в различные сроки наблюдения относительно исходных значений в каждой подгруппе;

- общая линейная модель с повторными измерениями для определения различий в динамике лечения между группами;

Взаимосвязи между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Для изучения частоты возникновения рецидивов на всем протяжении наблюдения в зависимости от конкретных значений факторов, оценки влияния нескольких факторов на выживаемость больных использовали метод построения таблиц дожития методом Каплана-Мейра. Анализировались медианное время до возникновения рецидива, функция дожития и функция риска на основе построенных таблиц дожития. Сравнения выживаемости между группами проводилось с помощью лог-рангового критерия.

## **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ГРУПП НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОМОЩНОСТНОЙ И ВЫСОКОМОЩНОСТНОЙ БРАХИТЕРАПИИ В МОНОРЕЖИМЕ.**

### **3.1. Клиническая характеристика пациентов.**

Группу пациентов, которым проводилось лечение РПЖ в монорежиме, составили 450 мужчин. Критериями включения в группу монорежима явились: гистологически верифицированный рак предстательной железы, низкого и промежуточного риска прогрессирования, согласно градации по группам риска NCCN (2010), отсутствие нарушений уродинамики мочевых путей (урофлоуметрия ( $Q_{\max} \geq 10$  мл/сек), остаточной мочи менее 50 мл, отсутствие расширения чашечно-лоханочной системы), объем предстательной железы менее  $60 \text{ см}^3$ , (в отдельных случаях пациенты включались в группы брахитерапии с объемом ПЖ более  $60 \text{ см}^3$ , при условии хороших показателей уродинамики). Пациенты с подозрением на метастазы в регионарные л/у (N1) и на отдаленные метастазы (M1) в исследование не включались.

Все пациенты, которым была проведена внутритканевая радиотерапия в монорежиме, были разделены на 2 группы по методу брахитерапии. I группу составили 292 пациента. Всем пациентам этой группы проведена брахитерапия низкой мощности дозы (LDR-БТ) с применением микроисточников  $^{125}\text{I}$  по стандартной методике до СОД 145 Гр. Во II группу вошли 158 пациентов, получивших лечение в виде брахитерапии высокой мощности дозы (HDR-БТ) с применением микроисточника  $^{192}\text{Ir}$  в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели. Набор пациентов в I группу начал осуществляться с января 2011 года. Во II группу набор пациентов стал осуществляться с января 2015г. Более подробная характеристика групп пациентов представлена в таблице 11.

Таблица 11.

Общая характеристика пациентов в I и II группах по основным показателям (n=450).

Характеристика	LDR-БТ (I группа)		HDR-БТ (II группа)	
n	292		158	
Возраст (лет)	65,7 ± 6,6		65,5 ± 7,8	
Медиана наблюдения (мес.)	55 ± 26,2		36 ± 12,4	
Стадия				
T1a-T2a	158	54,1%	77	48,7%
T2b	76	26,0%	45	28,5%
T2c	58	19,9%	36	22,8%
Индекс Глисона (G)				
G1 - Gleason score 5-6	231	79,1%	109	69,0%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	48	16,4%	37	23,4%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	13	6,8%	12	7,6%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия				
Нет	251	86,0%	143	90,5%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	41	14,0%	15	9,5%
Максимальный уровень ПСА до лечения				
Менее 10 нг/мл.	193	66,1%	108	68,4%
10-20 нг/мл.	99	33,9%	50	31,6%
Андроген-депривационная терапия				
Не было	25	8,2%	39	24,7%
Была	267	91,4%	119	75,3%
Группа риска NCCN				
Низкий риск	117	40,1 %	53	33,5%
Промежуточный риск	175	59,9 %	105	66,5%

HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ брахитерапия низкой мощности дозы; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*.

Как видно из таблицы 11, группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. При этом значимо группы различались только по проведению андроген-депривационной терапии.

Анализ групп по основным показателям перед проведением специального лечения.

**Возраст.** Возраст в исследуемых группах был сопоставим и составил в I группе  $65 \pm 6,6$  (47 – 83) лет, во II группе  $65,5 \pm 7,8$  (42 – 85) лет ( $p=0,19$ ). Гистограмма по возрасту представлена на рисунке 28.

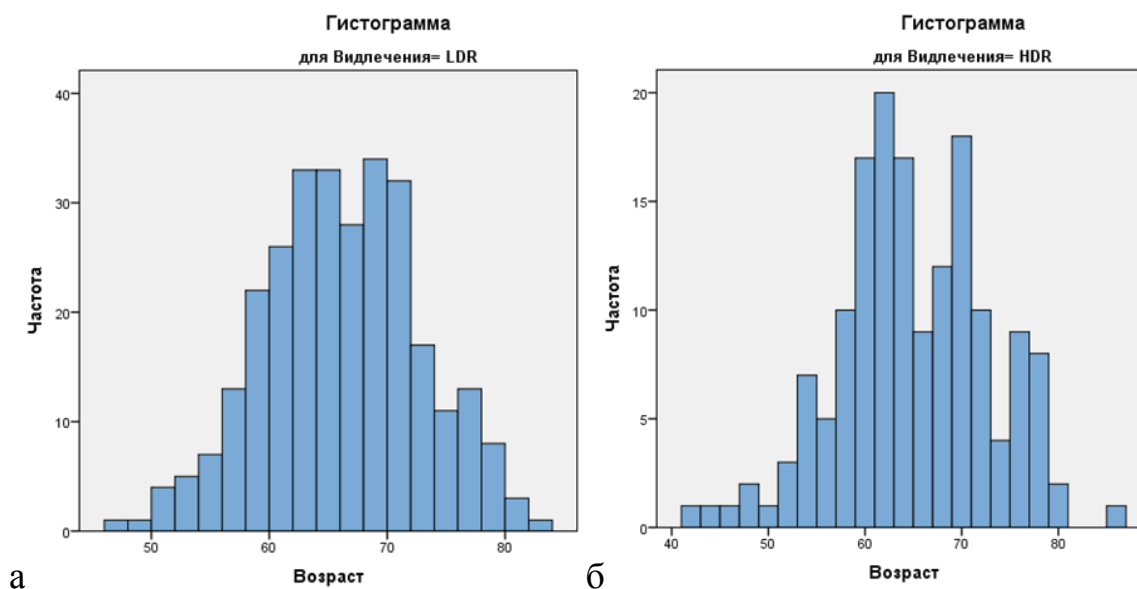
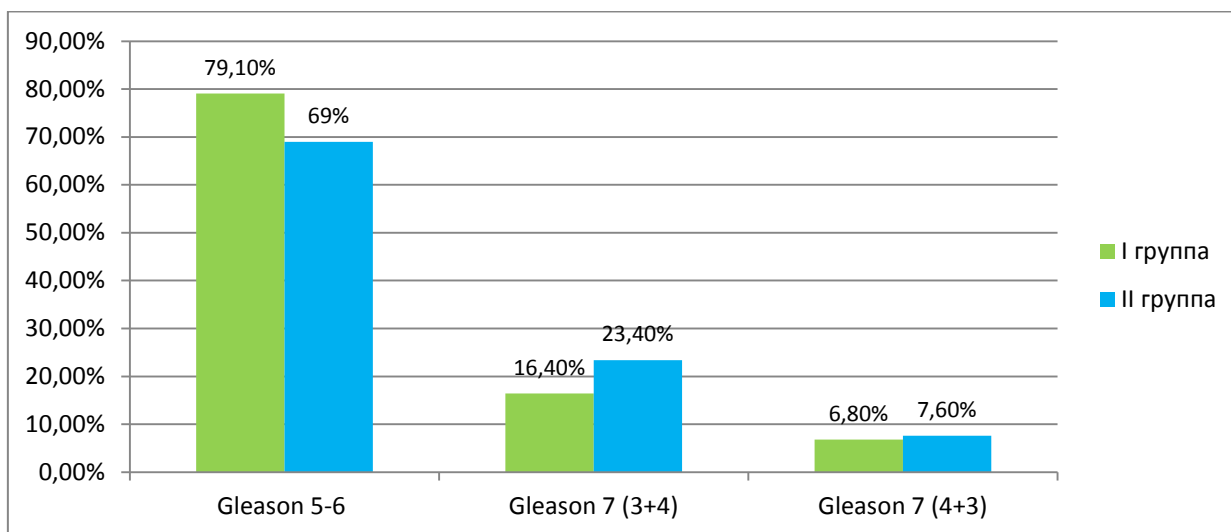


Рисунок 28. Возрастной состав пациентов, вошедших в исследование. а – I группа (LDR-БТ). б – II группа (HDR-БТ).

**Стадия заболевания.** По клинической стадии (Т) РПЖ мы разделили группы на 3 части: сТ1а-Т2а, Т2б и Т2с (табл. 11). Так, в I и II группах преобладали пациенты с клинической стадией Т1а-Т2а, которые составили 54,1% и 48,7% соответственно. Со стадией сТ2б в I и II группах количество пациентов составило 26% и 28,5% и со стадией сТ2с – 19,9% и 22,8% соответственно ( $p>0,05$ ). По клинической стадии заболевания группы были сопоставимы.

**Индекс Глисона.** При стратификации групп по индексу Глисона получили следующие данные (табл. 11 и диаграмма 1).

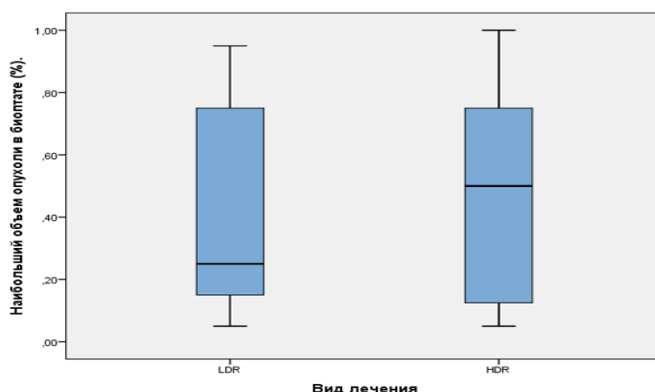
Показатель индекса Глисона в I и II группах.



У большинства пациентов в группах аденокарцинома ПЖ имела высокую степень дифференцировки (градация по Gleason 5-6) – в I группе 79,1%, во II группе 69%. Индекс Gleason 7 (3+4) преобладал во II группе и составлял 23,4% по сравнению с I группой, где этот показатель составлял 16,4%. Степень Gleason 7 (4+3) встречалась реже всего и между группами практически не различалась. Значимых различий по степени Gleason между группами не выявлено.

**Наибольший объем опухоли в биоптате.** Так же при оценке гистологического материала нами взят в расчет показатель «наибольший объем опухоли в биоптате». Этот показатель косвенно может давать информацию о размерах и степени поражения опухолью предстательной железы. Средние показатели наибольшего объема опухоли в биоптате для I группы  $42 \pm 30\%$  (5-95%) (медиана 25%), для II группы  $48 \pm 33\%$  (5-100%) (медиана 50%) ( $p=0,145$ ). Данные представлены на диаграмме 2.

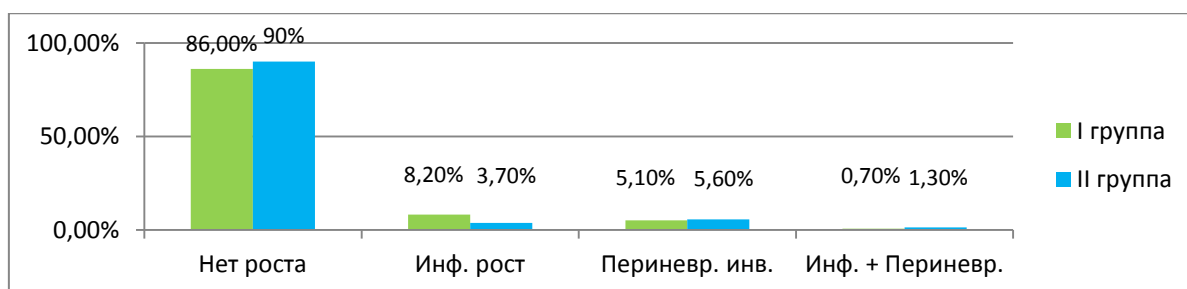
Наибольший объем опухоли в биоптате в группах I и II.



Надо отметить, что во II группе медиана наибольшего объема опухоли в биоптате была больше, чем в I группе (50% и 25% соответственно), но значимых отличий в группах по этому показателю мы не получили.

**Инфильтративный рост/периневральная инвазия.** При оценке гистологического материала в нашей работе учитывались показатели инфильтративно-протокового роста аденокарциномы и периневральной инвазии (несмотря на противоречивые данные о ее прогностической ценности). Данные по наличию инфильтративно-протокового роста и периневральной инвазии аденокарциномы в группах представлены на диаграмме 3.

Инфильтративно-протоковый рост и периневральная инвазия аденокарциномы в группах



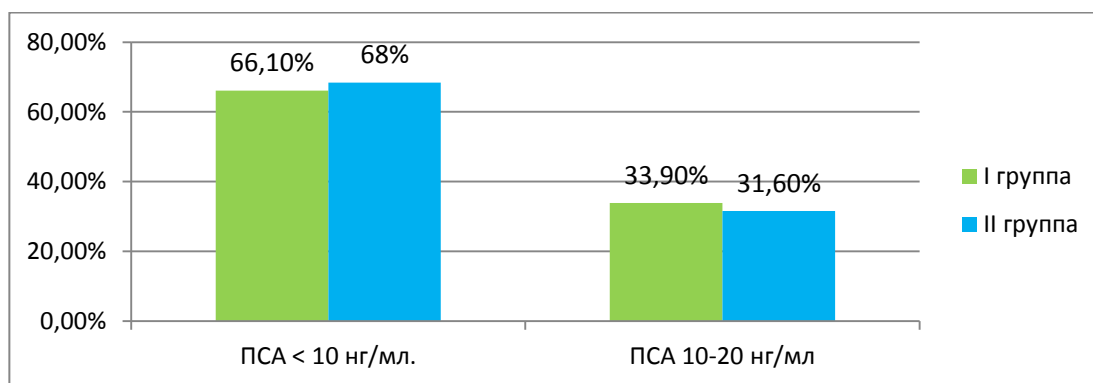
Инф. – инфильтративный; Периневр. – периневральный;

Из диаграммы 3 видно, что в целом, как инфильтративный рост, так и периневральная инвазия опухоли в группах встречались достаточно редко. Поэтому в общей таблице данных по пациентам (табл. 11) мы объединили эти показатели, которые составили 14% и 9,5% в I и II группах соответственно. Тем не менее, если рассматривать распределение инфильтративно-протокового роста и периневральной инвазии аденокарциномы в группах по отдельности, то по частоте выявления группы между собой не различались ( $p>0,05$ ). Однако, надо отметить, что инфильтративный рост опухоли встречался чаще в I группе и составлял 8,2%, тогда как во II группе этот показатель составлял всего лишь 3,7%. По наличию периневральной инвазии группы так же были сопоставимы (в I группе 5,1%, во II группе 5,6%) ( $p>0,05$ ).

**Макс уровень ПСА.** При стратификации пациентов к соответствующей группе риска, определялся уровень максимальных значений ПСА крови (диаграмма 4).

Диаграмма 4.

Уровень максимальных значений ПСА крови до проведения брахитерапии в группах I и II.



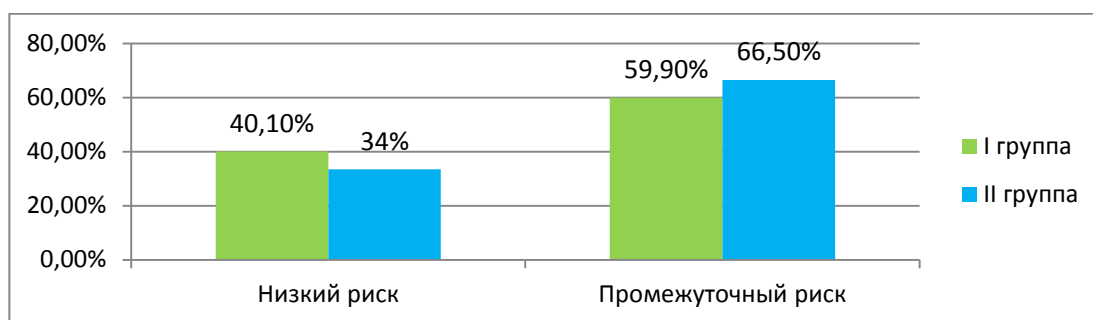
Из диаграммы 4 видно, что большинство в обеих группах составили пациенты, ПСА которых было менее 10 нг/мл (I группа 66,1%, II группа – 68%). Группу промежуточного риска по категории уровня ПСА составили

149 пациентов из обеих групп (99 из I группы и 50 из II группы – 33,9% и 31,6% соответственно). По тесту хи-квадрат Пирсона различия между группами не выявлено ( $p = 0,693$ ).

**Группы риска.** Группа риска определялась согласно рекомендациям NCCN (2010) на основании клинической стадии, индекса Глисона и максимальных значений уровня ПСА крови. Распределение больных по группам риска представлено на диаграмме 5.

Диаграмма 5.

Стратификация больных РПЖ по группам риска в I и II группах.

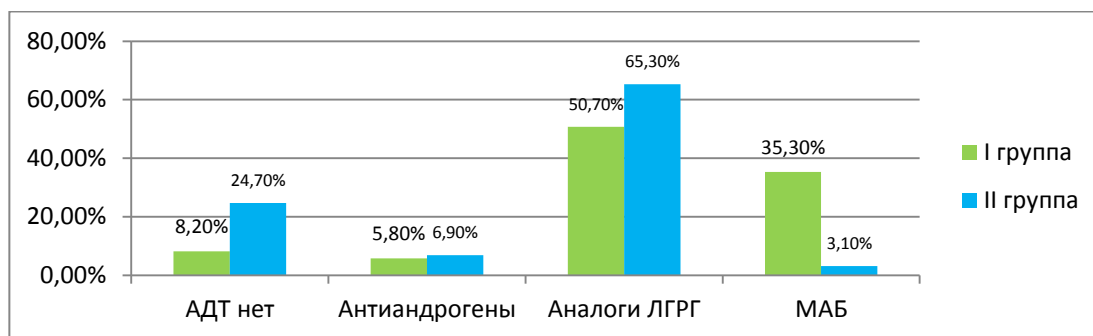


Из диаграммы 5 видно, что в обеих группах преобладали пациенты промежуточного риска – 59,9% и 66,5% в I и II группах соответственно. Исследуемые группы по степени риска сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

**Андроген-депривационная терапия.** По виду андроген-депривационной терапии и по ее применению нами были получены достоверные отличия в исследуемых группах (табл. 11). В таблице № 11 представлены сводные данные о применении андроген-депривационной терапии. Так, в I группе андроген-депривационную терапию получали 91,4% больных, а во II группе 75,3% ( $p < 0,05$ ). Более развернутая информация о виде проведения андроген-депривационной терапии представлена на диаграмме 6.



Виды проведения андроген-депривационной терапии в I и II группах.



АДТ – андроген-депривационная терапия; ЛГРГ - лютеинизирующий гормон релизинг-гормон; МАБ – максимальная андрогенная блокада.

Из диаграммы видно, что 24,7% больных из II группы не получали андроген-депривационную терапию, в то время как в I группе этот показатель был только 8,2%. По приему антиандрогенов и аналогов ЛГРГ группы между собой достоверно не отличались. Достоверные отличия выявлены в применении андроген-депривационной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ). Так в I и II группе МАБ получали 35,3% и 3,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

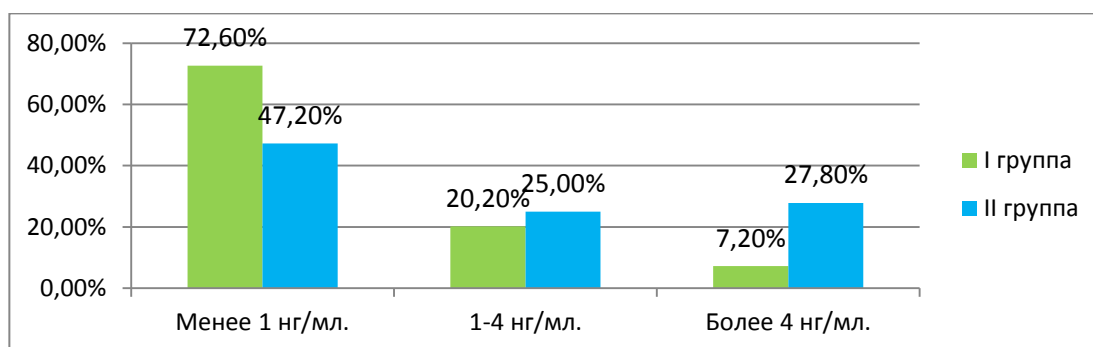
**Уровень ПСА крови перед брахитерапией.** Для оценки проведения андроген-депривационной терапии всем пациентам перед проведением брахитерапии определялся уровень ПСА. Так же для того, чтобы определить зависимость уровня ПСА непосредственно перед брахитерапией и эффективностью брахитерапии, уровень ПСА разбили на следующие переменные: менее 1 нг/мл., 1-4 нг/мл. и более 4 нг/мл. Полученные данные представлены в диаграмме 7.

Из диаграммы видно, что пациенты с уровнем ПСА перед брахитерапией менее 1 нг/мл преобладали в I группе и составляли 72,7% по сравнению со II группой (47,2%). И напротив, пациентов с уровнем ПСА

более 4 нг/мл перед брахитерапией было достоверно больше во II группе чем в I и составляло 27,8% и 7,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Диаграмма 7.

Уровень ПСА крови непосредственно перед проведением брахитерапии в I и II группах.



Пациенты, у которых ПСА составлял от 1 до 4 нг/мл перед брахитерапией, в исследуемых группах достоверно не отличались. Такая разница по ПСА в группах обусловлена преобладанием применения андроген-депривационной терапии в I группе. Если в целом оценивать факт проведения андроген-депривационной терапии в I и II группах, то выявлено, что андроген-депривационную терапию получали 91,4% и 75,3% пациентов в I и II группах соответственно (табл. 11).

**Объем предстательной железы.** Для определения влияния объема предстательной железы на результаты брахитерапии, показатель «объем предстательной железы» был разделен на 4 категории (менее 20 см<sup>3</sup>, 20-35 см<sup>3</sup>, 35-50 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup>). Данные по группам представлены в таблице 12.

Из таблицы видно, что по объему железы группы были сопоставимы. У большинства пациентов объем ПЖ составлял 20-35 см<sup>3</sup>.

Таблица 12.

Показатели объема предстательной железы в группах.

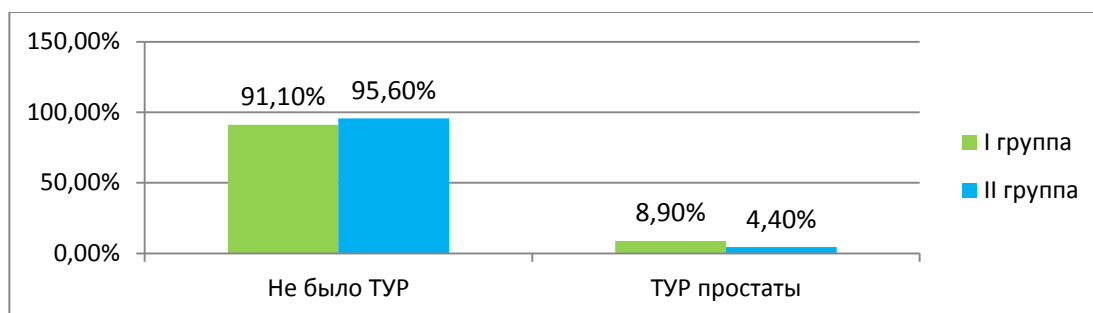
Объем железы	LDR-БТ	HDR-БТ	Всего	P
менее 20 см <sup>3</sup>	15,4%	10,8%	13,8%	0,544
20 - 35 см <sup>3</sup>	49,3%	51,9%	50,2%	
35 - 50 см <sup>3</sup>	28,8%	31,6%	29,8%	
более 50 см <sup>3</sup>	6,5%	5,7%	6,2%	

Около 6% пациентов имели относительные противопоказания к проведению внутритканевой радиотерапии по объему железы (более 50 см<sup>3</sup>), но все эти пациенты включены в исследование в связи с отсутствием нарушений уродинамики нижних мочевых путей.

**ТУР предстательной железы.** Определенным больным в дооперационном периоде с целью улучшения уродинамических показателей нижних мочевых путей проводилась ТУР предстательной железы в разные сроки перед брахитерапией. В общей когорте пациентов эту подгруппу составили 33 пациента (I группа – 26 пациентов и во II группе 7 пациентов). Распределение по группам пациентов, которым была проведена ТУР, представлено на диаграмме 8.

Диаграмма 8.

Распределение пациентов с ранее проведенной ТУР предстательной железы в I и II группах.



В I группе 8,9% больных были после ранее проведенной ТУР предстательной железы. Во II группе 4,4% больных были после ТУР

простаты. Значимых различий в группах по ТУР предстательной железы не выявлено.

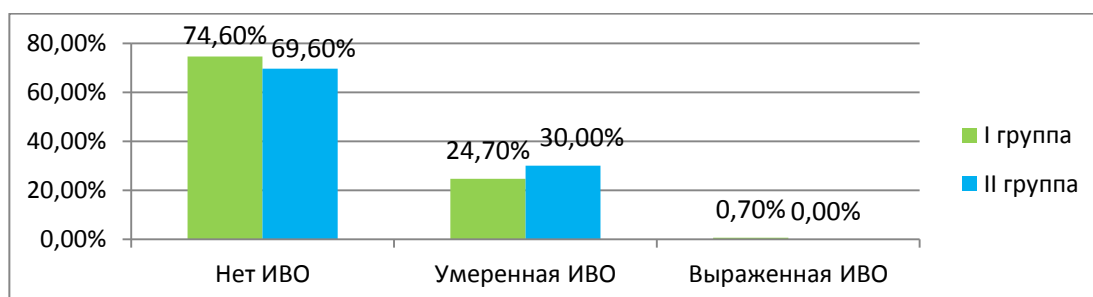
### **Функциональные показатели пациентов в группах до проведения брахитерапии.**

Уродинамические функциональные показатели мочеиспускания включали в себя урофлоуметрию, определение максимального потока мочи, определение остаточной мочи, наличие учащенного мочеиспускания, показатели опросников IPSS.

**Урофлоуметрия.** Для более детальной оценки урофлоуметрии в группах нами было проведено разделение показателей урофлоуметрии на 3 основные типа кривых мочеиспускания: не обструктивная кривая, умеренная инфравезикальная обструкция (ИВО) и выраженная ИВО. Более наглядное распределение представлено на диаграмме 9.

Диаграмма 9.

Инфравезикальная обструкция в I и II группах.



ИВО – инфравезикальная обструкция.

Из диаграммы 9 видно, что в I и II группе преобладали пациенты без ИВО и составляли 74,6% и 69,9% соответственно. Умеренные нарушения ИВО в I и II группах составили 24,7% и 30% соответственно. Выраженные нарушения мочеиспускания в группах практически не наблюдались, так как являлись одним из противопоказаний к проведению брахитерапии.

Достоверных различий между группами по ИВО в дооперационном периоде не отмечено.

**Максимальный поток мочи.** При сравнении групп по максимальному потоку мочи выявлены достоверные различия в группах. Для более детальной оценки влияния максимальных значений мочеиспускания на развитие в дальнейшем нарушений мочеиспускания, мы разбили показатели пиковой скорости мочеиспускания на 3 категории. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Комбинационная таблица максимальных значений потока мочи в I и II группах.

Q max (мл/сек)	I группа	II группа	Всего	p
≤ 15	24%	37,3%	28,7%	< 0,05
15,1-20.0	37,3%	26,6%	33,6%	< 0,05
> 20	38,7%	36,1%	37,8%	> 0,05

\* – p < 0,05.; Q max – максимальная скорость потока мочи.

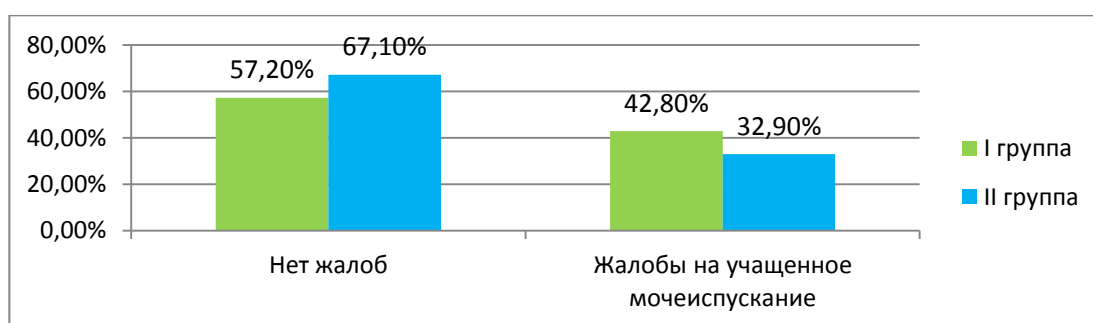
Из таблицы видно, что Qmax в группах было различным. В целом максимальные значения мочеиспускания были выше в I группе, чем во II. Но надо сказать, что этот параметр носит достаточно условный характер и может не отражать общую картину мочеиспускания у пациента.

**Остаточная моча.** При сравнении групп по наличию остаточной мочи после мочеиспускания нами не выявлено достоверных различий в группах. Тем не менее, факт наличия остаточной мочи у пациента до проведения брахитерапии может влиять на функциональное состояние мочевой системы после проведения лечения. В I и II группах остаточной мочи менее 30 мл было у 83,2% и 85,4%, от 30 до 45 мл у 8,6% и 7% и более 45 мл у 8,2% и 7,6% соответственно.

**Учащенное мочеиспускание.** Жалобы на учащенное мочеиспускание является довольно-таки субъективным критерием оценки уродинамики нижних мочевых путей. Тем не менее, у всех пациентов, вошедших в исследование собирался анамнез, и жалобы на учащенное мочеиспускание были взяты как отдельная переменная, как наиболее часто встречающаяся жалоба из синдрома нижних мочевых путей у больных с РПЖ. Всего в общей когорте пациентов из 450 мужчин, подобные жалобы отмечали 177 пациентов (39,3%). Сводные данные по этой переменной представлены на диаграмме 10.

Диаграмма 10.

Встречаемость жалоб на учащенное мочеиспускание перед брахитерапией в I и II группах.

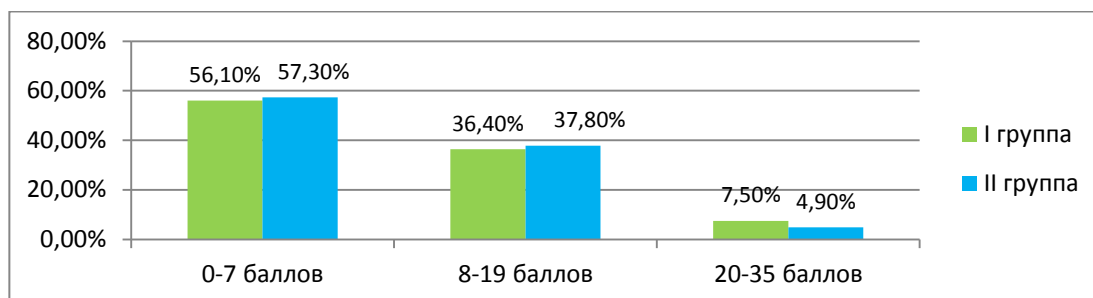


Из диаграммы 10 видно, что в I и II группе жалобы на учащенное мочеиспускание отмечали 42,8% и 32,9% соответственно. Значимых различий в группах по этому показателю не получено ( $p = 0,061$ ).

**Сравнение групп по опросникам IPSS и МИЭФ-5** до проведения брахитерапии. Для проведения анализа мы разделили результаты опросников по сумме баллов IPSS, отражающих выраженность нарушений мочеиспускания. Так, 0-7 баллов - незначительные нарушения, 8-19 - умеренные нарушения и 20-35 - тяжелые нарушения. Сводные данные по группам представлены на диаграмме 11.

Диаграмма 11.

Сумма баллов IPSS в I и II группах до проведения брахитерапии.

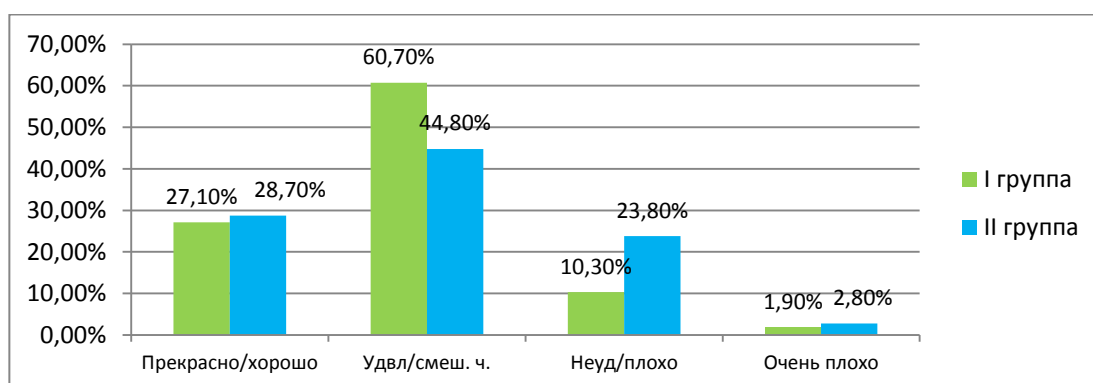


Как видно из диаграммы 11, подавляющее большинство пациентов не отмечали у себя нарушений мочеиспускания. У 36,4% в I группе и у 37,8% во II группе отмечались нарушения мочеиспускания умеренной степени. Тяжелые нарушения отмечались в 7,5% и 4,9% в I и II группах соответственно. Группы по баллам IPSS не отличались ( $p > 0,05$ ).

Так же нами проведено сравнение качество жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL). Для удобства анализа, качество жизни разделялось на 4 основных пункта: прекрасно/хорошо, удовлетворительно/смешанное чувство, неудовлетворительно/плохо и очень плохо. Сводные данные опросников в I и II группах представлены на диаграмме 12.

Диаграмма 12.

QoL в I и II группах до проведения брахитерапии.



Удовл. – удовлетворительно; Смеш. ч. – смешанное чувство; Неуд. – не удовлетворительно.

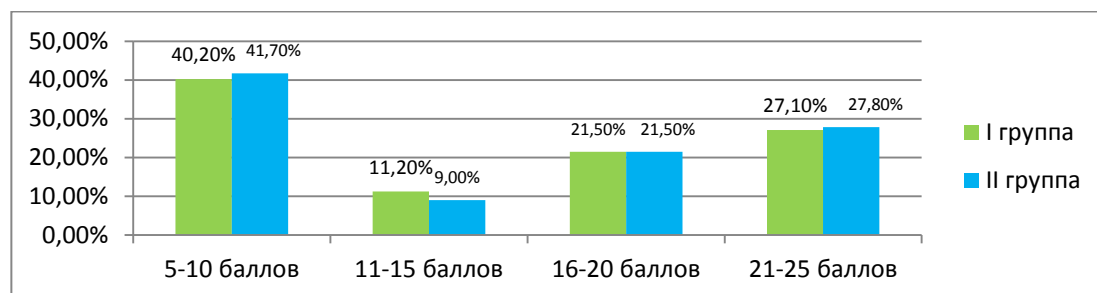
Из диаграммы видно, что 27,1% пациентов из I группы и 28,7% из II группы оценивали своё QoL до лечения как прекрасно/хорошо. 60,7% в первой группе и 44,8% во второй группе оценили QoL как удовлетворительно/смешанное чувство. Не удовлетворительно/плохо отметили 10,3% и 23,8% в I и II группе соответственно. Очень плохо 1,9% и 2,8% соответственно. Группы по качеству жизни, связанного с мочеиспусканием до операции отличались между собой ( $p = 0,023$ ). Пациенты во II группе отмечали качество жизни, связанное с мочеиспусканием хуже, чем пациенты из I группы. Надо отметить, что данный показатель носит довольно-таки субъективный характер и отражает отношение пациента к имеющимся в последнее время у него нарушениям мочеиспускания, тем более что по показателям опросников IPSS, отражающих выраженность симптомов нижних мочевых путей у больных РПЖ, группы не различались.

**Эректильная функция.** Для проведения анализа влияния брахитерапии на эректильную функцию (ЭФ) в группах, нами применялся опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Надо отметить, что из 450 пациентов 251 (55,7%) были заинтересованы в сохранении ЭФ после проведения брахитерапии. Из этого количества пациентов 107 были из I группы и 144 из II группы. Согласно опроснику МИЭФ-5 мы получили следующие данные (диаграмма 13).

Как видно из диаграммы, примерно половина пациентов из обеих групп имели проблемы с ЭФ до проведения брахитерапии. Причем выраженная ЭД отмечена в 40,2% в I группе и в 41,7% во II группе. Отсутствие нарушений ЭФ отметили 27,1% и 27,8% в I и II группах соответственно. Нарушения легкой степени отмечено в 21,5% в обеих группах. Значимых различий в группах по опросникам МИЭФ-5 не получено ( $p=0,953$ ).



Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах до проведения БТ.



Баллы: 5-10 - выраженная ЭД; 11-15 - ЭД умеренной степени; 16-20 - ЭД легкой степени; 21-25 - ЭД отсутствует; ЭД – эректильная дисфункция.

### 3.2. Описание проведения брахитерапии.

**LDR-БТ.** Для определения влияния различных технических вариаций проведения LDR-БТ на результаты лечения и развитие токсических реакций в послеоперационном периоде нами взяты следующие показатели: количество имплантируемых источников; количество активностей; активность источников; показатели распределения дозы – на предстательную железу D90, V100, V150, на уретру D10, на прямую кишку V100 и V150.

В I группе, среднее количество имплантируемых источников составило  $54 \pm 15,1$  (минимум 28, максимум 124). По количеству микроисточников I группа разделена на 3 подгруппы: менее 50, от 51 до 70 и более 70 источников (таблица 14).

Таблица 14.

Распределение пациентов в I группе по количеству имплантируемых источников.

Количество источников	Количество пациентов	%
$\leq 50$	120	41,1%
51-70	127	43,5%
$\geq 71$	45	15,4%

Из таблицы видно, что в основном при реализации дозиметрического плана при LDR-БТ использовалось менее 70 источников. Менее 50 источников имплантировано 41,1% пациентов. От 51 до 70 – 43,5% больных. Всего в 15,4% случаев имплантировалось более 70 источников.

По количеству активностей источников (1 активность, 2 или 3 активности) пациенты распределились следующим образом (таблица 15).

Таблица 15.

Распределение пациентов в I группе по количеству активностей имплантируемых источников.

Количество активностей источников	Количество пациентов	%
1	134	45,9%
2	142	48,6%
3	16	5,5%

Из таблицы 15 видно, что наиболее часто использовались 1 или 2 активности и всего в 5,5% случаев применялись комбинации микроисточников 3-х активностей.

Так же мы распределили I группу по активности имплантируемых микроисточников. Активность источников была разделена следующим образом: < 0,5 мКи, > 0,5 мКи, комбинация низкой и высокой активности (<0,39 мКи и 0,4-0,7 мКи) и комбинация высоких активностей (> 0,5 мКи). Данные по распределению в группе представлены в таблице 16.

Как видно из таблицы 16, наиболее часто применялись источники в комбинации низкой и высокой активности, так как распределение дозы в ПЖ при таких условиях наиболее выгодное.

Таблица 16.

Распределение пациентов в I группе по активности имплантируемых источников.

Активность источников (мКи).	Количество пациентов	%
< 0,5	92	31,5
> 0,5	56	19,2
комбинация низкой и высокой активности (<0,39 и 0,4-0,7)	137	46,9
комбинация высоких активности (> 0,5)	7	2,4

При этом источники низкой активности имплантируются вблизи критических органов, а высокой активности по периферии ПЖ. В случае, когда необходимо скорректировать дозиметрический план, наиболее удобно также использовать такую комбинацию, создавая оптимальный интраоперационный план облучения. С другой стороны, из таблицы 6 видно, что реже всего (2,4%) использовалась комбинация высоких активностей, так как имплантация таких источников зачастую приводит к увеличению дозы на критические органы, а также к увеличению параметра V150 для предстательной железы. При этом использование источников высокой активности является выгодным при больших объемах предстательной железы, позволяя максимально снизить количество имплантируемых источников и тем самым снизить риск травматизации ПЖ.

По распределению дозиметрических параметров D90 и V150 на предстательную железу в I группе, данные представлены в таблицах 17 и 18.

По параметру V100, согласно предоперационному плану, во всех случаях процент предписанной дозы, приходящийся на предстательную железу составлял не менее 95%. Поэтому мы его не разделяли.

Таблица 17.

Распределение пациентов в I группе по D 90.

D 90 (Гр)	Количество пациентов	%
≤ 165	7	2,4
166-175	91	31,1
≥ 176	194	66,5

D90 – доза, которая приходится на 90% объема предстательной железы.

Таблица 18.

Распределение пациентов в I группе по V 150.

V 150 (%)	Количество пациентов	%
≤ 60	122	41,8
60,1-65	132	45,2
≥ 65,1	38	13,0

V150 – процент объема предстательной железы, на который приходится 150% от заданной дозы.

**HDR-БТ.** Для детального анализа влияния параметров распределения дозы при HDR-БТ в монорежиме, мы взяли следующие показатели: активность источника, PTV (планируемый объем облучения (planning target volume)) при 1 и 2 фракции, D90, V100, V150, V 200, объем уретры, на которую приходится критическая доза (Vcrit urethra) (см<sup>3</sup>), D10 (доза, которая приходится на 10% органа мишени) для уретры и V crit. rectum (объем стенки прямой кишки, попавший в зону критического облучения) при 1 и 2 фракции.

Активность источника 192 Ir составляла в среднем  $6,4 \pm 2,0$  Ки (мин. 3,5 Ки, макс. 11,1 Ки.).

Для определения изменения объема предстательной железы после 1-й фракции HDR-БТ нами проведен анализ изменений средних значений объема ПЖ при первичном и вторичном планировании. Так, при первичном оконтуривании PTV для предстательной железы составлял  $47,5 \pm 15,8$  см<sup>3</sup>., (мин. 22, макс. 91 см<sup>3</sup>) а уже при повторном планировании через 2 недели

PTV составлял  $52,5 \pm 26,8 \text{ см}^3$ , (мин. 23, макс.  $105 \text{ см}^3$ ). Основные средние значения дозиметрических параметров облучения при I и II фракциях представлены в таблице 19.

Таблица 19.

Дозиметрические параметры HDR-БТ при проведении I и II фракции.

Параметр	I фракция		II фракция	
	Средн. значение	Ср. откл. (мин – макс).	Средн. значение	Ср. откл.
PTV ( $\text{см}^3$ )	47,5	15,8 (22,0 – 91,0)	52,5	26,8 (23,0 – 105,0)
D 90 (Гр)	16	0,41 (13,0 – 16,7)	16	0,48 (13,4 – 16,7)
V 100 prost. (%)	97,5	7,5 (95,2– 99,5)	97,4	7,2 (95,1 – 99,5)
V 150 prost. (%)	24,2	3,7 (14,4 – 33,0)	25,3	3,1 (15,6 – 32,0)
V 200 prost. (%)	6,8	2,05 (3,0 – 14,0)	7,1	1,7 (3,6 – 12,4)
V crit uretra (115 % от V 100) ( $\text{мм}^3$ ).	14,9	99,7 (0 – 572,0)	25,5	161,8 (0 – 838,0)
D 10 uretra (Гр).	16,9	0,47 (13,9 – 17,7)	17,0	0,57 (14,0 – 18,9)
V crit rectum ( $\text{см}^3$ ).	535	427 (0 – 1791)	579	469 (17 – 1881)
D 10 rectum (Гр).	11,2	0,95 (4,5 – 12,5)	11,4	0,9 (6,5 – 12,9)
V 100 rectum (мм).	0,16	1,4 (0 – 13,1)	0,18	1,2 (0 – 15, 3)

Средн. значение – среднее значение; Ср. откл. – среднеквадратичное отклонение; Мин – макс – минимальные и максимальные значения; PTV – планируемый объем облучения (planning target volume) для предстательной железы; D 90 – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 100 prost. – объем предстательной железы, получающий 100% от предписанной дозы; V 150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 200 prost. – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы; V crit uretra – объем уретры, получающий критическую дозу (17,25 Гр); D 10 uretra – доза, приходящаяся на 10% объема уретры; V crit rectum – объем прямой кишки, получивший критическую дозу (70% от заданной дозы); D 10 rectum – доза, приходящаяся на 10% объема передней стенки прямой кишки; V 100 rectum – объем прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы.

Из таблицы видно, что в целом по многим параметрам дозиметрические показатели I и II фракций не отличаются, однако надо отметить, что большинство значений при II фракции больше, чем при I фракции. Такое увеличение показателей при дозиметрическом планировании

обусловлено в первую очередь изменением объема предстательной железы, что в свою очередь ведет к увеличению показателей V 100, V 150 и V 200. Увеличение этих показателей дозиметрии приводит к повышенному риску увеличения критической нагрузки на зону простатического отдела уретры и переднюю стенку прямой кишки. Это так же видно из таблицы 19.

### **3.3. Результаты брахитерапии низкой и высокой мощности дозы в монорежиме.**

Для проведения полноценного анализа результатов лечения LDR и HDR брахитерапии в монорежиме, а также для определения оптимальных параметров внутритканевого облучения нами проведено сравнение методов по следующим показателям: развитие рецидива заболевания по факту, развитие метастазов, развитие рецидива заболевания по локализации (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), сроки до появления рецидива. Определение зависимостей развития рецидива заболевания от клинической стадии, степени дифференцировки опухоли (индекс Глисона), ПСА, наибольшего объема опухоли в биоптате, наличия инфильтративного роста и перинеуральной инвазии, группы риска, количества неблагоприятных факторов, ПСА перед брахитерапией, андроген-депривационной терапии, ТУР предстательной железы, объема предстательной железы.

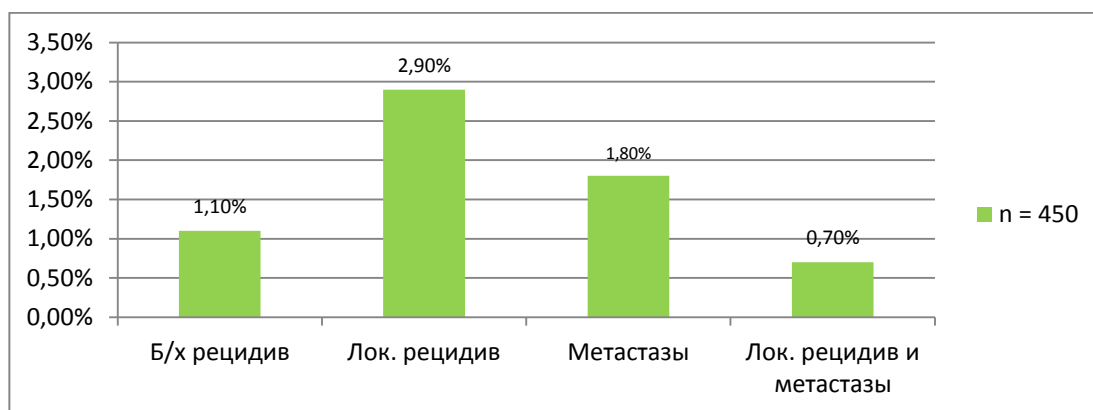
С целью определения причинно-следственной связи между различными параметрами проведения LDR-БТ и развитием рецидива РПЖ, нами проведен анализ наличия зависимости между развитием рецидива в I группе и следующими показателями: количество активностей имплантируемых микроисточников и активностью источников.

**Развитие рецидива в группах.** Из исследуемых 450 пациентов всего отмечено развитие рецидива заболевания у 29 больных (6,4%) при медиане наблюдения 42 мес. При этом, если разбить случаи рецидива по типу

рецидива (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), мы получим следующие данные, представленные на диаграмме 14.

Диаграмма 14.

Развитие рецидива заболевания в общей когорте пациентов в зависимости от типа рецидива.

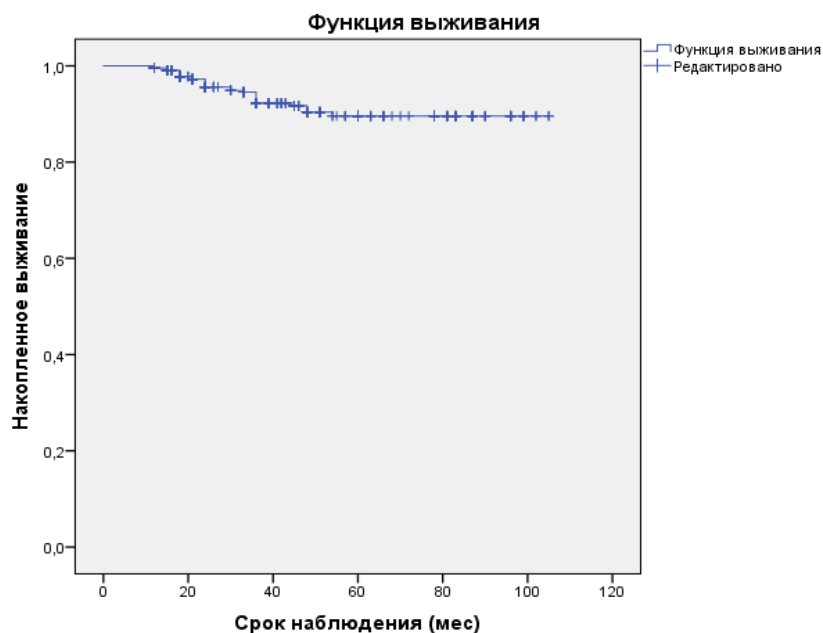


Б/х – биохимический; Лок. – локальный;

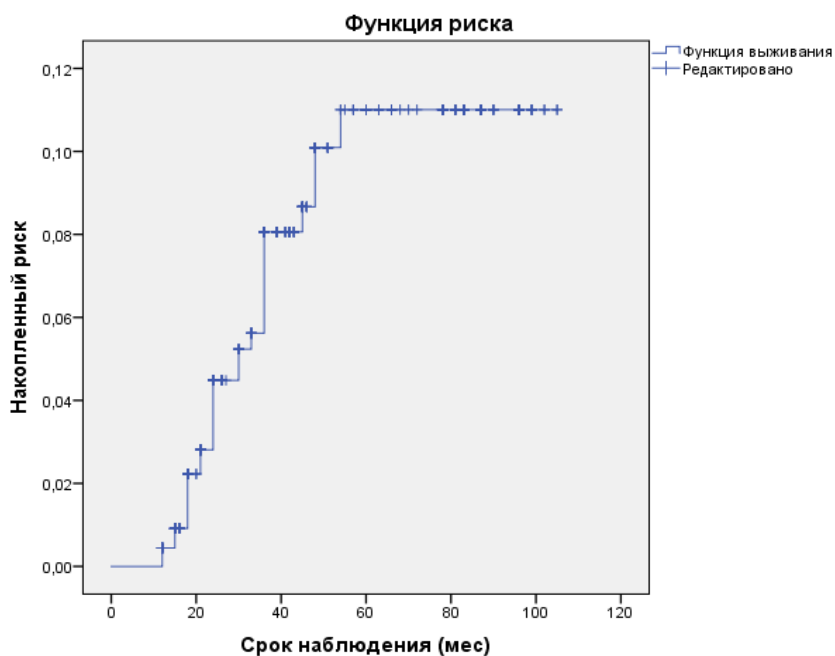
Как видно из диаграммы 14, наибольшее количество зарегистрировано локальных рецидивов – 2,9% случаев. Развитие метастазов отмечено у 1,8% больных. Биохимический рецидив отмечен у 1,1% пациентов, и комбинация локального рецидива и диссеминации процесса отмечено у 0,7% пациентов. Таким образом можно отметить, что 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость у пациентов группы низкого и промежуточного риска при применении брахитерапии составляет 94,9% и 93,6% соответственно.

Более наглядно 5-ти летняя актуриальная безрецидивная выживаемость общей группы пациентов представлена на диаграмме 15.

Актuariальная безрецидивная выживаемость в общей когорте пациентов группы низкого и промежуточного рисков прогрессирования (n = 450) (Kaplan-Meyer).



а.



б.

а. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от времени. б. Риск развития рецидива в зависимости от времени наблюдения.



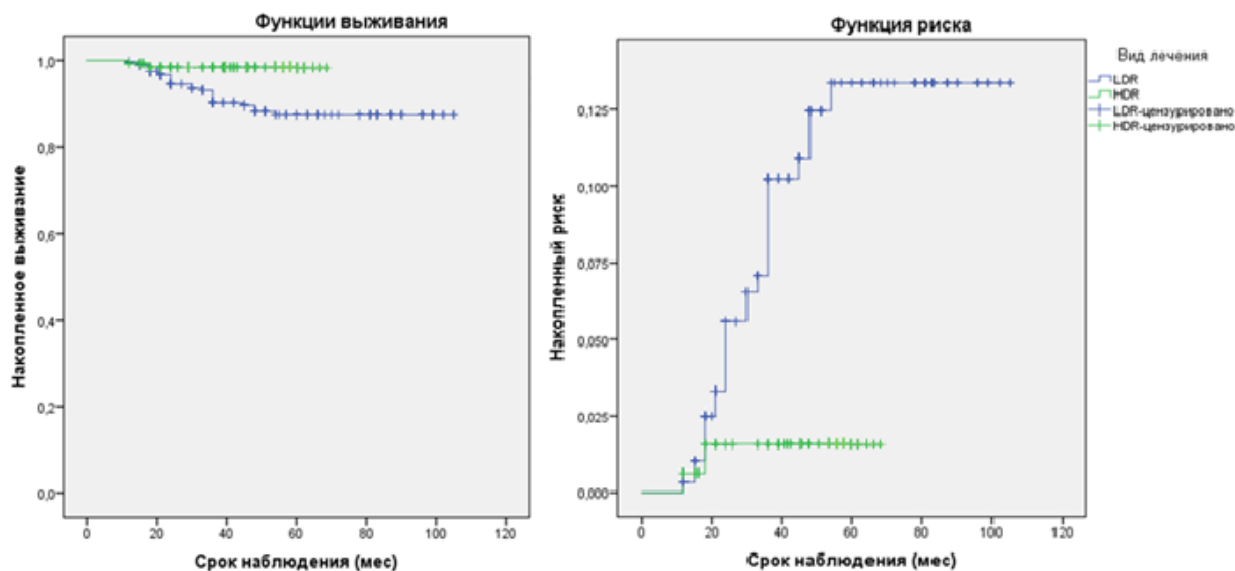
По графику риска (диаграмма 15 b) видно, что риск развития рецидива в общей когорте пациентов наблюдается в пределах 50 мес. или 4,1 лет. То есть, при достижении периода наблюдения в 4,1 год риск развития рецидива крайне низок. Средний срок до развития рецидива составил  $28,89 \pm 11,3$  мес. (95%ДИ 2-30).

При этом нужно отметить, что у 11-ти пациентов из всей когорты больных отмечено развитие метастазов, из них у 5-ти пациентов – в регионарные л/узлы, у 4-х в кости скелета, у 2-х в регионарные л/узлы и кости скелета одновременно.

При проведении анализа I и II групп отдельно по количеству рецидивов заболевания, нужно отметить, что группы не были сопоставимы по срокам наблюдения. Как показано в таблице 11, медиана наблюдения в I группе составила 55 мес, при максимальном сроке наблюдения 105 мес, а минимальном – 12 мес. Во II группе медиана наблюдения составила 36 мес, минимальный и максимальный сроки наблюдения составили 12 и 72 мес. соответственно. Развитие рецидива заболевания отмечено больше в I группе и составило 9,2%, тогда как во II группе рецидив отмечен в 1,3% случаев. Данные представлены на диаграмме 16.

Таким образом, как видно из диаграммы 16, безрецидивная 3-х летняя выживаемость в I и II группах составила 92,8% и 98,7%, а 5-ти летняя 90,8% и 98,7% соответственно. Сравнение кривых 5-ти летней выживаемости в I и II группах БТ по непараметрическому критерию log-rank показало достоверное различие в группах ( $p = 0,028$ ). Если рассматривать группы I и II по риску развития рецидива РПЖ (диаграмма 15 b), то видно, что данные риски больше связаны с LDR-БТ, чем с HDR-БТ. Из данного графика видно, что риск развития рецидива в группе LDR-БТ сохраняется в течение 48 мес, тогда как для HDR-БТ такие риски ограничиваются 20-тью месяцами.

Выживаемость без биохимического рецидива и риск развития рецидива после брахитерапии в зависимости от вида брахитерапии (LDR/HDR-БТ) (Kaplan-Meyer).



а.

б.

а. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от вида брахитерапии. б. Риск развития рецидива в зависимости от вида брахитерапии.

При дальнейшем анализе характера развития прогрессирования РПЖ в группах нами проведено сравнение двух групп по виду прогрессирования, представленного в таблице 20.

Нами выявлено, что в I группе количество рецидивов было значимо больше, чем во II группе. Однако при сравнительном анализе групп по характеру развития рецидива выявлено, что во II группе отмечались только 2 случая развития метастазов, причём оба случая отмечены в группе промежуточного риска. Локальных рецидивов во II группе не наблюдалось, в отличие от I группы, где локальный рецидив отмечался у 13-ти пациентов (4,5%), а метастазы отмечены у 6 пациентов (2,1%) ( $p = 0,014$ ).

## Характер развития рецидива и прогрессирования в I и II группах.

Вид прогрессирования	LDR-БТ (I группа)		HDR-БТ (II группа)		Всего	
	Кол.	%	Кол.	%	Кол.	%
Б/х рецидив	5	1,7%	0	-	5	1,1%
Локальный рецидив	13	4,5%	0	-	13	2,9%
Метастазы	6	2,1%	2	1,3%	8	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	3	1,0%	0	-	3	0,7%
Всего	27	9,2%	2	1,3%	29	6,4%

Б/х – биохимический; Кол. – количество.

По характеру развития метастазов достоверных различий в группах мы не получили. В I группе из 9-ти пациентов с метастазами у 4-х выявлены метастазы в регионарные л/узлы, у 3-х в кости скелета, у 2-х в л/узлы и кости скелета. Во II группе у 1 пациента отмечались метастазы в кости скелета, у 1 в регионарные л/узлы ( $p = 0,613$ ). В целом, в I группе у 3,1% больных выявлены метастазы РПЖ. Во второй группе этот показатель составил 1,3%.

По срокам развития рецидива в группах так же получены разные данные. В I группе медиана времени до развития рецидива составила  $24 \pm 11,3$  мес. (мин. значения 12 мес., макс. значения 48 мес.), во II группе медиана времени до развития рецидива составила  $15 \pm 4,2$  мес. (мин. значения 12 мес., макс. значения 18 мес.), разница в группах не достоверна ( $p=0,112$ ).

#### **Развитие рецидива заболевания от клинической стадии рака предстательной железы.**

В нашем исследовании мы провели корреляционный анализ между клинической стадией и развитием рецидива РПЖ. Данные исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21.

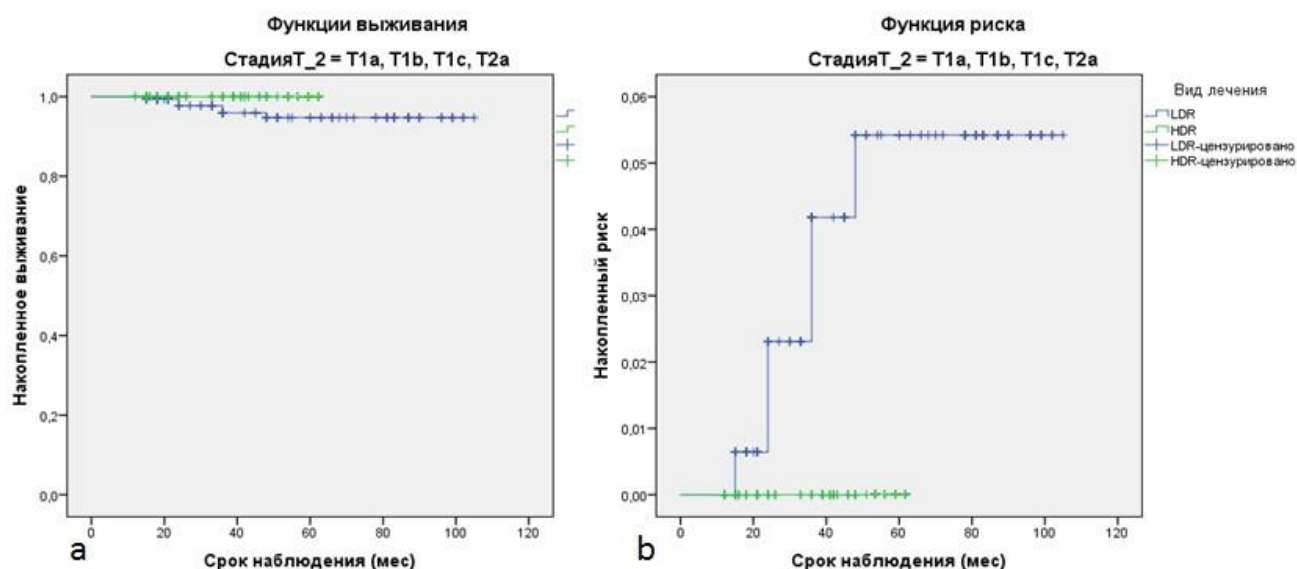
Распределение пациентов в зависимости от стадии РПЖ и процент ПСА-специфической выживаемости в группах.

Клиническая стадия Т	I группа (LDR)		II группа (HDR)		% специфической выживаемости		
	п	Число событий	п	Число событий	LDR	HDR	Всего
T1a - T2a	158	6	77	0	96,2%	100%	97,4%
T2b	76	3	45	0	96,1%	100%	97,5%
T2c	58	18	36	2	69,0%	94,4%	78,7%
Все	292	27	158	2	90,8%	98,7%	93,6%

Из таблицы 21 видно, что в общей когорте пациентов ПСА-специфическая 5-ти летняя выживаемость при применении брахитерапии составила при T1-T2a – 97,4%, T2b – 97,5%, а при T2c – 78,7%. Так же из таблицы видно, что рецидив РПЖ в I группе отмечался при всех стадиях Т. При cT1a-T2a рецидив в I группе отмечен в 3,8% случаев, при стадии cT2b – в 3,9% случаев, при cT2c – в 31% случаев. Отмечена достоверная разница в I группе в ПСА-специфической выживаемости между стадиями cT1a-T2a, T2b и T2c ( $p < 0,0001$ ). Во II группе рецидив РПЖ отмечен только при стадии cT2c в 5,6% случаев, что в нашем исследовании получило низкую достоверность ( $p = 0,061$ ).

Если таблицу 21 представить в виде диаграмм дожития (Каплан-Мейер), то мы получим следующие данные, представленные на диаграммах 17, 18, 19.

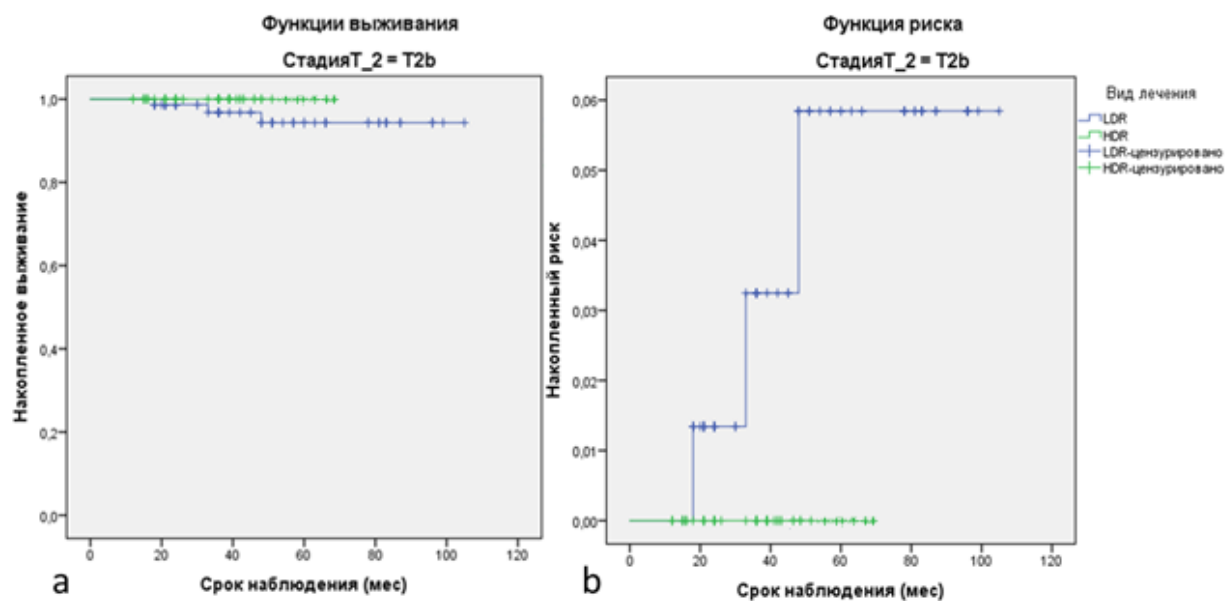
Выживаемость без биохимического рецидива и риск развития рецидива после брахитерапии в зависимости от стадии T1a, T1b, T1c, T2a в I и II группах (Kaplan-Meier).



а. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от вида брахитерапии. б. Риск развития рецидива в зависимости от вида брахитерапии.

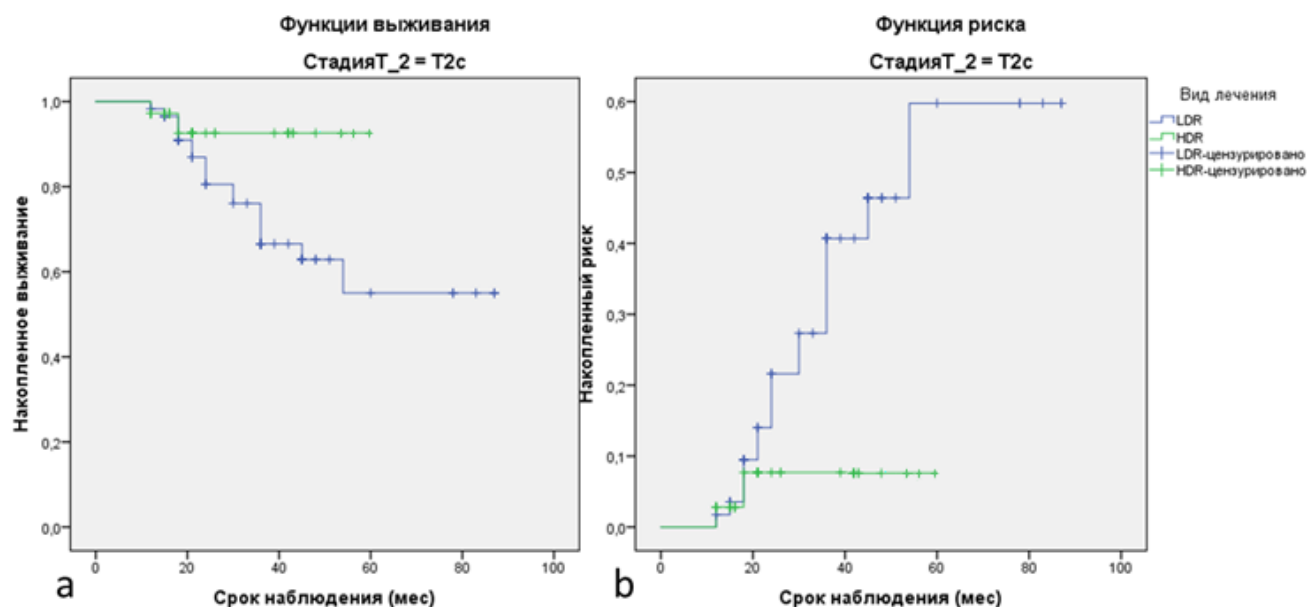
На диаграммах 17, 18 и 19 хорошо видно, что риски развития рецидива РПЖ при любой клинической стадии T значительно выше в I группе, чем во II группе. При этом риски развития рецидива при клинической стадии T1a-T2a и T2b в I группе сохраняются до 45 месяцев, в то время как во II группе риски при таких стадиях T вообще не наблюдались. При клинической стадии T2c риски рецидива РПЖ сохраняются в I и во II группах до 55 и 18 месяцев соответственно ( $p = 0,021$ ).

Выживаемость без биохимического рецидива и риск развития рецидива после брахитерапии в зависимости от стадии T2b в I и II группах (Kaplan-Meier).



а. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от вида брахитерапии. б. Риск развития рецидива в зависимости от вида брахитерапии.

Выживаемость без биохимического рецидива и риск развития рецидива после брахитерапии в зависимости от стадии T2c в I и II группах (Kaplan-Meier).



а. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от вида брахитерапии. б. Риск развития рецидива в зависимости от вида брахитерапии.

При дальнейшем анализе клинической стадии T и вида рецидива РПЖ (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы) нами получены следующие данные, представленные в таблице 22.

Как видно из таблицы 22, определяется четкая корреляция в I группе между частотой развития биохимического рецидива, локального рецидива, метастазов и клинической стадией ( $p < 0,05$ ). При этом во II группе такой корреляции не наблюдается. У 2-х пациентов из II группы выявлены метастазы в кости скелета, что составило 5,6% от общего числа пациентов с клинической стадией T2c во II группы. При этом в I группе количество метастазов у пациентов с такой же стадией T составило 10,3%.

Таблица 22.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от клинической стадии Т в I и II группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа			II группа			Всего
		T1a-T2a	T2b	T2c	T1a-T2a	T2b	T2c	
нет	Количество	152	73	40	77	45	34	421
	%	96,2%	96,1%	69%	100%	100%	94,4%	93,6%
Б/х рецидив	Количество	1	0	4	0	0	0	5
	%	0,6%	0%	6,9%	0%	0%	0%	1,1%
Локальный рецидив	Количество	5	3	5	0	0	0	13
	%	3,2	3,9	8,6	0%	0%	0	2,9%
Метастазы	Количество	0	0	6	0	0	2	8
	%	0%	0%	10,3%	0%	0%	5,6%	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	0	0	3	0	0	0	3
	%	0%	0%	5,2%	0%	0%	0%	0,7%
Всего	Количество	158	76	58	77	45	36	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Так же в I группе при клинической стадии T2c отмечено развитие локальных рецидивов в 8,6% случаев, тогда как во II группе локальные рецидивы не выявлены ( $p < 0,05$ ). Эти данные говорят о достоверном преимуществе применения HDR-БТ у пациентов с РПЖ с клинической стадией T2c. Данное преимущество обусловлено в первую очередь более высокой дозой, доставляемой к предстательной железе при HDR-БТ, чем LDR-БТ. Помимо этого, учитывая данные литературы, у пациентов с клинической стадией T2c наиболее часто встречается случаи гиподиагностики и недооценки реального распространения опухоли. Порядка 30% таких пациентов имеют стадии T3a-T3b [56, 259, 50]. Проведение LDR-БТ у таких пациентов сопряжено с высокими рисками не только локальных рецидивов, но и диссеминации процесса. HDR-БТ обеспечивает более точную и более высокую дозу облучения, что эффективно даже при



местнораспространенном РПЖ, позволяя достигать локального контроля опухоли в высоком проценте случаев. Помимо этого, в случае местнораспространенного РПЖ при проведении LDR-БТ имеется риск миграции микроисточников в раннем послеоперационном периоде, что значительно снижает эффективность метода при микроинвазивных процессах РПЖ.

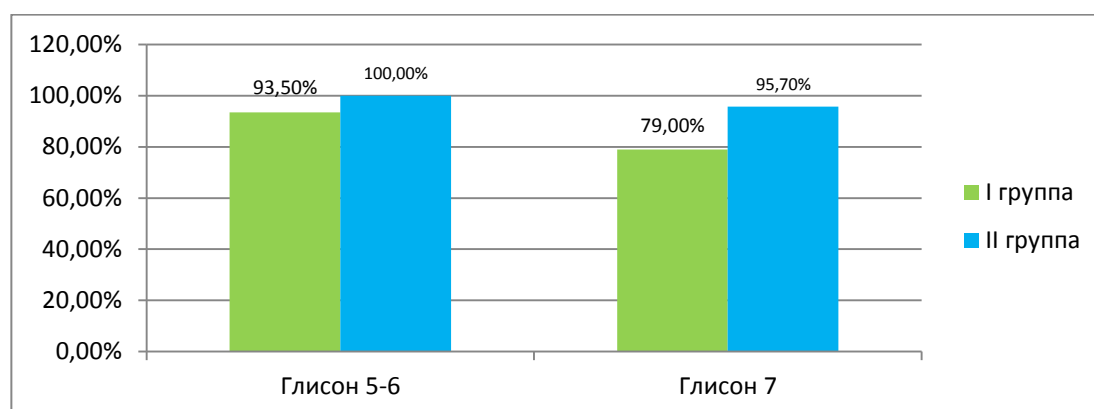
### **Зависимость развития рецидива РПЖ от степени дифференцировки опухоли (индекс Глисона).**

Для оценки влияния степени дифференцировки опухоли нами проведен анализ зависимостей ПСА специфической выживаемости и индекса Глисона и прогностических групп (Grade group) – категория G, соответствующих индексу Глисона.

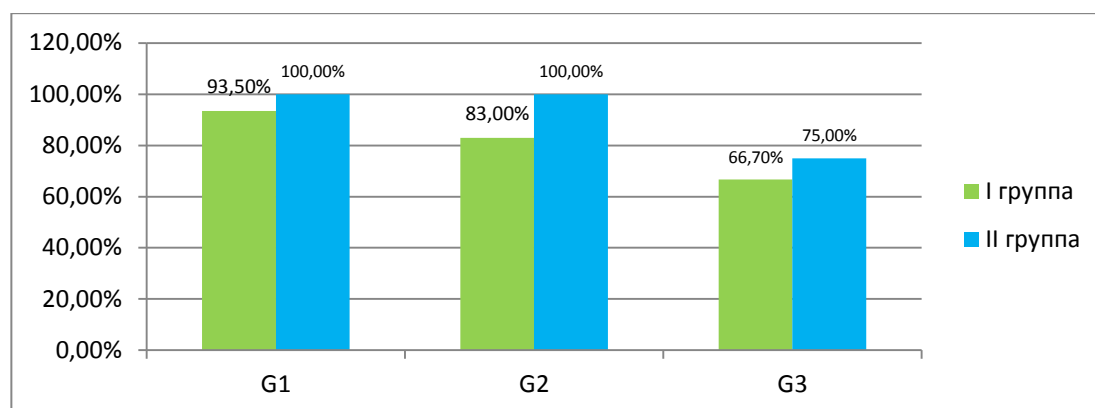
По индексу Глисона все пациенты были разделены на индекс Глисона менее 7 (индекс Глисона 5 и 6) и индекс Глисона 7 (3+4 и 4+3). По прогностическим группам (категория G) пациенты разделены на G1, G2 и G3. Данные анализа представлены на диаграммах 20 и 21.

Диаграмма 20.

Выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах в зависимости от индекса Глисона.



Выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах  
в зависимости от категории G.



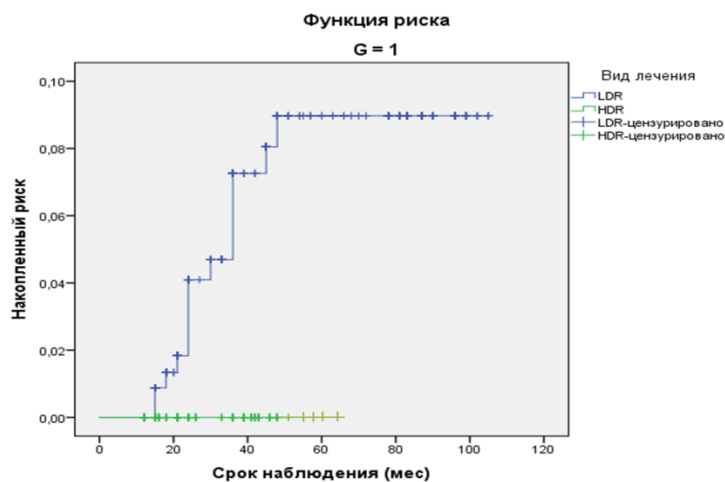
На диаграммах 20 и 21 видно, что развитие рецидива РПЖ в группах зависит от индекса Глисона и соответственно от степени дифференцировки. Так же ПСА специфическая выживаемость различалась в I и II группах. При анализе ПСА специфической выживаемости в категории индекса Глисона 6 и G1 мы получили достоверное преимущество во II группе (93,5% и 100% в I и II группах соответственно ( $p=0,035$ )). При этом по остальным показателям (индекс Глисона 7 и G2, 3) мы получили явное видимое преимущество во II группе, но данные оказались не достоверными (для индекса Глисона 7  $p = 0,295$ , для G2  $p = 0,106$ , для G3  $p = 0,419$ ).

Достоверные различия получены в ПСА-специфической выживаемости в I группе в зависимости от переменной G ( $p=0,003$ ) и от индекса Глисона ( $p = 0,009$ ). Риск развития рецидива при индексе Глисона  $\leq 6$  или G1 представлен на диаграмме 22.

На диаграмме 22 видно, что риск развития рецидива при высоко дифференцированном РПЖ значительно выше в I группе, чем во II группе.

Диаграмма 22.

Риск развития рецидива после брахитерапии в зависимости от индекса Глисона  $\leq 6$  или G1 в I и II группах (Kaplan-Meier).



При дальнейшем анализе степени дифференцировки опухоли и вида рецидива РПЖ (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы) нами получены следующие данные, представленные в таблице 23.

Таблица 23.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от степени дифференцировки в I и II группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа			II группа			Всего
		G1	G2	G3	G1	G2	G3	
нет	Количество	216	40	9	109	37	10	421
	%	93,5%	83,3%	69,2%	100%	100%	83,3%	93,6%
Б/х рецидив	Количество	3	2	0	0	0	0	5
	%	1,3%	4,2%	0%	0%	0%	0%	1,1%
Локальный рецидив	Количество	9	3	1	0	0	0	13
	%	3,9%	6,3%	7,7%	0%	0%	0%	2,9%
Метастазы	Количество	1	2	3	0	0	2	8
	%	0,4%	4,2%	23,1%	0%	0%	16,7%	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	2	1	0	0	0	0	3
	%	0,9%	2,1%	0%	0%	0%	0%	0,7%
Всего	Количество	231	48	13	109	37	12	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Из таблицы 23 видно, что относительно степени дифференцировки опухоли мы не получили достоверной корреляции между G1, G3 и локальным рецидивом в I группе, при этом получили зависимость между G3 и частотой развития метастазов в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Это говорит о том, что в I и II группах наличие низкодифференцированных клеток аденокарциномы ПЖ достоверно увеличивает риск развития метастазов, но при этом не влияет на развитие локальных рецидивов РПЖ.

Однако, несколько другие данные мы получили при сравнении групп по индексу Глисона. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от индекса Глисона в I и II группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа			II группа			Всего
		ИГ 5	ИГ 6	ИГ 7	ИГ 5	ИГ 6	ИГ 7	
нет	Количество	13	204	48	10	99	47	421
	%	100%	93,4%	79,0%	100%	100%	95,9%	93,6%
Б/х рецидив	Количество	0	3	2	0	0	0	5
	%	0 %	1,4%	3,2%	0%	0%	0%	1,1%
Локальный рецидив	Количество	0	9	4	0	0	0	13
	%	0 %	4,2%	6,6%	0%	0%	0%	2,9%
Метастазы	Количество	0	1	5	0	0	2	8
	%	0 %	0,5%	3,2%	0%	0%	4,1%	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	0	1	2	0	0	0	3
	%	0 %	0,5%	0%	0%	0%	0%	0,7%
Всего	Количество	13	218	61	10	99	49	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

ИГ – индекс Глисона; Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Из таблицы 24 видно, что если брать индекс Глисона 7 без разделения более высокого паттерна (как это сделано при градации на категории G), то

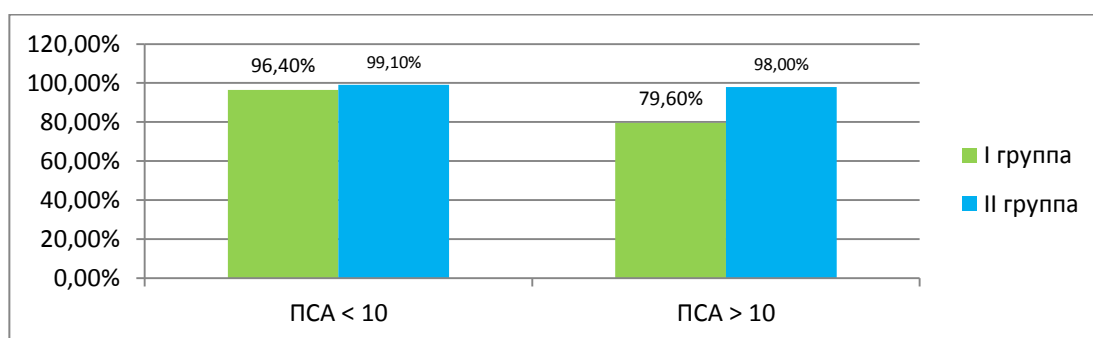
отмечается значимая корреляция между развитием локального рецидива в I и II группах по индексу Глисона 7. Это указывает на то, что при наличии градации по индексу Глисона 7, пациенту целесообразно выполнение HDR-БТ, так как риск развития локального рецидива в таком случае достоверно ниже, чем при LDR-БТ.

### **Зависимость развития рецидива РПЖ от инициального уровня ПСА.**

Для определения зависимости развития рецидива РПЖ от максимального уровня ПСА крови на этапе установки диагноза, мы разделили уровень ПСА на 2 категории: менее 10 нг/мл и более 10 нг/мл. Данные анализа наглядно представлены на диаграмме 23.

Диаграмма 23.

Выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах в зависимости от инициального уровня ПСА.



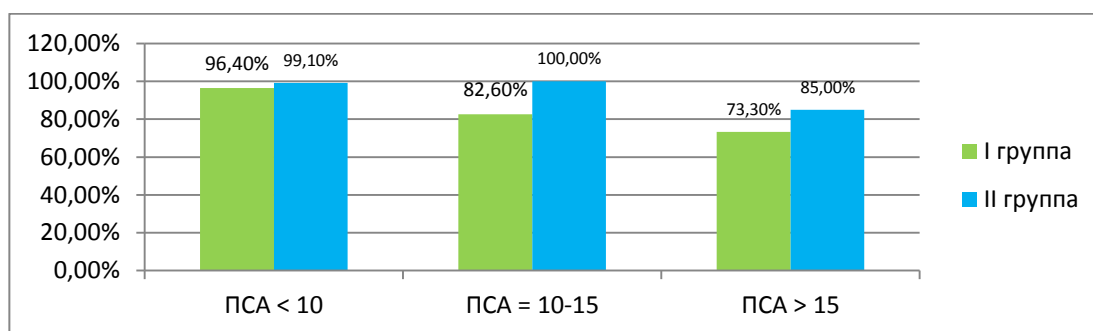
Из диаграммы 23 видно, что у пациентов, у которых ПСА был менее 10 нг/мл, ПСА специфическая выживаемость в группах достоверно не отличалась и составила 96,4% и 99,1% в I и II группах соответственно ( $p = 0,413$ ). Однако при уровне ПСА более 10 нг/мл нами получены достоверные различия в группах. ПСА специфическая выживаемость в I и II группах при инициальном ПСА более 10 нг/мл составила 79,6% и 98,0% соответственно ( $p = 0,043$ ). При этом общая 5-ти летняя ПСА специфическая выживаемость

всей когорты пациентов с инициальным ПСА менее 10 нг/мл составила 97,3%, при ПСА более 10 нг/мл – 85,8% ( $p = 0,015$ ).

Для более детального анализа влияния ПСА на уровень рецидива в группах, показатели ПСА с 10 до 20 нг/мл были разбиты еще на 2 части: ПСА 10-15 нг/мл и ПСА > 15 нг/мл. Данные представлены на диаграмме 24.

Диаграмма 24.

Выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах в зависимости от инициального уровня ПСА (детальная разбивка показателей ПСА более 10 нг/мл).



Из диаграммы 24 видно, что при ПСА в диапазоне 10-15 нг/мл показатель ПСА-специфической выживаемости составлял 82,6% и 100% в I и II группе соответственно ( $p = 0,004$ ). При ПСА более 15 нг/мл показатель ПСА-специфической выживаемости снижался до 73,3% в I группе и до 85% во II группе. Разница в ПСА-специфической выживаемости между группами в диапазоне ПСА 10-15 нг/мл и > 15 нг/мл не достоверна ( $p = 0,818$ ). Так же мы получили достоверные различия между ПСА-специфической выживаемостью в I группе между пациентами с ПСА менее 10 нг/мл и ПСА 10-15 нг/мл, ПСА более 15 нг/мл ( $p = 0,02$ ). При этом между ПСА 10-15 и более 15 нг/мл ПСА-специфическая выживаемость в группе не различалась.

Для определения влияния уровня ПСА на развитие рецидива по локализации, нами проведен анализ, представленный в таблице 25.

Таблица 25.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от максимального уровня ПСА в I и II группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа		II группа		Всего
		ПСА < 10	ПСА > 10	ПСА < 10	ПСА > 10	
нет	Количество	186	79	108	48	421
	%	96,4%	79,8%	100%	96%	93,6%
Б/х рецидив	Количество	2	3	0	0	5
	%	1%	3%	0%	0%	1,1%
Локальный рецидив	Количество	5	8	0	0	13
	%	2,6%	8,2%	0%	0 %	2,9%
Метастазы	Количество	0	6	0	2	8
	%	0%	6%	0%	4%	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	0	3	0	0	3
	%	0%	3%	0%	0%	0,7%
Всего	Количество	193	99	108	50	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%

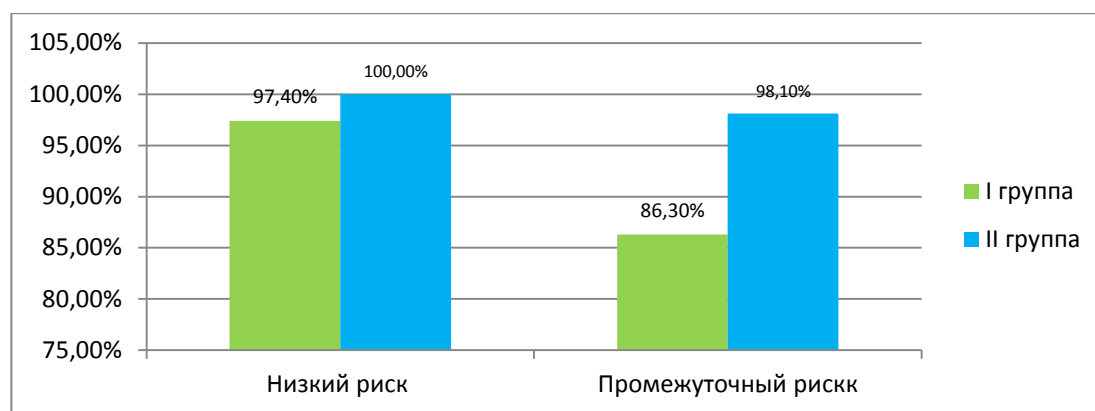
ПСА – простатспецифический антиген; Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Из таблицы 25 видно, что развитие метастазов в I группе коррелирует с уровнем максимального ПСА, но данные не достоверны ( $p > 0,05$ ). При этом не получено достоверных значений в корреляции между уровнем ПСА и частотой локальных рецидивов.

### **Зависимость развития рецидива РПЖ от группы риска.**

В нашем исследовании все пациенты разделены на группы риска развития рецидива РПЖ, согласно последней классификации NCCN, которые основаны на 3-х показателях – клиническая стадия, индекс Глисона (или категория G) и инициальный уровень ПСА. Подробное распределение в группах по риску рецидива представлены в таблице 1. Анализ 5-летней ПСА-специфической выживаемости в зависимости от группы риска представлен на диаграмме 25.

Выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах в зависимости от группы риска.



Из диаграммы 25 видно, что при РПЖ низкого риска эффективность LDR и HDR брахитерапии достоверно не различалась. ПСА-специфическая выживаемость в I и II группах при РПЖ низкого риска составила 97,4% и 100% соответственно ( $p = 0,304$ ).

При применении БТ у пациентов промежуточного риска прогрессирования, нами получено достоверное преимущество HDR-БТ. Из диаграммы 25 видно, что ПСА-специфическая выживаемость в I и II группах при РПЖ промежуточного риска составила 86,3% и 98,1% соответственно ( $p = 0,044$ ). При анализе данных с помощью расчета критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера нами получены достоверные различия в I группе между низким и высоким риском ( $p=0,001$ ), что указывает на снижение эффективности метода у пациентов промежуточного риска. При этом, такой корреляции во II группе мы не получили.

Для определения зависимостей развития различных типов рецидива от группы риска, нами проведен анализ, представленный в таблице 26.



Таблица 26.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от группы риска в I и II группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа		II группа		Всего
		Низкий риск	Промеж. риск	Низкий риск	Промеж. риск	
нет	Количество	114	151	53	103	421
	%	97,4%	86,3%	100%	98,1%	93,6%
Б/х рецидив	Количество	1	4	0	0	5
	%	0,9%	2,3%	0%	0%	1,1%
Локальный рецидив	Количество	2	11	0	0	13
	%	1,7%	6,3%	0%	0 %	2,9%
Метастазы	Количество	0	6	0	2	8
	%	0%	6%	0%	1,9%	1,8%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	0	3	0	0	3
	%	0%	1,7%	0%	0%	0,7%
Всего	Количество	117	175	53	105	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%

Промеж. риск – промежуточный риск; Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Из данных, представленных в таблице 26 видно, что количество локальных рецидивов и развитие метастазов возникает достоверно чаще в I группе у пациентов, относящихся к категории промежуточного риска рецидива РПЖ.

Из вышеперечисленных переменных, составляющих группы риска, нами получены результаты, соответствующие многим ранее проведенным исследованиям, говорящим о влиянии стадии РПЖ на выживаемость больных. При этом, явное преимущество отмечается у пациентов, которым в качестве основного лечения проводилась HDR-БТ. Далее нами проведен анализ переменных, которые, возможно, будут оказывать влияние на развитие рецидива РПЖ в группах.

### **Развитие рецидива заболевания от наибольшего объема опухоли в биоптате.**

Объем опухоли в биоптате при первичной биопсии является относительным предиктором развития рецидива РПЖ, поскольку он косвенно отражает объем поражения опухолью ПЖ. Для более удобного анализа определения влияния объема пораженной ткани в биоптате на развитие рецидива, нами проведено разделение на следующие переменные: менее 20%, 21-50% и более 50%. Распределение в группах по объему опухоли в биоптате представлено в таблице 27.

Таблица 27.

Распределение в I и II группах по объему опухоли в биоптате.

Объем опухоли в биоптате	Пациенты (%)		Всего (%)
	LDR-БТ	HDR-БТ	
≤ 20%	31,6	30,3	31,0
21-50%	38,9	28,4	33,3
> 50%	29,5	41,3	35,7

Достоверных различий между группами по объему опухоли в биоптате при первичной биопсии нами не выявлено. Так же при многопараметрическом анализе данных нами не выявлено зависимостей развития рецидива РПЖ от объема опухоли в биоптате. Однако, риск развития рецидива в I группе при объеме опухоли в биоптате менее 20% был больше, чем во II группе.

### **Развитие рецидива заболевания от наличия инфильтративного роста и периневральной инвазии.**

Наличие инфильтративного роста опухоли и периневральной инвазии косвенно может говорить о степени распространения опухоли и

соответственно влиять на развитие раково-специфической выживаемости пациентов. Данные по пациентам с наличием инфильтративного роста и/или периневральной инвазии, а так же зависимость развития рецидива РПЖ в от их наличия, представлены в таблице 28.

Таблица 28.

ПСА специфическая выживаемость в группах в зависимости от наличия инфильтративного роста/периневральной инвазии опухоли при гистологическом исследовании биоптата.

Инфильтративный рост/периневральная инвазия	Вид лечения	Всего	N событий	% выживаемости	p
Нет инф. роста/периневр. инвазии	LDR-БТ	251	14	94,4%	0,02
	HDR-БТ	148	0	100%	
	Все	399	14	96,5%	
Инфильтративный рост	LDR-БТ	24	2	91,7%	-
	HDR-БТ	6	0	100%	
	Все	25	2	92%	
Периневральная инвазия	LDR-БТ	15	10	33,3%	0,25
	HDR-БТ	9	2	77,8%	
	Все	24	12	50%	
Сочетание инф. роста и периневр. инвазии.	LDR-БТ	2	1	50%	-
	HDR-БТ	-	-	-	
	Все	2	1	50%	
Все		450	29	93,6%	

Инф. рост – инфильтративный рост; Периневр. инвазия – периневральная инвазия.

По данным таблицы 28 видно, что наличие периневральной инвазии и инфильтративного роста достоверно не приводит к повышенному риску развития рецидива РПЖ. Тем не менее надо отметить, что наличие в биоптате данных за периневральную инвазию в условиях LDR-БТ снижает ПСА-специфическую выживаемость до 33%. При применении HDR-БТ у этой же категории больных ПСА-специфическая выживаемость остается на более высоком уровне (77,8%). Однако нами получены достоверные различия

в ПСА-специфической выживаемости в I группе в зависимости от наличия периневральной инвазии и инфильтративного роста при биопсии ( $p=0,0001$ ) и от индекса Глисона ( $p = 0,009$ ).

Данные более детального анализа влияния инфильтративного роста и периневральной инвазии на развитие рецидива по локализации представлены в таблице 29.

Таблица 29.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от инфильтративного роста и периневральной инвазии.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа			II группа			Всего
		Нет	ИР	ПИ	Нет	ИР	ПИ	
нет	Кол-во	237	22	6	148	6	7	421
	%	94,4%	91,7%	35,3%	100%	100%	77,8%	93,6%
Б/х рецидив	Кол-во	1	0	4	0	0	0	5
	%	0,4%	0%	23,5%	0%	0%	0%	1,1%
Локал. рецидив	Кол-во	8	2	3	0	0	0	13
	%	3,2%	8,3%	17,3%	0%	0%	0%	2,9%
Метастазы	Кол-во	4	0	2	0	0	2	8
	%	1,6%	0%	11,8%	0%	0%	22,2%	1,8%
Локал. рецидив и мет.	Кол-во	1	0	2	0	0	0	3
	%	0,4%	0%	11,8%	0%	0%	0%	0,7%
Всего	Кол-во	251	24	17	148	6	9	450
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

ИР – инфильтративный рост; ПИ – периневральная инвазия; Локал. Рецидив – локальный рецидив; Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Из таблицы 29 видно, что частота развития локального рецидива и метастазов при периневральной инвазии достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием периневральной инвазии в I группе ( $p<0,05$ ). Это позволяет отнести периневральную инвазию как отдельный независимый предиктор развития локальных рецидивов и метастазов у больных РПЖ после проведения брахитерапии.

## Развитие рецидива рака предстательной железы в зависимости от количества неблагоприятных факторов.

К неблагоприятным факторам развития рецидива РПЖ мы отнесли следующие показатели: стадия Т (сT2b-с), инициальный уровень ПСА более 10 нг/мл., индекс Глисона > 6, наличие инфильтративного роста или перинеуральной инвазии. Соответственно вся когорта пациентов была разделена на 5 подгрупп: нет факторов риска, 1, 2, 3 и 4 факторов риска. Подробная информация по группам и ПСА-специфической выживаемости в зависимости от количества неблагоприятных факторов представлена в таблице 30.

Таблица 30.

ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от количества неблагоприятных факторов в I и II группах.

Количество неблагоприятных факторов	Вид лечения	Всего	N событий	% выживаемости	p
Нет факторов риска	LDR-БТ	129	2	98,4%	0,371
	HDR-БТ	60	0	100%	
	Все	189	2	98,9%	
1 фактор	LDR-БТ	98	4	95,9%	0,289
	HDR-БТ	59	0	100%	
	Все	157	4	97,5%	
2 фактора	LDR-БТ	46	8	82,6%	0,111
	HDR-БТ	31	0	100%	
	Все	77	8	89,6%	
3 фактора	LDR-БТ	12	8	33,3%	0,017
	HDR-БТ	6	0	100%	
	Все	18	8	55,6%	
4 фактора	LDR-БТ	7	5	28,6%	0,2
	HDR-БТ	2	2	0%	
	Все	9	7	22,2%	
Все		450	29	93,6%	

Как видно из таблицы 30, достоверное преимущество HDR-БТ получено при наличии 3-х факторов риска. При этом все рецидивы во II группе получены при наличии 4-х неблагоприятных факторов РПЖ. При межгрупповом сравнении мы получили достоверную разницу между группами по ПСА-специфической выживаемости в зависимости от количества факторов риска ( $p < 0,0001$ ).

При анализе развития рецидива РПЖ по локализации в зависимости от количества неблагоприятных факторов, мы получили следующие данные, представленные в таблице 31.

Таблица 31.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от количества неблагоприятных факторов в I группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа Количество неблагоприятных факторов					Всего
		Нет	1	2	3	4	
нет	Кол-во	127	94	38	4	2	421
	%	98,4%	95,9%	82,6%	33,3%	28,6%	90,8%
Б/х рецидив	Кол-во	0	1	2	0	2	5
	%	0%	1%	4,3%	0%	28,6%	1,7%
Локал. рецидив	Кол-во	2	3	5	3	0	13
	%	1,6%	3,1%	10,9%	25%	0%	4,5%
Метастазы	Кол-во	0	0	1	3	2	6
	%	0%	0%	2,2%	25%	28,6%	2,1%
Локал. рецидив и мет.	Кол-во	0	0	0	2	1	3
	%	0%	0%	0%	16,7%	14,3%	1%
Всего	Кол-во	129	98	46	12	7	292
	%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Локал. Рецидив – локальный рецидив; Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

Из таблицы 31 можно сделать заключение, что при увеличении количества неблагоприятных факторов увеличивается частота встречаемости

развития локальных рецидивов и метастазов в I группе. Данные являются достоверными ( $p < 0,001$ ).

Во II группе выявлено только 2 случая метастазов в кости скелета, которые были у пациентов с 4 неблагоприятными факторами риска.

**Развитие рецидива заболевания от андроген-депривационной терапии.** Если сравнивать I и II группы по проведению андроген-депривационной терапии (АДТ), то, как видно из таблицы 11, группы были не сопоставимы. В I группе 8,2% пациентов не получали АДТ, тогда как во II группе АДТ не получали 24,7% пациентов. Более расширенные данные по видам АДТ представлены на диаграмме 6 (Виды проведения андроген-депривационной терапии в I и II группах).

Из диаграммы видно, что более 50% пациентов в обеих группах (в I группе 50,7%, во II группе 65,3%) получали АДТ аналогами ЛГРГ. 35,3% пациентов из I группы получали АДТ в режиме МАБ, во II группе только 3,1% пациентов получали МАБ в качестве АДТ. При этом вид гормональной терапии и факт ее проведения достоверно не влиял на ПСА-специфическую выживаемость в группах.

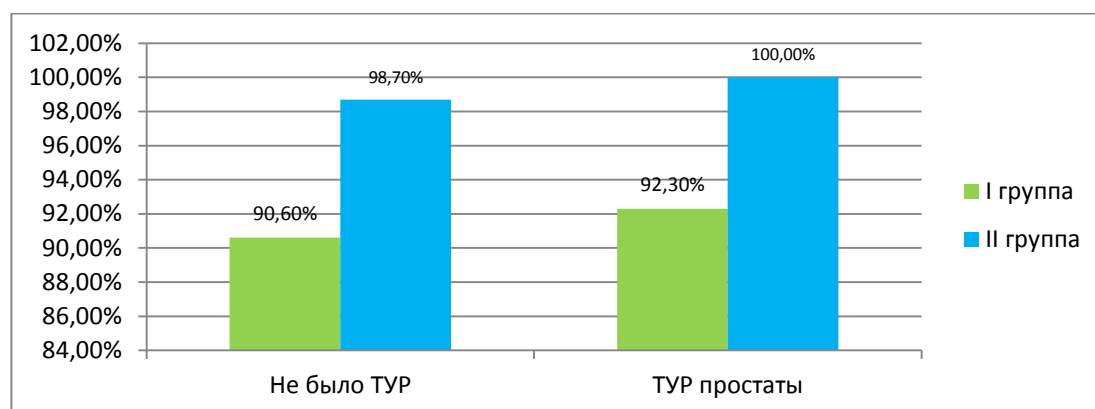
**Развитие рецидива заболевания от показателей уровня ПСА крови перед брахитерапией.** ПСА перед брахитерапией в группах представлена на диаграмме 7. Из диаграммы видно, что низкий ПСА (менее 1 нг/мл) преобладал в I группе (за счет того, что в этой группе большинство пациентов получало АДТ). При анализе влияния уровня ПСА перед проведением БТ достоверных различий в группах в нашем исследовании не выявлено. Так же нами не получено значимых корреляций между значениями ПСА перед БТ и видами прогрессирования РПЖ (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы) ( $p = 0,673$ ).

**Развитие рецидива заболевания от ТУР предстательной железы.** ТУР предстательной железы или аденомэктомия в анамнезе часто является

относительным противопоказанием к проведению внутритканевой радиотерапии за счет повышенных рисков осложнений и повышенных рисков возникновения локальных рецидивов РПЖ. В нашей работе в группу БТ монорежима включено 33 пациента, которым в анамнезе выполнена ТУР предстательной железы (26 пациентов из I группы и 7 пациентов из II группы). Данные по 5-ти летней выживаемости без биохимического рецидива представлена на диаграмме 26.

Диаграмма 26.

ПСА-специфическая 5-ти летняя выживаемость пациентов с ранее проведенной ТУР предстательной железы в I и II группах.



Из диаграммы 26 видно, что у пациентов, у которых ТУР не проводилась, ПСА-специфическая 5-ти летняя выживаемость была достоверно выше во II группе (90,6% и 98,7% в I и II группах соответственно) ( $p = 0,04$ ). В общей когорте исследуемых пациентов, которым проводилась ТУР предстательной железы до брахитерапии, ПСА-специфическая выживаемость достоверно не отличалась от пациентов, которым ТУР предстательной железы не проводилась и составила 93,9% и 93,5% соответственно ( $p = 0,848$ ). Пациентам, у которых ранее проводилась ТУР предстательной железы, 3-х летняя ПСА специфическая выживаемость была выше во II группе и составляла 100% по сравнению с I группой, где этот показатель был равен 92,3% ( $p = 0,357$ ). Это доказывает, что ТУР предстательной железы, проведенный в различные сроки до внутритканевой



радиотерапии, не влияет ПСА-специфическую выживаемость у пациентов с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска.

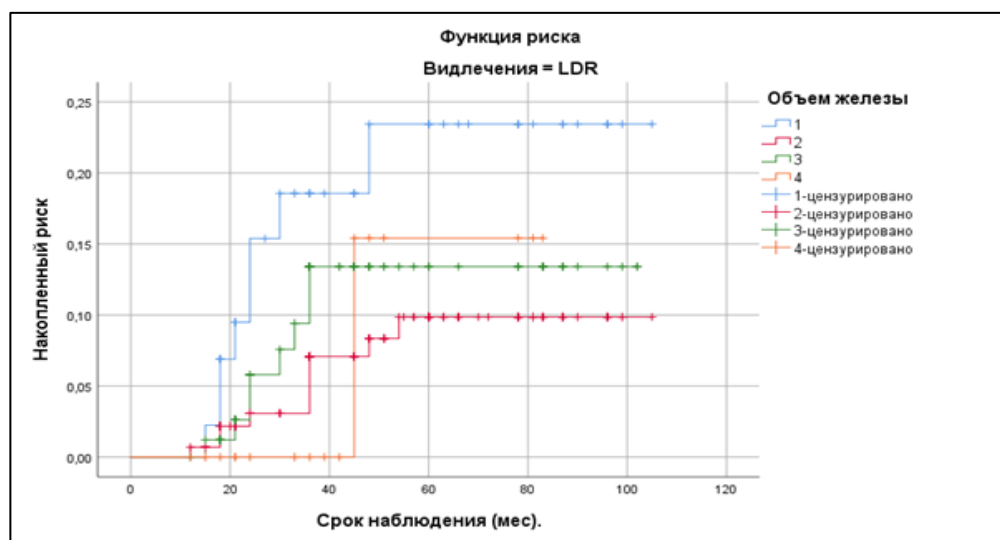
При анализе влияния развития локальных рецидивов или метастазов у пациентов, которым была проведена ТУР предстательной железы до брахитерапии, нами не получены значимые корреляции. Так у пациентов с ТУР-дефектом в I группе из 24 наблюдаемых у 1 (3,8%) развился локальный рецидив опухоли с последующей диссеминацией процесса и у 1 (3,8%) выявлены метастазы в кости скелета. В 1 случае локальный рецидив развился за счет смещения микроисточников в периферические отделы железы, второй пациент относился к промежуточному риску РПЖ и имел 3 неблагоприятных фактора прогноза заболевания (T2c, индекс Глисона 7 (4+3) и инициальный уровень ПСА = 16 нг/мл).

Таким образом, ранее проведенная ТУР предстательной железы в нашем исследовании не оказывала влияния на выживаемость пациентов без биохимического рецидива и не являлась предиктором развития локальных рецидивов и диссеминации РПЖ.

#### **Зависимость развития локального рецидива от объема предстательной железы.**

Объем предстательной железы в обеих группах был сопоставим (таблица 12). У 13,8% больных от общей когорты пациентов объем железы был менее 20 см<sup>3</sup>. У более половины больных (50,2%) объем железы составлял 20-35 см<sup>3</sup>. У 29,8% больных объем железы был в диапазоне 35-50 см<sup>3</sup> и у 6,2% пациентов объем железы был более 50 см<sup>3</sup>. На диаграмме 27 представлены данные по ПСА-специфической выживаемости пациентов в I и II группах в зависимости от объема предстательной железы.

5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость в I группе в зависимости от объема предстательной железы.



Объем железы: 1 – менее 20 см<sup>3</sup>, 2 – 20-35 см<sup>3</sup>, 3 – 35-50 см<sup>3</sup>, 4 – более 50 см<sup>3</sup>.

Из диаграммы видно, что у пациентов из I группы частота развития рецидива заболевания встречается чаще у пациентов с объемом железы менее 20 см<sup>3</sup>, в отличие от II группы, где такая зависимость не наблюдается и рецидивы РПЖ не отличаются в зависимости от объема предстательной железы. Так в I группе у 17,8% больных рецидив РПЖ возник при объеме железы менее 20 см<sup>3</sup>. При других объемах ПЖ риск развития рецидива оказался примерно одинаковым и составлял 6,9% при объеме железы 20-35 см<sup>3</sup>, 9,5% при объеме железы 35-50 см<sup>3</sup> и 5,3% при объеме более 50 см<sup>3</sup>. Различия между объемом железы менее 20 см<sup>3</sup> и более 20 см<sup>3</sup> оказались достоверными (p = 0,028). Во II группе такая тенденция не прослеживалась.

Надо отметить, что в данной выборке мы просчитывали развитие рецидива по факту, не принимая во внимание причину развития рецидива заболевания (биохимический, локальный рецидивы или метастазы). Для определения влияния объема предстательной железы на развитие локальных рецидивов или диссеминации процесса, нами был проведен анализ

зависимости развития различных видов рецидива от объема ПЖ. При этом мы разбили всю I группу по объему предстательной железы менее 20 см.<sup>3</sup> и более 20 см.<sup>3</sup>. Данные представлены в таблице 32.

Таблица 32.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от объема предстательной железы в I группе.

Вид рецидива/ прогрессирования	Параметр кол/%	Объем железы		Всего
		< 20 см <sup>3</sup>	> 20 см <sup>3</sup>	
нет	Количество	37	228	265
	%	82,2%	92,3%	90,8%
Б/х рецидив	Количество	1	4	5
	%	2,2%	1,6%	1,7%
Локальный рецидив	Количество	7	6	13
	%	15,6%	2,4%	4,5%
Метастазы	Количество	0	6	6
	%	0%	2,4%	2,1%
Локальный рецидив и метастазы	Количество	0	3	3
	%	0%	1,2%	1,0%
Всего	Количество	45	247	292
	%	100%	100%	100%

Б/х рецидив – биохимический рецидив; Кол/% - количество и прцент.

Из таблицы 32 видно, что при применении LDR-БТ у пациентов с объемом предстательной железы менее 20 см.<sup>3</sup> риск развития локального рецидива достоверно увеличивается и составлял 15,6% и 2,4% при объеме железы менее 20 и более 20 см<sup>3</sup> соответственно (p=0,002). Это связано с тем, что при малых объемах предстательной железы имплантация микроисточников зачастую происходит не в саму предстательную железу, а в парапростатическую клетчатку. Такая техника имплантации обусловлена необходимостью контролировать критические дозы облучения, приходящиеся на зону простатического отдела уретры и переднюю стенку прямой кишки и невозможностью имплантировать микроисточники в непосредственной близости к органам риска. В случае если микроисточники

имплантируются в парапростатическую клетчатку, риск их смещения увеличивается, приводя к изменению предварительного дозиметрического плана с возможным образованием так называемых «холодных зон» в области возможного расположения опухолевого очага.

Напротив, при применении HDR-БТ риски смещения и изменения плана облучения отсутствуют. Такая разница в технологиях является причиной снижения эффективности LDR-БТ у пациентов с объемом предстательной железы менее 20 см.<sup>3</sup> и дает предпочтение HDR-БТ у больных с малыми объемами предстательной железы.

### **Влияние интраоперационных особенностей и дозиметрических параметров на развитие рецидива рака предстательной железы в I группе.**

Для решения вопроса о выявлении возможных интраоперационных и дозиметрических предикторов развития рецидива РПЖ нами были выделены основные факторы, которые на наш взгляд несут наиболее существенный вклад в обеспечение эффективности технологии выполнения LDR-БТ. Такими факторами явились: Количество имплантируемых источников, активность источников, количество используемых активностей и дозиметрический параметр D90.

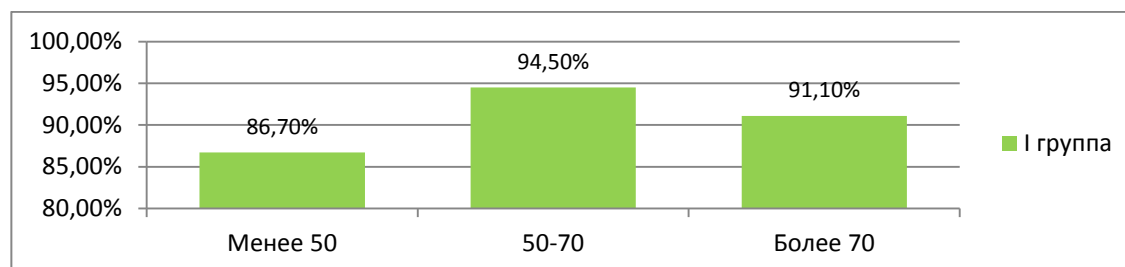
Для определения корреляции эффективности лечения от количества имплантируемых микроисточников, все пациенты были разделены на 3 категории: пациенты, которым имплантировано менее 50 микроисточников, от 51 до 70 и более 70 микроисточников. Данные представлены в таблице 14.

На диаграмме 28 представлены данные о развитии рецидива РПЖ у пациентов с разным количеством имплантируемых микроисточников.

Мы не получили достоверных различий в выживаемости относительно количества имплантируемых микроисточников ( $p = 0,105$ ).

Диаграмма 28.

ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от количества имплантируемых микроисточников.



Для более детального анализа влияния количества имплантируемых микроисточников на типы рецидива, была использована оценка взаимосвязей между количественными показателями имплантируемых микроисточников и видом прогрессирования. Данные представлены в таблице 33.

Таблица 33.

Показатели вида рецидива и прогрессирования РПЖ в зависимости от количества имплантируемых микроисточников в I группе.

Вид рецидива/ прогрес.	Параметр кол/%	I группа Количество имплантируемых микроисточников			Всего
		Менее 50	51-70	Более 70	
нет	Кол-во	104	120	41	265
	%	86,7%	94,5%	91,1%	90,8%
Б/х рецидив	Кол-во	4	1	0	5
	%	3,3%	0,8%	0%	1,7%
Локал. рецидив	Кол-во	8	5	0	13
	%	6,7%	3,9%	0%	4,5%
Метастазы	Кол-во	3	1	2	6
	%	2,5%	0,8%	4,4%	2,1%
Локал. рецидив и мет.	Кол-во	1	0	2	3
	%	0,8%	0%	4,4%	1%
Всего	Кол-во	120	127	45	292
	%	100%	100%	100%	100%

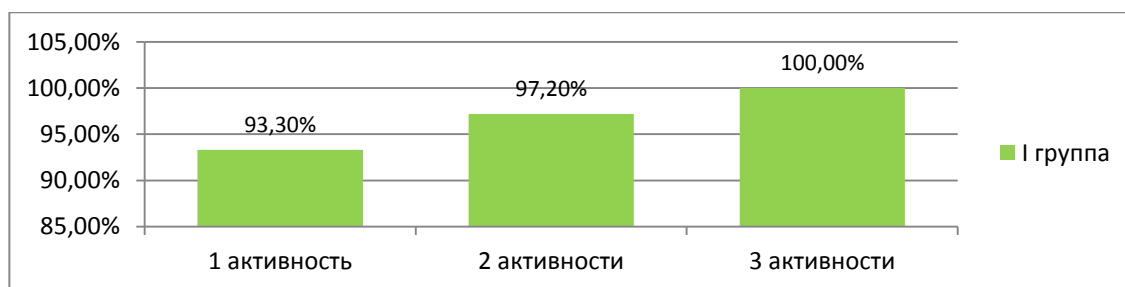
Локал. рецидив – локальный рецидив; Б/х рецидив – биохимический рецидив;  
Кол/% - количество и процент; Вид рецидива/прогрес. – вид рецидива/прогрессирования.

По данным проведенного анализа отмечена не четкая зависимость между исследуемыми параметрами. Отмечено, что у пациентов, которым имплантировано менее 50 микроисточников увеличивается частота развития локальных рецидивов и ПСА-специфическая выживаемость таких пациентов значимо меньше, чем у остальных больных ( $p = 0,044$ ). Скорее всего это связано с небольшим объемом предстательной железы, о котором говорилось ранее.

Так же нами проанализирована корреляция развития рецидива заболевания по факту и по локализации в зависимости от активности микроисточников и количества активностей микроисточников. Наличие рецидива РПЖ по факту в зависимости от количества активностей, используемых за 1 имплантацию, представлено на диаграмме 29.

Диаграмма 29.

ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от количества активностей микроисточников, используемых за 1 имплантацию.

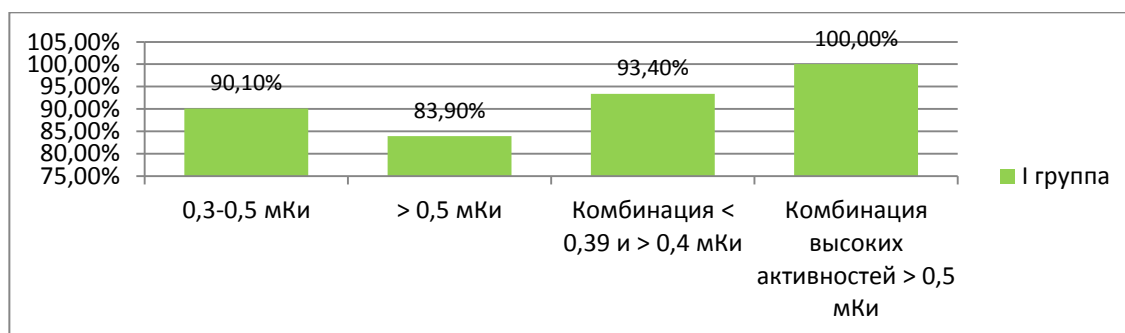


На диаграмме видна четкая линейная зависимость между пациентами, которым была имплантирована 1 активность и пациентами, которым проведена брахитерапия с применением 2-х и 3-х активностей ( $p = 0,038$ ). При детальном анализе влияния количества активностей имплантируемых микроисточников на типы рецидива РПЖ мы получили четкую линейную зависимость развития локального рецидива от количества используемой активности. Так, при использовании 1, 2 и 3 активностей локальный рецидив возникал у 6,7%, 2,8% и 0% соответственно ( $p=0,032$ ).

При оценке развития рецидива от активности микроисточников нами не получено значимых корреляций. При этом в анализ были взяты различные варианты активностей (0,3-0,5 мКи, больше 0,5 мКи, комбинация низкой и высокой активности (<0,39 и 0,4-07 мКи) и комбинация высоких активностей (более 0,5 мКи). Но надо отметить, что наихудший показатель ПСА-специфической выживаемости был отмечен у пациентов, которым была проведена имплантация микроисточников более 0,5 мКи. Из 56 пациентов, вошедших в эту подгруппу у 9 (16,1%) отмечен рецидив РПЖ. Данные отражены на диаграмме 30.

Диаграмма 30.

ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от активности микроисточников, используемых за 1 имплантацию.



При детальном анализе влияния активности имплантируемых микроисточников на типы рецидива РПЖ мы не получили значимых отличий в разнице показателей, однако надо отметить, что в группе с активностью микроисточников более 0,5 мКи количество локальных рецидивов было больше, чем при использовании других типов активностей и составляло 8,9%. При этом в подгруппе с активностью 0,3-5 мКи и комбинации низкой и высокой активности этот показатель составлял 5,5% и 2,2% соответственно ( $p = 0,207$ ).

Для оценки влияния D 90 на вероятность развития рецидива РПЖ нами были разделены все показатели D 90 на менее 165 Гр, 166-175 Гр и

более 176 Гр. При проведении анализа данных нами не получены значимые зависимости развития рецидива РПЖ от значений D90 в этих диапазонах.

### **3.4. Токсичность и осложнения брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме.**

Оценка токсичности внутритканевой радиотерапии осуществлялась с помощью международной классификации лучевых повреждений RTOG/EORTC. Кроме того, все пациенты заполняли самоопросники IPSS и QoL.

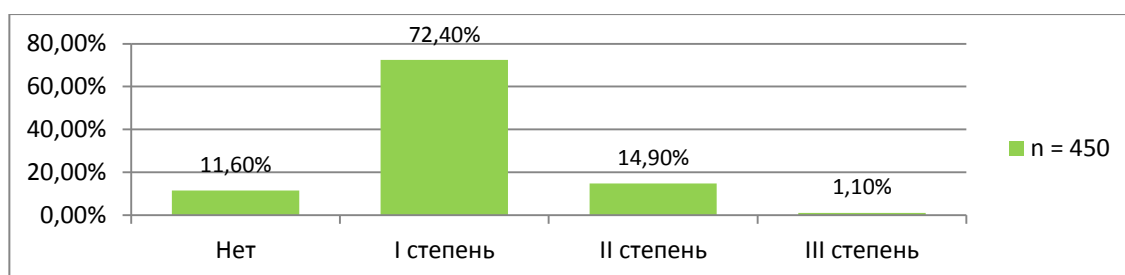
Оценка генитоуринарных (ГУ) и гастроинтерстициальных (ГИ) токсических реакций проводилась через каждые 3 месяца после брахитерапии в течение года, далее 1 раз в 6 мес. Согласно предварительным данным, собранным до проведения брахитерапии, частота жалоб на учащенное мочеиспускание, сумма баллов по опросникам IPSS в группах не отличались.

#### **Ранние ГУ и ГИ токсические реакции.**

Частота развития ранних ГУ токсических реакций (ТР) в общей когорте пациентов, которым была проведена брахитерапия в монорежиме, представлена на диаграмме 31.

Диаграмма 31.

Частота ранних ГУ токсических реакций в общей когорте пациентов.



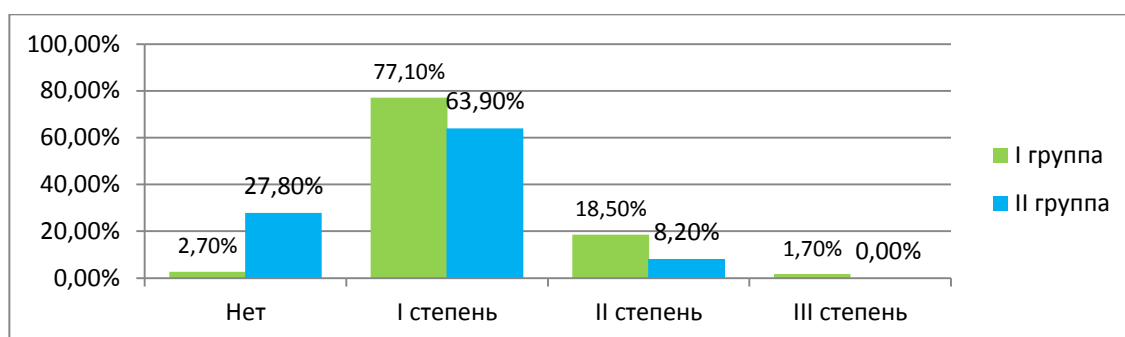


Из диаграммы 31 видно, что в общей когорте пациентов не отмечали ранние ГУ токсические реакции 11,6% наблюдаемых (52 пациента), ГУ реакции I степени отмечены у 72,4% (326 пациентов), ГУ реакции II степени – 14,9% (67 пациентов) и III степени – 1,1% (5 пациентов).

Данные по токсическим реакциям в I и II группе через 3 месяца представлены на диаграмме 32.

Диаграмма 32.

Частота ранних ГУ токсических реакций в I и II группах.



Как видно из диаграммы 32, ранние ГУ токсические реакции в I группе встречались чаще, чем во II группе. Не отмечали токсические реакции через 3 месяца в I группе только 2,7% больных (8 из 292), в то время как во II группе ГУ токсические реакции отсутствовали у 27,8% наблюдаемых больных. Тоже самое можно сказать и про ГУ токсические реакции I и II степени. Они так же более часто наблюдались в I группе. При этом разница по всем трем показателям (нет реакций, 1 и 2 степень ранних ГУ реакций) статистически значима ( $p < 0,001$ ). Надо отметить, что ранних ГУ токсических реакций III степени во II группе не выявлено.

Дальнейший анализ данных был направлен на поиск зависимостей развития ранних ГУ токсических реакций от исходных показателей, которые включали в себя: объем предстательной железы, урофлоуметрия, жалобы на учащенное мочеиспускание до лечения, объем остаточной мочи, ранее проведенная ТУР предстательной железы.

Показатели уровней значимости (p), полученные в рамках анализа влияния различных факторов на развитие ранних и поздних ГУ ТР представлены в таблице 34.

Таблица 34.

Уровни значимости (p) при анализе ранних и поздних ГУ ТР после брахитерапии в монорежиме (n=450).

Параметр	ГУ ТР				Все пациенты	
	Ранние		Поздние		Ранние	Поздние
	I Гр	II Гр	I Гр	II Гр		
Вид лечения					0,0001	0,026
Группа риска	0,8	0,022	0,58	0,867	0,289	0,655
Урофлоуметрия	0,08	0,738	0,477	0,958	0,111	0,508
V остаточной мочи	0,52	0,008	0,036	0,311	0,022	0,121
Гормональная терапия	0,06	0,734	0,552	0,808	0,101	0,204
Учащенное мочеиспускание	0,011	0,621	0,008	0,39	0,004	0,005
ТУР простаты	0,281	0,646	0,593	0,249	0,044	0,237
Объем простаты	0,51	0,19	0,342	0,973	0,127	0,46
Количество источников	0,002	-	0,12	-		
Активность ист.	0,01	-	0,016	-		
Количество активн.	0,255	-	0,002	-		
D90 prost.	0,004	0,365	0,136	0,904		
V150 prost	0,957	0,023	0,902	0,62		
V200 prost	-	0,039	-	0,62		
D10 uretra.	0,12	0,0001	0,371	0,71		
V crit. uretra.	0,251	0,0001	-	0,023		

V – объем; ТУР – трансуретральная резекция; Ист. – источник.; Активн. – активность; D90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V200 prost. – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы.; D10 uretra. – доза, приходящаяся на 10% объема уретры; V crit. uretra – объем уретры, получающий критическую дозу.

**Объем предстательной железы.** При оценке влияния объема предстательной железы на развитие ранних ГУ токсических реакций в общей когорте пациентов нами не выявлено значимых корреляций. Частота развития ГУ токсических реакций 2 степени была чаще у пациентов с объемом железы 35-50 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup> и составляла 19,4% и 17,9%

соответственно. При этом при объемах железы менее 20 см<sup>3</sup> и 20-35 см<sup>3</sup> частота развития токсических реакций II степени составляла 16,1% и 11,5% соответственно ( $p > 0,05$ ). Отсутствие корреляций отмечено и при отдельном анализе I и II групп.

**Учащенное мочеиспускание до проведения брахитерапии.** Как говорилось ранее, учащенное мочеиспускание до проведения брахитерапии отмечали 177 пациентов (39,3% от общего числа больных) и группы по этому показателю были сопоставимы. При анализе всех пациентов без деления на группы мы получили значимые корреляции в возникновении ГУ токсических реакций 2 степени и 3 степени. Так у пациентов, которые отмечали признаки учащенного мочеиспускания до брахитерапии, частота развития ГУ токсических реакций 2 степени составляла 19,2%, в то время как у пациентов с отсутствием симптомов учащенного мочеиспускания, этот показатель составлял 12,1% ( $p = 0,004$ ). ГУ токсические реакции 3 степени у пациентов с отсутствием жалоб на учащенное мочеиспускание не отмечались, однако у пациентов, которые предъявляли подобные жалобы, частота развития ГУ токсических реакций 3 степени составила 2,8% ( $p = 0,02$ ).

При анализе ранних ГУ токсических реакций в I и II группах в зависимости от учащенного мочеиспускания отмечена прямая связь в I группе у пациентов с наличием учащенного мочеиспускания до лечения и развитием острых ГУ токсических реакций 2 и 3 степени ( $p = 0,011$ ). При этом подобной зависимости во II группе отмечено не было ( $p = 0,621$ ). Таким образом, у пациентов с симптомами учащенного мочеиспускания до проведения брахитерапии, риски развития ГУ токсических реакций II и III степени достоверно выше при применении им LDR-БТ.

**Урофлоуметрия.** Уродинамические показатели в группах до проведения лечения были сопоставимы и у большинства пациентов признаков ИВО не наблюдалось. Умеренные нарушения мочеиспускания отмечены у 24,7% больных в I группе и у 30% во II группе. При анализе

зависимости нарушений мочеиспускания до брахитерапии и развитием ранних ГУ токсических реакций после лечения нами определено отсутствие корреляций во всей когорте пациентов. При анализе развития ранних ГУ токсических реакций по группам в зависимости от вида лечения, нами отмечена слабая зависимость между изначально имеющейся умеренной ИВО и развитием ранних ГУ токсических реакций 3 степени в I группе. Данные представлены в таблице 35.

Таблица 35.

Ранние ГУ токсические реакции в зависимости от типа кривой урофлоуметрии в I и II группах.

Ранние ГУ ТР			Параметры уродинамики НМП			Всего
			Не обстр.	Умеренная ИВО	Выраженная ИВО	
I группа	Нет	Абс	5	3	0	8
		%	2,3%	4,2%	0%	2,7%
	1 ст	Абс	174	50	1	225
		%	79,7%	69,4%	50%	77%
	2 ст	Абс	38	15	1	54
		%	17,5%	20,8%	50%	18,6%
	3 ст	Абс	1	4	0	5
		%	0,5%	5,6%	0%	1,7%
Всего			218	72	2	292
II группа	Нет	Абс	32	12	-	44
		%	29,1%	25%	-	27,8%
	1 ст	Абс	70	31	-	101
		%	63,6%	64,6%	-	63,9%
	2 ст	Абс	8	5	-	13
		%	7,3%	10,4%	-	8,2%
Всего			110	48	-	158

ГУ ТР – генито-уринарные токсические реакции; Не обстр. – не обструктивный тип мочеиспускания; ИВО – инфравезикальная обструкция; НМП – нижние мочевые пути.

**Объем остаточной мочи.** При анализе данных по корреляции наличия остаточной мочи и частотой ранних ГУ ТР нами получена

достоверная зависимость в обеих группах. Данные представлены в таблице 36.

Таблица 36.

Ранние ГУ токсические реакции в зависимости от объема остаточной мочи в I и II группах.

Ранние ГУ ТР			Объем остаточной мочи			Всего
			Менее 30 мл	31-45 мл	Более 45 мл	
I группа	Нет	Абс	7	1	0	8
		%	2,9%	4,0%	0%	2,7%
	1 ст	Абс	196	14	15	225
		%	80,7%	56,0%	62,5%	77,1%
	2 ст	Абс	40	9	5	54
		%	16,5%	36,0%	20,8%	18,5%
	3 ст	Абс	0	1	4	5
		%	0%	4,0%	16,7%	1,7%
Всего			243	25	24	292
II группа	Нет	Абс	39	2	3	44
		%	28,9%	18,2%	25,0%	27,8%
	1 ст	Абс	89	7	5	101
		%	65,9%	63,6%	41,7%	63,9%
	2 ст	Абс	7	2	4	13
		%	5,2%	18,2%	33,3%	8,2%
Всего			135	11	12	158

ГУ ТР – генито-уринарные токсические реакции.

Из таблицы видно, что выраженность ранних ГУ ТР выше у пациентов с объемом остаточной мочи более 30 мл чем у пациентов с объемом остаточной мочи менее 30 мл. При этом в I группе развитие ГУ ТР III степени отмечается у 16,7% пациентов, у которых объем остаточной мочи был более 45 мл, но данные имеют низкую достоверность. Во II группе прослеживается четкая зависимость в увеличении острой ГУ токсичности 2 степени у пациентов с объемом остаточной мочи более 45 мл. Так у пациентов с объемом остаточной мочи менее 30 мл частота развития острых ГУ ТР составила 5,2%, в то время как у пациентов, у которых объем

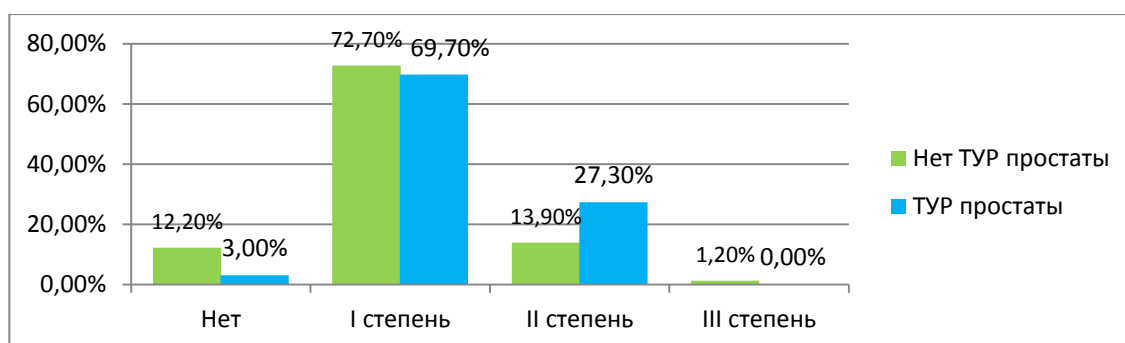
остаточной мочи превышал 45 мл, этот показатель был достоверно выше и составлял 33,3% ( $p=0,008$ ).

### **ТУР предстательной железы до брахитерапии и развитие острых ГУ токсических реакций.**

ТУР предстательной железы была проведена 33 пациентам из общей когорты пациентов, что составило 7,3% от общего числа наблюдаемых больных. При анализе показателей уродинамики в дооперационном периоде значимых отличий от основной группы получено не было. В послеоперационном периоде при оценке ранних ГУ ТР выявлена зависимость между развитием ГУ ТР II степени. Данные представлены на диаграмме 33.

Диаграмма 33.

Зависимость ранних ГУ токсических реакций и ТУР предстательной железы до брахитерапии в общей когорте пациентов.



Из диаграммы 33 видно, что основная часть пациентов имела легкую степень острых токсических реакций, которая составила 72,7% в подгруппе где не проводилось хирургических вмешательств на предстательную железу и 69,7%, где такие вмешательства имели место быть. Достоверная разница между этими подгруппами получена только при проявлении более тяжелых ГУ токсических реакций (реакции II степени) и составила в подгруппе без ТУР простаты 13,9% и с ТУР простаты – 27,3% ( $p=0,044$ ). Таким образом, пациенты с ранее проведенной ТУР предстательной железы продемонстрировали высокую корреляционную связь с развитием острых ГУ

токсических реакций в первые 3 месяца послеоперационного периода. Клинически, течение раннего послеоперационного периода у этой категории пациентов сопряжено с увеличением частоты дизурии и проявлением стрессового недержания мочи. При этом данная симптоматика требует более длительного консервативного лечения, нежели у пациентов без ТУР предстательной железы.

При анализе ранних ГУ токсических реакций в I и II группах в зависимости от ТУР предстательной железы, не выявлено прямой зависимости развития токсических реакций относительно метода лечения (LDR или HDR-БТ). Тем не менее надо отметить, что в I группе ГУ ТР 2 степени отмечены у 17,3% больных без ТУР простаты в анамнезе и у 30,8% больных с ТУР предстательной железы ( $p=0,281$ ). Во II группе эти показатели составляли 7,9% и 14,3% соответственно ( $p=0,646$ ).

Анализ предоперационных факторов, влияющих на вероятность развития ранних ГУ ТР после LDR и HDR-БТ в монорежиме показал, что основными факторами развития ранних ГУ ТР явились: наличие учащенного мочеиспускания (в общей когорте пациентов и для I группы) ( $p<0,05$ ), умеренная ИВО по данным урофлоуметрии (для I группы) ( $p=0,055$ ), объем остаточной мочи более 45 мл, ( $p=0,009$ ), ТУР предстательной железы в общей когорте больных ( $p=0,044$ ).

Далее мы провели анализ зависимости дозиметрических показателей в обеих группах и развития ранней ГУ токсичности.

### **Дозиметрические показатели и ранняя ГУ токсичность у пациентов, перенесших LDR-БТ.**

Для определения влияния дозиметрических показателей и особенностей проведения брахитерапии нами были взяты следующие переменные: количество имплантируемых источников; количество активностей; активность источников; показатели распределения дозы – на

предстательную железу D90, V150, на уретру D10. Из перечисленных переменных достоверная зависимость с развитием ранней ГУ токсичностью выявлена при количестве имплантируемых микроисточников, активность микроисточников и D 90 ( $p < 0,05$ ). Количество активностей, V150 и D10 на уретру не показали достоверной корреляции с развитием ранней ГУ токсичности.

При анализе зависимости количества имплантируемых микроисточников с частотой развития ГУ ТР 2 степени, получена достоверная корреляция у пациентов, которым было имплантировано менее 50 микроисточников и более 70 микроисточников. Так у пациентов, которым имплантировано менее 50 микроисточников, развитие ранних ГУ ТР отмечено в 9,2% случаев, тогда как имплантация более 70 микроисточников повышала процент ранних ГУ ТР до 27,7% ( $p = 0,002$ ).

Активность микроисточников так же имела зависимость с развитием ранних ГУ ТР. Наиболее выгодным в плане токсичности оказалась комбинация низких активностей в диапазоне 0,3-0,5 мКи. У этих пациентов ГУ токсические реакции 2 степени отмечены у 11%. Наихудшими в плане токсичности оказались показатели у пациентов, которым применялась комбинация высоких активностей в диапазоне более 0,5 мКи (в основном 0,5-0,7 мКи). У этих пациентов ранние ГУ ТР 2 степени отмечались у 42,8% ( $p = 0,023$ ). ГУ токсичность 3 степени отмечена у 5 пациентов. 1 пациент (1,1%) в группе комбинации низких активностей и 4 (6,3%) пациента в группе с использованием комбинаций более 0,5 мКи ( $p = 0,218$ ).

При оценке зависимости дозы, приходящейся на 90% от объема железы (D90) и развития ранних ГУ ТР выявлена значимая корреляция у пациентов с II степенью токсичности. Так у пациентов, у которых D90 был выше 175 Гр, ранние ГУ токсические реакции отмечены у 35,2% пациентов. Пациенты, у которых D90 находился в диапазоне 166-175 Гр, частота ранних



ГУ ТР 2 степени составляла 12,2% ( $p=0,004$ ). У пациентов с D90 менее 165 Гр токсических реакций не отмечалось.

### **Дозиметрические показатели и ранняя ГУ токсичность у пациентов перенесших HDR-БТ.**

Для определения влияния дозиметрических показателей и особенностей проведения HDR-БТ на развитие ранних ГУ ТР нами были взяты следующие переменные: D 90 – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 150 для ПЖ – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 200 для ПЖ – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы; D 10 для уретры – доза, приходящаяся на 10% объема уретры; V крит. уретра – объем уретры, получающий критическую дозу. Так как технология HDR-БТ подразумевает проведение 2-х фракций с интервалом в 2 недели, все расчеты были проведены для 1 и 2 фракции отдельно.

Для определения зависимости развития токсических реакций от D90 нами проведено разделение показателя D90 на 2 составляющие: D90 менее или равен 16 Гр и D90 более 16 Гр. При анализе D90 за обе фракции относительно развития ранних ГУ ТР значимые зависимости не выявлены. II степень ранней ГУ токсичности отмечалась у 8,5% больных D90 которых составило менее 16 Гр и 8% - у больных D 90 которых составило более 16 Гр ( $p=0,72$ ).

Так же D 90 не показала значимого влияния на развитие поздней ГУ токсичности ( $p=0,82$ ).

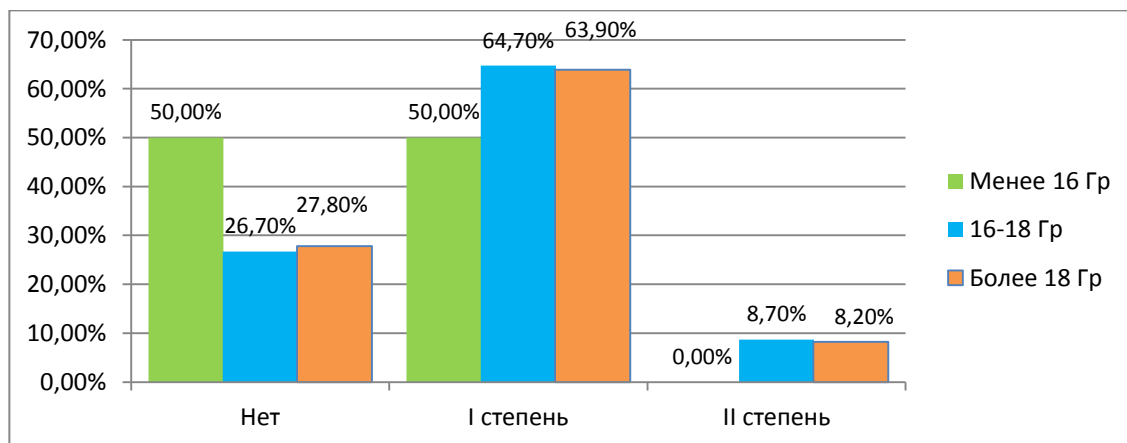
**Объем предстательной железы, получающий 150% и 200% от предписанной дозы (V150 и V200 для ПЖ) имели достоверную корреляцию с развитием ранних ГУ ТР во II группе.** Для более детального анализа мы разделили V150 и V200 на 2 составляющие: для V150 – менее 25% и более 25% от объема ПЖ, для V200 – менее 7% и более 7%. При этом мы получили,

что V150 менее 25% наблюдалось у 58,9% и 48,1% при 1 и 2 фракции HDR-БТ и V150 более 25% отмечено у 41,1% и 51,9% за 1 и 2 фракции. Примерно такое же распределение получили и при V200. При анализе развития ранних ГУ ТР нами выявлена достоверная корреляция между развитием ранней ГУ токсичностью и V150 более 25% при 1-й фракции. Такая же достоверная зависимость отмечена в развитие ранних ГУ ТР и V200, превышающей 7% от объема предстательной железы при 1-й фракции. Так при V150 более 25% ранние ГУ ТР 2 степени отмечались у 15,4% пациентов, при V150 менее 25% частота развития ГУ ТР 2 степени составляла 3,2% ( $p=0,023$ ). При V200 более 7% за 1-ю фракцию ГУ ТР 2 степени составляли 13,7%, при V200 менее 7% - ГУ ТР 2 степени составили 3,5% ( $p=0,039$ ).

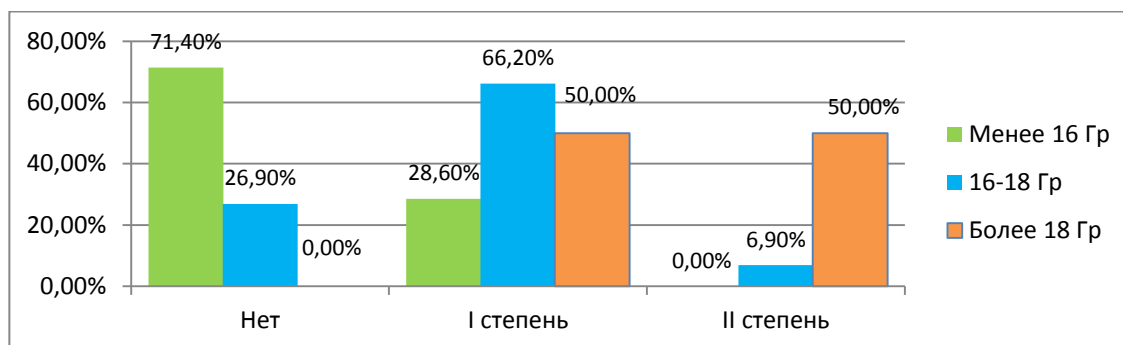
**Доза, приходящаяся на 10% объема уретры (D10).** Для анализа влияния критических доза на уретру за 1-ю и 2-ю фракции нами вычислена медиана D10. Так, медиана D10 уретры для 1 фракции составила  $16,9 \pm 0,47$  Гр и для 2 фракции  $17 \pm 0,57$  Гр. Условно параметры D10 для уретры были разделены на 3 подгруппы: менее 16 Гр ( $EQD_{\alpha/\beta=3} = 60,8$  Гр), 16-18 ( $EQD_{\alpha/\beta=3} = 60,8-75,6$  Гр) Гр и более 18 Гр. ( $EQD_{\alpha/\beta=3} > 75,6$  Гр). Данные результатов анализа представлены на диаграмме 34 и 35.

Диаграмма 34.

Зависимость ранних ГУ токсических реакций и D10 за 1-ю фракцию.



Зависимость ранних ГУ токсических реакций и D10 за 2-ю фракцию.



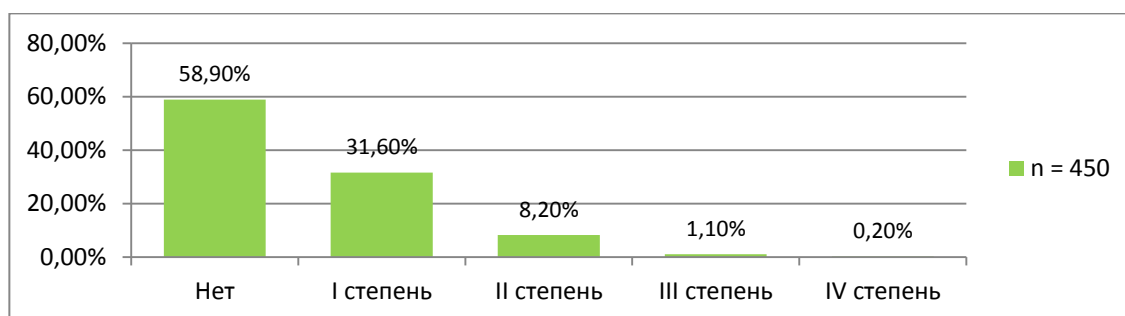
На диаграммах 34 и 35 видно, что D10 для уретры за 1-ю фракцию значимо не влияло на развитие ранних ГУ ТР в группе HDR-БТ. Но при 2-й фракции мы получили достоверную разницу в развитии ранней ГУ токсичности II степени у пациентов, у которых D10 был 16-18 Гр и D10 более 18 Гр., что составило 6,9 и 50% соответственно ( $p=0,0001$ ). Так же получена значимая корреляция между отсутствием ранних ГУ ТР у пациентов, у которых D10 для уретры за 2-ю фракцию составляло менее 16 Гр и более 16 Гр ( $p=0,003$ ).

**Объем уретры, получающий критическую дозу, определяется как 115% от заданной дозы (17,25 Гр или  $EQD_{\alpha/\beta=3} = 70$  Гр).** Для проведения анализа влияния объема уретры, попадающего в зону критического облучения на развитие ранних ГУ ТР, объем уретры, попадающий в зону критического облучения, был разделен на 3 составляющие: менее 300 мм<sup>3</sup>, 300-500 мм<sup>3</sup>, и более 500 мм<sup>3</sup>. При проведении 1-й фракции корреляции с развитием ГУ токсичности мы не получили. Однако у пациентов, которые получили критическую дозу на уретру при 2-й фракции более 500 мм<sup>3</sup>, у 50% отмечались ГУ ТР II степени, в то время как у других пациентов, критическая доза которых была менее 300 мм<sup>3</sup> и 300-500 мм<sup>3</sup>, процент ранних ГУ ТР был 6,45 и 0% соответственно ( $p=0,0001$ ).

**Поздняя ГУ токсичность.** Частота поздних ГУ ТР в общей когорте пациентов, которым была проведена брахитерапия в монорежиме, представлена на диаграмме 36.

Диаграмма 36.

Частота поздних ГУ токсических реакций в общей когорте пациентов.

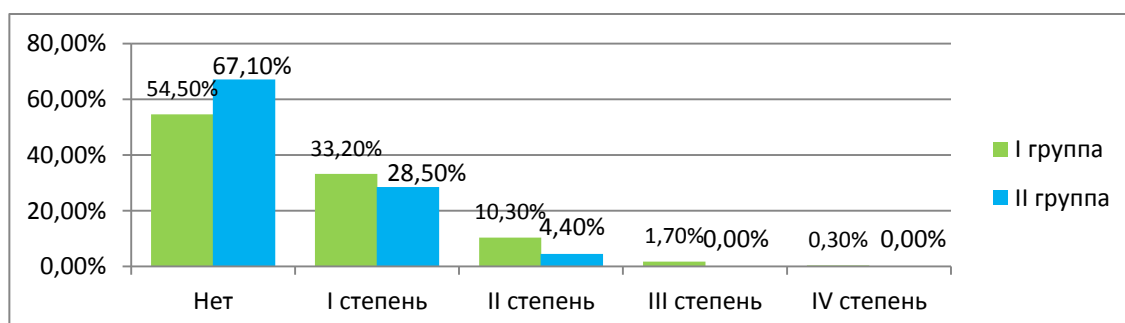


Из диаграммы 36 видно, что в общей когорте пациентов не отмечали поздние ГУ токсические реакции 58,9% наблюдаемых (265 пациентов), ГУ реакции I степени – 31,6% (142 пациента), ГУ реакции II степени – 8,2% (37 пациентов), III степени – 1,1% (5 пациентов) и IV степени – 0,2% (1 пациент). IV степень токсичности отмечена у одного больного в виде снижения объема мочевого пузыря с развитием микроцистиса. Данное осложнение развилось через 3 года после проведения брахитерапии.

Данные по поздним ГУ токсическим реакциям в I и II группе представлены на диаграмме 37.

Диаграмма 37.

Частота поздних ГУ токсических реакций в I и II группах.



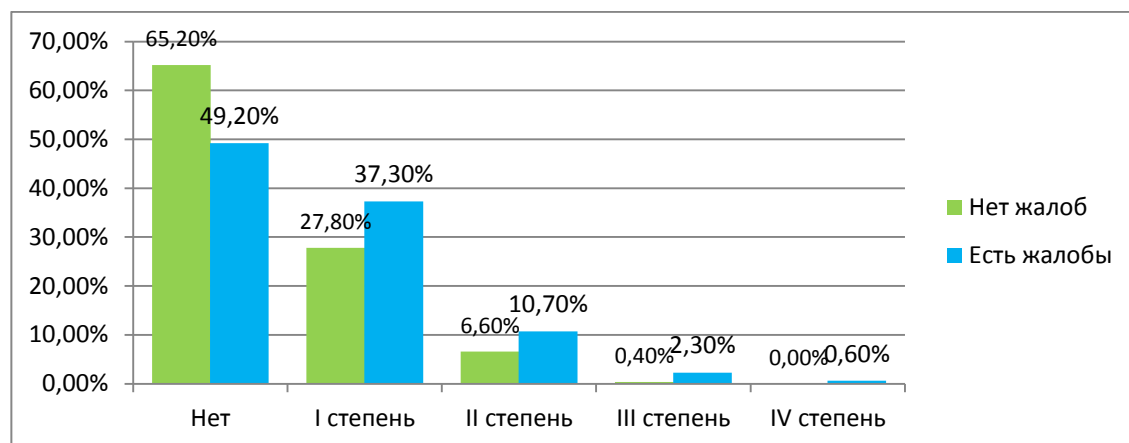
Как видно из диаграммы 37, поздние ГУ токсические реакции в I группе встречались чаще, чем во II группе. Поздние ГУ ТР не отмечали более половины пациентов в обеих группах. Так отсутствие токсичности зарегистрировано у 54,5% пациентов в I группе и у 67,1% во II группе ( $p=0,026$ ). I степень токсичности у 33,2% и 28,5% соответственно ( $p>0,05$ ). II степень у 10,3% и 4,4% соответственно ( $p=0,01$ ). Надо сказать, что тяжелая поздняя ГУ токсичность III и IV степени отмечалась у 6 пациентов только в I группе. Во II группе тяжелая ГУ токсичность III и IV степени не отмечалась ( $p>0,05$ ). По частоте и выраженности поздних ГУ ТР получены достоверные различия между группами по отсутствию поздних ГУ ТР и по поздней ГУ токсичности II степени ( $p < 0,05$ ).

Дальнейший анализ данных был направлен на поиск зависимостей развития поздних ГУ токсических реакций от исходных показателей, которые включали в себя: объем предстательной железы, урофлоуметрия, объем остаточной мочи, жалобы на учащенное мочеиспускание до лечения, ранее проведенная ТУР предстательной железы и параметры распределения дозы в предстательной железе.

**Объем предстательной железы**, как и при ранних ГУ ТР, оценивался при 4-х значениях - менее 20 см<sup>3</sup>, 20-35 см<sup>3</sup>, 35-50 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup>. Достоверных различий в развитие поздней ГУ токсичности в зависимости от объема ПЖ в группах и в общей когорте пациентов нами не выявлено.

**Учащенное мочеиспускание до проведения брахитерапии** явилось в нашем исследовании важным предиктором развития поздней ГУ токсичности. Данные представлены на диаграмме 38.

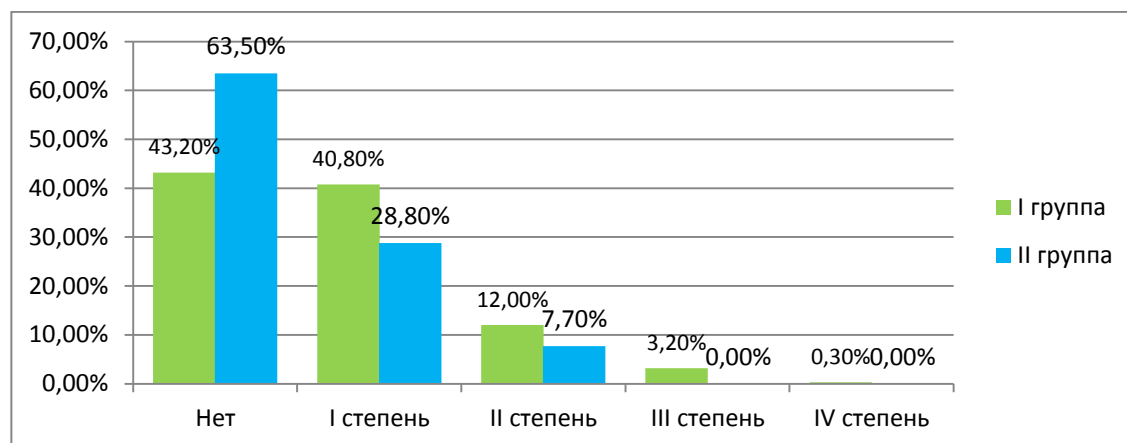
Частота поздних ГУ токсических реакций в общей когорте больных в зависимости от жалоб на учащенное мочеиспускание до лечения.



Их диаграммы видно, что пациенты, у которых имелись жалобы на учащенное мочеиспускание до лечения, имели более высокий риск развития поздних ГУ токсических реакций. Достоверная корреляция показателей отмечена у пациентов с отсутствием ГУ токсичности и у пациентов с поздней ГУ токсичностью I степени ( $p < 0,05$ ). Поздняя ГУ токсичность II, III, IV степени была выше у пациентов с жалобами на учащенное мочеиспускание до лечения, но эти данные значимую корреляцию не имели.

При детальном анализе корреляций между жалобами на учащенное мочеиспускание до лечения в двух группах и развитием поздней ГУ токсичности мы получили значимые отличия в разнице показателей в I группе пациентов по токсичности I и II степени (27,5% и 40,8% ( $p=0,001$ ); 9% и 12% ( $p=0,02$ )). Во II группе у пациентов с имеющимися жалобами на учащенное мочеиспускание до лечения поздние ГУ токсические реакции отмечались чаще, чем у пациентов без таковых жалоб до лечения, но разница показателей имеет низкую достоверность. На диаграмме 39 представлены данные показателей поздней ГУ токсичности в I и II группах у пациентов, которые имели жалобы на учащенное мочеиспускание до проведения брахитерапии.

Частота поздних ГУ токсических реакций в I и II группах у пациентов с жалобами на учащенное мочеиспускание до брахитерапии.



Из диаграммы 39 видно, что во II группе у пациентов с жалобами на учащенное мочеиспускание до лечения поздняя ГУ токсичность II степени встречается реже.

**Урофлоуметрия и пиковые значения потока мочи** не показали значимой корреляции с частотой развития поздней ГУ токсичности. Но надо отметить, что у пациентов в I группе с признаками умеренной ИВО частота развития поздней ГУ токсичности II и III степени была выше и составляла 11,1% и 2,8% соответственно. При этом у пациентов с отсутствием нарушений мочеиспускания до лечения этот показатель составлял 9,7% и 1,4% ( $p > 0,05$ ).

**Объем остаточной мочи** до лечения имел значимые корреляции с поздними ГУ ТР только в I группе. Данные по развитию поздних ГУ ТР в I и II группах представлены в таблице 37.

Из таблицы видно, что значимые корреляции получены только в I группе. Объем остаточной мочи более 45 мл в дооперационном периоде являлся достоверным предиктором развития токсических реакций III степени при применении LDR-БТ. Так, частота развития поздних ГУ ТР III степени в

I группе составила 0,4% у пациентов с объемом остаточной мочи менее 30 мл и 12,5% у пациентов, объем остаточной мочи которых был более 45 мл. ( $p < 0,05$ ).

Таблица 37.

Поздние ГУ токсические реакции в зависимости от объема остаточной мочи в I и II группах.

Поздние ГУ ТР			Объем остаточной мочи			Всего	
			Менее 30 мл	31-45 мл	Более 45 мл		
I группа	Нет	Абс	140	13	6	159	
		%	57,6%	52,0%	25,0%	54,5%	
	1 ст	Абс	82	5	10	97	
		%	33,7%	20,0%	41,7%	33,2%	
	2 ст	Абс	19	6	5	30	
		%	7,8%	24,0%	20,8%	10,3%	
	3 ст	Абс	1	1	3	5	
		%	0,4%	4,0%	12,5%	1,7%	
	4 ст	Абс	1	0	0	1	
		%	0,4%	0%	0%	0,3%	
	Всего			243	25	24	292
	II группа	Нет	Абс	93	7	6	106
%			68,9%	63,6%	50,0%	67,1%	
1 ст		Абс	36	3	6	45	
		%	26,7%	27,3%	50,0%	28,5%	
2 ст		Абс	6	1	0	7	
		%	4,4%	9,1%	0%	4,4%	
Всего			135	11	12	158	

ГУ ТР – генитоуринарные токсические реакции.

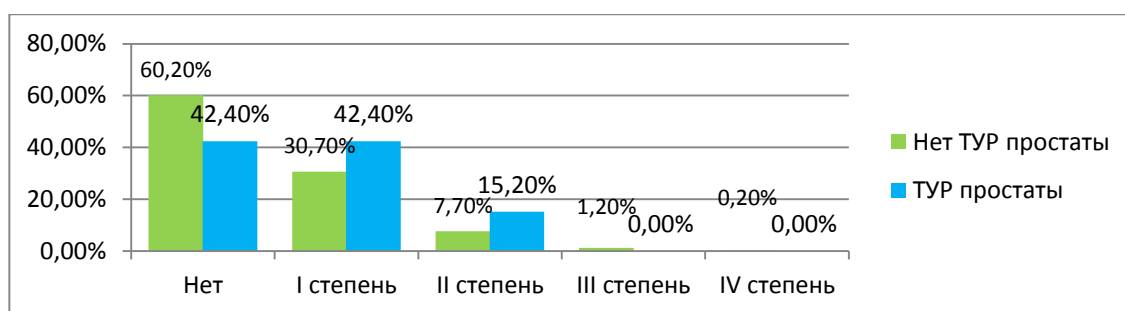
**ТУР предстательной железы до проведения брахитерапии** в нашем исследовании не показал значимые корреляции с развитием поздних ГУ ТР. Но надо отметить, что в подгруппах без ТУР простаты и с ТУР предстательной железы отмечается слабая линейная зависимость в развитие поздних ГУ ТР как в общей когорте пациентов, так и при групповом



сравнении (ГУ ТР 2 степени без ТУР и с ТУР составили 7,7% и 15,2% соответственно ( $p>0,05$ )). При этом тяжелые токсические реакции III и IV степени были отмечены у пациентов, у которых ТУР предстательной железы не проводилась.

Диаграмма 40.

Зависимость поздних ГУ токсических реакций и ТУР предстательной железы до брахитерапии в общей когорте пациентов.



На диаграмме показано, что у пациентов, перенесших ТУР предстательной железы до брахитерапии, частота развития поздних ГУ ТР выше, чем у пациентов без ТУР простаты.

При групповом сравнении выявлено, что частота развития ГУ ТР II степени у пациентов с ранее проведенной ТУР ПЖ в I и II группах были сопоставимы и составили 15,4% и 14,3% соответственно ( $p=0,593$ ). При этом частота развития ГУ ТР II степени без предварительной ТУР ПЖ составляла 9,8% и 4% в I и II группах соответственно ( $p>0,05$ ).

Анализ предоперационных факторов, влияющих на вероятность поздних ГУ ТР после LDR и HDR-БТ в монорежиме показал, что основными достоверными факторами развития поздней ГУ ТР для LDR-БТ явились: учащенное мочеиспускание до брахитерапии и объем остаточной мочи более 45 мл. Для HDR-БТ брахитерапии достоверных предикторов развития поздней ГУ ТР не выявлено. Не оказали влияние на развитие поздней ГУ ТР такие переменные как объем предстательной железы, данные

урофлоуметрии, пиковое значения скорости мочи и ТУР предстательной железы в анамнезе. Тем не менее, наиболее значимым фактором поздней ГУ ТР оказался ТУР предстательной железы в анамнезе ( $p=0,081$ ).

Таким образом, необходимо отметить, что HDR-БТ имеет преимущество перед LDR-БТ по развитию поздней ГУ токсичности. Риски развития поздней ГУ токсичности при HDR-БТ достоверно ниже, чем при LDR-БТ (II степень поздних ГУ ТР в I и II группах 10,3% и 4,4% соответственно ( $p=0,01$ )). В первую очередь преимущество HDR-БТ заключается в более точном облучении предстательной железы с высокой степенью контроля критических доз облучения на зону уретры и шейки мочевого пузыря. При проведении LDR-БТ даже небольшое смещение микроисточников в течение первого месяца после имплантации может привести к увеличению дизурии и нарастанию ирритативной симптоматики. Имплантация микроисточников в область шейки мочевого пузыря может привести к развитию более тяжелых осложнений, в том числе к снижению объема мочевого пузыря и развитию ее склероза.

#### **Дозиметрические показатели и поздняя ГУ токсичность у пациентов перенесших LDR-БТ.**

Для определения влияния дозиметрических показателей и особенностей проведения LDR-БТ нами были взяты следующие переменные: количество имплантируемых источников; количество активностей; активность источников; показатели распределения дозы – на предстательную железу D90, V150, на уретру D10. Достоверная зависимость с развитием поздней ГУ токсичности выявлена при анализе следующих переменных: активность микроисточников, количество активностей. Количество имплантируемых микроисточников, V150, D10 и D 90 на уретру не показали достоверной корреляции с развитием поздней ГУ токсичности.

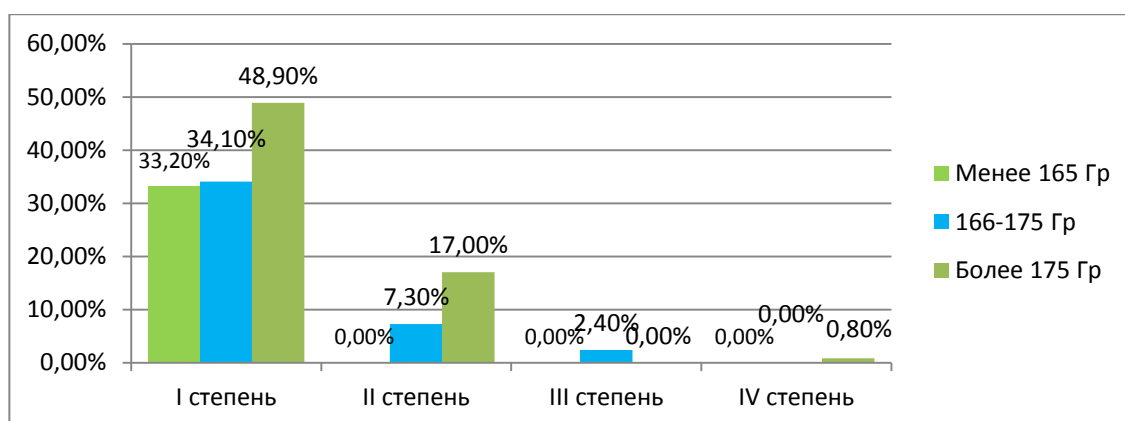
Развитие поздних ГУ ТР I и II степени в нашем исследовании имела прямую зависимость от активности микроисточников. Отсутствие признаков поздней ГУ токсичности при активности 0,3-0,5 мКи, более 0,5 мКи, комбинация низкой и высокой активности (менее 0,39 мКи и 0,4-0,7 мКи) и комбинация высоких активностей (более 0,5 мКи) отмечена у 69,2%, 58,9%, 44,5% и 28,5% соответственно ( $p < 0,02$ ). При этом достоверные отличия не выявлены только между активностями более 0,5 мКи и комбинацией низких активностей (менее 0,39 мКи и более 0,4 мКи). Поздняя ГУ токсичность II степени отмечалась больше всего при использовании микроисточников с высокой активностью - более 0,5 мКи и комбинация более 0,5 мКи и составляла 17,9% и 28,6% соответственно, что достоверно отличалось от этих же показателей у пациентов, которым использовались микроисточники с более низкой активностью в диапазоне 0,3-0,5 мКи, где поздняя ГУ токсичность II степени отмечена у 5,5% больных ( $p < 0,02$ ). Развитие более тяжелой ГУ токсичности III и IV степени не показала значимых корреляций с активностью микроисточников.

Количество активностей, используемых за 1 имплантацию, имела корреляционную связь с развитием поздних ГУ ТР I степени. Наименьшим показателем в поздней ГУ токсичности I степени отмечено у пациентов, которым использовалась одна активность (20,1%) по сравнению с двумя и тремя активностями (43,7% и 50%) ( $p = 0,001$ ). Так же у пациентов, которым использована 1 активность в 67,2% случаев поздняя ГУ токсичность не определялась, в то время как у пациентов с двумя и тремя активностями этот показатель составлял 43% и 50% соответственно ( $p = 0,002$ ). Однако надо отметить, что токсические реакции III и IV степени отмечались больше в подгруппе пациентов с одной активностью и составляли 2,2% и 0,7% соответственно. Но значимых отличий от подгрупп с двумя и тремя активностями мы не получили.

По параметру D90 мы отметили, что при увеличении D90 отмечается и увеличение частоты развития поздней ГУ токсичности. Данные по зависимости поздней ГУ токсичности от показателей D90 представлены на диаграмме 41.

Диаграмма 41.

Зависимость развития поздних ГУ токсических реакций от показателей D90 в I группе.



Из диаграммы видно, что увеличение D90 более 175 Гр приводит к увеличению поздней ГУ токсичности, но данные оказались не достоверными ( $p=0,136$ ).

### **Дозиметрические показатели и поздняя ГУ токсичность у пациентов перенесших HDR-БТ.**

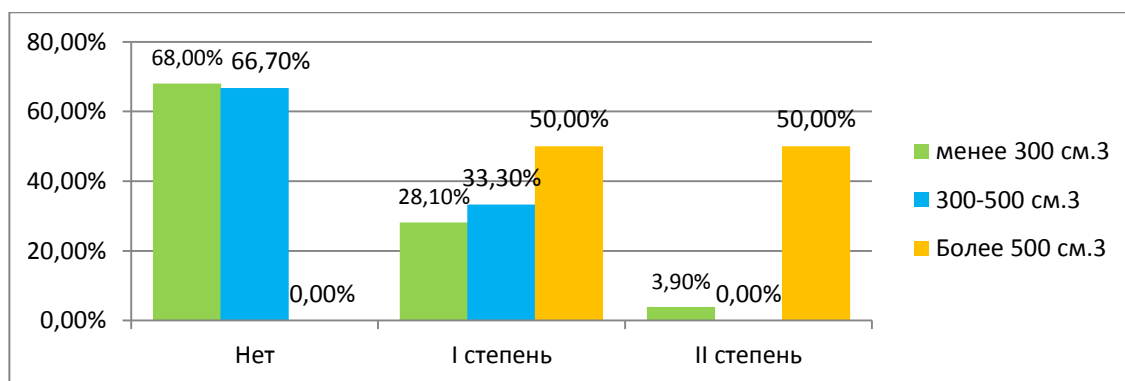
Для определения влияния дозиметрических показателей и особенностей проведения HDR-БТ на развитие поздних ГУ ТР нами были взяты следующие переменные: D 90 – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 150 для ПЖ – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 200 для ПЖ – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы; D 10 для уретры – доза, приходящаяся на 10% объема уретры; V крит. уретра – объем уретры, получающий критическую дозу.

Изначально необходимо отметить, что частота развития поздних ГУ ТР 2 степени во II группе была небольшая и составляла 4,4% (7 пациентов) от общего количества больных, прошедших HDR-БТ в монорежиме. Выражалась поздняя ГУ токсичность в виде болезненного мочеиспускания, императивных позывов к мочеиспусканию, гиперактивностью мочевого пузыря и неудержания мочи.

Из перечисленных переменных, вошедших в анализ, направленный на выявление предикторов поздних ГУ ТР при HDR-БТ, значимые зависимости были получены только относительно параметра объема уретры, получившего критическую дозу облучения. Данные по объему уретры, попавшей в зону критической дозы облучения, представлены на диаграмме 42.

Диаграмма 42.

Объем уретры, попавший в зону критической дозы облучения и степень развития поздних ГУ ТР во II группе.



Как видно из диаграммы 42, поздние ГУ токсические реакции 1 и 2 степени были выше у пациентов, у которых объем уретры, попадающий в критическую зону облучения (17,25 Гр) превышал 500 мм<sup>3</sup>. При этом половина этих пациентов отмечала поздние ГУ ТР 2 степени, в то время как у других пациентов, объем уретры которых был меньше 500 мм<sup>3</sup>, поздние ГУ ТР 2 степени практически не наблюдались (p=0,023).

V150, V200 и V крит. уретры не имели значимую корреляцию с развитием поздней ГУ токсичностью.

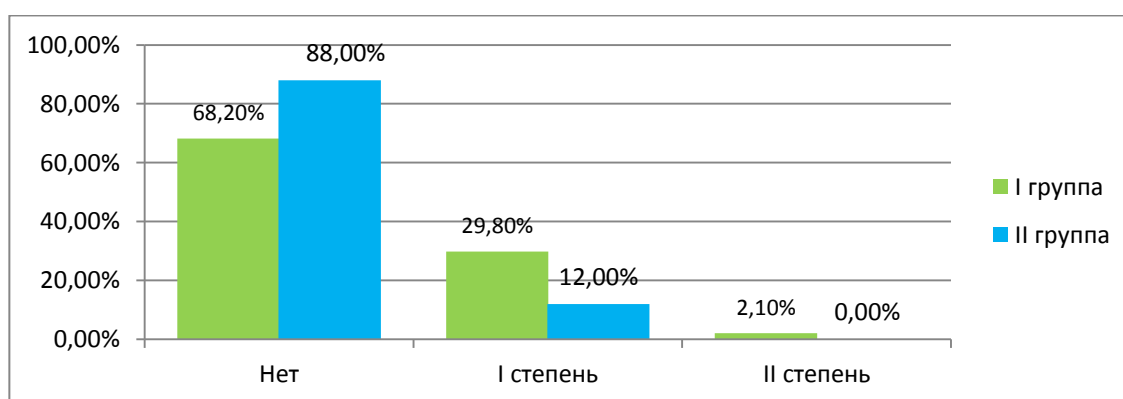
### **Ранняя и поздняя гастроинтестициальная лучевая токсичность.**

Оценка нарушений функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта проводилась 1 раз 3 месяца в течение 1-го года наблюдения после брахитерапии и далее 1 раз в 6 месяцев. Оценка нарушений дефекации определялась за счет сбора жалоб пациента, после чего выставлялась соответствующая симптомам стадия токсичности, а также стадия острых или поздних токсических реакций по категории RTOG/EORTC. В случае выявления токсичности более 1 стадии, пациент направлялся к специалисту проктологу для назначения соответствующей терапии и проведения ректороманоскопии.

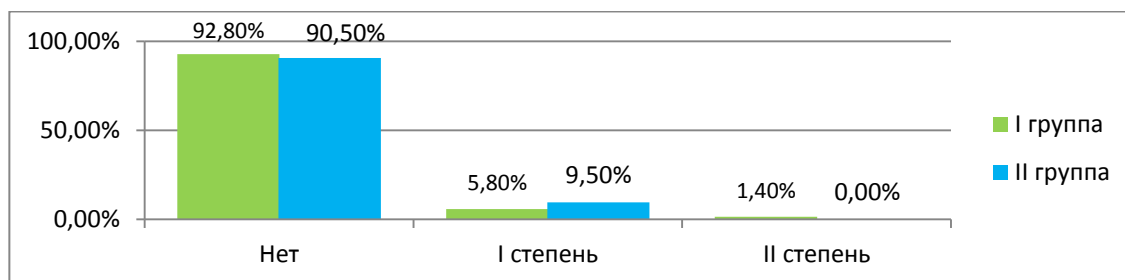
При сравнении I и II групп по ранней и поздней GI токсичности мы выявили достоверные различия в группах. Данные представлены на диаграммах 43 и 44.

Диаграмма 43.

#### **Ранняя GI токсичность в I и II группах.**



Поздняя ГИ токсичность в I и II группах.



Из диаграммы 43 видно, что ранняя ГИ токсичность была более выражена у пациентов в I группе чем во II группе. Ранняя ГИ токсичность 1 степени выявлена у 87 больных из I группы (29,8%) и у 19 больных из II группы (12%) ( $p=0,0001$ ). Ранняя ГИ токсичность 2 степени наблюдалась только у 6 пациентов из I группы (2,1%). Поздняя ГИ токсичность достоверно в группах не различалась (диаграмма 43) ( $p=0,124$ ).

Далее нами проведен анализ зависимостей развития ранних и поздних ГИ ТР от объема предстательной железы, ТУР предстательной железы в анамнезе, активности микроисточников, количества активностей микроисточников, показатели распределения дозы на предстательную железу (D90, V150) и V100 rectum (объем стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы) – при LDR-БТ. При HDR-БТ был проведен анализ дозиметрических показателей, влияющих на развитие ГИ ТР – D90, V 150 и V 200 для ПЖ, объем стенки прямой кишки, попадающий в зону критического облучения ( $V_{crit\ Rectum}$ ) и доза, приходящаяся на 10% объема передней стенки прямой кишки ( $D10_{rectum}$ ).

Показатели уровней значимости ( $p$ ), полученные в рамках анализа ранней и поздней ГИ токсичности представлены в таблице 38.

Таблица 38.

Уровни значимости (р) при анализе ГИ ТР после брахитерапии в монорежиме.

Параметр	Гастроинтерстициальная токсичность					
	Ранняя			Поздняя		
	I группа	II группа		I группа	II группа	
		1 Фр	2 Фр		1 Фр	2 Фр
V пр.ж.	0,616	0,858		0,603	0,329	
ТУР простаты	0,681	0,317		0,755	0,381	
Количество источников	0,722	-	-	0,516	-	-
Количество активностей	0,382	-	-	0,383	-	-
Активность источников	0,702	-	-	0,016	-	-
D90 prost.	0,739	0,082	0,028	0,136	0,887	0,416
V150 prost.	0,398	-	-	0,127	-	-
V100 rect.	0,02	-	-	0,01	-	-
V crit. rectum	-	0,000	0,18	-	0,000	0,000
D 10 rectum	-	0,057	0,393	-	0,000	0,000

Фр – фракция; V пр.ж. – объем предстательной железы; D 90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 100 rect. – объем стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы.; V crit Rectum – объем прямой кишки, получивший критическую дозу (70% от заданной дозы); D 10 Rectum – доза, приходящаяся на 10% объема передней стенки прямой кишки;

Из таблицы 38 видно, что объем предстательной железы и ТУР предстательной железы в анамнезе не имели значимой корреляции с развитием ранней и поздней ГИ токсичности. Значимую зависимость развития ранних и поздних ГИ токсических реакций мы получили от активности микроисточников, объема стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы при LDR-БТ, и от дозы, пришедшейся на 10% объема передней стенки прямой кишки, а также от объема прямой кишки, получившей критическую дозу облучения – при HDR-БТ. Менее значимая корреляция в развитие ранних ГИ ТР продемонстрирована относительно D90 во II группе.



Надо отметить, что в I группе развитие поздних ГИ ТР зависело от активности микроисточников и объема передней стенки прямой кишки, получившей более 1000 мм<sup>3</sup>. Так, у пациентов, у которых V100rectum составлял менее 1000 мм<sup>3</sup> (менее 1 см<sup>3</sup>), поздние ГИ ТР 2 степени со стороны прямой кишки встречались редко и составляли 1,8%. У пациентов, у которых V100rectum превышал более 1000 мм<sup>3</sup>, частота ГИ ТР 2 степени составляла 15,8% (p=0,01). Кроме того, у большинства этих пациентов при ТРУЗИ выявлено смещение микроисточников к передней стенке прямой кишки, что и вызвало увеличение критических доз на зону прямой кишки. Комбинация микроисточников с высокой активностью (комбинация активности более 5 мКи) достоверно увеличивала развитие ранних ГИ ТР. Так, при использовании комбинации активностей более 0,5 мКи поздняя ГИ токсичность возрастала до 14,3%. У других пациентов, в дозиметрическом плане которых использовались микроисточники с низкой активностью, частота развития поздних ГИ ТР составляла 5,5% и 5,1% (для активностей 0,3 - 0,5 мКи и комбинации < 0,39 и > 0,4 мКи). Разница между ранней ГИ токсичностью при использовании источников высокой и низкой активности оказалась достоверной (p=0,016).

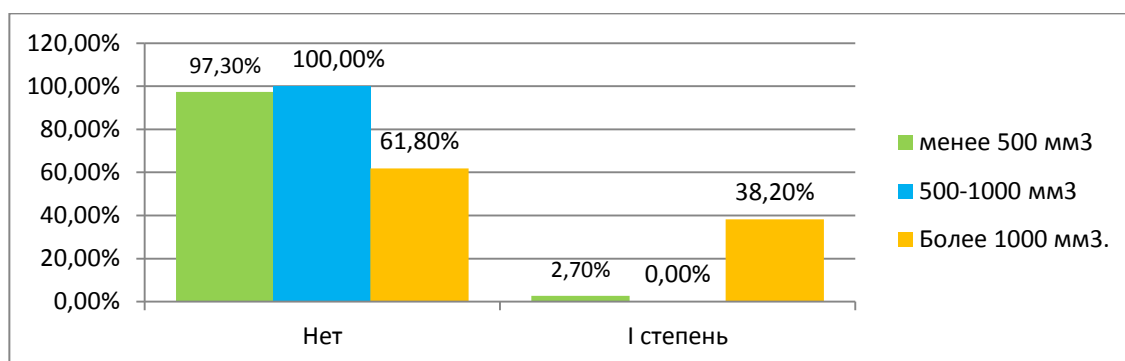
Во II группе поздние ГИ ТР отмечены только 1 степени, которые выражались в виде эпизодических кровянистых выделений и реже в виде учащенных позывов к дефекации (15 пациентов (9,5%)). Более наглядная картина представлена на диаграмме 45.

На диаграмме 45 видно, что развитие ГИ ТР 1 степени у пациентов во II группе зависит от объема прямой кишки, получившей критическую дозу облучения. Так у пациентов, у которых объем прямой кишки, получивший критическую дозу облучения, составлял более 1000 мм<sup>3</sup> хотя бы за 1 фракцию, частота развития поздних токсических реакций возрастала до 38,2% случаев. У пациентов, у которых такой объем кишки составлял менее

1000 мм<sup>3</sup>, частота развития поздних токсических реакций практически не наблюдалась (p=0,0001).

Диаграмма 45.

Поздняя ГИ токсичность во II группе в зависимости от объема прямой кишки, получившей критическую дозу (более 70% от заданной дозы).



Примерно такие же показатели наблюдаются и при соотношении параметра D10 rectum и поздних ГИ ТР. При дозе, приходящейся на 10% от объема передней стенки прямой кишки, превышающей 11,5 Гр за фракцию (EQD<sub>2</sub> = 33,35 Гр), частота развития поздних ГИ ТР 1 степени наблюдается у 27,8% пациентов. У пациентов, доза которых была ниже 11,5 Гр на 10% от объема прямой кишки, токсические реакции не отмечались (p=0,0001).

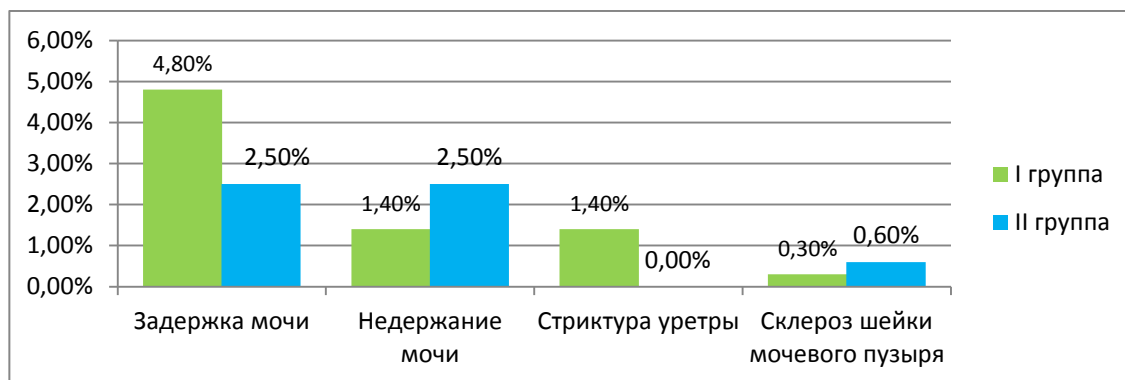
### 3.5. Осложнения брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме.

Осложнения, возникающие после брахитерапии, носили острый и хронический характер течения. Острые осложнения, как правило, развивались в первые дни после брахитерапии и заключались в задержке мочеиспускания, обусловленной отеком предстательной железы, и развитием внутрипузырного кровотечения. Отдаленные осложнения развивались в течение длительного периода времени после брахитерапии и заключались в развитие склероза шейки мочевого пузыря, формировании стриктур уретры и

недержания мочи. На диаграмме 46 представлены данные по частоте осложнений в I и II группах.

Диаграмма 46.

Частота осложнений в I и II группах.



Из диаграммы 46 видно, что развитие задержки мочи в различные периоды после брахитерапии наблюдалось больше в I группе, чем во II группе и составляла 4,8% (14 пациентов) и 2,5% (4 пациента) соответственно ( $p=0,002$ ). При этом недержание мочи в различной степени выраженности было больше во II группе, чем в I группе и составляло 2,5% и 1,4% соответственно (по 4 пациента в каждой группе) ( $p=0,218$ ).

Показатели уровней значимости ( $p$ ), полученные в рамках анализа причин развития осложнений от различных факторов в общей когорте пациентов представлены в таблице 39.

Из таблицы 39 видно, что высокой достоверностью в корреляции с ОЗМ для I группы имели урофлоуметрия, наличие жалоб на учащенное мочеиспускание в анамнезе, объем железы и количество микроисточников, имплантируемых в ПЖ. Для II группы значимым предиктором для развития ОЗМ явилась только ТУР ПЖ в анамнезе. Ни качество уродинамики нижних мочевых путей, ни объем ПЖ не явились предикторами развития ОЗМ в этой группе.

Таблица 39.

Уровни значимости (р) при анализе осложнений после брахитерапии в монорежиме.

Параметр	Осложнения					
	ОЗМ		Недержание мочи		Склероз ш.м.п. или стриктура уретры	
	I Гр	II Гр	I Гр	II Гр	I Гр	II Гр
Возраст	0,538	0,109	0,663	0,968	0,254	0,702
Группа риска	0,827	0,411	0,115	0,714	0,059	0,288
Урофлоуметрия	0,044	0,54	0,849	0,181	0,702	0,255
Конц-я вит. D	0,362	0,308	0,218	0,306	0,417	0,521
Тестостерон	0,151	0,313	0,328	0,475	0,27	0,79
Гормональная терапия	0,877	0,546	0,159	0,657	0,761	0,984
Учащенное мочеиспускание	0,027	0,461	0,254	0,156	0,149	0,282
ТУР простаты	0,469	0,001	0,015	0,0001	0,892	0,06
Объем простаты	0,23	0,247	0,067	0,435	0,025	0,797
Количество источников	0,001	-	0,56	-	0,0001	-
Активность ист.	0,21	-	0,995	-	0,548	-
Количество активн.	0,649	-	0,993	-	0,335	-
D90 prost.		0,221		0,318		0,428
V150 прост.	0,568	0,47	0,228	0,027	0,221	0,345
V200 прост.		0,179		0,044		0,307

ОЗМ – острая задержка мочи; Ш.м.п. – шейка мочевого пузыря; Конц-я вит. D – концентрация витамина D (25(OH)D) в крови; ТУР – трансуретральная резекция; Ист. – источник.; Активн. – активность; D90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V200 prost. – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы.

ТУР предстательной железы явился единственным значимым предиктором развития недержание мочи в обеих группах. На развитие склероза шейки мочевого пузыря и формирование стриктур уретры в I группе выявлена корреляция с объемом ПЖ и количеством имплантированных микроисточников, в то время как достоверным предиктором развития

склероза или структур уретры во II группе явилась только ранее проведенная ТУР ПЖ.

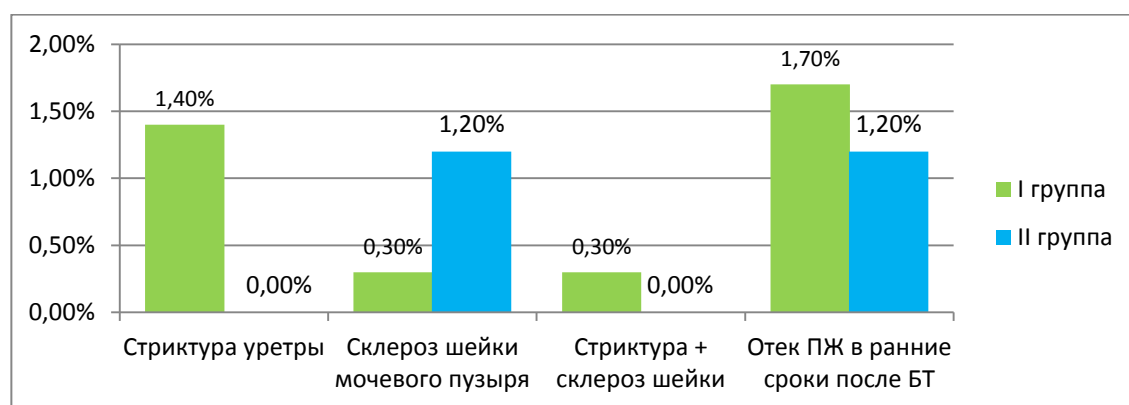
**Задержка мочи.** Как уже было написано выше, задержка мочи в группах имела достоверные различия и наблюдалась у 14-ти пациентов в I группе (4,8%) и у 4 пациентов во II группе (2,5%). Однако задержка мочи может носить как острый, так и хронический характер течения и их этиология может быть разная. Острая задержка мочи (ОЗМ) в ранние сроки после операции зачастую обусловлена отеком ПЖ и в большинстве случаев восстановление уродинамики нижних мочевых путей достигается путем назначения консервативной терапии на фоне более длительного дренирования мочевого пузыря (1-3 дня) уретральным катетером Фолея. ОЗМ в отдаленном периоде или хроническая задержка мочи, заключающаяся в постепенном увеличении объема остаточной мочи, формируются, как правило, за счет развития склероза в области шейки мочевого пузыря или в области мембранозного отдела уретры с нарушением в первом случае эластичности шейки мочевого пузыря и во втором случае эластичности наружного сфинктера с формированием стриктуры мембранозного отдела уретры. Поэтому, в первую очередь мы разделили причины задержки мочи по этиологическому признаку: Стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря, стриктура и склероз одновременно и отек предстательной железы в ранние сроки после БТ. Данные этих переменных представлены на диаграмме 47.

На диаграмме 47 видно, что частота развития ОЗМ в ранние сроки после брахитерапии за счет отека железы была больше у пациентов в I группе. Это обусловлено в первую очередь различием в технологиях проведения брахитерапии низкой и высокой мощности дозы. При LDR-БТ микроисточники имплантируются в предстательную железу и риск отека предстательной железы в ранние сроки после брахитерапии достаточно высокий, особенно при больших объемах ПЖ и при большом количестве

имплантируемых микроисточников. Как показано в таблице 39, оба эти фактора являлись значимыми предикторами в развитие ОЗМ у пациентов в I группе. При объеме ПЖ более 50 см<sup>3</sup> ОЗМ в ранние сроки после операции наблюдалась у 6% пациентов, что имело незначимое отличие от пациентов, у которых объем ПЖ был менее 35 см<sup>3</sup>, у которых ОЗМ в раннем послеоперационном периоде не отмечалась (p=0,29). Высокая корреляция получена и при применении микроисточников в количестве более 70 шт. У этой подгруппы у 5 больных выявлена ОЗМ в раннем послеоперационном периоде, что составило 15,6% от общего количества больных с имплантацией микроисточников более 70 штук. У других пациентов, у которых количество микроисточников составляло менее 50 и 51-70 штук – ОЗМ в раннем послеоперационном периоде не отмечалась (p=0,001).

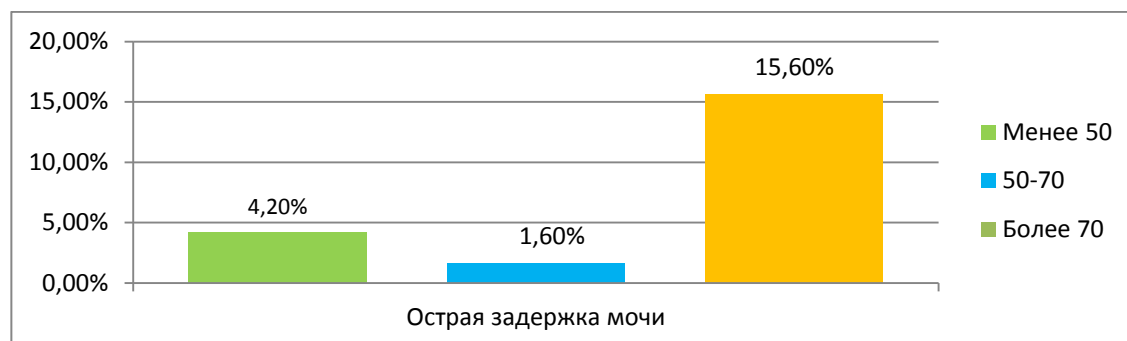
Диаграмма 47.

Этиологические факторы развития задержки мочеиспускания после брахитерапии в I и II группах.



Однако надо отметить, что количество имплантируемых микроисточников так же имела высокую степень корреляции с развитием ОЗМ за весь период наблюдения у пациентов в I группе. Данные о ОЗМ без разделения по этиологическому признаку в зависимости от количества имплантируемых микроисточников представлена на диаграмме 48.

Зависимость развития ОЗМ от количества микроисточников, имплантируемых в предстательную железу.



Из диаграммы 48 видно, что у пациентов, которым имплантировано более 70 микроисточников, частота развития ОЗМ составляла 15,6%, в то время как у пациентов с количеством имплантируемых микроисточников менее 50 и 50-70 штук этот показатель ОЗМ был 4,2% и 1,6% соответственно ( $p=0,001$ ).

При HDR-БТ риски развития ОЗМ в раннем послеоперационном периоде ниже за счет того, что источник извлекается из предстательной железы и не является фактором, провоцирующим реакцию тканей на инородный объект. Тем не менее, если посмотреть на таблицу 19, то можно увидеть разницу между РТВ при 1-й и 2-й фракции, отражающей истинный объем предстательной железы, который определяется интраоперационно. Так, при 1-й и при 2-й фракции среднее значение РТВ составляло  $47,5 \pm 15,8 \text{ см}^3$  (22-91) и  $52,5 \pm 26,8 \text{ см}^3$  (23-105) соответственно, что говорит об увеличении объема ПЖ после 1-й фракции в среднем на 10,5%. Надо отметить, что из 4-х пациентов, у которых отмечена ОЗМ во II группе, у 2-х отмечена ОЗМ в ранние сроки после брахитерапии за счет развития отека ПЖ и у 2 через год после брахитерапии за счет отхождения струпа из зоны ТУР-дефекта предстательной железы и за счет развития склероза шейки мочевого пузыря. Всем пациентам был установлен цистостомический дренаж, который в последующем был удален.

### *Клинический пример.*

*Пациенту К. 70 лет по поводу РПЖ группы низкого риска (T2aN0M0, инициальный ПСА 4,5 нг/мл, индекс Глисона 6 (3+3)) в июне 2015 года в ФГБУ РНЦРР проведена HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели. Из особенностей анамнеза, у пациента в 2013 году (то есть за 2 года до проведения брахитерапии) была проведена ТУР предстательной железы по поводу ДГПЖ. По данным ТРУЗИ у пациента в зоне ТУР-дефекта отмечались множественные кальцинаты, которые затрудняли визуализацию и объективную оценку конфигурации ТУР-дефекта простаты (рисунок 29).*

*После HDR-БТ ранний послеоперационный период протекал без осложнений, однако в последующем, через месяц после операции, пациент стал отмечать выраженную дизурию, которая, по всей видимости, была обусловлена попаданием слизистой ТУР-дефекта в зону критического облучения за счет плохой визуализации контуров ТУР-дефекта в процессе его оконтуривания на планирующей системе.*



*Рисунок 29. ТРУЗИ предстательной железы с кальцинированным ТУР-дефектом до проведения HDR-БТ. а – сагиттальный срез. б – фронтальный срез.*



На фоне проведения консервативной терапии дизурические явления были купированы и через 6 месяцев пациент достиг уровня качества жизни и качества мочеиспускания, соответствующего таковому до проведения HDR-БТ. Однако, через год после HDR-БТ пациент отметил эпизод ОЗМ, в следствие чего по скорой помощи был доставлен в ГКБ г Москвы, где был установлен цистостомический дренаж. При контрольном ТРУЗИ выявлено, что ОЗМ была обусловлена отхождением конкрементов (струпа) из зоны ТУР-дефекта (рисунок 30).

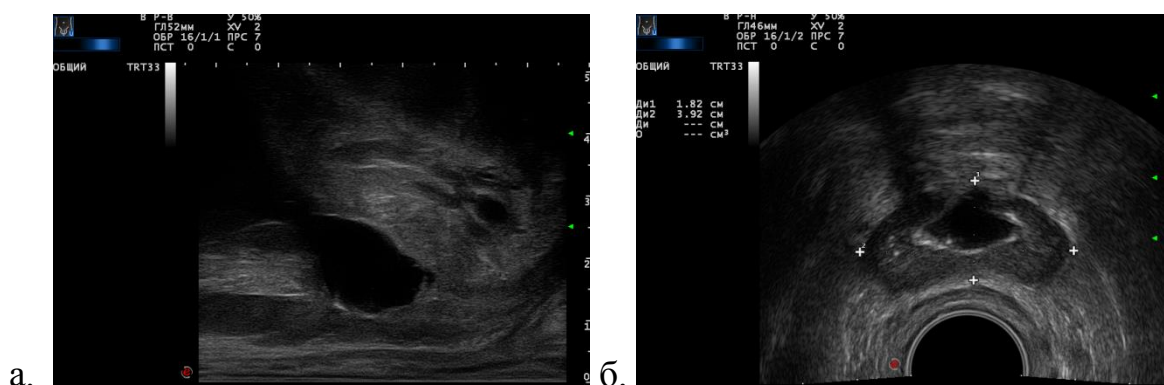


Рисунок 30. ТРУЗИ предстательной железы с ТУР-дефектом через год после HDR-БТ. а – сагиттальный срез. б – фронтальный срез.

На картинке 30 видно, что визуализация ТУР-дефекта предстательной железы стала значительно лучше за счет отсутствия зоны кальциатов слизистой, которая определялась ранее.

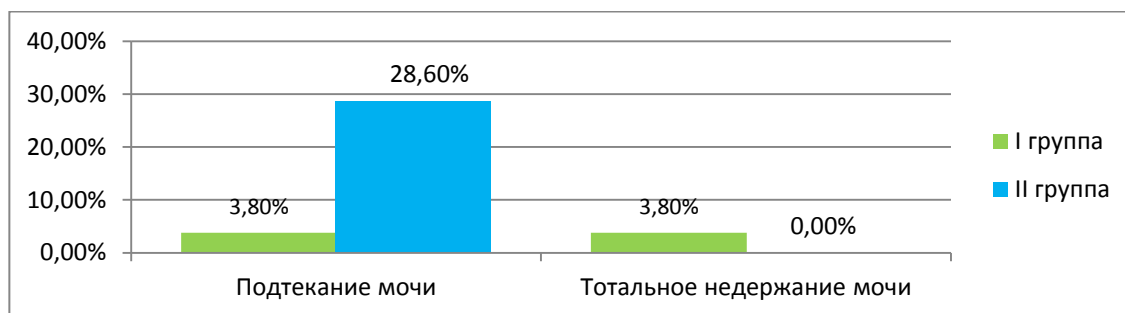
В настоящее время пациент продолжает динамическое наблюдение в ФГБУ РНЦРР. Последний ПСА 09.2019г = 0,02 нг/мл. IPSS = 6, QoL = 2, МИЭФ-5 = 24. Надо отметить, что у пациента сохраняется легкая степень недержания мочи (подтекание в виде нескольких капель при резком изменении положения тела).

**Недержание мочи.** Достоверным предиктором в развитие недержания мочи в I и II группе явилась ранее проведенная ТУР предстательной железы. Менее значимая корреляция продемонстрирована относительно объема предстательной железы в I группе ( $p=0,067$ ). В целом, в I и во II группах

недержание мочи отмечали 8 пациентов (1,7% от общей когорты больных) – 4 пациента в I группе (1,4%) и 4 пациента во II группе (2,5%). В нашей работе недержание мочи мы разделили на 2 вида: тотальное недержание мочи и частичное недержание мочи (в виде подтекания мочи). Сравнительные данные по пациентам, у которых ранее была проведена ТУР предстательной железы и у которых в последующем отмечено развитие недержания мочи после проведения брахитерапии в группах представлено на диаграмме 49.

Диаграмма 49.

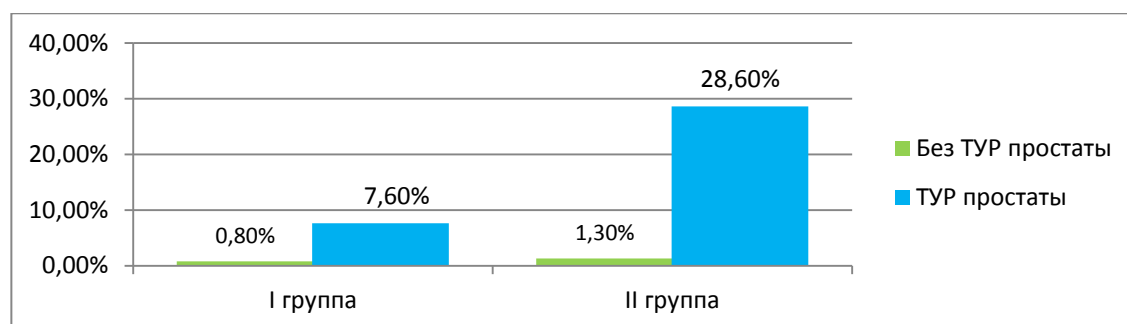
Недержание мочи после брахитерапии в I и II группах у пациентов с ранее проведенной ТУР предстательной железы.



Из диаграммы 49 видно, что подтекание мочи у пациентов в I группе, которым ранее была проведена ТУР предстательной железы составляет 3,8%, в то время как у пациентов II группы этот показатель достигает 28,6% ( $p=0,0001$ ). Однако тотальное недержание мочи отмечено только в I группе но значимых межгрупповых корреляций между I и II группами по этой переменной мы не получили. При этом в I группе у пациентов, у которых ТУР не проводилась, недержание мочи отмечено в виде подтекания в 0,4% случаев и в виде тотального недержания так же в 0,4%. У пациентов без ТУР предстательной железы во II группе недержание мочи в виде подтекания отмечено у 2 пациентов, что составило 1,3% от количества пациентов которым ТУР предстательной железы не проводилась (диаграмма 50).

Диаграмма 50.

Недержание мочи после брахитерапии в I и II группах у пациентов с ранее проведенной ТУР предстательной железы и без ТУР предстательной железы в анамнезе.



На диаграмме 50 показана разница развития недержания мочи в группах. При ранее проведенной ТУР предстательной железы у пациентов в I и II группах недержание мочи в том или ином виде развилось у 7,6% и 28,6% пациентов соответственно ( $p=0,002$ ). Это говорит о том, что пациентам с ранее проведенной ТУР предстательной железы более целесообразно выполнение LDR-БТ как метода, обеспечивающего меньший процент недержания мочи в послеоперационном периоде.

Так же у пациентов II группы недержание мочи коррелировало с V150 и V200 предстательной железы. Во всех 4-х случаях недержания мочи во II группе V150 был более 25% (6,2% от числа пациентов с V150 более 25%). У пациентов с V150 менее 25% недержания мочи отмечено не было ( $p=0,027$ ). Такая же тенденция отмечена и при V200 для ПЖ.

**Стриктура и склероз шейки мочевого пузыря.** Предикторами развития рубцовых изменений зоны шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры явились в I группе объем предстательной железы ( $p=0,025$ ) и количество имплантируемых микроисточников ( $p=0,0001$ ). Наиболее часто склероз шейки мочевого пузыря развивался при объеме железы более 50 см<sup>3</sup> и составлял 5,3%, при этом при объеме железы

менее 50 см<sup>3</sup> процент развития склероза шейки составил 1,1%. Во II группе у 2 пациентов после ТУР предстательной железы выявлен склероз простатического отдела уретры и шейки мочевого пузыря, что определило ТУР предстательной железы как значимый предиктор развития рубцовых изменений после HDR-БТ (p=0,001).

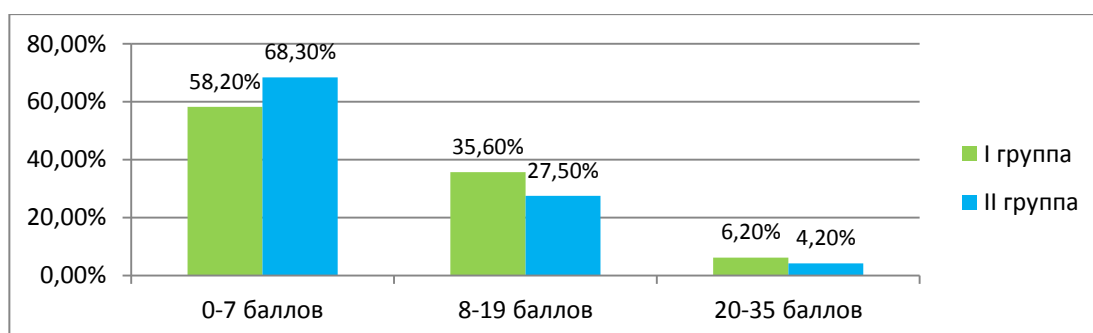
### 3.6. Качество жизни больных после проведения брахитерапии в монорежиме.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, определялось по данным опросников IPSS. В целом в группах по показателям качества жизни, связанного с мочеиспусканием, имелись следующие данные, представленные на диаграмме 51.

Из диаграмм 51 и 52 видно, что симптомы нарушения мочеиспускания наблюдались чаще у пациентов из I группы. Так, после брахитерапии отсутствие нарушений мочеиспускания или 0-7 баллов по шкале IPSS отмечено в I и II группах у 58,2% и 68,3% пациентов соответственно. Умеренные нарушения (8-19 баллов) отмечены у 35,6% и 27,5% пациентов и тяжелые нарушения (23-35 баллов) у 6,2% и 4,2% пациентов соответственно. При оценке таблицы сопряженности мы не получили достоверных различий в группах (p=0,203).

Диаграмма 51.

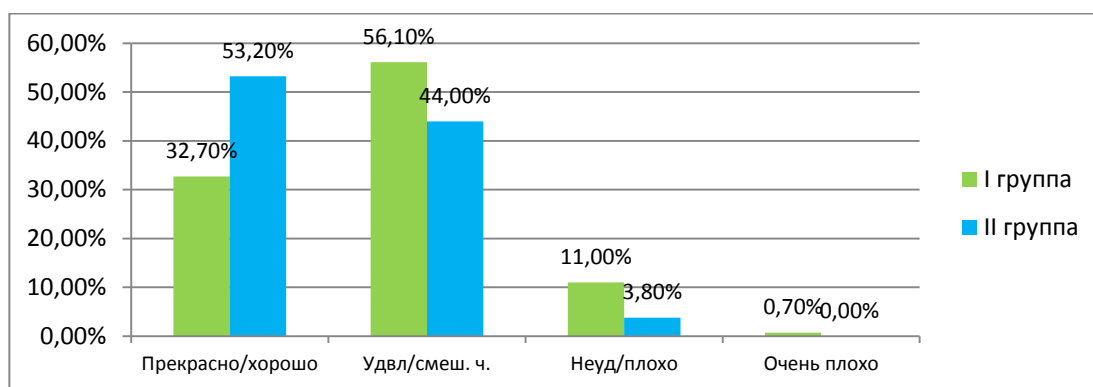
Сумма баллов IPSS в I и II группах после проведения брахитерапии.



Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (QoL), входящее в опросник IPSS, оценивалось до лечения и в последующем через 3 месяца после брахитерапии и далее раз в 6 месяцев. По показателю QoL до брахитерапии группы имели достоверные различия. Во II группе пациенты отмечали свое QoL как не удовлетворительное в 23,8% случаев, тогда как в I группе этот показатель составлял 10,3%. При оценке QoL спустя год и более после проведения брахитерапии, получены средние показатели баллов, представленные на диаграмме 52.

Диаграмма 52.

QoL в I и II группах через год после проведения брахитерапии.



Из диаграммы 52 видно, что более половины пациентов (53,2%) из II группы оценивали свое QoL после лечения как «прекрасно/хорошо», а в I группе количество таких пациентов составило 32,7%. Удовлетворительное и смешанное чувство при оценке своего QoL после брахитерапии в I и II группах составило 56,1% и 44% соответственно. 11% пациентов (32 пациента) из I группы отметили свое QoL после лечения как «не удовлетворительно или плохо», при этом примерно такое же количество пациентов (10,3%) отмечали этот показатель в I группе до проведения брахитерапии. Надо отметить, что во II группе после проведения брахитерапии показатель QoL соответствующий значениям «не удовлетворительно или плохо» составлял всего 3,8%. При этом до лечения этот показатель во II группе был 23,8%. Это говорит о том, что проведение

HDR-БТ у пациентов с локализованным РПЖ не приводит к усугублению качества жизни и зачастую позволяет повысить QoL в послеоперационном периоде. Этот феномен заключается в том, что до проведения брахитерапии пациенты имеют определенный психо-эмоциональный фон, снижающий качество жизни пациента за счет наличия тревожно-депрессивных расстройств, спровоцированные диагнозом «рак». Кроме того, наличие ДГПЖ как сопутствующего заболевания при РПЖ наблюдалось у 75,3% в общей когорте наблюдаемых пациентов. Применение андроген-депривационной терапии позволило снизить объем предстательной железы в среднем на  $30 \pm 11,2\%$  (за счет снижения уровня Тестостерона), что в свою очередь привело к снижению синдрома нижних мочевых путей у этой категории больных. После проведения брахитерапии рост ДГПЖ и соответственно объема ПЖ не наблюдается, а отмена андроген-депривационной терапии вызвало увеличение Тестостерона в крови, что в свое время привело к восстановлению потенции, стабилизации артериального давления, снижению веса и увеличению мышечной массы. Таким образом, пациенты, спустя год и более после проведения брахитерапии отмечали свое качество жизни более высоко, чем до лечения, что подтверждается в нашем исследовании. При сравнении QoL в I и II группах в таблицах сопряженности мы получили достоверные различия ( $p=0,0001$ ).

В дальнейшем был проведен анализ, направленный на выявление факторов, влияющих на сумму баллов IPSS и QoL после проведения БТ. Показатели уровней значимости ( $p$ ), полученные в рамках анализа влияния различных факторов на качество жизни пациентов после брахитерапии, представлено в таблице 40. Из таблицы видно, что наиболее значимыми предикторами, влияющими на качество мочеиспускания и качество жизни пациентов после БТ, явились наличие в анамнезе жалоб на учащенное мочеиспускание и количество баллов IPSS и QoL до лечения.

Таблица 40.

Уровни значимости (p) при анализе влияния различных факторов на качество мочеиспускания (IPSS) и качества жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL) после брахитерапии в монорежиме в общей когорте пациентов (n=350).

Параметр	Данные опросников (p).	
	IPSS	QoL
Возраст	0,777	0,338
Группа риска	0,11	0,393
Урофлоуметрия	0,12	0,229
V остаточной мочи	0,22	0,181
Конц-я вит. D	0,375	0,222
Тестостерон	0,797	0,428
Гормональная терапия	0,267	0,706
Учащенное мочеиспускание	0,04	0,009
V пр.ж.	0,639	0,667
ТУР простаты	0,392	0,865
IPSS до лечения	0,0001	
QoL до лечения		0,0001
Количество источников	0,481	0,307
Количество активностей	0,428	0,014
Активность источников	0,525	0,982
D90 prost.	0,318	0,521
V150 prost.	0,414	0,14
V200 prost.	0,195	0,875
V100 rect.	0,726	0,611

V – объем; V пр.ж. – объем предстательной железы; Конц-я вит. D – концентрация витамина D (25(OH)D) в крови; ТУР – трансуретральная резекция; D 90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 100 rect. – объем стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы.

Для выявления предикторов, влияющих на качество мочеиспускания и качество жизни, связанного с мочеиспусканием, мы определили уровни значимости различных факторов, которые потенциально могли бы влиять на качество жизни в послеоперационном периоде в каждой группе (таблица 41).

Таблица 41.

Уровни значимости (p) критерия  $\chi^2$ -Pearson при анализе качества жизни, связанного с мочеиспусканием и суммы баллов IPSS после брахитерапии в монорежиме в I и II группах.

Параметр	Данные опросников (p).			
	IPSS		QoL	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Возраст	0,981	0,495	0,752	0,247
Группа риска	0,58	0,127	0,833	0,225
Урофлоуметрия	0,042	0,371	0,322	0,7
V остаточной мочи	0,028	0,155	0,026	0,432
Конц-я вит. D	0,152	0,16	0,232	0,534
Тестостерон	0,878	0,795	0,637	0,218
Гормональная терапия	0,563	0,114	0,817	0,046
Учащенное мочеиспускание	0,146	0,264	0,065	0,304
V пр.ж.	0,954	0,243	0,274	0,758
ТУР простаты	0,461	0,576	0,816	0,925
IPSS до лечения	0,0001	0,0001	-	-
QoL до лечения	-	-	0,003	0,0001
Количество источников	0,481	-	0,307	-
Количество активностей	0,428	-	0,014	-
Активность источников	0,525	-	0,982	-
D90 prost.	0,345	0,352	0,476	0,520
V150 prost.	-	0,414	-	0,14
V200 prost.	-	0,195	-	0,875
V100 rect.	0,577	0,72	0,48	0,784

V – объем; V пр.ж. – объем предстательной железы; Конц-я вит. D – концентрация витамина D (25(OH)D) в крови; ТУР – трансуретральная резекция; D 90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V 150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V 100 rect. – объем стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы.

Из таблицы 41 видно, что на количество баллов IPSS после лечения или, иными словами на качество мочеиспускания, достоверно оказывали влияние такие переменные как сумма баллов IPSS до проведения БТ в обеих группах ( $p < 0,05$ ), урофлоуметрия и объем остаточной мочи только в I группе



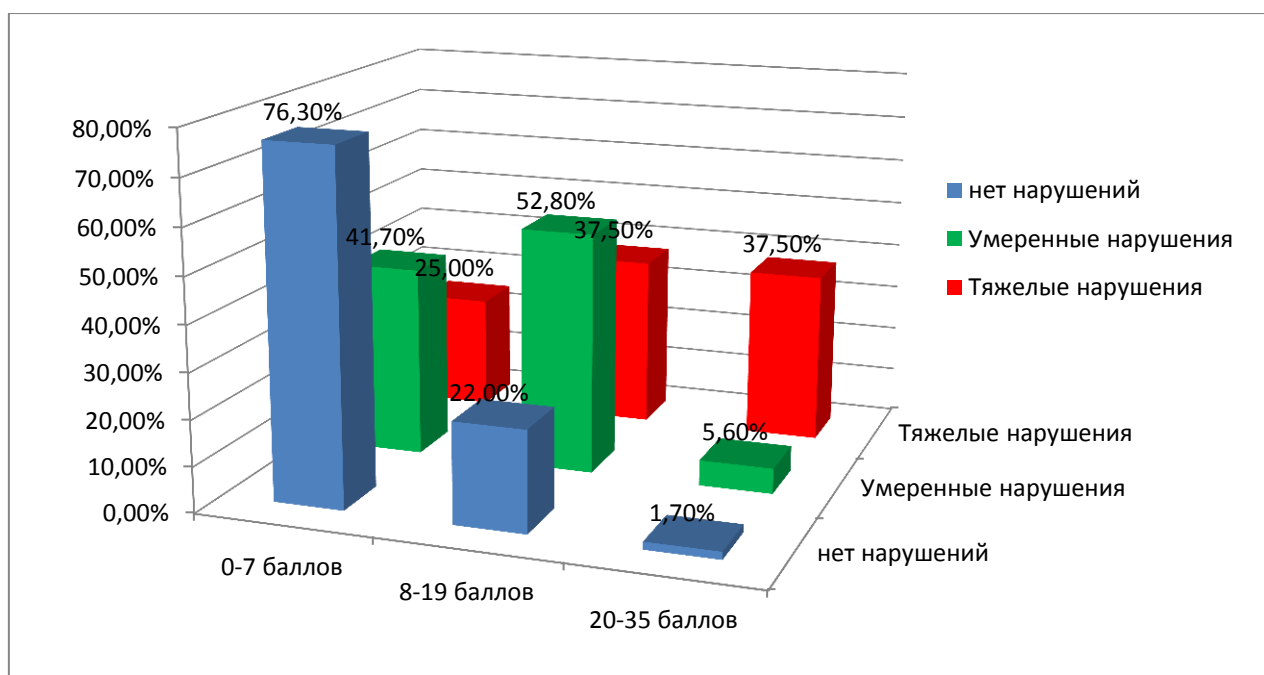
( $p=0,042$  и  $0,028$ ). При этом на QoL после лечения в I группе оказывали влияние такие факторы как «учащенное мочеиспускание» (получена низкая значимость), «объем остаточной мочи», «QoL до лечения» и «количество активностей источников». Во II группе значимыми предикторами, влияющими на QoL явились «QoL до лечения» и «гормональная терапия» в анамнезе.

Надо отметить, что урофлоуметрия и объем остаточной мочи, как предикторы развития нарушений мочеиспускания оказались значимыми только в I группе пациентов, то есть у пациентов с применением LDR-БТ. Это объясняется тем фактом, что при HDR-БТ источник излучения извлекается из пациента и не является фактором, провоцирующим воспалительные реакции тканей, как это происходит при LDR-БТ. У пациентов с LDR-БТ (I группа) сумма баллов IPSS на уровне тяжелых симптомов нарушения мочеиспускания (20-35 баллов) отмечена у 12% больных, у которых до лечения отмечалась умеренный тип нарушения микции, в отличие от пациентов с необструктивным типом мочеиспускания, где сумма баллов IPSS в диапазоне 20-35 после лечения отсутствовала вовсе. При этом на общем качестве жизни в группе это не отразилось. Такая же тенденция отмечена и при объеме остаточной мочи более 45 мл. 17,6% пациентов из I группы с большим объемом остаточной мочи отметили QoL после лечение как «плохо или очень плохо», при этом у пациентов с объемом остаточной мочи менее 30 мл. показатель «плохо или очень плохо» отмечен всего у 3,4% пациентов ( $p<0,05$ ).

Тем не менее, для обеих групп основными значимыми предикторами развития нарушений мочеиспускания и качества жизни, связанного с мочеиспусканием, явились показатели IPSS и QoL до лечения. На диаграмме 53 представлены данные в графическом виде, отражающие сумму баллов IPSS после брахитерапии у пациентов I группы в зависимости от наличия симптомов нижних мочевых путей до проведения лечения.

Диаграмма 53.

Сумма баллов IPSS после брахитерапии у пациентов в I группе в зависимости от степени нарушения мочеиспускания до лечения.

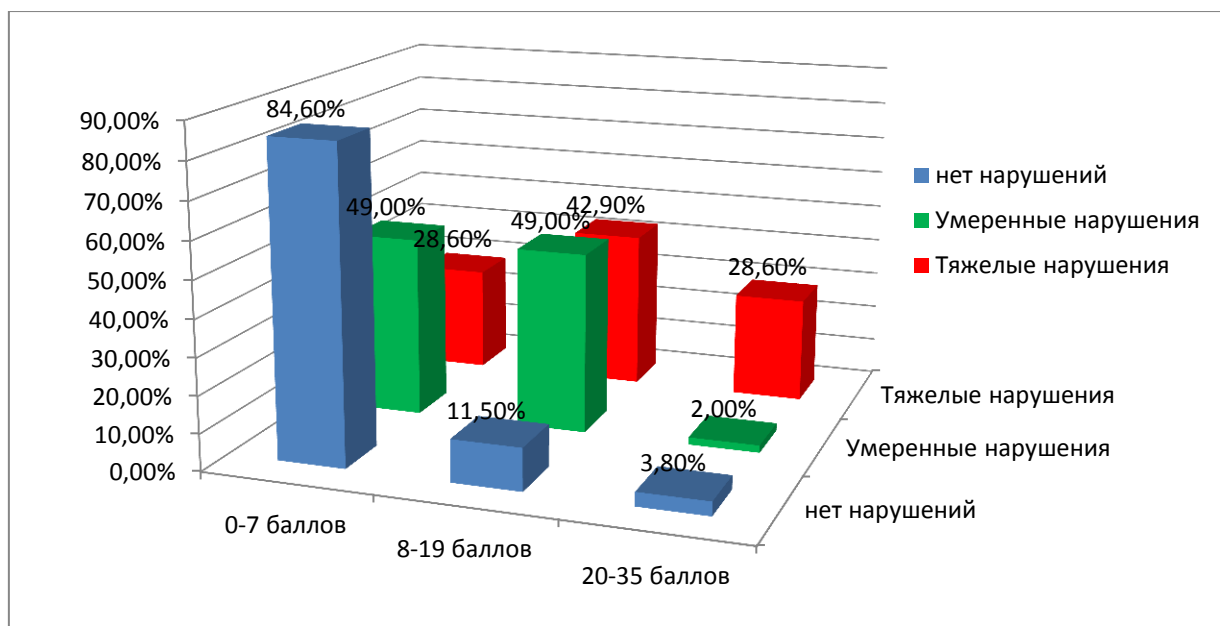


Из диаграммы 53 видно, что у пациентов с изначальным отсутствием нарушений мочеиспускания (колонки синего цвета) сумма баллов IPSS после лечения в количестве 0-7 (отсутствие нарушений мочеиспускания) составила 76,3%, 8-19 баллов – 22% и 20-35 баллов – 1,7%. Наихудшие показатели отмечены у пациентов, у которых отмечались тяжелые нарушения мочеиспускания до брахитерапии. Так у этих пациентов только 25% после брахитерапии не отмечали нарушений мочеиспускания и 37,5% продолжали отмечать тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 20-35 баллам по шкале IPSS.

Такие же данные представлены относительно II группы на диаграмме 54.

Диаграмма 54.

Сумма баллов IPSS после брахитерапии у пациентов во II группе в зависимости от степени нарушения мочеиспускания до лечения.



Из диаграммы 54 видно, что во II группе у пациентов с изначально незначительными нарушениями мочеиспускания проведение HDR-БТ в монорежиме приводило в 11,5% случаев к умеренным и 3,8% случаям к тяжелым нарушениям мочеиспускания. 84,6% пациентов этой подгруппы отмечали свое качество мочеиспускания, соответствующее 0-7 баллов по шкале IPSS. Тяжелые нарушения мочеиспускания до HDR-БТ были предикторами развития тяжелых осложнений в послеоперационном периоде.

При анализе качества жизни, связанного с мочеиспусканием, значимыми предикторами снижения QoL в период после брахитерапии для I группы явились объем остаточной мочи ( $p=0,026$ ), количество активностей микроисточников, используемых при проведении брахитерапии ( $p=0,014$ ) и уровень QoL до проведения брахитерапии ( $p=0,003$ ). Слабая корреляция

отмечена с наличием жалоб на учащенное мочеиспускание в дооперационном периоде ( $p=0,065$ ). Надо отметить, что из числа мужчин, которым применялась LDR-БТ с использованием комбинации 3-х активностей, количество пациентов, охарактеризовавших свое QoL как «прекрасно» и «хорошо» было значимо больше, чем в группах, где применялась 1 или 2 активности и составило 6,9%, 6,6%, 16,7% (прекрасно) и 27,6%, 19,7%, 41,7% (хорошо) для 1, 2 и 3 активностей соответственно ( $p=0,014$ ). Так же отмечена недостоверная связь с применением источников высокой активности и снижением QoL.

Для II группы объем остаточной мочи и учащенное мочеиспускание в анамнезе не показало значимых корреляций с ухудшением качества жизни пациентов. Однако наличие в анамнезе андроген-депривационной терапии оказалось значимым предиктором в изменение QoL. Оказалось, что у пациентов, которым не проводилась андроген-депривационная терапия, в 9,7% случаев отметили свое качество жизни как плохое, в то время как пациенты, которым андроген-депривационная терапия проводилась в том или ином виде, QoL в основном варьировало в пределах значений, соответствующих «хорошо» и «удовлетворительно». Так же во II группе, как и в I группе отмечена корреляция изначальных показателей QoL до лечения и QoL после лечения.

Подытоживая главу, посвященную анализу эффективности LDR и HDR-БТ надо отметить, что HDR-БТ показала себя как более эффективная технология лечения РПЖ, особенно у больных промежуточного риска прогрессирования. Так, 3-х летняя безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость в группах не отличалась, а 5-ти летняя выживаемость была достоверно выше во II группе и составила 98,8% против 90,8% в I группе ( $p=0,028$ ). При этом надо отметить, что случаев развития локальных рецидивов во II группе зафиксировано не было за весь период наблюдения, в

то время как в I группе у 13 больных был диагностирован локальный рецидив РПЖ, что составило 4,5% от общего количества больных в I группе.

При проведении анализа корреляционных связей между развитием рецидива РПЖ в исследуемых группах, нами выявлен ряд показателей, обладающих наибольшими корреляционными связями с рецидивом РПЖ в I группе. Для 2 группы достоверно влияющих факторов на развитие рецидива РПЖ не выявлено.

Мультивариантный анализ выявил только 4 независимых фактора – это клиническая стадия T2c, индекс Глисона, уровень ПСА и объем предстательной железы.

Для решения вопроса о выявлении возможных интраоперационных и дозиметрических предикторов развития рецидива РПЖ нами были выделены основные факторы, которые на наш взгляд несли наиболее существенный вклад в обеспечение эффективности технологии выполнения LDR-БТ. Такими факторами явились: количество имплантируемых источников, активность источников, количество используемых активностей и дозиметрический параметр D90.

По данным проведенного анализа отмечена не четкая зависимость между исследуемыми параметрами. Отмечено, что у пациентов, которым имплантировано менее 50 микроисточников увеличивается частота развития локальных рецидивов и ПСА-специфическая выживаемость таких пациентов значимо меньше, чем у остальных больных ( $p=0,044$ ). Такую же зависимость мы получили в ходе анализа количества используемых активностей. Оказалось, что использование 1 активности коррелировало с развитием локальных рецидивов РПЖ в 1 группе.

Относительно токсичности, оба метода брахитерапии показали достаточно низкий профиль как ранней, так и поздней ГУ и GI токсичности. Однако надо заметить, что более высокий профиль токсичности наблюдался

при LDR-БТ. Так же достоверно чаще в I группе отмечалась ОЗМ в различные сроки послеоперационного периода.

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ РАДИОТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.**

### **4.1 Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование.**

Группу пациентов, которым проводилось лечение РПЖ в виде комбинации брахитерапии и дистанционной радиотерапии (сочетанная радиотерапия (СРТ)), составили 350 мужчин. Критериями включения в группу явились: гистологически верифицированный РПЖ, высокого и крайне высокого рисков прогрессирования, согласно градации по группам риска NCCN (2010), отсутствие нарушений уродинамики мочевых путей (урофлоуметрия ( $Q_{max} \geq 10$  мл/сек), остаточной мочи менее 50 мл, отсутствие расширения чашечно-лоханочной системы), объем предстательной железы менее 50 см.куб, (в отдельных случаях пациенты включались в группы брахитерапии с объемом ПЖ более 50 см.куб., при условии хороших показателей уродинамики). Кроме того, в исследование включались пациенты с или без подозрения на метастазы в регионарные л/у (N1) но без признаков отдаленного метастазирования.

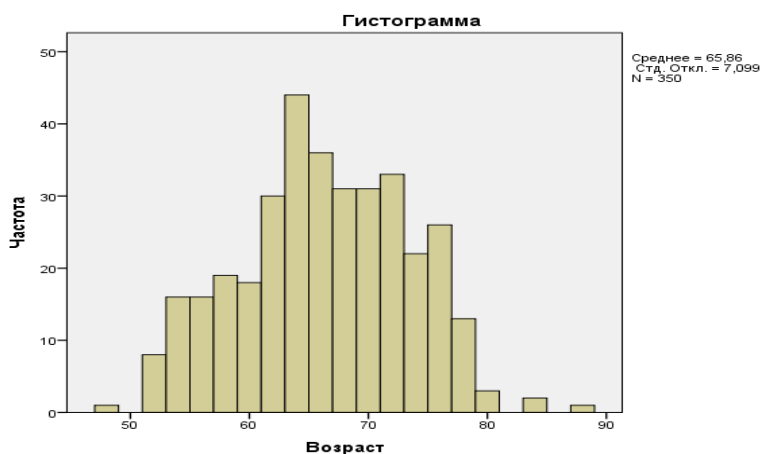
Средний возраст всей когорты пациентов составил 65,8 лет  $\pm$  7,1 лет (мин. 48 лет, макс. 87 лет, медиана 66 лет) (диаграмма 55).

Так же мы разделили всех пациентов по возрастным группам. Пациенты в возрасте менее 60, 61-70 и более 70 лет составили 22,3%, 49,1% и 28,6% соответственно.

Показания параметров, определяющих включение пациентов в группу исследования, были следующими: Объем железы  $30 \pm 10,4$  см<sup>3</sup> (мин. 10 см<sup>3</sup>, макс 68 см<sup>3</sup>), максимальные значения ПСА  $28 \pm 31,6$  нг/мл (мин. 0,45 нг/мл,

макс. 254 нг/мл), максимальная скорость потока мочи ( $Q_{max}$ )  $19,2 \pm 7$  мл/сек (мин. 9 мл/сек, макс. 60 мл/сек), остаточная моча  $4,23 \pm 13,5$  мл (мин. 0 мл, макс 138 мл.). Диаграмма 55

Возрастной состав пациентов, вошедших в исследование.



Все пациенты, которым была проведена СРТ (350 мужчин) были разделены на 2 группы по методу брахитерапии. Большую часть из пролеченных больных составили 276 пациентов, которым в качестве внутритканевой радиотерапии был применен метод HDR-БТ в следующих разовых дозах: 10 Гр (83 пациента), 12 Гр (46 пациентов) и 15 Гр (147 пациентов). 74-м пациентам в качестве этапа внутритканевой радиотерапии была использована LDR-БТ в СОД 110 Гр. Таким образом пациенты распределились на 4 группы, представленные в таблице 42.

Таблица 42.

Группы, вошедшие в исследование по сочетанной радиотерапии.

Группы	Вид лечения	Кол-во пациентов	Процент	Медиана наблюдения (мес)
I группа	HDR 10 Гр + ДРТ	83	23,7%	$72,1 \pm 22$ (12-120)
II группа	HDR 12 Гр + ДРТ	46	13,2%	$55,7 \pm 11$ (24-72)
III группа	HDR 15 Гр + ДРТ	147	42%	$37,5 \pm 12$ (9-66)
IV группа	LDR 110 Гр + ДРТ	74	21,1%	$59,4 \pm 32$ (18-144)

Всего		350	100%	51,01
-------	--	-----	------	-------

Таблица 43.

Общая характеристика пациентов в I, II, III и IV группах по основным показателям.

Характеристика	I группа HDR 10 Гр		II группа HDR 12 Гр		III группа HDR 15 Гр		IV группа LDR 110 Гр	
n	83		46		147		74	
Возраст (лет)	66,8 ± 7,1		64,9 ± 6,6		66,2±7,3		64,6±6,6	
Медиана наблюдения (мес.)	72,1 ± 22		55,7 ± 11		37,5 ± 12		59,4 ± 32	
Стадия								
T1a-T2abc	29	35,0%	13	28,3%	76	51,7%	22	29,7%
T3a	27	32,5%	15	32,6%	18	12,2%	22	29,7%
T3b-T4	27	32,5%	18	39,1%	53	36,1%	30	40,5%
N+	1	1,2%	2	4,3%	10	6,8%	4	5,4%
Индекс Глисона (G)								
G1 - Gleason score 5-6	35	42,2%	13	28,3%	33	22,4%	21	28,4%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	14	16,9%	8	17,4%	40	27,2%	26	35,1%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	11	13,3%	9	19,6%	26	17,7%	8	10,8%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	20	24,1%	15	32,6%	41	27,9%	15	20,3%
G5 - Gleason score 9-10	3	3,6%	1	2,2%	7	4,8%	4	5,4%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия								
Нет	64	77,1%	30	65,2%	131	89,1%	60	81,1%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	19	22,9%	16	34,8%	16	10,9%	14	18,9%
Максимальный уровень ПСА до лечения								
Менее 10 нг/мл.	27	32,5%	12	26,1%	31	21,1%	12	16,2%
10-20 нг/мл.	23	27,7%	13	28,3%	41	27,9%	21	28,4%
20-50 нг/мл.	29	34,9%	16	34,8%	54	36,7%	29	39,2%
Более 50 нг/мл.	4	4,9%	5	10,9%	21	14,3%	12	16,2%
Андроген-депривационная терапия								
Не было	0	0	0	0	0	0	1	1,3%
Была	83	100%	46	100%	147	100%	73	98,7%
Группа риска NCCN								
Низкий риск	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Промежуточный риск	2	2,4 %	1	2,2%	18	2,2%	2	2,7%
Высокий риск	54	65,1%	25	54,3%	68	56,3%	35	47,3%
Крайне высокий риск	27	32,5%	20	43,5%	61	41,5%	37	50,0%



*Ячейки, отмеченные по цветам -  $p < 0,05$ ; HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ брахитерапия низкой мощности дозы; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*.*

Как видно из таблицы 42, самую большую группу составили пациенты, которым проводилась HDR-БТ РОД 15 Гр в комбинации с ДРТ (III группа), и I группа имела наибольший период наблюдения. Более развернутая информация по характеристикам пациентов в группах представлена в таблице 43.

Из таблицы 43 видно, что группы по большинству параметров были сопоставимы. Однако имелись некоторые значимые отличия. Так, в III группе пациенты с РПЖ индекс Глисона которого был равен 5-6 был значимо ниже, чем в I группе и составлял 22,4% и 42,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Так же I и IV группы имели большую медиану наблюдения, чем II и III группы.

**Стадия заболевания.** По клинической стадии (T) мы разделили группы на клинически локализованный рак (T1-2), местнораспространенный в клетчатку малого таза (T3a) и местнораспространенный в семенные пузырьки (T3b) или T4 (мочевой пузырь, прямая кишка), соответствующий категории пациентов группы крайне высокого риска. Из таблицы 43 видно, что значимых различий в группах по клинической стадии мы не получили.

**Индекс Глисона.** При стратификации групп по индексу Глисона получили значимые различия в I и II группах относительно пациентов с индексом Глисона 5-6. Так в I группе таких пациентов было 42,2%, в то время как в III группе этот показатель составлял 22,4% ( $p = 0,02$ ). По другим показателям индекса Глисона группы не различались.

**Инфильтративный рост/перинеуральная инвазия.** При оценке гистологического материала у пациентов в каждой группе учитывались показатели инфильтративно-протокового роста аденокарциномы и

перинеуральной инвазии. Выявлена значимая разница между II и III группой. Во II группе наличие инфильтративного роста опухоли или перинеуральной инвазии встречалось в 34,8% случаев, во II группе в 10,9% случаев ( $p=0,001$ ). Остальные группы различий по этому показателю не имели.

**Макс уровень ПСА.** Максимальный уровень ПСА, который обычно определялся до постановки диагноза РПЖ и до начала андроген-депривационной терапии, в среднем в общей когорте пациентов составил  $28,1 \pm 31,6$  нг/мл (от 4 до 254 нг/мл), медиана 19 нг/мл. Для более удобного анализа зависимостей развития рецидива, инициальный ПСА был разделен на несколько составляющих: менее 10 нг/мл, 10-20 нг/мл, 20-50 нг/мл. и более 50 нг/мл (таблица 43). Как видно из таблицы 43, во всех группах преобладали пациенты с инициальным ПСА от 20 до 50 и варьировались в пределах 34,8 и 36,7%. При этом наибольшее количество пациентов, у которых ПСА был более 50 нг/мл (наихудший прогноз) наблюдалось в III группе, что составило 14,3% от общего числа исследуемых в группе. Наименьшее количество пациентов с ПСА более 50 нг/мл было в I группе (4,1%). В целом группы по инициальному уровню ПСА были сопоставимы.

**Андроген-депривационная терапия.** Учитывая принадлежность пациентов данного исследования к группе высокого риска, все пациенты получали неоадьювантную андроген-депривационную терапию в различных режимах. 10 пациентов (2,9%) получали андроген-депривационную терапию в виде антиандрогенов, 141 пациент (40,3%) получали аналоги ЛГРГ, 193 пациента получали андроген-депривационную терапию в режиме МАБ и 6-ти пациентам была выполнена билатеральная орхэктомия. Если рассматривать группы по отдельности, то нужно отметить, что проведение андроген-депривационной терапии в группах различались и в основном это было связано с рекомендациями ведения пациентов с раком предстательной железы высокого риска на время набора пациентов в группы (NSSN EAU). Исходя из этого, самый ранний набор больных характеризуется пациентами,

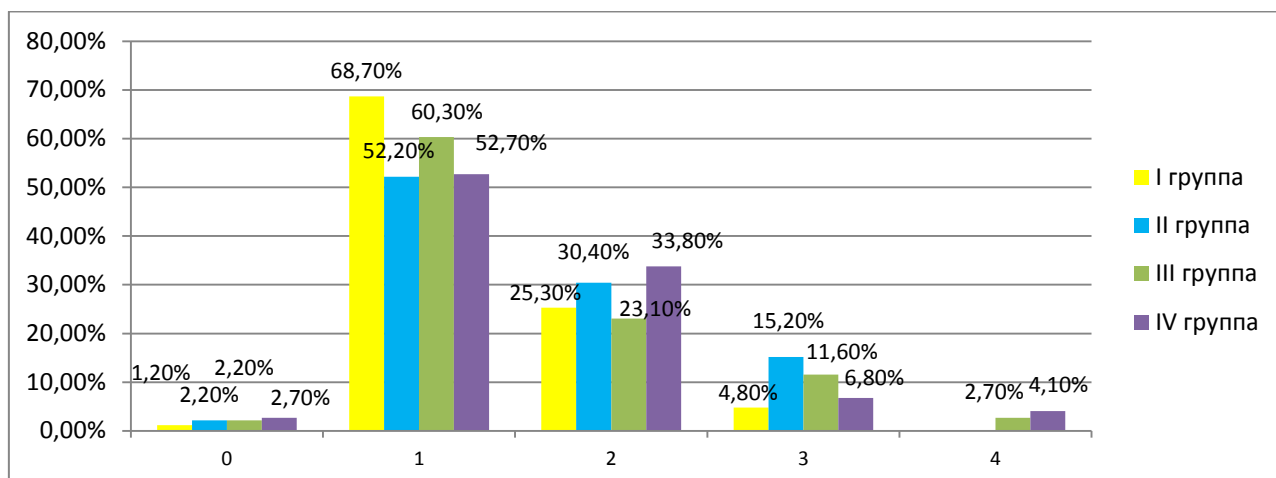
которым в качестве неоадьювантной терапии проводилась терапия в режиме максимальной андрогенной блокады (МАБ). Однако, после того как в 2014г вышли рекомендации, говорящие о нецелесообразности терапии в режиме МАБ, и преимуществе назначения неоадьювантной андроген-депривационной терапии в режиме монотерапии аналогами ЛГРГ, пациенты, набор которых осуществлялся в более позднем периоде (III группа), получали в основном терапию именно в режиме монотерапии аналогами ЛГРГ. В результате неоадьювантную андроген-депривационную терапию в режиме МАБ получали пациенты в I, II, III и IV группах в 86,7%, 89,1%, 23,1% и 62,2% соответственно; аналоги ЛГРГ в монорежиме в 6%, 10,9%, 74,1% и 29,7% соответственно. Орхэктомия была выполнена у 2 пациентов из I группы (2,7%) и у 4 пациентов (5,4%) в IV группе. Антиандрогены в монорежиме получали всего 10 пациентов из общей когорты больных (5 из I группы, 4 из III группы и 1 из IV группы).

**Группы риска.** В общей когорте пациентов, вошедших в исследование по СРТ, к промежуточному риску было отнесено 24 пациента, что составило 6,9% от общего числа больных. 182 пациента (52%) отнесены к высокому риску прогрессирования и 144 пациента (41,1%) – к крайне высокому риску.

*Количество неблагоприятных факторов.*

Учитывая, что пациенты группы высокого риска прогрессирования между собой могут отличаться, нами были выделены пациенты с различным количеством неблагоприятных факторов. К неблагоприятным факторам мы отнесли следующие переменные: Уровень инициального ПСА более 20 нг/мл, уровень Глисона более 7, клиническая стадия Т3а-Т3б или Т4, наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы (по данным МРТ или КТ или диагностической тазовой лимфаденэктомии). На диаграмме 56 представлены данные по пациентам исследуемых групп в зависимости от количества неблагоприятных факторов риска.

Количество неблагоприятных факторов в группах.



0, 1, 2, 3, 4 – количество неблагоприятных факторов.

Из диаграммы 56 видно, что во всех группах преобладали пациенты с 1 неблагоприятным фактором (55,5% от всей когорты исследуемых больных). Два неблагоприятных фактора имели 26,9% больных. При этом количество двух неблагоприятных фактора преобладало в II и IV группах, но без значимых различий с остальными группами. Наличие 3-х и 4-х неблагоприятных факторов наблюдалось в 9,4% и 2% соответственно от всех наблюдаемых пациентов. Эти пациенты имели наихудший прогноз течения заболевания и самые высокие риски развития метастазов в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с другими больными. Наименьшее количество таких больных отмечено в I группе (4,8% пациентов с 3-мя факторами риска), наибольшее число пациентов с 3-мя и 4-мя факторами риска отмечено во II и III группах (15,2% и 14,3%).

**Уровень ПСА крови перед брахитерапией.** Учитывая, что подавляющее большинство пациентов, вошедших в исследование, принимали андроген-депривационную терапию в различных режимах, предоперационный уровень ПСА как правило был низким и составлял в

среднем  $1,14 \pm 2,6$  нг/мл (мин. 0, макс – 32, медиана 0,44) (95% ДИ = 0,86-1,4).

**Объем предстательной железы.** Средние значения объема ПЖ в общей когорте пациентов составил  $30 \pm 10,3$  см<sup>3</sup> (мин 10, макс 68, медиана 29) (95% ДИ = 28,9-31,1). По объему ПЖ группы были сопоставимы между собой.

**ТУР предстательной железы.** Из общего числа пациентов, вошедших в исследование, у небольшой части больных в дооперационном периоде проводились хирургические вмешательства, направленные на улучшение уродинамики нижних мочевых путей. У 13-ти больных (3,7%) ранее была проведена ТУР предстательной железы, у 7-ми (2%) аденомэктомия. Наибольшее количество пациентов с ранее оперированной железой отмечено в III группе. Так, количество пациентов с ранее проведенной ТУР в III группе составило 12 мужчин и 5 пациентов имели в анамнезе аденомэктомию. В других группах количество таких больных было не много (по 1 в каждой группе).

### **Функциональные показатели пациентов в группах до проведения брахитерапии.**

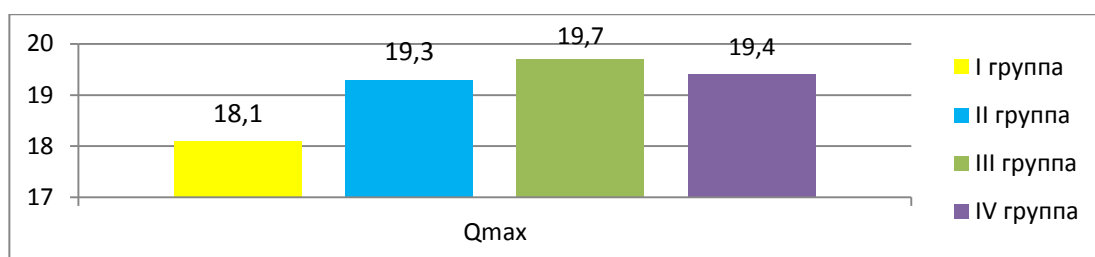
Уродинамические функциональные показатели мочеиспускания включали в себя урофлоуметрию, определение максимального потока мочи, определение остаточной мочи, наличие учащенного мочеиспускания, показатели опросников IPSS.

**Урофлоуметрия и максимальная скорость потока мочи.** Одним из критериев включения в группу исследования являлось отсутствие инфравезикальной обструкции у пациентов с РПЖ. Так же анализ качества мочеиспускания в различные сроки после проведения радиотерапии определял токсичность метода лечения. Средний показатель максимальной скорости потока мочи до специального лечения в общей когорте пациентов

составил  $19,2 \pm 7$  мл/сек. (мин. 8, макс. 60, медиана 18 мл/сек) (95% ДИ = 18,4-19,9). Показатели уродинамики нижних мочевых путей в дооперационном периоде представлены на диаграмме 57.

Диаграмма 57.

Показатели уродинамики нижних мочевых путей (максимальная скорость мочи) у пациентов в группах исследования до проведения радиотерапии.



Qmax – максимальная скорость потока мочи.

Как видно из диаграммы 57, средние показатели максимальной скорости мочеиспускания в группах были сопоставимы и достоверных различий не имели.

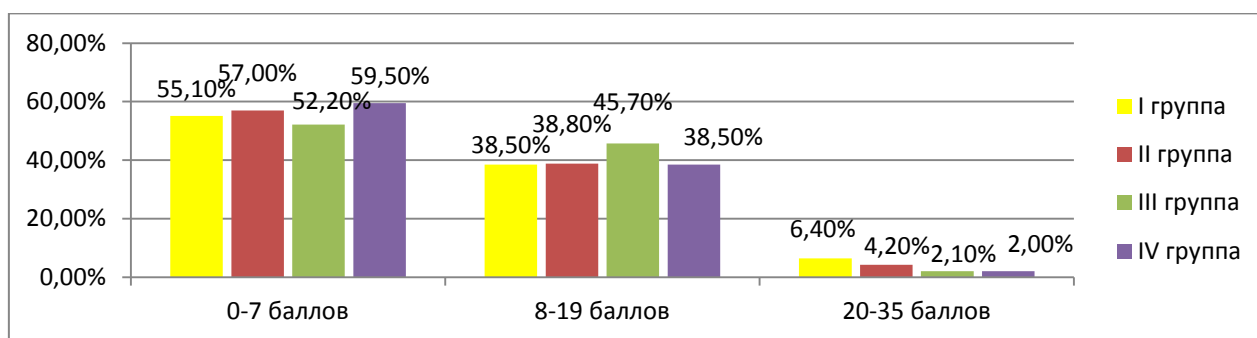
**Остаточная моча.** При сравнении групп по наличию остаточной мочи после микции нами не выявлено достоверных различий в группах. Тем не менее, факт наличия остаточной мочи у пациента до проведения брахитерапии в дальнейшем учитывался как фактор развития возможных токсических реакций после проведения СРТ. В целом среднее значение количества остаточной мочи в общей когорте пациентов составило 4,23 мл (мин 0, макс 62 мл. Медиана 0,00 мл.) (95% ДИ = 2,8-5,6). Такие значения говорят о том, что подавляющее большинство пациентов, вошедших в исследование не имели остаточной мочи.

**Сравнение групп по опросникам IPSS и МИЭФ-5** до проведения брахитерапии. Суммарный балл IPSS в общей группе пациентов до лечения составил  $8,43 \pm 4,7$  (мин 1, макс 19, медиана 8) (95% ДИ = 6,5-10,2), что

соответствует нижней границе умеренных симптомов нарушения мочеиспускания. Более детальные показатели IPSS по группам представлены на диаграмме 58.

Диаграмма 58.

Сумма баллов IPSS в группах до проведения брахитерапии.



0-7 баллов - незначительные нарушения, 8-19 - умеренные нарушения и 20-35 - тяжелые нарушения.

Из диаграммы 58 видно, что более половины пациентов в каждой группе имели низкий показатель IPSS, что соответствует незначительным нарушениям мочеиспускания. Группы по баллам IPSS в дооперационном периоде были сопоставимы.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, до СРТ в группах достоверно не различалось и в среднем в общей когорте пациентов составляла  $2,0 \pm 1,2$  (мин 0, макс 5, медиана 2) (95% ДИ = 1,5-2,4), что соответствует хорошему качеству жизни.

**Эректильная функция.** Эректильная функция (ЭФ) определялась с помощью опросников МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) до и после проведения СРТ. В общей когорте пациентов среднее значение МИЭФ-5 составило  $11,79 \pm 7,8$  (мин 5, макс 25, медиана 7,5) (95% ДИ = 7,2-8,9), что соответствует наличию эректильной дисфункции (ЭД) умеренной степени (диапазон 11-15 баллов по опроснику МИЭФ-5), при этом у более половины пациентов была отмечена ЭД выраженной степени во всех

исследуемых группах. Надо отметить, что такие низкие показатели ЭФ у этой категории пациентов связана не только с возрастом, но и с тем, что подавляющее большинство пациентов к моменту заполнения опросников получали андроген-депривационную терапию, что в свою очередь снижает не только ЭФ, но и либидо у этой категории больных.

#### **4.2. Результаты сочетанной радиотерапии.**

Для проведения полноценного анализа результатов лечения пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ методом сочетанной радиотерапии (СРТ), а также для определения оптимальных параметров внутритканевого облучения нами проведено сравнение исследуемых групп по следующим показателям: развитие рецидива заболевания по факту, развитие метастазов, развитие рецидива заболевания по локализации (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), сроки до появления рецидива. Определение зависимостей развития рецидива заболевания от клинической стадии, степени дифференцировки опухоли (индекс Глисона), инициального ПСА крови, наличия инфильтративного роста и перинеуральной инвазии, группы риска, количества неблагоприятных факторов, ПСА перед брахитерапией, андроген-депривационной терапией, ТУР предстательной железы, объема предстательной железы, изменения интервала между брахитерапией и ДРТ.

Для проведения анализа развития ранних и поздних токсических реакций, а так же выявления предикторов развития тяжелых повреждений и поздних токсических реакций III, IV степени со стороны критических органов малого таза (утерта, прямая кишка, мочевого пузыря) нами проведен анализ зависимостей между развитием последних и методом лечения, данными опросников, заполняемых перед проведением брахитерапии, показателями уродинамики нижних мочевых путей, объема предстательной железы, вида андроген-депривационной терапии, интервалами между БТ и



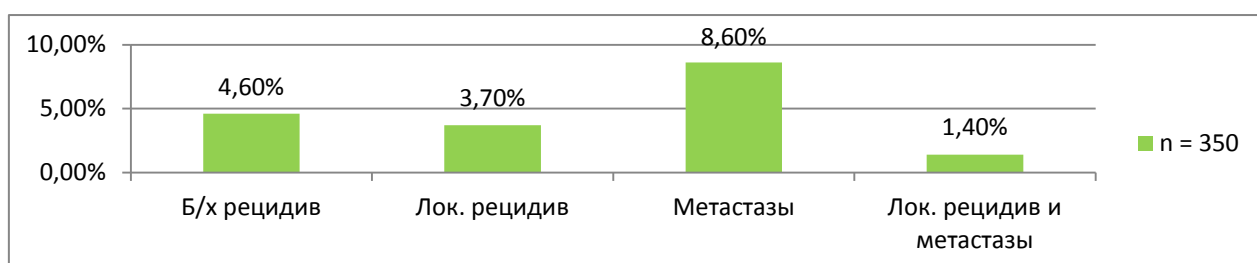
ДРТ, ТУР или аденомэктомии в анамнезе, количества неблагоприятных факторов, режима ДРТ.

### **Развитие рецидива рака предстательной железы в группах.**

Эффективность СРТ, как метода радикального лечения РПЖ групп высокого и крайне высокого риска прогрессирования, определялась показателями выживаемости пациентов в группах наблюдения. В нашем исследовании проводилась оценка ПСА-специфической выживаемости, то есть выживаемости без признаков рецидива за 3 и 5 лет наблюдения. Из исследуемых 350 пациентов за 5-ти летний срок наблюдения всего отмечено развитие рецидива или прогрессирования заболевания у 65 больных (18,6%) (при медиане наблюдения 51,01 мес). 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4% и 81,4% соответственно. Если разбить случаи рецидива по типу рецидива (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), мы получим следующие данные, представленные на диаграмме 59.

Диаграмма 59.

Развитие рецидива заболевания в общей когорте пациентов в зависимости от типа рецидива или прогрессирования.



Б/х – биохимический; Лок. – локальный;

Как видно из диаграммы 59, наиболее часто отмечалось прогрессирование РПЖ в виде развития метастазов, что составило 8,6% от

общего количества больных (30 пациентов) и 46,1% от всех пациентов с признаками рецидива РПЖ. Биохимический рецидив (пациенты с повышением уровня ПСА после лечения, но без четко выявленной локализации вторичных очагов поражения и/или с «отрицательной» повторной биопсии ПЖ) наблюдался у 4,6% больных (16 пациентов), что составило 24% от общего числа пациентов с рецидивом РПЖ. Локальный рецидив наблюдался всего у 3,7% больных (13 пациентов) – 20% от числа больных с рецидивом и у 5 пациентов отмечена комбинация локального рецидива и метастазов, что составило 7,7% от числа больных с рецидивом РПЖ.

Динамика изменения общего ПСА между группами достоверных различий не имела. Достоверные различия получены в каждой группе по динамике ПСА до и после лечения с учетом фактора времени ( $p=0,0001$ ). Динамика изменения общего ПСА между группами представлена на рисунке 31.

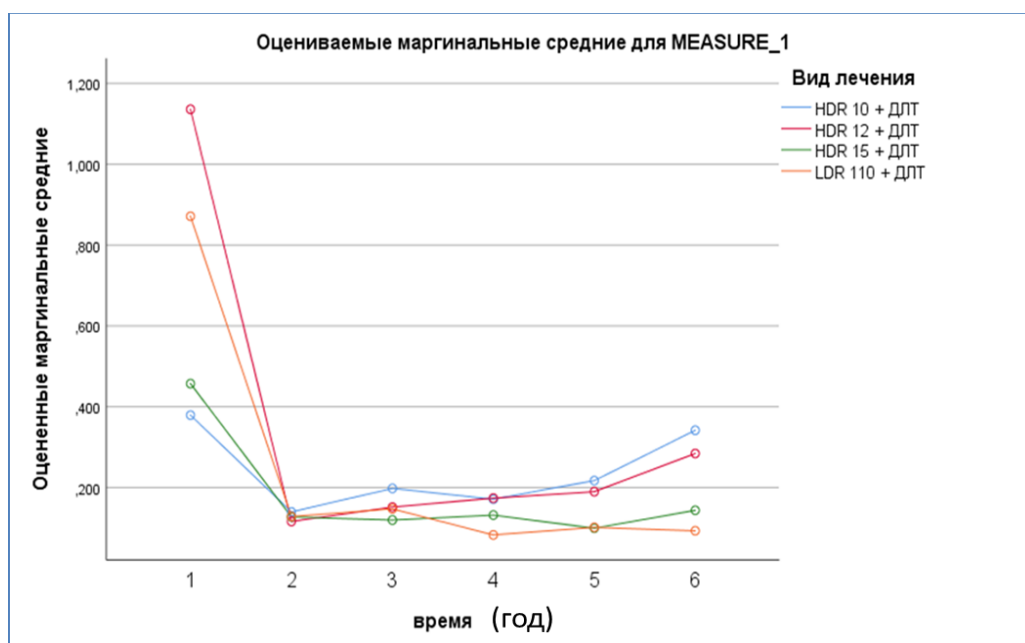


Рисунок 31. Динамика изменения общего ПСА крови между группами с учетом фактора времени.

При анализе развития рецидива или прогрессирования РПЖ по группам (ПСА-специфическая выживаемость) нами выявлены данные за 5 лет наблюдения, представленные на диаграмме 60 и таблице 44.

Диаграмма 60.

3-х и 5-летняя ПСА-специфическая выживаемость в исследуемых группах.

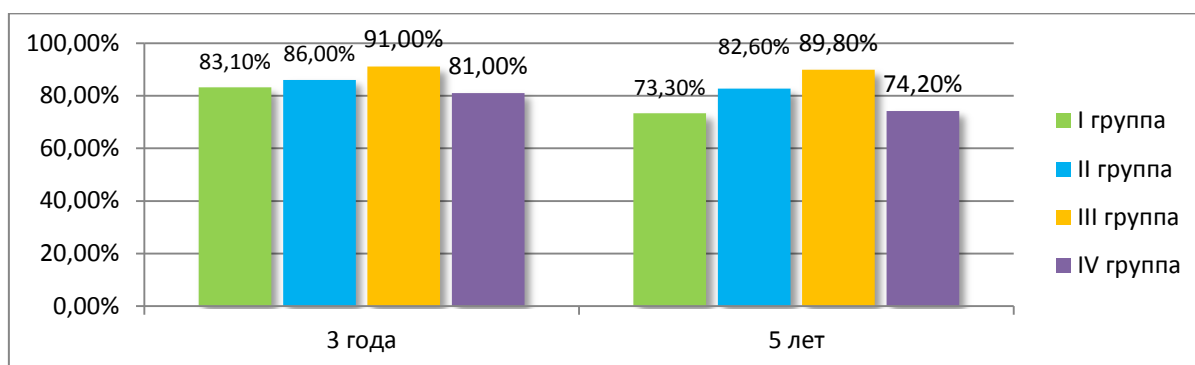


Таблица 44.

3-х и 5-летняя ПСА-специфическая выживаемость в исследуемых группах.

Группа	3-х летняя выживаемость	5-ти летная выживаемость
I группа	83,1%	73,3%
II группа	86,0%	82,6%
III группа	91,0%	89,8%
IV группа	81,0%	74,2%

При анализе ПСА-специфической выживаемости в группах СРТ, мы не получили значимой разницы за 3-х летний период наблюдения. Однако надо отметить, что в III группе ПСА-специфическая выживаемость была выше, чем в остальных группах. Наименьшие показатели 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости оказались в I и IV группах и составили 73,3% и 74,2% соответственно ( $p=0,882$ ). Так же не выявлено достоверных различий ПСА-специфической выживаемости между II и III группами, где эти показатели составили 82,6% и 89,1% соответственно ( $p=0,456$ ). Достоверная разница не была получена так же при сравнении I и II групп ( $p=0,285$ ), I и III

( $p=0,075$ ), II и IV ( $p=0,289$ ). Единственная значимая разница выявлена в 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости между III и IV группами, где этот показатель составил 89,1% и 74,3% ( $p=0,03$ ). Более наглядно представлена ПСА-специфическая выживаемость на рисунке 32.

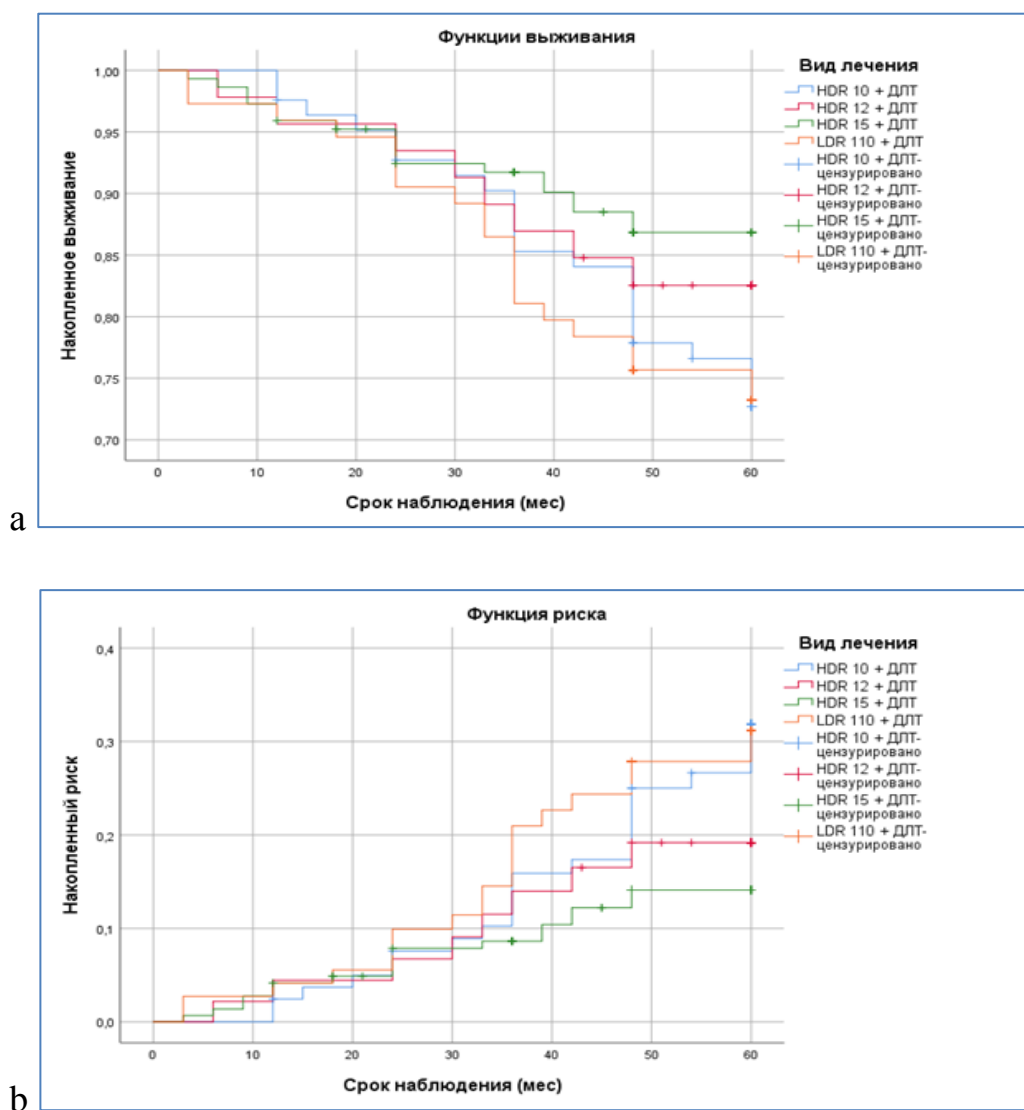


Рисунок 32. 5-ти летняя выживаемость без биохимического рецидива после СРТ в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier). а. ПСА-специфическая выживаемость. б. Риск развития рецидива.

Анализ раково-специфической выживаемости в группах показал, что в группе, где применялась HDR-БТ в РОД 15 Гр (III группа), случаев гибели

пациентов от прогрессирования РПЖ не зафиксировано за весь период наблюдения. Во II группе зафиксирован 1 случай гибели пациента от прогрессирования РПЖ, что составило 2,2% от общего числа больных в группе. В I и IV группах зафиксировано наибольшее число случаев гибели пациентов от причин, связанных с прогрессированием РПЖ – 8,4% (7 пациентов) и 10,8% (8 пациентов) соответственно. При этом при сравнении групп по 5-ти летней раково-специфической выживаемости по непараметрическому критерию log-rank выявлено наличие высокой достоверности ( $p=0,025$ ) (рис. 33).

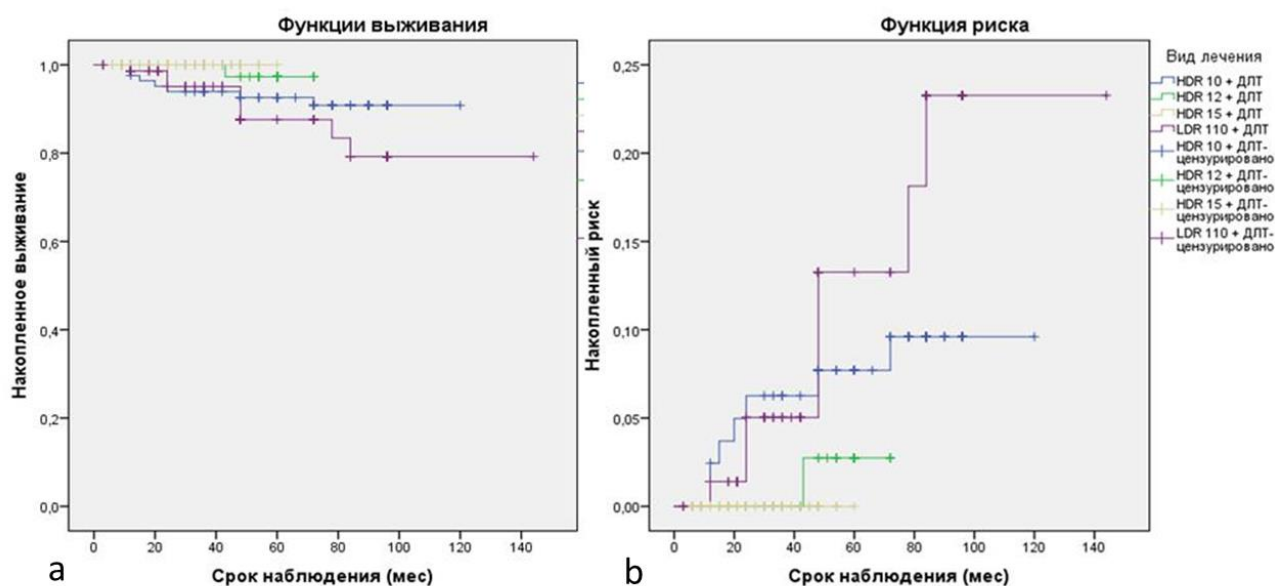


Рисунок 33. Раково-специфическая 5-ти летняя выживаемость после СРТ в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier). а. Раково-специфическая выживаемость. б. Риск развития смерти.

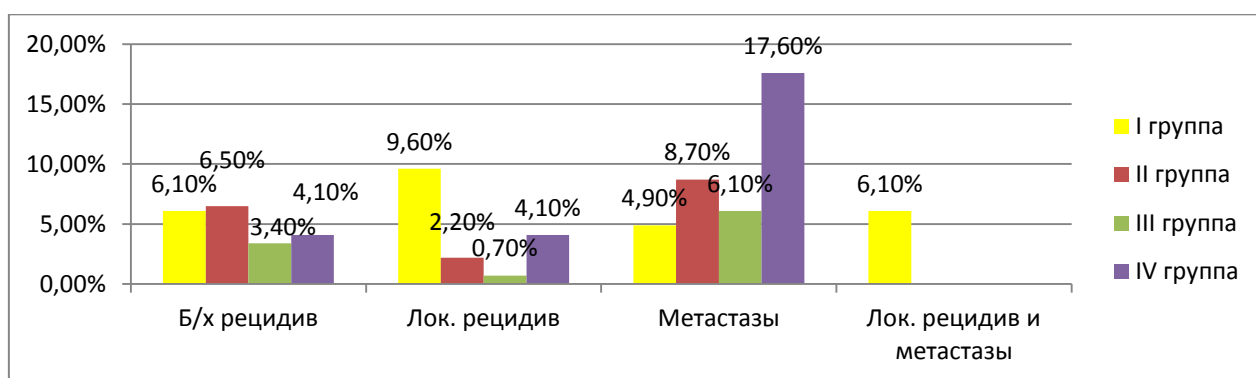
На рисунке 33 представлена кривая выживаемости (а) и кривая риска развития смерти в исследуемых группах (б). Выявлена достоверная разница в канцер-специфической выживаемости между I и III группами ( $p=0,015$ ) и III и IV группами ( $p=0,015$ ). Так же слабая достоверность в разнице канцер-специфической выживаемости отмечена между II и IV группами ( $p=0,089$ ). Таким образом, выявлено достоверное преимущество применения HDR-БТ с

РОД 15 Гр + ДРТ у пациентов группы высокого риска в связи с наименьшим риском смертности от РПЖ. Однако, надо учитывать тот факт, что III группа имела наименьший период наблюдения, значительно отличающийся от I группы.

При анализе развития типа рецидива по группам нами выявлены данные, представленные на диаграмме 61.

Диаграмма 61.

Развитие рецидива РПЖ в группах в зависимости от типа рецидива или прогрессирования.

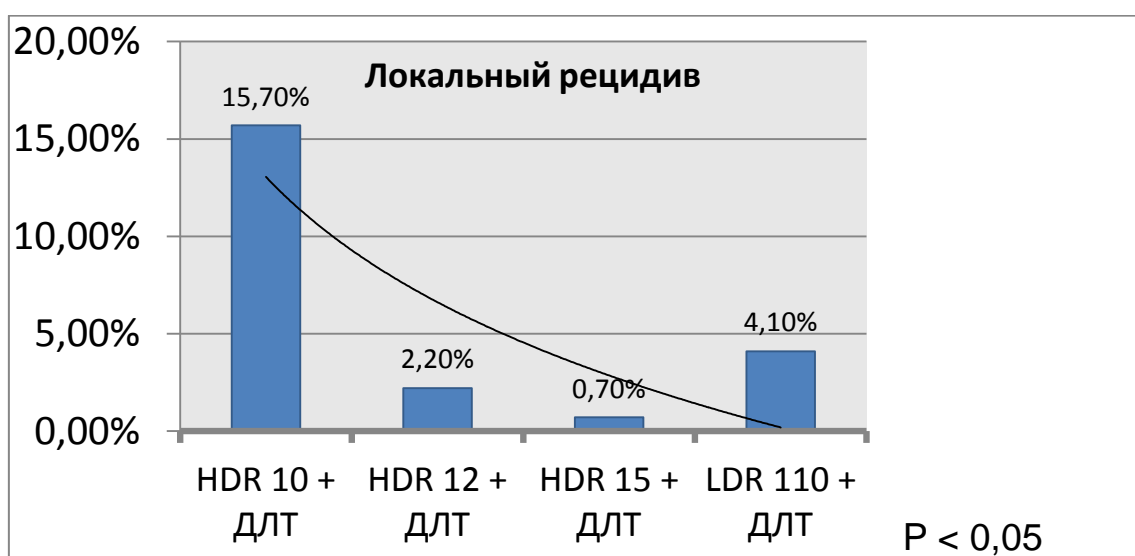


Из диаграммы 61 видно, что развитие местного (локального) рецидива отмечено в значительно большей степени в I группе и составило 9,8% (8 пациентов), а в сочетании с группой, у которых выявлены локальный рецидив и метастазы – 15,7% (13 пациентов). Эти показатели имеют значимые отличия от других групп, в которых частота развития локальных рецидивов составляла 2,2% (1 пациент), 0,7% (1 пациент) и 4,1% (3 пациента) в II, III и IV группах соответственно ( $p=0,0001$ ). Это говорит о том, что разовая очаговая доза в 10 Гр за 1 фракцию не обладает достаточным опухолецидным эффектом. При комбинации HDR-БТ в СОД 10 Гр и ДРТ до СОД 44-46 Гр – СОД на предстательную железу равна 54-56 Гр, что эквивалентно 76,9 Гр при стандартном фракционировании (EQD2 при  $\alpha/\beta = 1,5$ ). Однако, учитывая наличие 15,7% локальных рецидивов в группе, получивших лечение в указанном режиме, можно предположить о более высоком  $\alpha/\beta$  для РПЖ, равным 3 и более. При  $\alpha/\beta = 3$ , EQD2 при 10, 12 и 15

Гр за фракцию в комбинации с ДРТ 44-46 Гр составляло бы 70, 80 и 98 Гр соответственно, что более сопоставимо с частотой локальных рецидивов в группах. Как видно из диаграммы, увеличение дозы с 10 до 12 Гр за фракцию значительно снижает частоту локальных рецидивов с 15,7% (в I группе) до 2,2% (во II группе) ( $p=0,0001$ ) (диаграмма 61).

Диаграмма 61.

Развитие локального рецидива РПЖ в зависимости от дозы за фракцию и вида брахитерапии.



При этом надо отметить, что увеличение РОД при HDR-БТ с 12 до 15 Гр за фракцию не дало значимого снижения частоты локальных рецидивов РПЖ (с 2,2% до 0,7% ( $p=0,119$ )), но, тем не менее, в III группе, где РОД была самой большой (15 Гр), частота развития локальных рецидивов была наименьшей (0,7%). Так же не было достоверных отличий в достижение локального контроля между IV группой и группами II и III.

Частота развития регионарных и отдаленных метастазов в I, II, III и IV группах составили 11%, 8,7%, 6,1% и 17,6% соответственно. Таким образом, достоверную разницу в развитие отдаленного метастазирования мы выявили только у пациентов III и IV группы ( $p<0,01$ ). Частота биохимических рецидивов в группах достоверных отличий не имели.

### Сроки развития рецидива РПЖ в группах.

Средние сроки до развития рецидива в общей когорте пациентов составило  $30,13 \pm 18,5$  мес (мин 3, макс 96, медиана 30 мес.) (95%ДИ = 25,4-34,8). При анализе средних сроков развития рецидива по группам получены данные, представленные в таблице 45.

Таблица 45.

### Сроки до появления рецидива в группах.

Группа	Метод лечения	Среднее значение (мес.)	Мин. (мес.)	Макс. (мес.)	Медиана (мес.)	95% доверит. интервал для среднего значения (мес.)	
						Мин.	Макс.
I	HDR 10 + ДРТ	$38,6 \pm 18,5$	6	72	39	29,9	47,2
II	HDR 12 + ДРТ	$27,4 \pm 12,5$	6	42	31	16,8	37,8
III	HDR 15 + ДРТ	$17,4 \pm 12,2$	3	42	12	10,6	24,2
IV	LDR 110 + ДРТ	$32,4 \pm 20,1$	3	96	33	22,7	42,1

Из таблицы 45 видно, что в III группе наблюдался наименьший интервал времени до появления рецидива РПЖ, среднее значение которого составило  $17,4 \pm 12,2$  месяцев, в то время как в остальных группах этот показатель был сопоставим и находился в диапазоне от 27,6 до 32 мес. Разница в сроках развития рецидива оказалась достоверной только между I и III группами ( $p=0,008$ ). В целом такие сроки характеризует этиологию развития рецидива в каждой группе.

Для проведения детального анализа различных клинических параметров, влияющих на сроки развития рецидива у пациентов, получивших СРТ в качестве основного лечения, сроки развития рецидива были разделены на следующие составляющие: до 12 мес, 13-24 мес, 25-36 мес, 37-48 мес, и



более 49 мес. В анализ вошли 62 пациента у которых выявлен рецидив РПЖ. Так выявлено, что на сроки развития рецидива РПЖ достоверно влияли только некоторые переменные, представленные в таблице 46.

Таблица 46.

Уровни значимости (р) при анализе влияния различных факторов на сроки развития рецидива у пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ, получивших СРТ в виде основного лечения.

Параметр	р
Клиническая стадия Т	0,027
Категория N+	0,007
Индекс Глисона	0,455
Инфильтративный рост/периневральная инвазия	0,249
Макс ПСА	0,336
Группа риска	0,012
Количество неблагоприятных факторов	0,034
ПСА перед БТ	0,159
Вид андроген-депривационной терапии	0,022
Интервал между БТ и ДРТ	0,895
Оборудование ДРТ	0,139

Из таблицы 46 видно, что на сроки развития рецидива РПЖ достоверно влияли следующие факторы: клиническая стадия Т и N, группа риска, количество неблагоприятных факторов и вид андроген-депривационной терапии. Если отдельно рассматривать каждый из этих показателей, то клиническая стадия T3b-T4 оказалась значимым предиктором развития рецидива на ранних сроках после окончания радиотерапии. Данные представлены в таблице 47.

Влияние клинической стадии РПЖ на сроки развития рецидива после СРТ.

Время развития рецидива РПЖ	Клиническая стадия			Всего
	T1-T2	T3a	T3b-T4	
Менее 12 мес.	12,5%	7,7%	39,4%	25,8%
13-24 мес.	12,5%	23,1%	18,2%	17,7%
25-36 мес.	43,8%	15,4%	24,2%	27,4%
37-48 мес.	18,8%	38,5%	15,2%	21,0%
Более 49 мес.	12,5%	15,4%	3,0%	8,1%
Всего	100%	100%	100%	100%

Из таблицы 47 видно, что для клинической стадии T3b-T4, относящих пациентов к группе крайне высокого риска прогрессирования, развитие признаков рецидива характерно в первый год после окончания радиотерапии и составляет 39,4% от общего числа больных с рецидивом с клинической стадией T3b-T4, что достоверно больше относительно последующих 5-ти лет наблюдения больных с этой же стадией ( $p=0,02$ ). Так же этот показатель оказался достоверно выше, чем при клинических стадиях T1-T2 и T3a, при которых развитие рецидива в 1-й год наблюдения составило всего 12,5% и 7,7% соответственно ( $p<0,05$ ). Основной пик развития рецидива при клинически локализованном РПЖ (стадия T1-T2) приходится на 3-й год наблюдения и составляет 43,8%. Этот показатель достоверно выше, чем у пациентов с местнораспространенным процессом (стадия T3a) ( $p=0,012$ ).

Так же значимую корреляцию мы получили у пациентов, у которых при первичной диагностике были выявлены метастазы в регионарные л/у. У 66,7% пациентов с рецидивом РПЖ с N+ сроки развития рецидива были в период 1-го года наблюдения и только 21,4% среди рецидивировавших пациентов с отсутствием клинических данных за метастатическое поражение

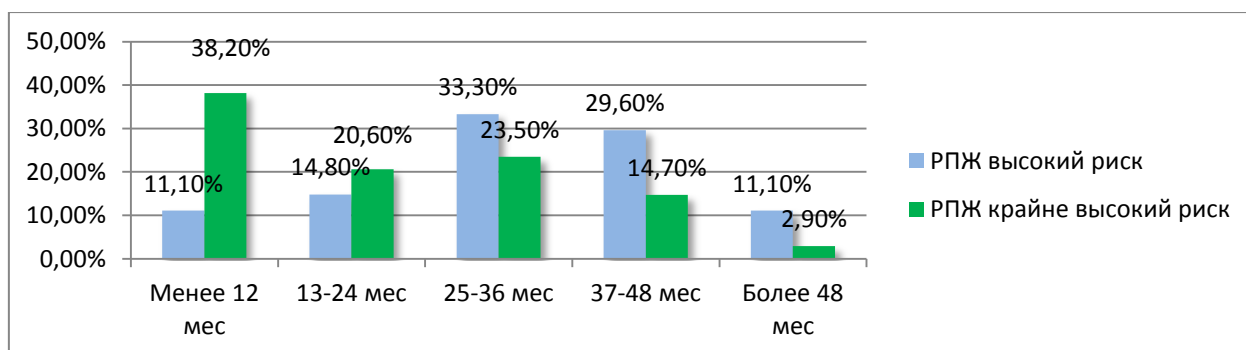
лимфатических узлов малого таза, имели рецидив в 1-й год наблюдения ( $p=0,007$ ).

Как ни странно, но индекс Глисона не показал значимой корреляции со сроками развития рецидива РПЖ в общей когорте пациентов.

Принадлежность пациентов к группе крайне высокого риска прогрессирования так же коррелировала с развитием рецидива в ранних сроках после окончания радиотерапии. На диаграмме 62 представлены данные по частоте развития рецидива в разные сроки наблюдения у пациентов группы высокого и крайне высокого рисков прогрессирования.

Диаграмма 62.

Частота развития рецидива/прогрессирования у пациентов групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования в зависимости от времени фиксации рецидива ( $n=62$ ).



Из диаграммы 62 видно, что у пациентов группы крайне высокого риска прогрессирования, у которых развился рецидив заболевания, сроки развития рецидива в 38,2% случаев были отмечены в первый год наблюдения, что достоверно выше, чем у пациентов группы высокого риска (11,1%) ( $p<0,05$ ). Надо отметить, что у пациентов группы промежуточного риска все случаи рецидива были в период более 48 мес. Динамика рецидива/прогрессирования (ПСА-специфическая выживаемость) у пациентов по группам в зависимости от их принадлежности к группе

высокого или крайне высокого риска прогрессирования, более наглядно представлена на рисунке 34.

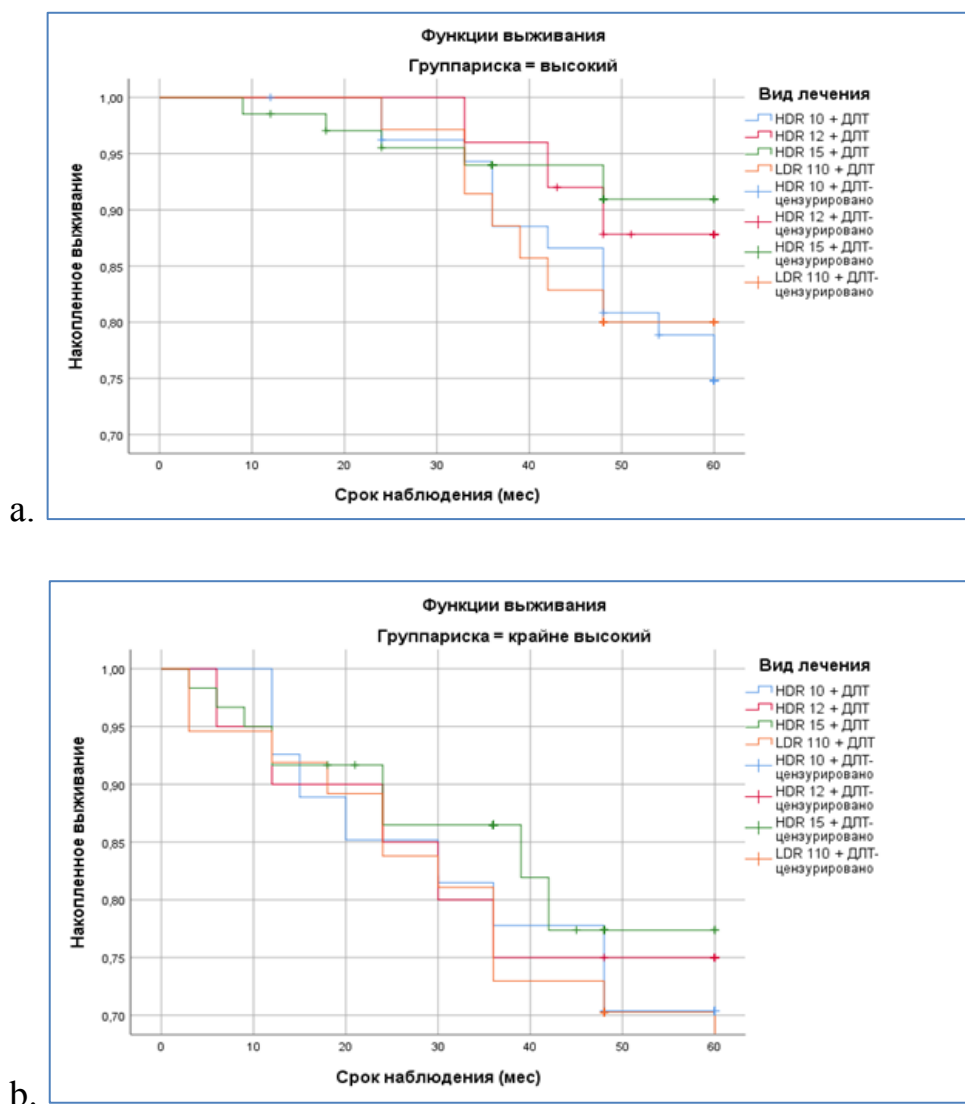


Рисунок 34. Раково-специфическая 5-ти летняя выживаемость после СРТ в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier). а. Пациенты группы высокого риска прогрессирования. б. Пациенты группы крайне высокого риска прогрессирования.

На рисунке 34 наглядно продемонстрирована динамика ПСА – специфической выживаемости пациентов РПЖ в группах исследования в зависимости от их принадлежности к группе высокого или крайне высокого рисков прогрессирования.

Вид андроген-депривационной терапии так же оказался значимым фактором, влияющим на сроки развития рецидива РПЖ. Так, у пациентов, которые получали андроген-депривационную терапию в режиме МАБ, сроки развития рецидива РПЖ были достоверно меньше, чем пациенты, получающие аналоги ЛГРГ как монотерапию. У пациентов, у которых зафиксирован рецидив РПЖ после СРТ, в ранние сроки после окончания ДРТ в 66,7% случаев получали андроген-депривационную терапию в режиме МАБ. У пациентов, которые получали аналоги ЛГРГ в монотерапии, рецидивы в ранние сроки развивались только у 17,4% больных ( $p=0,02$ ).

Одним из значимых для клинической практики анализ, на наш взгляд, касался определения влияния интервала между брахитерапией и ДРТ на сроки развития рецидива РПЖ. Интервал между БТ и ДРТ при разных методиках СРТ различается. При комбинации HDR-БТ и ДРТ временной интервал между БТ и ДРТ по протоколу лечения составлял 14 дней, а интервал между LDR-БТ и ДРТ – 60 дней. Однако не у всех пациентов соблюдался указанный режим лечения. Для систематизации анализа данных, определяющих влияние отклонения от стандартного времени между БТ и ДРТ и развитием рецидива РПЖ и сроков рецидива РПЖ, отклонение от среднего времени перерыва было разделено на 3 составляющие: нет отклонения, отклонение по времени до 30% и отклонение по времени более 30%. Анализ полученных данных показал отсутствие зависимости сроков развития рецидива РПЖ и степени отклонения по времени между БТ и ДРТ.

### **Влияние различных факторов на развитие рецидива РПЖ.**

Для определения зависимостей развития рецидива или прогрессирования РПЖ после проведения СРТ в линейный ранговый корреляционный анализ были включены следующие показатели: клиническая стадия «Т» и «N+», индекс Глисона (G), инфильтративный рост/перинеуральная инвазия, максимальный уровень ПСА, группа риска, количество неблагоприятных факторов, уровень ПСА крови перед БТ, вид

андроген-депривационной терапии, ТУР предстательной железы или аденомэктомия в анамнезе, интервал между БТ и ДРТ, технология ДРТ. Уровни значимости факторов, влияющих на развитие рецидива РПЖ в группах представлены в таблице 48.

Таблица 48.

Уровень значимости (р) факторов, влияющих на развитие рецидива РПЖ в группах.

Параметр	р			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Клиническая стадия «Т»	0,816	0,274	0,065	0,16
Клиническая стадия «N+»	0,094	0,507	0,032	0,252
Индекс Глисона	0,347	0,541	0,693	0,019
Инфильтр рост/перинеур инвазия	0,447	0,818	0,812	0,829
Макс уровень ПСА	0,011	0,193	0,03	0,533
Группа риска	0,649	0,467	0,196	0,338
Количество неблагоприятных факторов	0,036	0,37	0,22	0,008
ПСА перед БТ	0,002	0,889	0,016	0,385
Вид гормональной терапии	0,32	0,277	0,298	0,475
ТУР/аденомэктомия	0,207	0,643	0,543	0,554
Интервал между БТ и ДРТ	0,57	0,348	0,262	0,755
Технология ДРТ	0,57	0,161	0,584	0,14

ПСА – простатспецифический антиген. БТ – брахитерапия. ДРТ – дистанционная радиотерапия. ТУР – трансуретральная резекция.

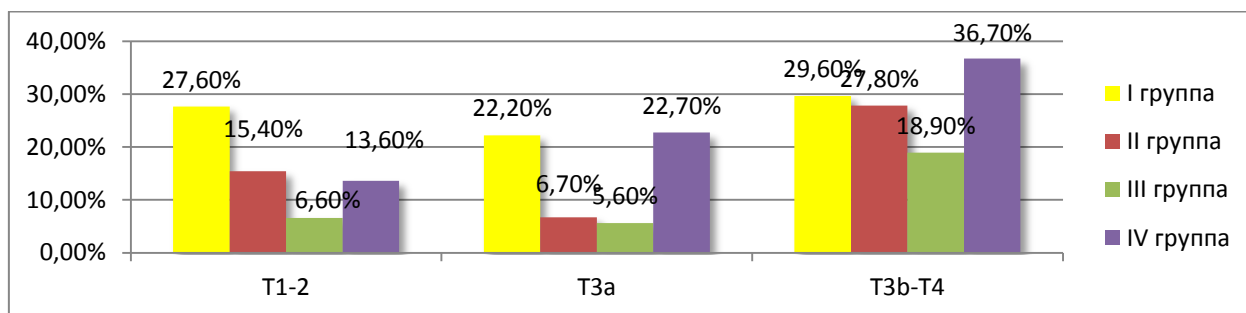
Большинство показателей имеют слабую корреляционную связь с развитием рецидива РПЖ. Клиническая стадия «Т» не показала значимой корреляции с выживаемостью в группах, однако надо сказать, что во всех группах рецидив РПЖ был выше у пациентов со стадией Т3b-Т4 (диаграмма 63).

Наиболее значимая, но не достоверная зависимость получена в III группе, где частота рецидивов при локализованном РПЖ и при РПЖ с

клинической стадией Т3а была 6,6% и 5,6% соответственно, однако при стадии Т3б процент рецидивов РПЖ возрастал до 18,9%. Это в первую очередь свидетельствует о том, что в III группе отмечен наибольший эффект в достижение локального контроля опухоли и прогрессирование РПЖ в подавляющем большинстве случаев отмечалось за счет развития отдаленных метастазов.

Диаграмма 63.

Частота развития рецидива/прогрессирования у пациентов групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования в зависимости от клинической стадии «Т» (n=350).



При межгрупповом сравнении мы получили достоверную разницу в достижении ПСА-специфической выживаемости между III и IV группами при клинической стадии Т3а ( $p < 0,05$ ) (рисунок 35).

Сравнение кривых 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости у пациентов с клинической стадией Т3а в четырех изучаемых группах СРТ по непараметрическому критерию log-rank продемонстрировало достоверную разницу между HDR-БТ с РОД 15 Гр в сочетании с ДРТ (III группа) и LDR-БТ в СОД 110 Гр с ДРТ (IV группа) ( $p = 0,017$ ). Скорее всего более низкая эффективность LDR-БТ связана с тем, что микроисточники  $^{125}\text{I}$  имеют свойство смещаться после имплантации, особенно если имплантация источника осуществлялась в парапростатическую клетчатку. Поэтому, у пациентов с местнораспространенным процессом эффективность данной технологии уступает HDR-БТ.

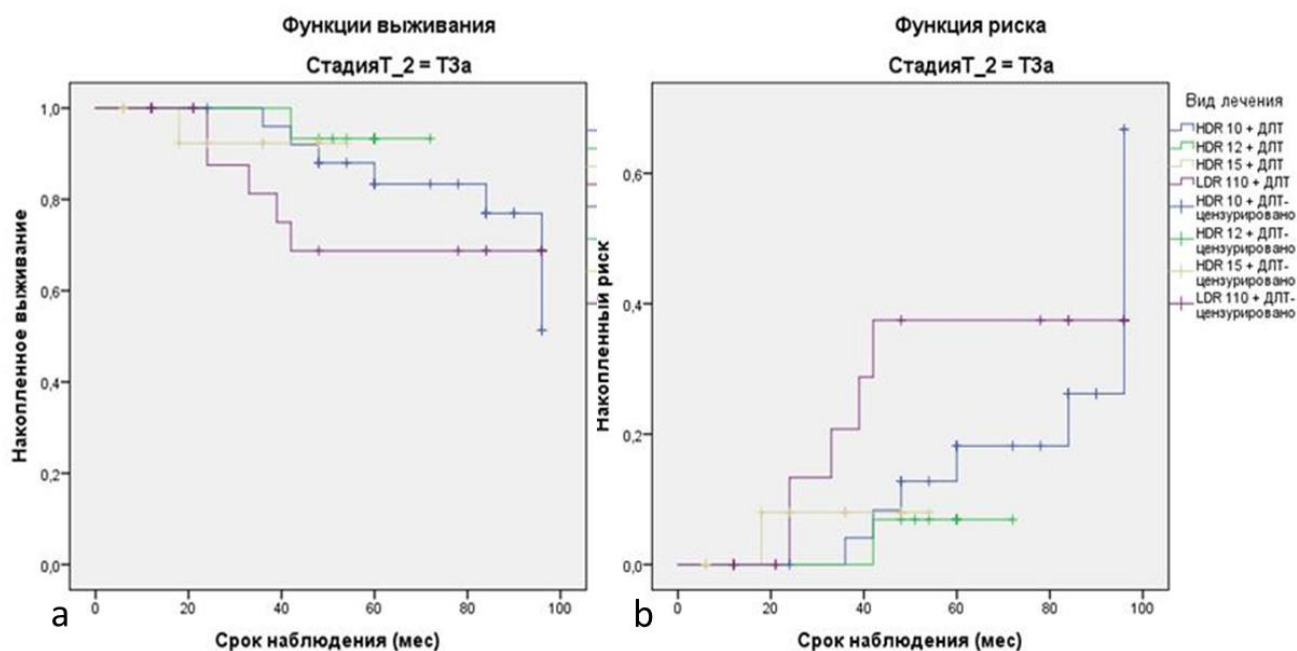


Рисунок 35. Раково-специфическая 5-ти летняя выживаемость после СРТ у пациентов с клинической стадией T3a в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier). а. Раково-специфическая выживаемость. б. Риск развития прогрессирования.

Категория «N+», а именно клиническая стадия, характеризующаяся наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы, оценена только в III группе, так как только в этой группе у 10 пациентов (6,8% от общего числа пациентов в группе) установлен данный диагноз. Из 10 пациентов с «N+» у 3 (30%) отмечено прогрессирование РПЖ в виде метастазов в кости скелета, что достоверно выше, чем у пациентов в этой же группе, но без метастазов в регионарные лимфоузлы, ПСА-специфическая выживаемость которых составила 9,5% (13 больных) ( $p < 0,05$ ).

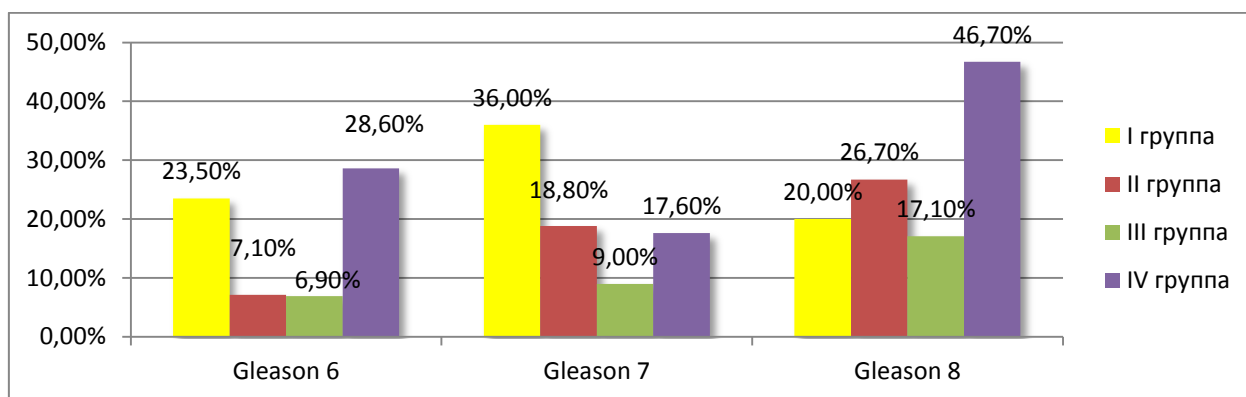
Индекс Глисона (или градация категории G) имел достоверную корреляцию с развитием рецидива или прогрессирования только в IV группе. У пациентов в этой группе с индексом Глисона 7 частота прогрессирования составляла 17,6%, с индексом Глисона 8 – 46,7% ( $p < 0,05$ ). Тем не менее, надо отметить линейную зависимость рецидива РПЖ у пациентов во II и III



исследуемых группах между развитием рецидива РПЖ и увеличением индекса Глисона (диаграмма 64).

Диаграмма 64.

Частота развития рецидива/прогрессирования у пациентов групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования в зависимости от индекса Глисона (n=350).



Из диаграммы 64 видно, что с увеличением индекса Глисона увеличиваются случаи развития рецидива в группах. Такая последовательность не отмечается только в I группе. На диаграмме не отмечена категория «Gleason 9-10» - пациенты с наличием крайне высокого риска прогрессирования по категории индекса Глисона. Надо отметить, что у этих пациентов мы получили в 100% (3 пациента) случаев прогрессирования в I группе. В остальных группах рецидива и прогрессирования у этой категории пациентов не отмечено. Достоверная разница в 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости наблюдалась между пациентами с морфологическим диагнозом «индекс Глисона 8 (G4)» в группах, где проводилась HDR-БТ (I,II и III группы) и IV группой, где в качестве «boost» применялась LDR-БТ (рисунок 36).

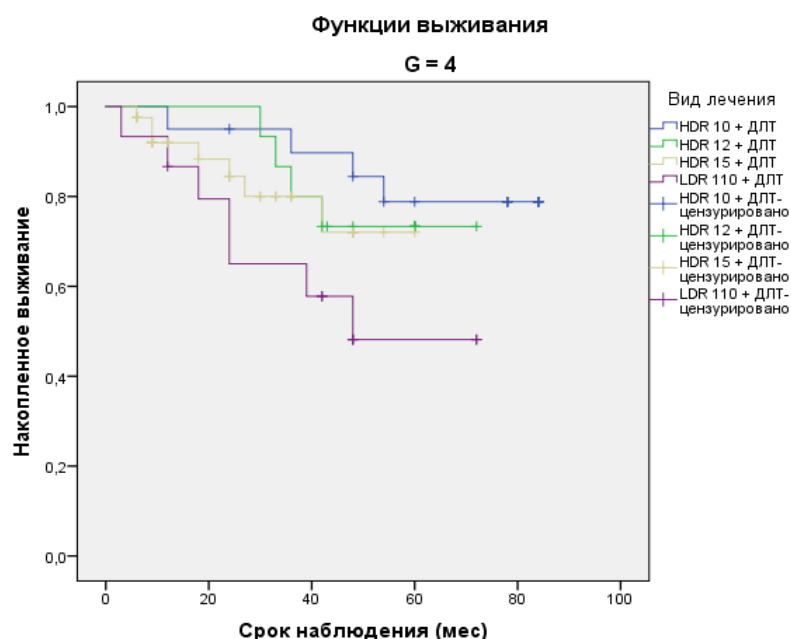


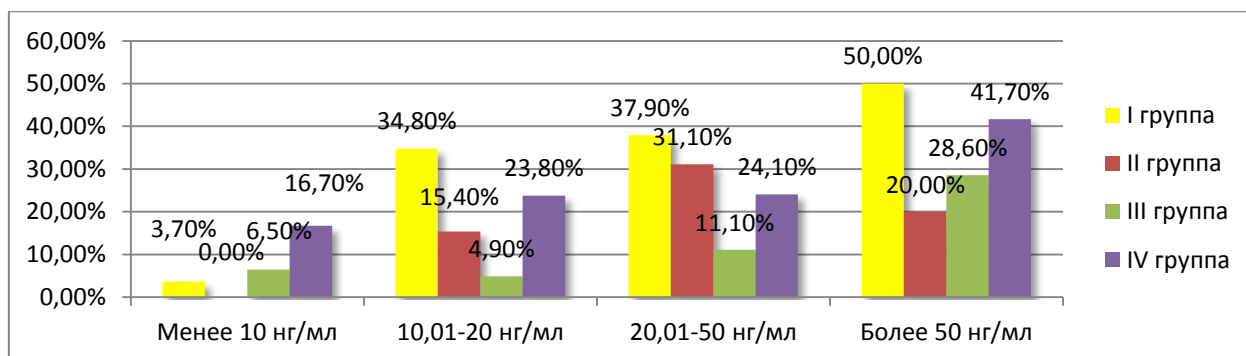
Рисунок 36. Раково-специфическая 5-ти летняя выживаемость после СРТ у пациентов с индексом Глисона 8 (G4) в зависимости от вида брахитерапии (LDR/HDR) и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier).

На рисунке 36 видно, что пятилетняя ПСА-специфическая выживаемость у пациентов с РПЖ и индексом Глисона 8 в четырех изучаемых группах СРТ протекает по-разному. По непараметрическому критерию log-rank отмечена достоверная разница между HDR-БТ с РОД 10, 12 и 15 Гр в сочетании с ДРТ (I, II и III группы) и LDR-БТ в СОД 110 Гр с ДРТ (IV группа) ( $p < 0,03$ ). Достоверных отличий между I, II и III группами не выявлено.

Максимальный уровень ПСА показал значимую внутригрупповую корреляцию с частотой прогрессирования только в I группе. Во всех остальных группах отмечена линейная зависимость увеличения случаев рецидива РПЖ с увеличением инициального ПСА крови, однако данные оказались не достоверными. На диаграмме 65 представлены показатели безрецидивной выживаемости у пациентов в группах в зависимости от инициального уровня ПСА.

Диаграмма 65.

Частота развития рецидива/прогрессирования РПЖ у пациентов групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования в зависимости от уровня инициального ПСА (n=350).



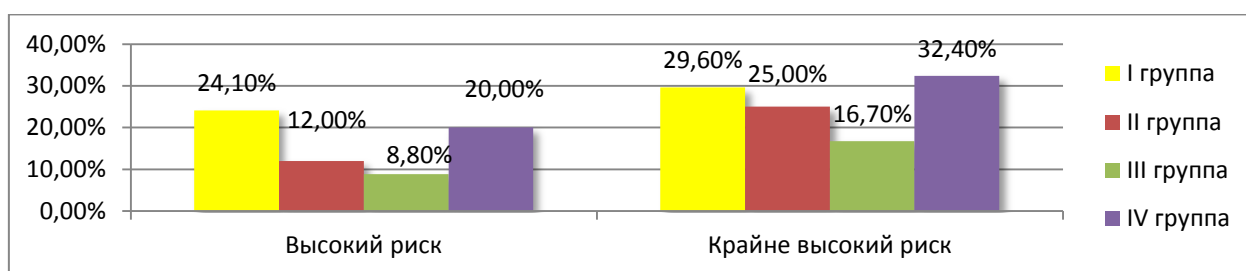
Из диаграммы 65 видно, что в I группе у пациентов с инициальным ПСА менее 10 нг/мл рецидив РПЖ наблюдался в 3,7% случаев (1 пациент), однако с увеличением инициального ПСА в этой группе отмечается тенденция к значительному росту числа рецидивирования. Так у пациентов ПСА который был в диапазоне 10,01-20 нг/мл, в 34,8% случаев развивался рецидив РПЖ (8 больных из 23) ( $p=0,01$ ). Такая же тенденция развития прогрессирования отмечалась с ростом инициального ПСА в этой группе. Наилучшие показатели зафиксированы в III группе. У пациентов этой группы рецидив РПЖ не отличался в диапазоне инициального ПСА 0-20 нг/мл и был несколько выше в диапазоне 20,01-50 нг/мл (11,1%). Надо отметить, что в III группе число пациентов с инициальной ПСА более 50 нг/мл было больше, чем в остальных сравниваемых группах и составляло 21 человек (14,3%), в то время как в I группе таких пациентов было 4 (4,9%), во II группе 5 (10,9%), в IV 12 (16,2%). При этом наихудшие показатели в группах отмечены именно в I и IV группах, где частота рецидива составила 50% и 41,7% соответственно. В III группе у пациентов с инициальным ПСА в диапазоне более 50 нг/мл частота рецидивирования составила 28,6%, что имело достоверное отличие чем у пациентов этой же группы с ПСА менее 50 нг/мл ( $p=0,03$ ). Во II группе результаты ПСА-специфической выживаемости у этой когорты пациентов

были наилучшими, но эти данные статистически недостоверны за счет небольшого количества наблюдаемых больных с инициальным ПСА в диапазоне более 50 нг/мл (5 больных). Тем не менее достоверных отличий между группами по ПСА-специфической выживаемости в зависимости от инициального ПСА мы не получили.

Так же мы не получили достоверных различий в группах по частоте возникновения рецидивов в зависимости от принадлежности пациентов к группе высокого или крайне высокого риска прогрессирования. Однако у пациентов с РПЖ группы крайне высокого риска прогрессирования частота развития рецидивов была выше во всех группах наблюдения (диаграмма 66).

Диаграмма 66.

Частота развития рецидива/прогрессирования РПЖ в зависимости от группы риска (высокий и крайне высокий) в группах.



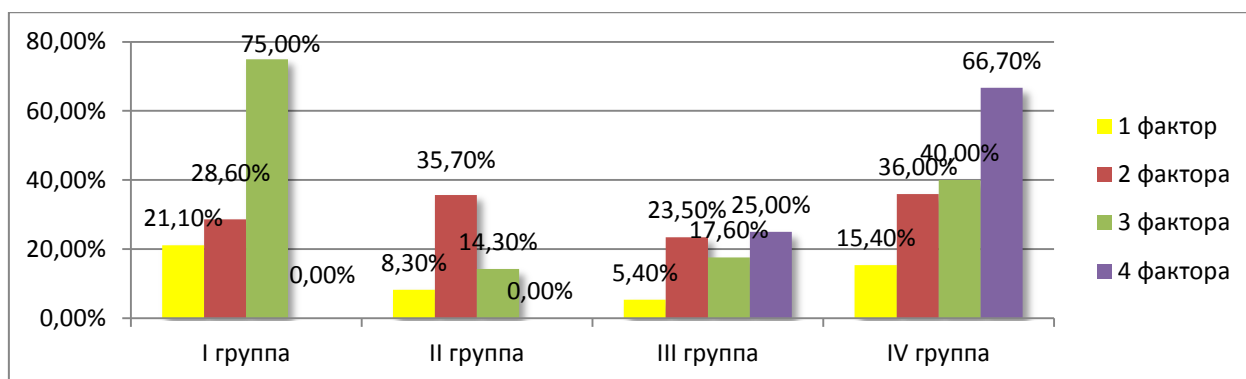
Одним из важных параметров безрецидивного течения во всех группах наблюдения явилось количество неблагоприятных факторов у пациента. Внутригрупповой анализ данных позволил выделить этот показатель как один из значимых предикторов развития рецидива РПЖ. На диаграмме 67 представлены данные по частоте рецидивирования в группах в зависимости от количества неблагоприятных факторов.

Анализ полученных результатов свидетельствует о значимой внутригрупповой корреляции выживаемости в зависимости от количества неблагоприятных факторов в I и IV группах. В I группе наличие 1 и 2 факторов не показали достоверных различий в развитие рецидива РПЖ,

однако наличие 3-х неблагоприятных факторов имело достоверное значение (21,1% 28,6% и 75% соответственно) ( $p=0,036$ ). В IV группе количество неблагоприятных факторов так же достоверно влияло на частоту развития рецидива РПЖ (15,4 % с 1 фактором и 40% с 3 факторами риска) ( $p = 0,008$ ).

Диаграмма 67.

Частота развития рецидива/прогрессирования РПЖ в зависимости от количества неблагоприятных факторов ( $n=350$ ).



Достоверная разница в 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости наблюдалась только между пациентами с 3-мя неблагоприятными факторами между I и II группами и составила 25% и 85,7% соответственно ( $p=0,03$ ).

Уровень ПСА крови перед брахитерапией оказался значимым показателем, влияющим на развитие рецидива РПЖ в I и III группах. Так в I группе у пациентов, ПСА которых был менее 1 нг/мл, 1-4 нг/мл и более 4 нг/мл рецидив заболевания отмечен у 19,1%, 50% и 80% соответственно, в III группе у 8% 11,1% и 36,4% соответственно ( $p<0,02$ ). Это говорит о том, что при применении неоадьювантной андроген-депривационной терапии следует достигать низких значений уровня ПСА, так как это является прогностически благоприятным фактором, влияющим на течение РПЖ.

Вид андроген-депривационной терапии, оперативные вмешательства на область предстательной железы в анамнезе, интервал между БТ и ДРТ и

технология проведения ДРТ не показали значимых корреляций с развитием рецидива РПЖ в группах.

### **Факторы, влияющие на развитие метастазов РПЖ.**

С целью определения факторов, достоверно влияющих на развитие метастазов в группе пациентов высокого и крайне высокого риска прогрессирования, нами проведен ранговый анализ корреляций, в который были включены следующие переменные: клиническая стадия Т и N, индекс Глисона (G), инфильтративный рост и периневральная инвазия, инициальный уровень ПСА, группа риска, количество неблагоприятных факторов, ПСА непосредственно перед брахитерапией, вид андроген-депривационной терапии, изменение времени интервала между БТ и ДРТ, технология ДРТ. Уровни значимости факторов, влияющих на развитие метастазов РПЖ в группах представлены в таблице 49.

Таблица 49.

Уровни значимости факторов, влияющих на развитие метастазов РПЖ в группах.

Параметр	р
Клиническая стадия «Т»	0,003
Клиническая стадия «N»	0,0001
Индекс Глисона (G)	0,484
Инфильтративный рост/периневральная инвазия	0,282
Инициальный уровень ПСА	0,247
Группа риска	0,047
Количество неблагоприятных факторов	0,001
ПСА перед БТ	0,008
Вид гормональной терапии	0,064
Интервал между БТ и ДРТ	0,78
Технология ДРТ	0,585

ПСА – простатспецифический антиген. БТ – брахитерапия. ДРТ – дистанционная радиотерапия.

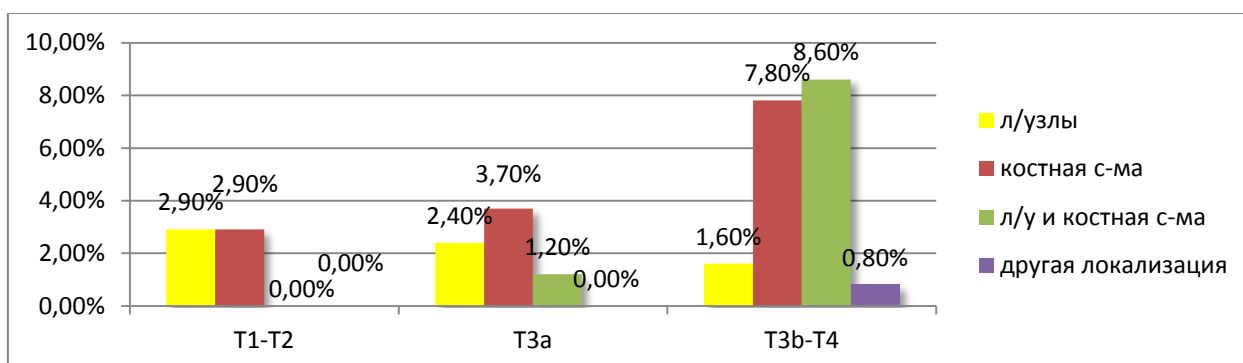
Из таблицы 49 видно, что большинство показателей имеют слабую корреляционную связь с развитием метастазов. Значимыми факторами

развития метастазов явились клинические стадии T и N, группа риска, количество неблагоприятных факторов и уровень ПСА крови непосредственно перед БТ. Как ни странно, но инициальный уровень ПСА и индекс Глисона не коррелировали с развитием метастазов в общей когорте больных.

Клиническая стадия «T» имела высокую степень корреляции с развитием метастазов в послеоперационном наблюдении. На диаграмме 14 представлена частота развития метастазов в различные системы организма в зависимости от клинической стадии «T» у больных РПЖ групп высокого риска прогрессирования.

Диаграмма 68.

Частота развития метастазов в зависимости от клинической стадии «T».



Как видно из диаграммы 68, при клинической стадии T3b-T4 происходит значимое увеличение случаев развития метастазов как в лимфатические узлы, так и в кости скелета ( $p < 0,003$ ).

Такая же последовательность наблюдалась и у пациентов с наличием клинических данных о метастазировании РПЖ в регионарные лимфатические узлы. У пациентов, у которых категория N была отрицательной, ПСА-специфическая 3-х летняя выживаемость составила 90,3%, в то время как у пациентов со стадией «N1» ПСА специфическая выживаемость составила 64,7% ( $p < 0,0001$ ). При этом значимая разница в

прогрессировании получена в категории метастазирования «лимфоузлы и кости скелета), так при «N-» данный вид прогрессирования составлял 2,7%, а при «N+» 17,6% ( $p < 0,0001$ ).

При анализе развития метастазов в зависимости от индекса Глисона, нами не выявлены достоверные различия, однако отмечалась слабая линейная зависимость развития метастазов по всем исследуемым параметрам (лимфоузлы, кости скелета) с увеличением индекса Глисона.

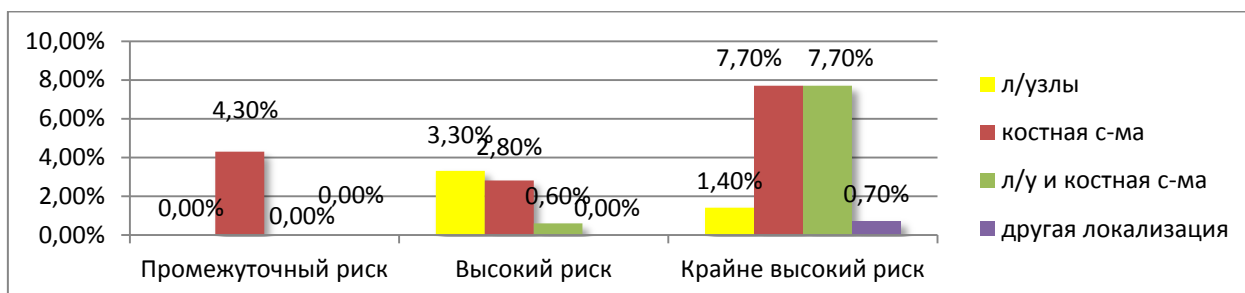
Интересная корреляция выявлена у пациентов с периневральной инвазией опухоли. Так у этой категории пациентов в 16,1% случаев отмечены метастазы в кости скелета, что достоверно больше, чем у пациентов с отсутствием периневральной инвазии или с наличием инфильтративного роста опухоли, где метастазы в кости скелета отмечены в 3,5% и 8,3% соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом мы не получили значимой разницы в общей ПСА-специфической выживаемости в зависимости от наличия периневральной инвазии при первичной биопсии.

Относительно инициального уровня ПСА и развития метастазов нами получена достоверная разница в развитие метастазов в общей когорте пациентов между группами с инициальным ПСА менее 10 нг/мл и более 50 нг/мл. В группах с инициальным ПСА менее 10 нг/мл и более 50 нг/мл отсутствие метастазов через 3 года наблюдения отмечено в 95,1% и 78% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Принадлежность пациентов к группе риска показало достоверную корреляцию с развитием метастазов. Данные по развитию метастазов в зависимости от группы риска представлены на диаграмме 69.



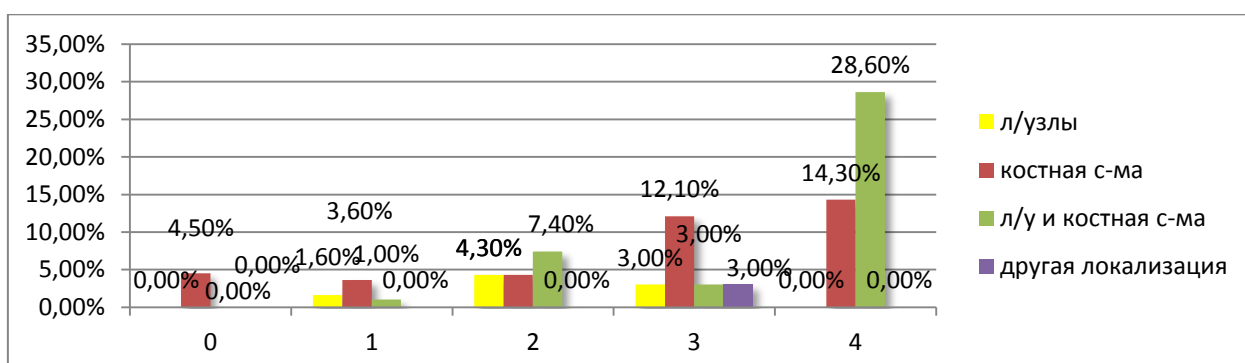
Частота развития метастазов в зависимости от группы риска РПЖ.



Из диаграммы видно, что наихудшие показатели в развитие метастазов отмечены в группе крайне высокого риска. При этом, достоверная разница получена при развитии метастазов в лимфоузлы и кости скелета в группе высокого риска и в группе крайне высокого риска (0,6% и 7,7% соответственно). Отсутствие метастазов в группах промежуточного, высокого и крайне высокого риска отмечено у 95,7%, 93,4% и 82,5% соответственно. Достоверная разница выявлена только между группами высокого и крайне высокого риска ( $p < 0,05$ ).

Более значимую корреляцию данных мы получили при сравнении групп по количеству неблагоприятных факторов риска и развитием метастазов. Данные представлены на диаграмме 70.

Частота развития метастазов в зависимости от количества неблагоприятных факторов риска.



На диаграмме 70 показана зависимость между количеством неблагоприятных факторов и развитием метастазов. Отмечена значимая корреляция между пациентами с развитием костных метастазов либо костных метастазов и метастазов в лимфатические узлы у пациентов с количеством 3-4 неблагоприятных факторов и от 0 до 2 неблагоприятных фактора. Так, наличие 3-х и более неблагоприятных факторов значимо увеличивает вероятность развития метастазирования в кости скелета. Наличие 4-х неблагоприятных факторов достоверно увеличивает развитие метастазирования как в лимфатические узлы, так и в костную систему ( $p < 0,05$ ).

Значение уровня ПСА более 4 нг/мл перед проведением брахитерапии оказалось так же значимым предиктором развития метастазирования у пациентов с РПЖ. Так, наличие метастазов у пациентов в разные сроки наблюдения при уровне ПСА перед проведением брахитерапии, равным менее 1 нг/мл, и от 1 до 4 нг/мл были сопоставимы и составляли 9,4% и 11% соответственно. В случае, если уровень ПСА составлял более 4 нг/мл непосредственно перед проведением брахитерапии, риск развития метастазов возрастал до 28,6%, что достоверно больше, чем при более низких значениях ПСА ( $p = 0,008$ ).

Таким образом, значимыми предикторами развития метастазов в л/у и в кости скелета явились следующие показатели: клинические стадии Т3b-Т4 и N+ ( $p = 0,003$  и  $0,0001$ ), принадлежность к группе крайне высокого риска прогрессирования ( $p = 0,047$ ), количество 3-х и более неблагоприятных факторов ( $p = 0,001$ ) и значение уровня ПСА более 4 нг/мл непосредственно перед проведением брахитерапии ( $p = 0,008$ ). Менее выраженную корреляцию показали такие переменные как периневральная инвазия (выявленная при биопсии) и инициальный уровень ПСА более 50 нг/мл. Наличие этих показателей достоверно увеличивало риск развития метастазов в кости скелета (при периневральной инвазии опухоли ( $p < 0,05$ )) и риск

метастазирования в целом (при ПСА более 50 нг/мл) в отдельных группах. Индекс Глисона 8 и 9 имел слабую линейную связь с развитием метастазов ( $p=0,084$ ). Вид гормональной терапии, интервал времени и его изменения между БТ и ДРТ, а так же технологии проведения ДРТ значимо не коррелировали с развитием метастазов.

#### 4.3. Токсичность брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией.

Ранняя лучевая токсичность после проведения СРТ оценивалась в течение первых 3-х месяцев после окончания ДРТ. При этом, по истечению 3-х месяцев собирались данные о характере и выраженности симптомов нарушения мочеиспускания и дефекации. Заполнялись опросники IPSS и МИЭФ-5. Частота ранних ГУ токсических реакций (ТР), основанных на градации RTOG/EORTC (1995/2009) в группах исследования представлено в таблице 50.

Таблица 50.

Ранние ГУ токсические реакции после СРТ в группах исследования.

Степень токсичности	I группа		II группа		III группа		IV группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	-	-	-	-	2	1,4	-	-	2	0,6
1 степень	68	81,9	37	80,4	115	78,2	46	62,2	266	76
2 степень	14	16,9	8	17,4	27	18,4	24	32,4	73	20,9
3 степень	1	1,2	1	2,2	3	2,0	4	5,4	9	2,6
4 степень	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Из таблицы видно, что частота развития и степень выраженности ранних ГУ ТР в группах в основном не различалась. Единственные достоверные различия выявлены в I и IV группах в частоте развития ГУ ТР I степени (81,9% и 62,2% соответственно) ( $p=0,012$ ). Так же в IV группе

отмечено увеличение ранних ГУ ТР II степени по сравнению с другими группами в виде увеличения частоты мочеиспускания и ночной поллакиурии (более 8-10 раз за ночь), стойкой дизурии, требующей назначения анальгетиков, но эти данные оказались не достоверными ( $p > 0,05$ ). Данные, представленные в таблице 49, подтверждают тот факт, что увеличение разовой дозы при HDR-БТ не ведет к значимому увеличению ранней ГУ токсичности. При этом, применение LDR-БТ в качестве «boost» в комбинации с ДРТ ведет к достоверному увеличению ранней ГУ токсичности. По нашему мнению, увеличение ранних ГУ ТР в IV группе обусловлено в том числе и тем, что при дозиметрическом планировании медиана D90 при LDR-БТ и HDR-БТ составляла в среднем 63% и 18% соответственно, что обеспечивало более гомогенное распределение дозы внутри предстательной железы при применении HDR-БТ. Именно снижение D90 и более равномерное распределение дозы внутри ПЖ, по нашему мнению, привело к снижению ранних ГУ ТР.

Ранние гастро-интерстициальные токсические реакции (ГИ ТР) в группах исследования были не выраженными. Данные по ранним ГИ ТР в группах представлены в таблице 51.

Таблица 51.

Ранние ГИ токсические реакции после СРТ в группах исследования.

Степень токсичности	I группа		II группа		III группа		IV группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	20	24,1	15	32,6	45	30,6	14	18,9	94	26,9
1 степень	55	66,3	25	54,3	85	57,8	45	60,8	210	60
2 степень	7	8,4	5	10,9	16	10,9	15	20,3	43	12,3
3 степень	1	1,2	1	2,2	1	0,7	-	-	3	0,9
4 степень	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

По данным, представленным в таблице 51, видно, что значимых ранних осложнений в виде тяжелых форм ранней ГИ токсичности в группах не отмечено. Только у 3 пациентов (0,9% от общего числа больных) отмечена ранняя ГИ токсичность 3 степени в виде кровянистых выделений из прямой кишки и стойкой диареей. Надо отметить, что в IV группе развитие ранних ГИ ТР 2 степени было больше, чем в остальных группах, но значимых отличий мы не получили ( $p=0,312$ ).

Поздние токсические реакции у пациентов в исследуемых группах оценивались через 3 месяца после окончания радиотерапии и в течение всего дальнейшего срока наблюдения: в 1-й год 1 раз в 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев в течение последующих 2 лет и далее 1 раз в год.

Частота развития поздних ГУ токсических реакций в группах исследования представлено в таблице 52.

Таблица 52.

Поздние ГУ токсические реакции после СРТ в группах исследования.

Степень токсичности	I группа		II группа		III группа		IV группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	60	72,3	31	67,4	95	64,6	28	37,8	214	61,1
1 степень	16	19,3	10	21,7	31	21,1	25	33,8	82	23,4
2 степень	7	8,4	5	10,9	18	12,2	12	16,2	42	12
3 степень	-	-	-	-	3	2	5	6,8	8	2,3
4 степень	-	-	-	-	-	-	4	5,4	4	1,1

Из таблицы 52 видно, что более половины пациентов (61,1%), прошедших лечение в объеме СРТ не отмечали отдаленных ГУ ТР. 1 и 2 степени ГУ ТР отмечали 23,4 и 12% соответственно. Тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 3 и 4 степени по градации RTOG/EORTC

отмечено у 2,3 и 1,1% соответственно. При этом надо отметить, что наибольшее количество тяжелых ТР (3-4 степени) отмечалось у пациентов в IV группе (9 больных).

Получена достоверная разница между пациентами с отсутствием ГУ ТР. Так в IV группе отмечено наименьшее количество пациентов, которые не отмечали каких-либо отсроченных ТР в различные сроки наблюдения (37,8% больных), что достоверно меньше, чем в I, II и III группах наблюдения (72,3, 67,4 и 64,6% соответственно) ( $p < 0,0001$ ). Наименьшую токсичность показала группа пациентов, в которой в качестве «boost» применялась HDR-БТ с РОД 10 Гр в комбинации с ДРТ (I группа). Но надо отметить, что увеличение дозы при HDR-БТ до 12 и 15 Гр (II и III группы) не привело к значимому увеличению отсроченных ГУ ТР. Всего у 3-х пациентов из III группы (2%) отмечены ГУ ТР 3 степени, проявляющиеся развитием макрогематурии с снижением ёмкости мочевого пузыря.

Поздние ГИ ТР в группах отмечались реже, чем ГУ ТР, однако нами были получены достоверные различия в исследуемых группах (таблица 53).

Таблица 53.

Поздние ГИ токсические реакции после СРТ в группах исследования.

Степень токсичности	I группа		II группа		III группа		IV группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	71	85,5	38	82,6	120	81,6	50	67,6	279	79,7
1 степень	10	12	5	10,9	21	14,3	16	21,6	52	14,9
2 степень	1	1,2	3	6,5	6	4,1	5	6,8	15	4,3
3 степень	-	-	-	-	-	-	2	2,7	2	0,6
4 степень	1	1,2	-	-	-	-	1	1,4	2	0,6

Из таблицы 53 видно, что в целом СРТ в виде комбинации брахитерапии и ДРТ имеет низкую ГИ токсичность. Тяжелая отсроченная ГИ

токсичность в общей когорте пациентов (3 и 4 степень) наблюдалась в менее чем 1% случаев. А почти 80% больных не отмечали ГИ токсичность. Тем не менее, исходя из таблицы 51, в IV группе отмечалось наибольшее количество отсроченных ГИ ТР. 3 из 4-х случаев тяжелой токсичности со стороны прямой кишки, повлекшее необходимость хирургических вмешательств в виде выведения кишечной стомы, отмечались именно в IV группе. Достоверные различия в группах мы получили только между I и IV группами по категории отсутствия ГИ токсичности (85,5% и 67,6% соответственно) ( $p < 0,05$ ). Так же необходимо отметить тот факт, что увеличение разовой очаговой дозы за фракцию при HDR-БТ с 10 до 12 и до 15 Гр не привело к увеличению поздней ГИ токсичности.

#### **4.3.1 Технология применения объемобразующего геля для обеспечения протекции прямой кишки.**

Несмотря на то, что пациенты, получившие лечение в объеме СРТ имели низкую ГИ токсичность, части пациентов в процессе брахитерапии проводилась имплантация объемобразующего биорастворимого геля «Коллаген» с целью протекции передней стенки прямой кишки и снижения критических доз при внутритканевой радиотерапии. Биорастворимый гель «Коллаген» представляет из себя бычий коллаген с глутаральдегидом, который в свою очередь представлен на 95% коллагеном I типа и на 5% коллагеном III типа и является биологически совместимым объемобразующим веществом (рисунок 37).



*Рисунок 37. Комплект системы доставки геля (Шприц с объемобразующим гелем «Коллаген» с иглой для введения).*

Всего в исследование вошло 18 пациентов из III группы. У всех пациентов при обследовании выявлено отсутствие жировой прослойки между фасцией Денонвиллье и передней стенкой прямой кишки. Такая анатомическая особенность приводила к увеличению критических доз на переднюю стенку прямой кишки при дозиметрическом планировании в среднем на  $43,5 \pm 7,2\%$ . Так, у пациентов без прилегания ПЖ к передней стенке прямой кишки, критическая доза облучения, приходящаяся на последнюю при HDR-БТ, составляла в среднем  $8,5 \pm 3,5\%$  (0-16%) от её объема. У пациентов, у которых отмечалось прилегание ПЖ к передней стенке прямой кишки, критическая доза составляла  $11,48 \pm 6,1\%$  (8–26,3%). При этом, при попытках оптимизации дозового распределения внутритканевой радиотерапии, снижение критических доз на переднюю стенку прямой кишки зачастую приводило к снижению V100 на предстательную железу. На рисунках 38 и 39 представлен дозиметрический план HDR-БТ при отсутствии жировой прослойки между ПЖ и передней стенкой прямой кишки и при ее наличии.

Из представленных рисунков видно, что на рисунке 38 предстательная железа располагается близко к передней стенке прямой кишки. При дозиметрическом планировании доза, приходящаяся на 10% объема обведенной кишки (D10), составляет более 12 Гр ( $\text{EQD}_{2\alpha/\beta=3} = 36$  Гр), а критическая доза на кишку (70% от заданной дозы в 15 Гр) составляет 22,8%. Напротив, на 3 рисунке, где достаточное расстояние между передней стенкой прямой кишки и предстательной железой, критическая доза на кишку составляет всего 0,5%, а D10 кишки = 8,5 Гр. ( $\text{EQD}_{2\alpha/\beta=3} = 19,5$  Гр).

При введении геля в область фасции Денонвиллье основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку (V crit. rect.) менее 10%.



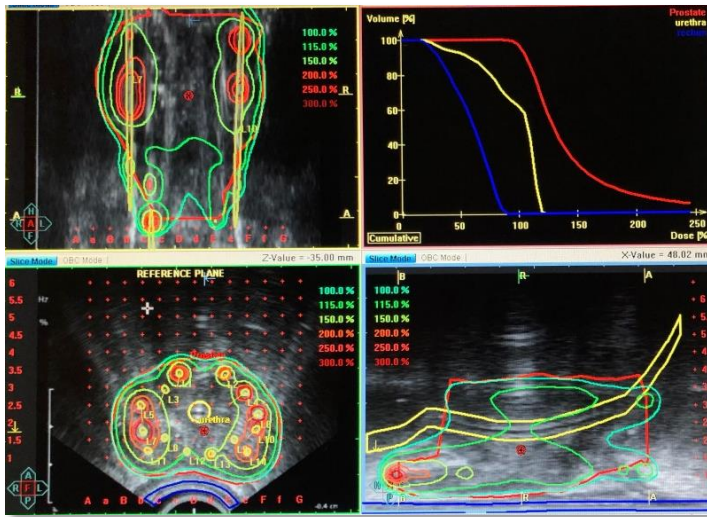


Рисунок 38. Прилежание предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Схематическое расположение предстательной железы, простатического отдела уретры и передней стенки прямой кишки при проведении дозиметрического планирования HDR-БТ. Гистограмма. Параметры распределения дозы:  $V_{100} = 97,5 \%$ ;  $V_{150} = 28,5 \%$ ;  $D_{90}$  п.ж. = 16 Гр;  $V$  крит. уретра = 14,1 %;  $D_{10}$  уретра = 17,5 Гр;  $V$  крит. пр. кишка = 22,8 %;  $D_{10}$  рект. = 12,1 Гр.

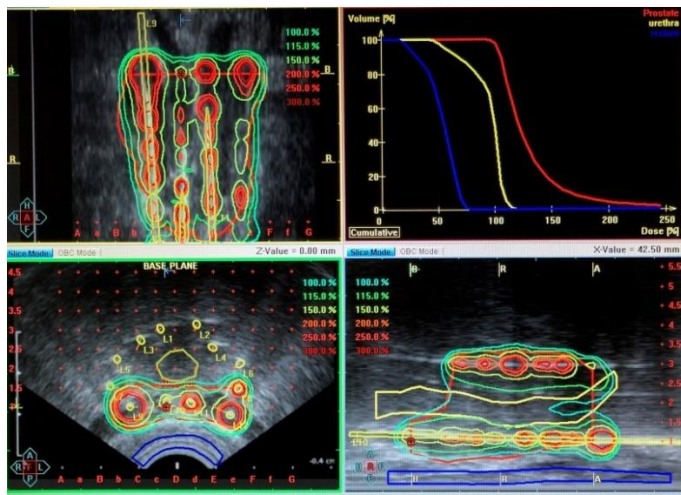
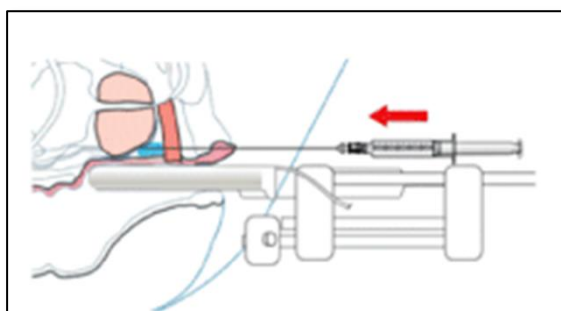


Рисунок 39. Отсутствие прилежания предстательной железы к передней стенке прямой кишки. Гистограмма. Параметры распределения дозы:  $V_{100} = 97,9 \%$ ;  $V_{150} = 16,3 \%$ ;  $D_{90}$  п.ж. = 14,1 Гр;  $V$  крит. уретра = 0,85 %;  $D_{10}$  уретра = 13,4 Гр;  $V$  крит. пр. кишка = 0,5 %;  $D_{10}$  рект. = 8,5 Гр.

### *Технология введения объемобразующего геля «Коллаген».*

Гель «Коллаген» вводится трансперинеально, иногда с использованием гидродиссекции для более удобного его размещения. Потенциальное пространство для имплантации геля располагается между фасцией Денонвилье и передней стенкой прямой кишки. Фасция Денонвилье состоит из единственной фибромышечной структуры, покрывающей заднюю часть предстательной железы. Эта важная анатомическая граница отделяет простату от передней стенки прямой кишки. Важно, чтобы гидрогель вводился между фасцией Денонвилье и передней стенки прямой кишки, чтобы минимизировать риск отслаивания раковых клеток от поля высокой дозы облучения (рис. 40).



а.



б.

*Рисунок 40. а. Схема введения объемобразующего геля. Игла подведена в область апекса предстательной железы. б. УЗ-картина сагиттального среза предстательной железы. Игла подведена в зону между фасцией Денонвилье и передней стенкой прямой кишки.*

Гидродиссекция используется для более четкого отслаивания фасции Денонвиллье и передней стенки прямой кишки. При этом используется стерильный физиологический раствор в объеме 3-5 мл. В образующееся пространство игла продвигается до области основания семенных пузырьков. Далее к введенной игле подсоединяется шприц с объёмобразующим гелем (5-10 мл), который постепенно, непрерывно вводится в области, начиная с основания семенных пузырьков и до середины или задних отделов ПЖ. Расстояние от стенки прямой кишки до задней части предстательной железы измеряли до и после процедуры инъекции (рисунок 41, 42).



*Рисунок 41. УЗ-картина фронтального и сагиттального срезов предстательной железы. В центре предстательной железы имеется ТУР-дефект. ПЖ прилежит к передней стенке прямой кишки. Расстояние между ПЖ и передней стенкой прямой кишки 1 мм.*



*Рисунок 42. УЗ-картина фронтального и сагиттального срезов предстательной железы. Между ПЖ и передней стенкой прямой кишки введен объёмобразующий гель Коллаген. Расстояние между ПЖ и передней стенкой прямой кишки 10 мм.*

Планирование внутритканевой радиотерапии выполнялось до и после инъекции геля, и рассчитывались объем кишки, на который приходилась критическая доза ( $V_{crit. rectum}$ ) и доза, приходящаяся на 10% объема обведенной кишки ( $D_{10}$ ).

Клинически значимый результат был достигнут у 94,5% (17 из 18) больных.  $V_{crit. rectum}$  после введения геля было существенно ниже, чем до введения и составило  $5,6 \pm 4,1\%$  (0,1-14,5%). Так же был отмечен положительный результат по  $D_{10}$  прямой кишки. До и после введения геля средняя  $D_{10}$  составляла 10,9 и 8,8 Гр соответственно. У 1 пациента отсутствие клинического результата было обусловлено большим объемом ПЖ ( $48 \text{ см}^3$ ). При введении геля отмечена миграция последнего в области латеральных боковых отделов ПЖ. Подобная миграция геля может возникать за счет создания повышенного давления датчиком ТРУЗИ, образующегося между ПЖ и передней стенкой прямой кишки в процессе позиционирования ПЖ больших объемов относительно брахитерапевтической решетки.

У группы пациентов, которым была проведена имплантация геля в зону между ПЖ и передней стенкой прямой кишки, ранние и поздние ГИ ТР отсутствовали, либо были 1 степени, и статистически значимой разницы с основной когортой пациентов III группы мы не получили.

**Факторы, влияющие на развитие токсических реакций у пациентов РПЖ высокого и крайне высокого риска прогрессирования после СРТ.**

Для определения предикторов, влияющих на развитие токсических реакций в общей когорте пациентов после проведения СРТ, нами проведен анализ корреляций, в который были включены следующие переменные: вид лечения, группа риска, количество неблагоприятных факторов риска прогрессирования, ПСА перед БТ, вид гормональной терапии, изменение интервала между БТ и ДРТ, наличие ТУР или аденомэктомии в анамнезе,

объем ПЖ, максимальная скорость потока мочи, наличие жалоб на учащенное мочеиспускание до БТ, РОД при ДРТ. Результаты анализа и уровни значимости представлены в таблице 54.

Таблица 54.

Уровни значимости (р) факторов, влияющих на развитие ранних и поздних ГУ и ГИ ТР в общей когорте пациентов.

Параметр	р			
	Ранние ТР		Поздние ТР	
	ГУ	ГИ	ГУ	ГИ
Вид лечения	0,108	0,268	0,0001	0,102
Группа риска	0,355	0,306	0,652	0,761
Количество неблагоприятных факторов риска прогрессирования	0,698	0,444	0,438	0,920
ПСА перед БТ	0,093	0,044	0,667	0,152
Вид гормональной терапии	0,13	0,17	0,251	0,2
Интервал между БТ и ДРТ	0,928	0,695	0,078	0,256
ТУР или аденомэктомия в анамнезе	0,325	0,048	0,018	0,092
Объем ПЖ	0,0001	0,657	0,034	0,083
Макс скорость потока мочи	0,188	0,747	0,575	0,26
Жалобы на учащенное мочеиспускание в анамнезе	0,005	0,035	0,144	0,094
Технология ДРТ	0,944	0,073	0,152	0,978
РОД при ДРТ	0,977	0,114	0,977	0,8

ТР – токсические реакции. ГУ – генито-уринарные. ГИ – гастро-интерстициальные. ПСА – простатспецифический антиген. БТ – брахитерапия. ДРТ – дистанционная радиотерапия. ТУР – трансуретральная резекция. ПЖ – предстательная железа. РОД – разовая очаговая доза.

Из таблицы 54 видно, самыми значимыми предикторами, влияющими на развитие как ранних, так и поздних ТР явились объем предстательной железы и наличие жалоб на учащенное мочеиспускание до проведения БТ. ТУР предстательной железы или аденомэктомия в анамнезе имели значимую корреляцию только с развитием поздних ГУ ТР и, как ни странно, с развитием ранних ГИ ТР. Вид брахитерапии имел значимую корреляцию с развитием поздних ГУ ТР и в меньшей степени ранних ГУ ТР и поздних ГИ

ТР. Более наглядно частота ранних и поздних ГУ ТР показана на диаграмме 71 и 72.

Диаграмма 71.

Частота развития ранних ГУ ТР в группах (n=350).

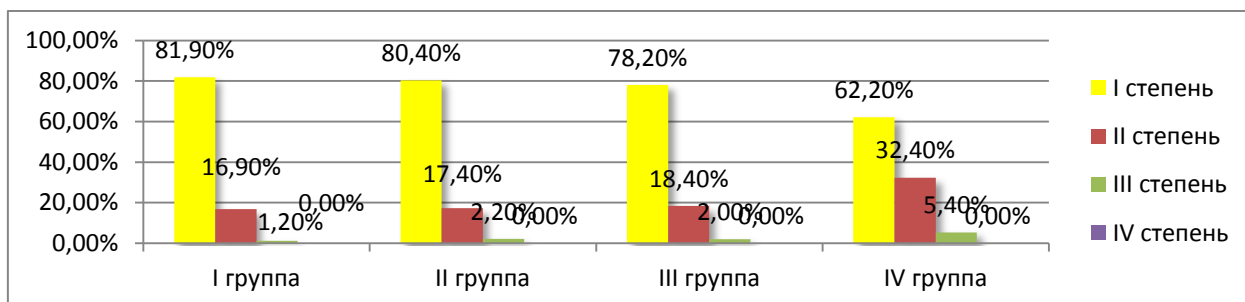
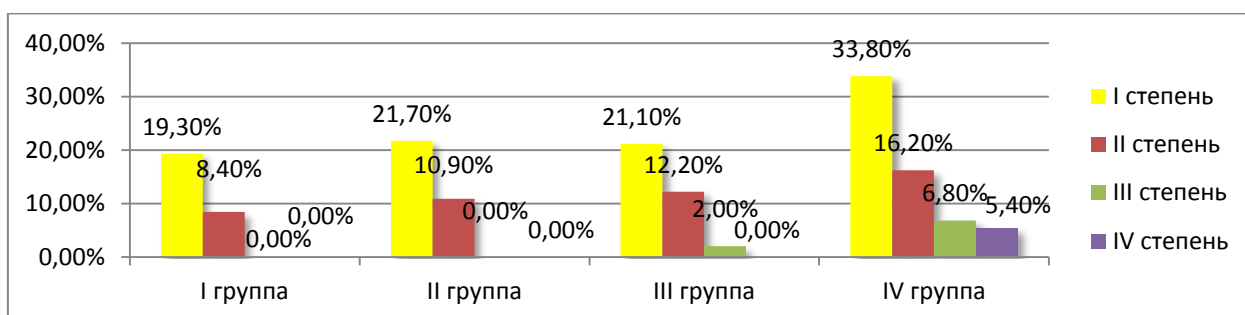


Диаграмма 71.

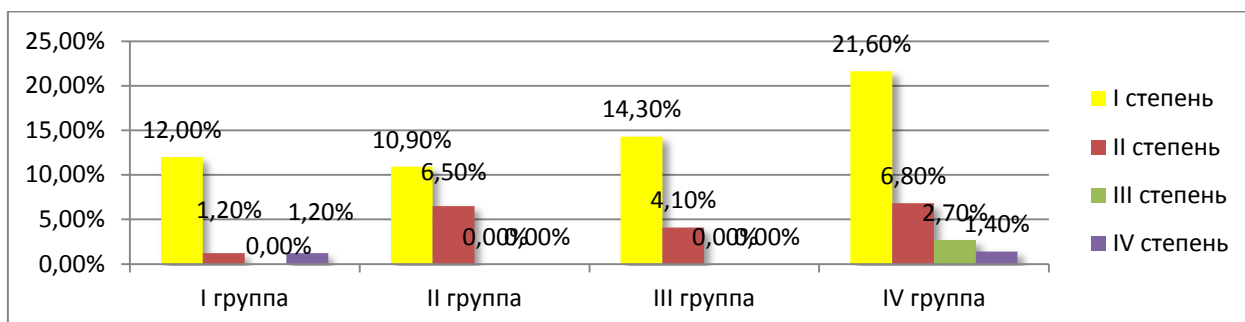
Частота развития поздних ГУ ТР в группах (n=350).



На диаграммах 71 и 72 более наглядно продублированы данные таблиц 8 и 10, показывающие преимущество HDR-БТ перед LDR-БТ в качестве «boost» в комбинации с ДРТ относительно как ранних, так и поздних ГУ ТР. На диаграммах так же более наглядно видно, что увеличение РОД при HDR-БТ не привело к значимому увеличению ранних и поздних ГУ ТР. Такая же корреляция отмечена и при поздних ГИ ТР в группах (диаграмма 73).

На диаграмме 73 видно, что в IV группе отмечаются более выраженные отсроченные ГИ ТР, но при анализе данных значимой разницы в развитие ГИ ТР в группах не выявлено.

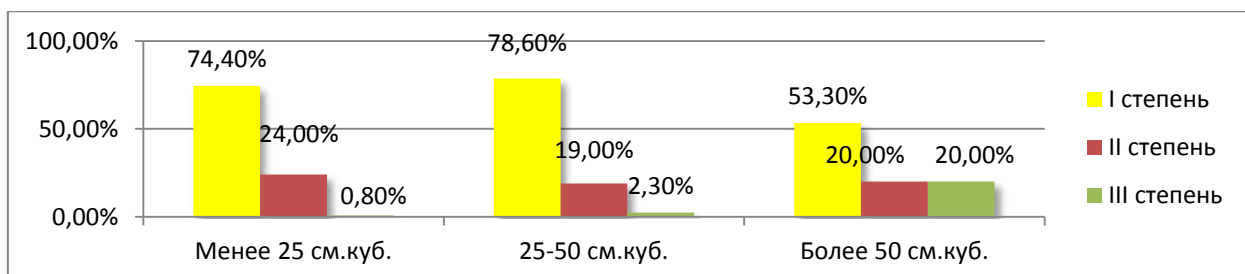
Частота развития поздних ГИ ТР в группах (n=350).



Наиболее значимым предиктором развития ранних ГУ ТР явился объем ПЖ. Из 9-ти пациентов, у которых отмечались ранние ГУ ТР 3 степени, у 3-х объем ПЖ превышал 50 см.куб. Данные представлены на диаграмме 74.

Диаграмма 74.

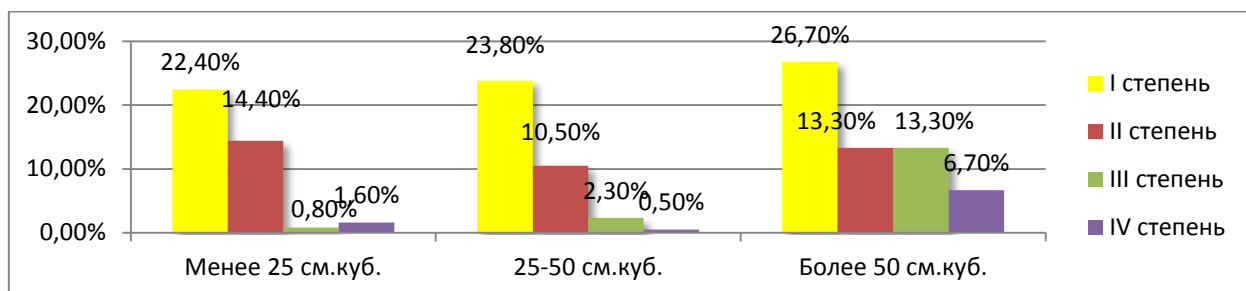
Частота ранних ГУ ТР в зависимости от объема ПЖ (n=350).



Из диаграммы видно, что наиболее существенным является различие между ГУ ТР 3 степени у пациентов с объемом ПЖ менее 25 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup> (p<0,0001). Частота поздних ГУ ТР в зависимости от объема ПЖ представлена на диаграмме 75.

На диаграмме 75 представлена зависимость более высокой отсроченной ГУ токсичности у пациентов с объемом ПЖ более 50 см.куб.

Частота поздних ГУ ТР в зависимости от объема ПЖ.



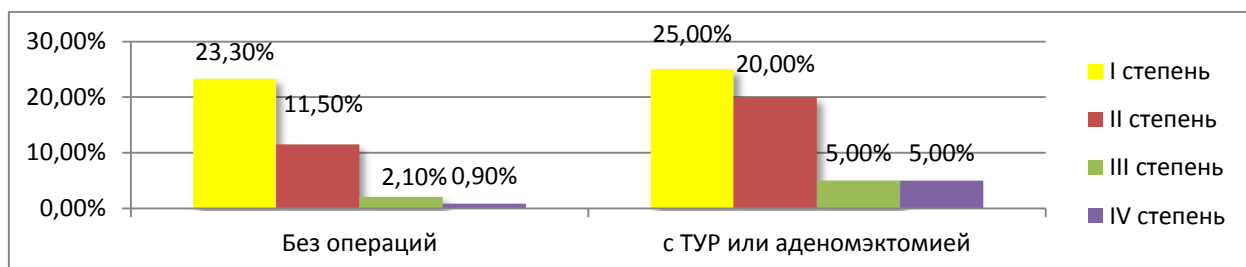
Жалобы на учащенное мочеиспускание до проведения брахитерапии так же коррелировали с развитием ранней и поздней ГУ токсичностью ( $p < 0,05$ ) и в меньшей степени с ГИ токсичностью. Так, у пациентов с жалобами на учащенное мочеиспускание до лечения, ранние ГУ ТР 1,2 и 3 степени отмечались в 69,7%, 24,6% и 5,6% соответственно. При этом 3-я степень токсичности выявлена у 8-ми пациентов в этой категории больных (5,6%) и всего у 1-го пациента (0,5%) из числа больных, у которых жалоб на учащенное мочеиспускание до лечения не отмечалось ( $p < 0,05$ ). Менее значимая зависимость наблюдалась относительно поздних ГУ ТР. Значимая разница получена только у пациентов с отсутствием симптомов ГУ токсичности (65,7% и 54,2% у пациентов с отсутствием и наличием жалоб на учащенное мочеиспускание соответственно) ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ранее перенесенной ТУР или аденомэктомией, ГУ ТР в ранние сроки после лечения достоверно не отличались от пациентов, которым хирургические вмешательства на предстательной железе ранее не проводились. Однако, поздние ГУ ТР имели значимые различия и были больше у пациентов в группе с ранее проведенными хирургическими вмешательствами (диаграмма 76).

Разница между пациентами с ранее проведенными хирургическими вмешательствами и без операций по частоте развития поздней ГУ токсичности была не значимой.



Частота поздних ГУ ТР в зависимости от ранее проведенных хирургических вмешательств на предстательной железе (ТУР или аденомэктомия).



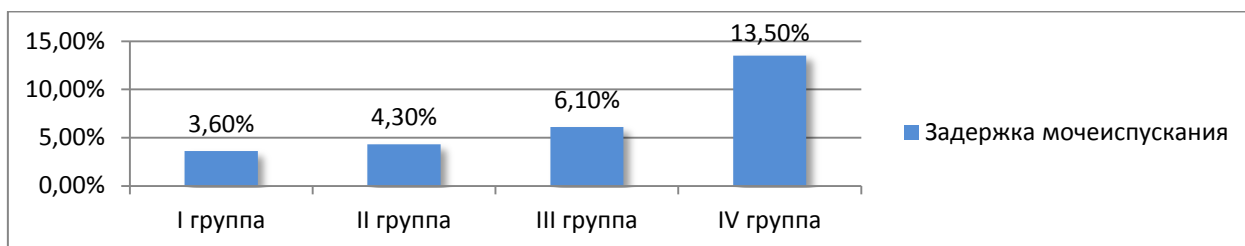
При анализе зависимостей развития ГУ и ГИ ТР относительно изменения интервала между брахитерапией и ДРТ, а также РОД при ДРТ, значимых корреляций не выявлено.

#### 4.4. Осложнения у пациентов, перенесших сочетанную радиотерапию по поводу рака предстательной железы.

Наиболее значимыми осложнениями со стороны нижних мочевых путей после проведения СРТ являются: задержка мочеиспускания, недержание мочи, развитие склероза шейки мочевого пузыря (ШМП) и/или стриктуры уретры. Задержка мочеиспускания как острая, так и хроническая, может развиваться в разные сроки после окончания радиотерапии и в свою очередь могут носить различную этиологию развития. В общей когорте пациентов, вошедших в исследование, задержка мочеиспускания в разные сроки наблюдения отмечена у 25 больных, что составило 7,1% (Диаграмма 77).

Как видно из диаграммы 77, отмечается четкая линейная зависимость увеличения симптомов задержки мочеиспускания у пациентов в IV группе ( $p=0,035$ ). При этом у пациентов I, II и III групп частота развития задержки мочеиспускания достоверно не отличалась.

Частота развития задержки мочеиспускания в группах (n=350).



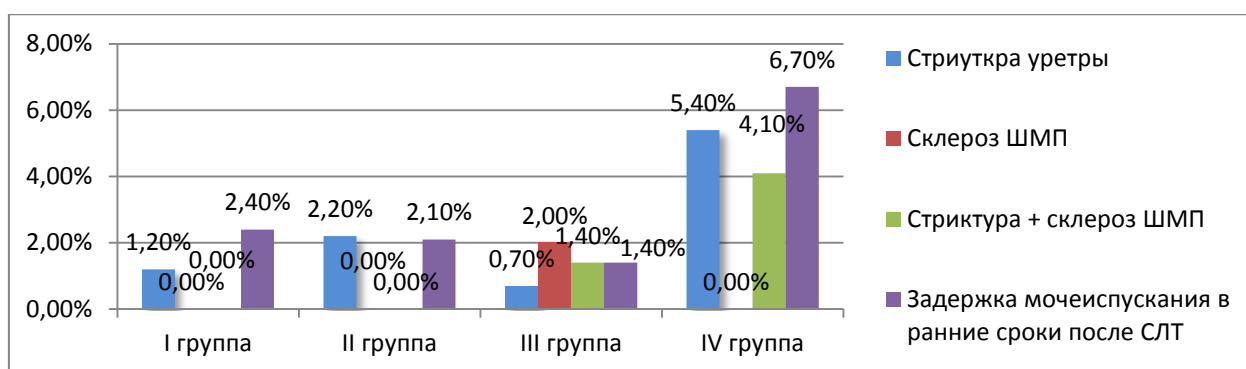
В ранние сроки после БТ острая задержка мочи (ОЗМ) может развиваться за счет отека предстательной железы, как реакция на внедрение интрастатов или имплантацию микроисточников <sup>125</sup>I. Всего после СРТ ОЗМ в ранние сроки отмечена у 11-ти больных, что составило 3,1% от общего числа больных, вошедших в исследование. При этом 2 пациента относились к I группе (2,4% от числа пациентов I группы), 1 во II группе (2,1%) 3 из III группы (2,0%) и 5 пациентов из IV группы (6,7% от числа больных IV группы). Более выраженные изменения со стороны нижних мочевых путей в раннем послеоперационном периоде в IV группе обусловлено постимплантационным отёком ПЖ за счет имплантации радиоактивных микроисточников. Кроме того, за счёт тенденции к миграции микроисточников в раннем послеоперационном периоде, могут возникать более высокие критические дозы на простатический отдел уретры, переднюю стенку прямой кишки и шейку мочевого пузыря, что в свою очередь отражается в увеличении развития стриктур уретры и склероза ШМП в IV группе по сравнению с группами, где применялась технология HDR-БТ (диаграмма 78).

Диаграмма 78 наглядно показывает частоту развития тяжелых осложнений со стороны нижних мочевых путей у пациентов, которым применялась HDR-БТ в качестве «boost» в комбинации с ДРТ. Различия по частоте развития осложнений между I, II и III группами носят не достоверный характер. Напротив, в IV группе частота развития стриктур

уретры, а так же стриктур в сочетании со склерозом ШМП достоверно выше, чем в других группах исследования. При межгрупповом сравнении развития осложнений со стороны нижних мочевых путей мы получили достоверную разницу между IV группой и I,II,III группами ( $p=0,017$ ).

Диаграмма 78.

Частота развития осложнений со стороны нижних мочевых путей в группах ( $n=350$ ).



В связи с незначительной частотой развития осложнений, как в раннем, так и в отдаленном периодах после СРТ, корреляционный анализ по выявлению прогностических факторов развития осложнений не проводился.

Необходимость установки цистостомы, как следствие неэффективной медикаментозной терапии по поводу задержки мочеиспускания как в раннем, так и в отдаленном периодах после СРТ в группах достоверно не отличалось, но имело слабую линейную зависимость с увеличением дозы при HDR-БТ. Так в I, II, III и IV группах частота установки цистостомы составила 1,2%, 2,2%, 3,4% и 6,9% соответственно ( $p=0,252$ ).

Недержание мочи в общей когорте пациентов отмечалось у 2,6% пациентов (9 больных) и между группами не различалась. Недержание мочи носило в основном характер императивных позывов к мочеиспусканию, что требовало ношения постоянных урологических прокладок. Тотального недержания мочи в исследуемой группе пациентов не зафиксировано.

#### 4.5. Качество жизни пациентов после проведения сочетанной радиотерапии.

Качество мочеиспускания и качество жизни пациентов после проведения СРТ оценивалось с помощью заполнения пациентами опросников IPSS до БТ, через 3 месяца после окончания курса ДРТ и далее 2 раза в год в течение всего периода наблюдения. Динамика средних значений и стандартных отклонений баллов IPSS и QoL в группах представлено в таблице 55.

Таблица 55.

Средние значения суммы баллов IPSS и QoL до лечения и в период 5 лет наблюдения в группах.

Вид лечения		I группа	II группа	III группа	IV группа	Всего
До лечения	IPSS	7,13±4,96	8,00±4,81	6,71±5,10	7,69±5,04	7,19±5,02
	QoL	2,12±0,86	2,24±0,82	2,11±0,79	2,15±0,87	2,14±0,83
3 мес	IPSS	10,86±5,0	10,37±4,44	10,90±5,59	19,23±5,10	12,58±6,23
	QoL	2,49±0,87	2,72±0,66	2,57±0,7	3,59±1,01	2,79±0,91
1 год	IPSS	9,20±4,07	9,07±4,19	9,02±4,66	13,96±4,83	10,11±4,91
	QoL	2,08±0,78	2,59±0,54	2,14±0,74	2,76±0,82	2,31±0,79
2 года	IPSS	7,45±4,59	8,17±4,72	7,05±4,91	10,92±5,70	8,11±5,19
	QoL	2,11±0,86	2,17±0,82	2,12±0,78	2,22±0,8	2,15±0,8
3 года	IPSS	7,05±4,49	7,57±3,87	6,63±4,63	10,01±5,88	7,57±4,96
	QoL	2,1±0,84	2,24±0,81	2,07±0,78	2,32±0,83	2,15±0,81
4 года	IPSS	6,59±4,35	6,78±4,07	6,27±4,46	10,07±5,95	7,22±4,98
	QoL	2,1±0,82	2,24±0,83	2,08±0,83	2,45±1,0	2,18±0,87
5 лет	IPSS	6,69±4,82	7,15±5,57	6,86±6,43	11,45±7,69	7,83±6,53
	QoL	1,95±0,9	2,13±0,86	2,07±1,1	2,58±1,37	2,16±1,15

При попарном сравнении данных IPSS мы получили в I группе значимо разные значения по следующим показателям: 3 месяца и IPSS до лечения, 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p < 0,0001$ ) и 1-й год наблюдения и 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p < 0,006$ ). Между 3 месяцами после лечения и 1-м годом наблюдения значимой разницы по сумме баллов IPSS в I группе мы не получили ( $p = 0,068$ ). Во II группе значимая разница отмечена между следующими показателями: 3 месяца и IPSS до лечения, 2, 3, 4, 5 год наблюдения ( $p = 0,015$ ;  $0,05$ ;  $0,002$ ;  $0,0001$ ;  $0,001$  соответственно). Так же значимая разница получена между 1-м и 4-м годами наблюдения ( $p = 0,0001$ ). Так же значимой разницы между 3-м месяцем и 1-м годом наблюдения не выявлено ( $p = 0,91$ ). В III группе достоверная разница получена между следующими показателями: 3 месяца и IPSS до лечения, 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p < 0,0001$ ) и 1-й год наблюдения и IPSS до лечения, 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p < 0,001$ ). В IV группе достоверная разница получена между следующими показателями: 3 месяца и IPSS до лечения, 1, 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p < 0,0001$ ), IPSS до лечения и 3 месяца, 1, 2, 5-й год наблюдения ( $p = 0,0001$ ;  $0,0001$ ;  $0,036$ ;  $0,0001$ ). Так же в IV группе значимая разница получена между данными IPSS за 1 год наблюдения и 2, 3, 4, 5-й год наблюдения ( $p = 0,0001$ ;  $0,0001$ ;  $0,0001$ ;  $0,026$ ).

Таким образом, особенностью IV группы стала значимая разница между показателями IPSS до лечения и периодом наблюдения в течение 5 лет после лечения, в то время как в I, II и III группах показатели IPSS до лечения и 2-5 лет наблюдения были сопоставимы. Наглядная динамика средних значений баллов IPSS до и после СРТ в общей когорте пациентов и по группам представлена на рисунках 43 и 44.

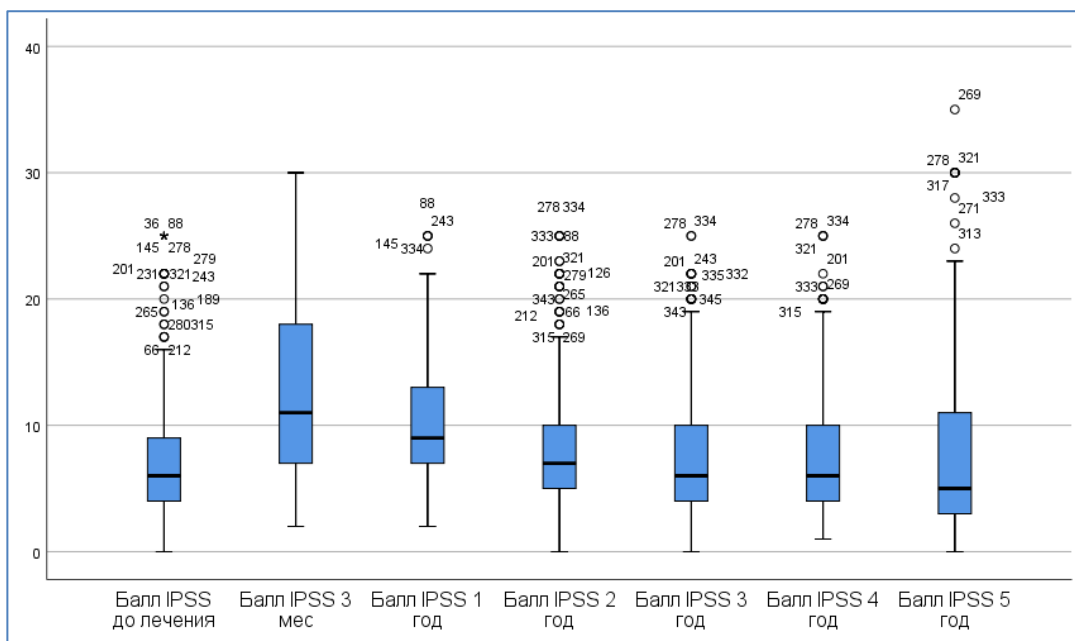


Рисунок 43. Динамика изменения баллов IPSS до и после CPT в общей когорте пациентов.

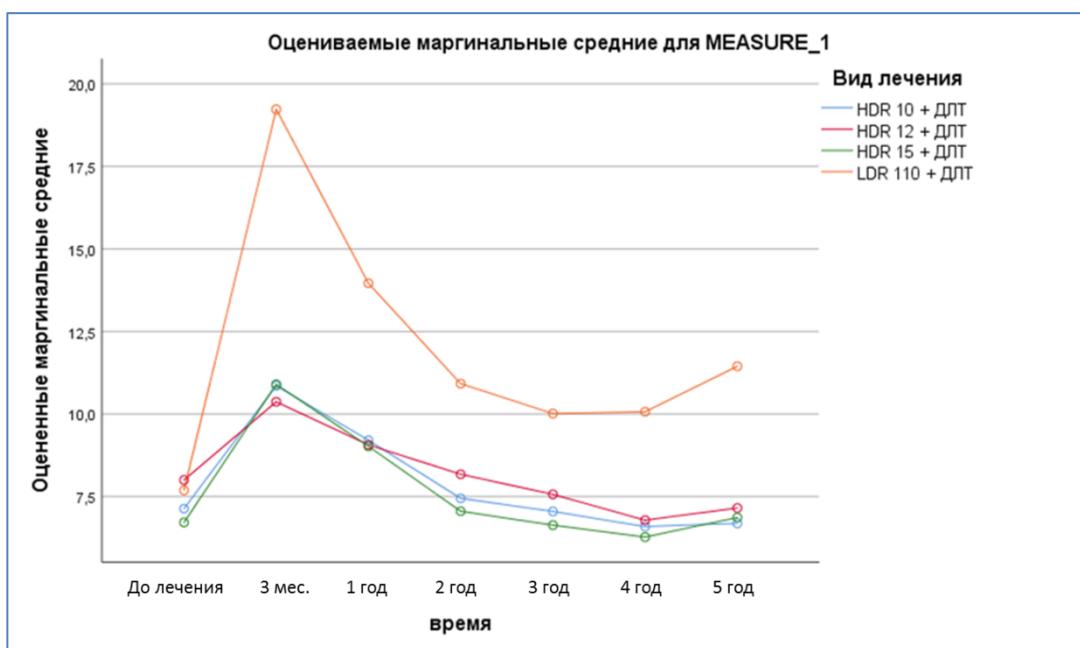


Рисунок 44. Динамика изменения баллов IPSS до и после CPT в I,II,III и IV группах.

На рисунке 43 наглядно видно, что динамика баллов IPSS во всех группах через 3 месяца наблюдения соответствует наличию острых лучевых реакций со стороны нижних мочевых путей, что отражается в виде повышения средних значений суммы баллов IPSS. При дальнейшем

наблюдении отмечается постепенное снижение значений IPSS до уровня значений до проведения лечения. Однако, если мы посмотрим на рисунок 44, где по каждой группе отмечена динамика IPSS в отдельности, то можно увидеть, что IV группа отличается от остальных групп и характеризуется более высокими средними значениями IPSS как в раннем периоде после СРТ (3 мес.), так и при последующем наблюдении. При ранговом корреляционном анализе получена значимая разница по динамике IPSS между IV группой и I, II, III группами ( $p < 0,001$ ).

При анализе динамики качества жизни по данным заполнения опросника QoL нами получены данные по средним показателям баллов в группах (таблица 52). Так в I группе при парном сравнении значимая разница по QoL отмечена между 3 месяцами и 2, 3, 4, 5-ти годами наблюдения ( $p = 0,05$ ;  $0,045$ ;  $0,04$ ;  $0,007$ ). Во II группе так же отмечена значимая разница между показателями QoL в 3 месяца и периодами до лечения, 2, 3, 4, 5-ти годами наблюдения ( $p = 0,046$ ;  $0,011$ ;  $0,041$ ;  $0,045$ ;  $0,012$ ). В III группе значимая разница выявлена между QoL в период за 3 месяца и периодами до лечения, 1, 2, 3, 4, 5-ти годами наблюдения ( $p < 0,0001$ ). В IV группе значимая разница так же как и в III группе выявлена между QoL в период за 3 месяца и периодами до лечения, 1, 2, 3, 4, 5-ти годами наблюдения ( $p < 0,0001$ ). Кроме того, в IV группе значимая разница по QoL получена между периодами до лечения и 1-й год наблюдения ( $p = 0,007$ ), а также между 1-м и 2-м годами наблюдения ( $p = 0,015$ ).

Динамика средних значений баллов QoL до и после СРТ в общей когорте пациентов и по группам представлена на рисунках 45 и 46.

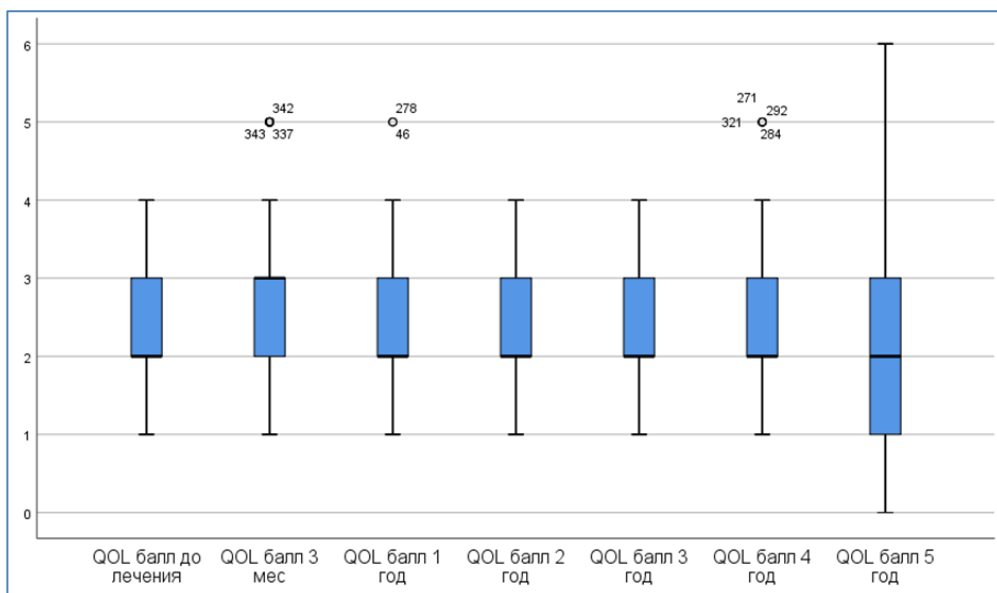


Рисунок 45. Динамика изменения баллов QoL до и после СРТ в общей когорте пациентов.

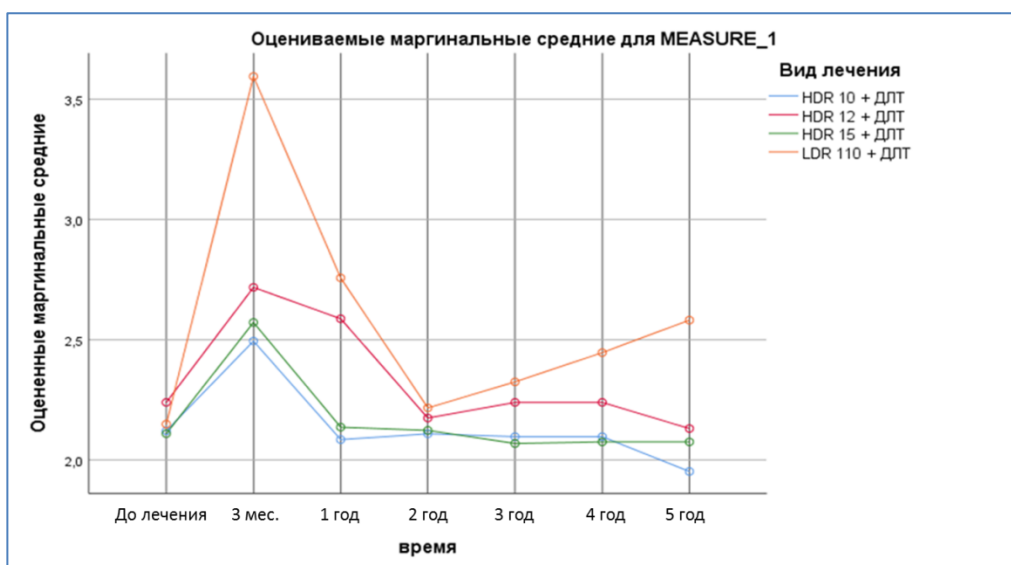


Рисунок 46. Динамика изменения баллов QoL до и после СРТ в I, II, III и IV группах.

Надо отметить, что во всех исследуемых группах мы не получили значимых различий по показателям средних значений QoL до лечения и за период наблюдения с 1-го по 5-й год. Во всех группах отмечено увеличение баллов QoL в период 3 мес. после лечения с последующим постепенным



снижением. Значимые различия мы получили между динамикой QoL в IV группе по сравнению с остальными исследуемыми группами ( $p < 0,05$ ). В IV группе отмечены значимо более высокие показатели QoL в период 3 месяцев после лечения, что свидетельствует о более высокой токсичности лечения в IV группе. Так же на рисунке 46 наглядно видно, что у пациентов динамика изменения кривой QoL в период 2-5 лет наблюдения отличается от динамики кривой в остальных группах. Увеличение кривой QoL в IV группе после 2-х лет наблюдения характеризует относительно большее количество отсроченных осложнений, присуще LDR-БТ.

Подытоживая IV главу, хотелось бы подчеркнуть, что основным выводом этого исследования явилось обозначение оптимального режима фракционирования у больных РПЖ высокого риска прогрессирования относительно как тумороцидного эффекта, так и токсичности лечения. Применение HDR-БТ с РОД 15 Гр в сочетании с ДРТ на зону регионарного лимфооттока до СОД 44-46 Гр показало себя наиболее оптимальной схемой лечения с достоверно более высокими показателями ПСА-специфической выживаемостью относительно других сравниваемых групп. Так же определены наиболее важные факторы, оказывающие влияние на развитие рецидива и метастазов в группах, а также на развитие острых и отсроченных ГУ и ГЭ токсических реакций. При этом доказано, что увеличение РОД при HDR-БТ с 10 до 12 и 15 Гр при СРТ не приводит к значимому увеличению тяжелых осложнений в отдаленном периоде наблюдения, а использование LDR-БТ в качестве «boost» сопряжено с повышенными рисками как токсических реакций, так и осложнений в виде ОЗМ, стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря.

## **ГЛАВА 5. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКАМИ НИЗКОЙ И ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.**

### **5.1 Характеристика пациентов, вошедших в исследование.**

Эректильная дисфункция (ЭД) у больных РПЖ является одним из наиболее частых осложнений лечения. Причин развития ЭД у этой категории больных много. Возрастной состав пациентов (пик заболевания отмечается в 60-70 лет), сопутствующая патология сердечно-сосудистой и эндокринной систем, метаболический синдром и психо-эмоциональное состояние усугубляют развитие осложнений, связанных с эректильной функцией (ЭФ) и нормальной половой жизнью. Кроме того, лечение, направленное на стабилизацию РПЖ сопряжено с назначением лекарственной терапии, снижающей уровень Тестостерона. Различные виды радиотерапии и хирургические вмешательства так же зачастую вызывают повреждение сосудисто-нервных пучков (СНП) зоны малого таза, при этом снижая качество микции, что в свою очередь негативно влияет на сохранение ЭФ у больных РПЖ. Тем не менее, вопросы о сохранении ЭФ у пациентов РПЖ в современном обществе все больше приобретают значение для мужчин любого возраста.

В нашем исследовании сохранение ЭФ, а также исследование факторов, оказывающих влияние на изменение потенции у пациентов с РПЖ, являлось одной из приоритетных задач.

Из общей когорты пациентов (800 человек), из исследования, направленного на анализ изменения ЭФ и способы ее коррекции, были исключены пациенты групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования. Причиной исключения этих больных является то, что при фактическом наличие или риске выхода опухоли за капсулу железы, технология БТ как низкой, так и высокой мощности дозы подразумевает под

собой максимальное облучение не только самой ПЖ, но и зон возможного распространения опухоли в капсулу и за капсулу железы. СНП, проходящие в непосредственной близости от ПЖ при такой тактике лечения попадают в 100% изодозу и любые попытки ограничения дозы на зону СНП у этих больных не оправданы, поскольку ведут к повышению риска локального рецидива опухоли. Последующая ДРТ на зону ПЖ и семенных пузырьков, а так же на зону регионарного лимфатического оттока, необходимость длительного применения андроген-депривационной терапии (от 6 мес. до 3-х лет) максимально снижает возможность сохранения ЭФ у этой категории больных. С другой стороны, для определения непосредственного влияния внутритканевой радиотерапии на ЭФ у больных РПЖ нами принято решение об исключении пациентов групп высокого и крайне высокого рисков, которым проводилась СРТ из исследования, направленного на сохранение ЭФ.

Таким образом, в исследование вошли 450 пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования, которым проводилась БТ высокой и низкой мощности дозы в монорежиме. Задачей исследования было сравнить LDR и HDR-БТ по показателю сохранения ЭФ, определить факторы, влияющие на развитие ЭД у больных РПЖ после LDR и HDR-БТ, определить влияние различных дозиметрических показателей при планировании HDR-БТ на зону СНП, а также разработать технологию профилактики развития ЭД обусловленной проведением БТ. Подробная характеристика этой группы больных дана в главе 3 (таблица 11).

Все пациенты, которым была проведена внутритканевая радиотерапия в монорежиме, были разделены на 2 группы по методу брахитерапии. I группу составили 292 пациента. Всем пациентам этой группы проведена LDR-БТ стандартной методике до СОД 145 Гр. Во II группу вошли пациенты, получившие лечение в виде HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели. Средний возраст в группах был

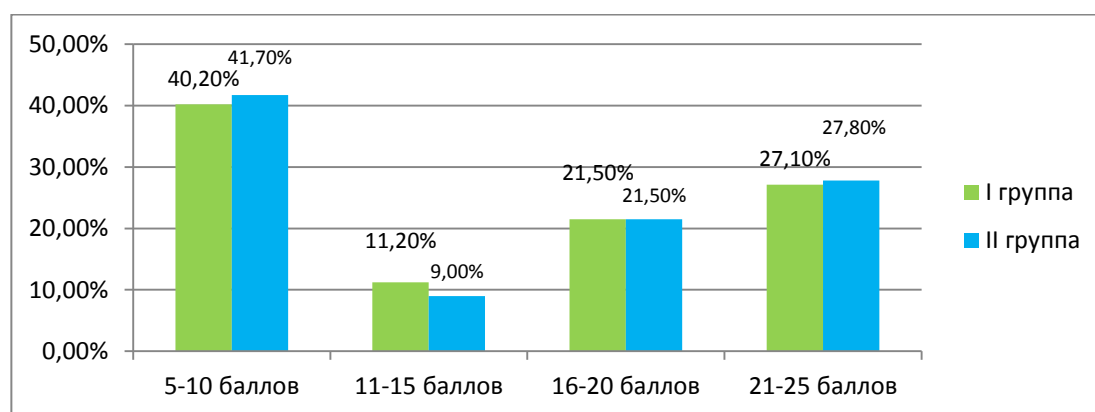
сопоставим, и составил I и II группах  $65 \pm 6,6$  (47 – 83) и  $65,5 \pm 7,8$  (42 – 85) лет соответственно ( $p=0,19$ ).

## 5.2. Анализ оценки эректильной функции у больных до и после проведения брахитерапии.

Для проведения анализа влияния брахитерапии на эректильную функцию (ЭФ) в группах, нами применялся опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). Надо отметить, что из 450 пациентов 251 (55,7%) были заинтересованы в сохранении ЭФ после проведения брахитерапии. Из этого количества пациентов 107 были из I группы и 144 из II группы. Согласно опроснику МИЭФ-5 мы получили следующие данные (диаграмма 79).

Диаграмма 79.

Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах до проведения брахитерапии ( $n=251$ ).



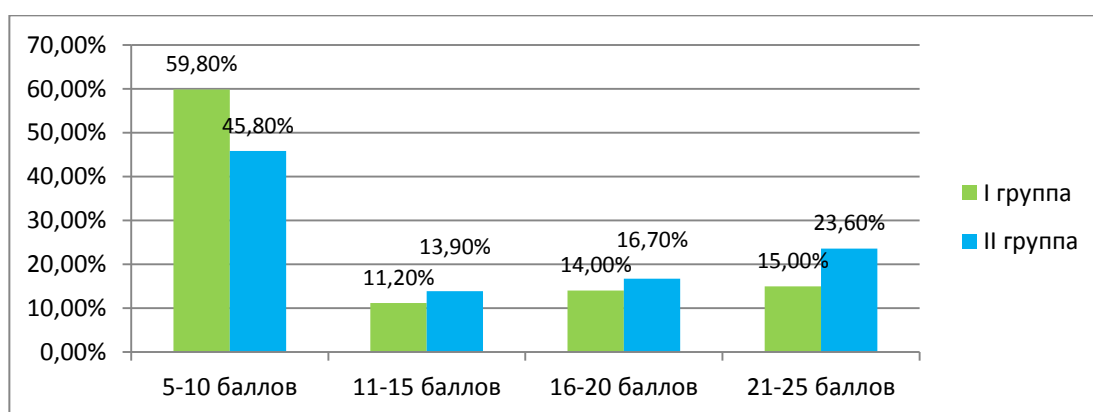
21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

Из диаграммы 79 видно, что согласно опросникам МИЭФ-5 примерно 40% больных в каждой группе имели выраженные нарушения ЭФ к моменту начала лечения. Около 10% имели ЭД умеренной степени, около 21 и 27% имели ЭД легкой степени и отсутствие нарушений ЭФ.

Степень нарушения ЭФ определялась у пациентов не раньше, чем через год после проведения брахитерапии. Это связано с тем, что в первый год после проведения БТ у подавляющего числа пациентов в той или иной степени сохраняется действие андроген-депривационной терапии. Помимо этого, наличие психогенного фактора, в основе которого лежит страх развития рецидива РПЖ, наличие ранних лучевых осложнений, гемиспермия и синдром нижних мочевых путей, так же негативно влияют на качество половой жизни больного. Данные опросников МИЭФ-5 по группам через год после проведения БТ представлены на диаграмме 80.

Диаграмма 80.

Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах через год после проведения брахитерапии (n=251).



21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

По результатам опросников МИЭФ-5 через год после проведения брахитерапии мы выявили, что в I группе нарушения потенции носило более выраженный характер, чем во II группе. Однако значимой разницы между группами по уровню ЭД через год и более после БТ мы не выявили ( $p=0,382$ ).

С целью анализа зависимостей развития ЭД от различных входящих показателей в общей когорте пациентов после проведения БТ, нами проведен ранговый анализ корреляций, в который были включены следующие

переменные: количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ, возраст, группа риска, концентрация витамина D перед БТ, уровень Тестостерона перед БТ, вид андроген-депривационной терапии, наличие жалоб на учащенное мочеиспускание, ТУР предстательной железы в анамнезе, объем ПЖ, интерес к сохранению ЭФ у больного.

Показатели уровней значимости (p), полученные в рамках анализа развития ЭД в общей когорте больных представлены в таблице 56.

Таблица 56.

Уровни значимости (p) при анализе развития ЭД после брахитерапии в монорежиме в общей когорте пациентов (n=251).

Исследуемый параметр	p
Количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ	0,0001
Возраст	0,0001
Группа риска	0,061
Концентрация витамина D (25(OH)D) в крови перед БТ	0,885
Концентрация уровня Тестостерона в крови перед БТ	0,041
Вид андроген-депривационной терапии	0,191
Наличие жалоб на учащенное мочеиспускание	0,016
ТУР предстательной железы в анамнезе	0,87
Объем ПЖ	0,524
Интерес больного к сохранению ЭФ	0,0001

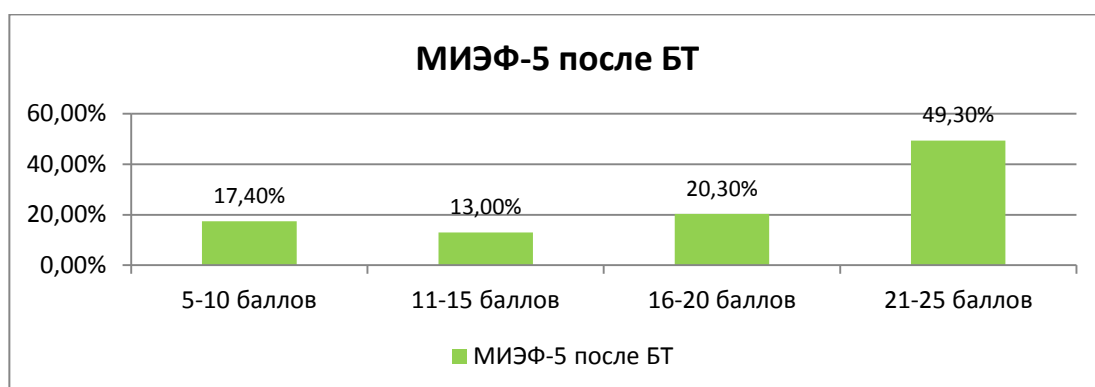
Анализ зависимостей развития ЭД в общей когорте пациентов показал, что наиболее значимыми факторам, влияющими на сохранение ЭФ после проведения БТ в общей когорте больных явились: количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ (p=0,0001), возраст больного (p=0,0001) и интерес пациента к сохранению ЭФ (p=0,0001). Менее значимая корреляция в

развитие ЭД продемонстрирована относительно концентрации уровня Тестостерона в крови перед БТ ( $p=0,041$ ) и наличия жалоб на учащенное мочеиспускание ( $p=0,016$ ). Объем ПЖ, ТУР в анамнезе перед проведением БТ, концентрация витамина D и вид андроген-депривационной терапии не оказывали влияния на развитие ЭД.

Показатели опросников МИЭФ-5, то есть качество половой жизни до БТ, имели высокую корреляционную связь с показателями МИЭФ-5 после БТ. Так, у пациентов, у которых отсутствовала ЭД до проведения БТ (21-25 баллов по шкале МИЭФ-5), в 49,3% случаев отметили полное сохранение ЭФ в течение 2-го и 3-го года наблюдения (диаграмма 81).

Диаграмма 81.

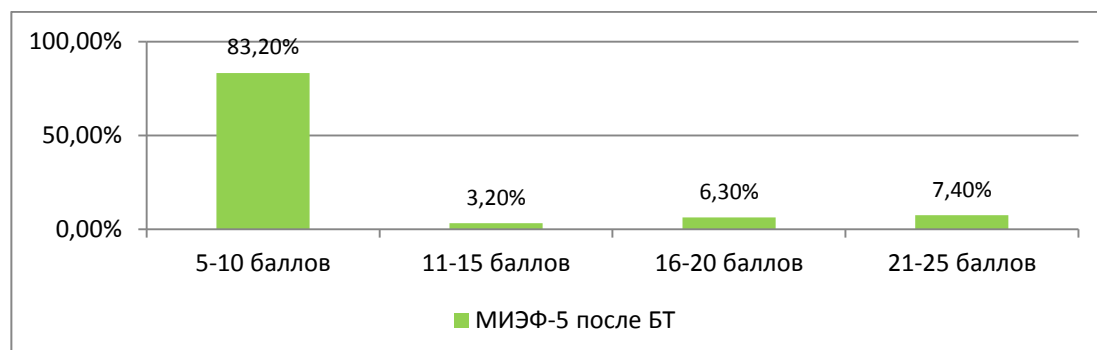
Данные опросников МИЭФ-5 через год и более после проведения БТ у пациентов с отсутствием нарушений ЭФ до проведения БТ ( $n=69$ ).



При этом выраженную ЭД отметили 17,4% больных. Напротив, у больных с изначально низкими показателями по МИЭФ-5 (5-10 баллов), только в 7,4% случаев удавалось достичь ЭФ на уровне показателей МИЭФ-5 21-25 баллов (диаграмма 82).

У подавляющего числа больных с изначально низкими показателями по МИЭФ-5 (5-10 баллов) ЭФ оставалась на том же уровне спустя год и более наблюдения вне зависимости от вида брахитерапии.

Данные опросников МИЭФ-5 через год после проведения БТ у пациентов с выраженной ЭД до проведения БТ (n=95).



Возраст больных оказался так же значимым фактором, влияющим на состояние ЭФ после проведения БТ. Отсутствие нарушений ЭФ через год после проведения БТ отметили в 29,3%, 20,5% и 5,9% пациенты в возрасте менее 60, 61-70 и более 71 лет соответственно. При этом значимой разницы между пациентами менее 60 лет и 61-70 лет по опросникам МИЭФ-5 после БТ не выявлено. Значимая разница получена между пациентами моложе 60 лет, 61-70 лет и пациентами старше 71 года ( $p < 0,001$ ). Так у 73,5% пациентов старше 71 года отмечалась выраженная ЭД через год и более после БТ.

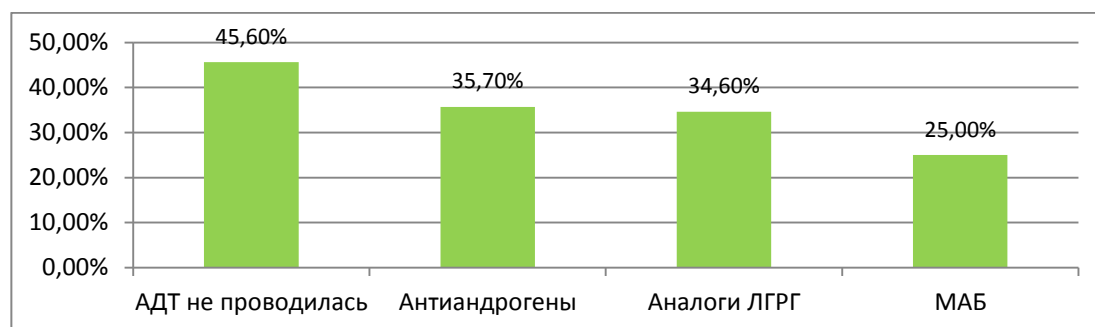
Уровень Тестостерона в крови до проведения БТ у пациентов с РПЖ имел значимую корреляцию с сохранением ЭФ через год и более после БТ. Так у пациентов с низким уровнем Тестостерона (на кастрационном уровне) до БТ в 64% случаев отмечалась выраженная ЭД (5-10 баллов по МИЭФ-5). Напротив, пациенты, Тестостерон в крови у которых до БТ был на уровне референсных значений, только 32,4% отметили выраженные нарушения ЭФ через год и более после лечения ( $p < 0,05$ ). Однако по показателям МИЭФ более 21 баллов после БТ значимой корреляции с уровнем Тестостерона в крови до БТ мы не получили. Такая зависимость уровня Тестостерона и ЭД после БТ подтверждает негативное влияние андроген-депривационной терапии на ЭФ. Однако вид андроген-депривационной терапии



(антиандрогены, аналоги ЛГРГ, максимальная андрогенная блокада (МАБ)) значимо не влиял на развитие ЭД после БТ (диаграмма 83).

Диаграмма 83.

Данные опросников МИЭФ-5 на уровне 16-25 баллов (отсутствие ЭД или ЭД легкой степени) через год после проведения БТ у пациентов, в зависимости от вида андроген-депривационной терапии (n=251).



При этом мы видим тенденцию к линейной связи между пациентами, которым проводилась андроген-депривационная терапия и пациентами, которым такая терапия не проводилась. Но данная связь была не доказана в связи с небольшим количеством пациентов в группах.

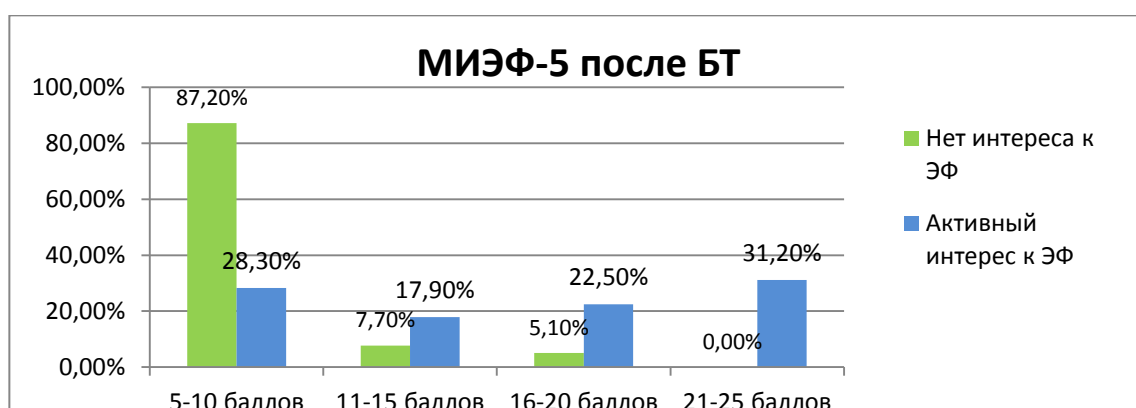
Из диаграммы 83 видно, что у более 45% больных, кто не получал андроген-депривационную терапию, ЭФ была сохранена на уровне умеренных нарушений либо нарушения отсутствовали. При этом проведение андроген-депривационной терапии до БТ у этой когорты пациентов не приводило к значимым снижениям показателей МИЭФ-5 через год после БТ ( $p=0,191$ ), хотя определенная линейная зависимость прослеживается.

Одна из значимых корреляций, которую мы получили в общей когорте пациентов, связана с группой, в которой пациенты имели интерес к активному сохранению ЭФ, что подразумевало под собой активные действия самих пациентов для сохранения ЭФ после БТ. Под активными действиями подразумевается применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ 5). Действие ингибиторов ФДЭ 5 типа обусловлено усилением релаксирующего

эффекта оксида азота путем ингибирования одноименного фермента, что в свою очередь приводит к усилению притока крови в пещеристые тела полового члена при сексуальном возбуждении, способствуя возникновению и поддержанию физиологической эрекции. Из 251 пациента 173 (68,9%) проявляли интерес к активному сохранению ЭФ и принимали ингибиторы ФДЭ 5. При этом на диаграмме 6 видно, что 31,2% (54 пациента) из этих больных сохранили ЭФ на уровне 21-25 баллов по МИЭФ-5 через год после БТ.

Диаграмма 84.

Данные опросников МИЭФ-5 у пациентов, заинтересованных и не заинтересованных в активном сохранении ЭФ через год и более после БТ (n=251).



У большинства пациентов, которые не принимали ингибиторы ФДЭ 5 (87,2% (68 больных)), ЭФ через год после БТ соответствовала 5-10 баллам по МИЭФ-5 (т.е. выраженная ЭД), в то время как у пациентов, которые принимали ФДЭ 5 или активно пытались жить половой жизнью, ЭД на уровне 5-10 баллов по МИЭФ-5 наблюдалась всего у 28,3% (49 больных) наблюдаемых ( $p < 0,05$ ).

С целью анализа зависимостей развития ЭД от различных входящих показателей по I и II группам в зависимости от вида брахитерапии, нами проведен ранговый анализ корреляций, в который были включены те же

переменные, что и для общей когорты пациентов: количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ, возраст, группа риска, концентрация витамина D перед БТ, уровень Тестостерона перед БТ, вид андроген-депривационной терапии, наличие жалоб на учащенное мочеиспускание, ТУР предстательной железы в анамнезе, объем ПЖ, интерес к сохранению ЭФ у больного. Отдельно для I группы нами введены такие параметры как количество источников, активность источников, количество активностей.

Показатели уровней значимости (p), полученные в рамках анализа развития ЭД в общей когорте больных представлены в таблице 57.

Таблица 57.

Уровни значимости (p) при анализе развития ЭД после брахитерапии в монорежиме в I и II группах (n=251).

Исследуемый параметр	p	
	I группа	II группа
Количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ	0,0001	0,0001
Возраст	0,126	0,005
Группа риска	0,349	0,089
Концентрация витамина D (25(OH)D) в крови перед БТ	0,363	0,94
Концентрация уровня Тестостерона в крови перед БТ	0,472	0,072
Вид андроген-депривационной терапии	0,361	0,229
Наличие жалоб на учащенное мочеиспускание	0,133	0,193
ТУР предстательной железы в анамнезе	0,576	0,632
Объем ПЖ	0,781	0,501
Интерес больного к сохранению ЭФ	0,001	0,0001
Количество микроисточников	0,239	
Активность микроисточников	0,362	
Количество активностей микроисточников	0,761	
V 150 на предстательную железу		0,952
V 200 на предстательную железу		0,849

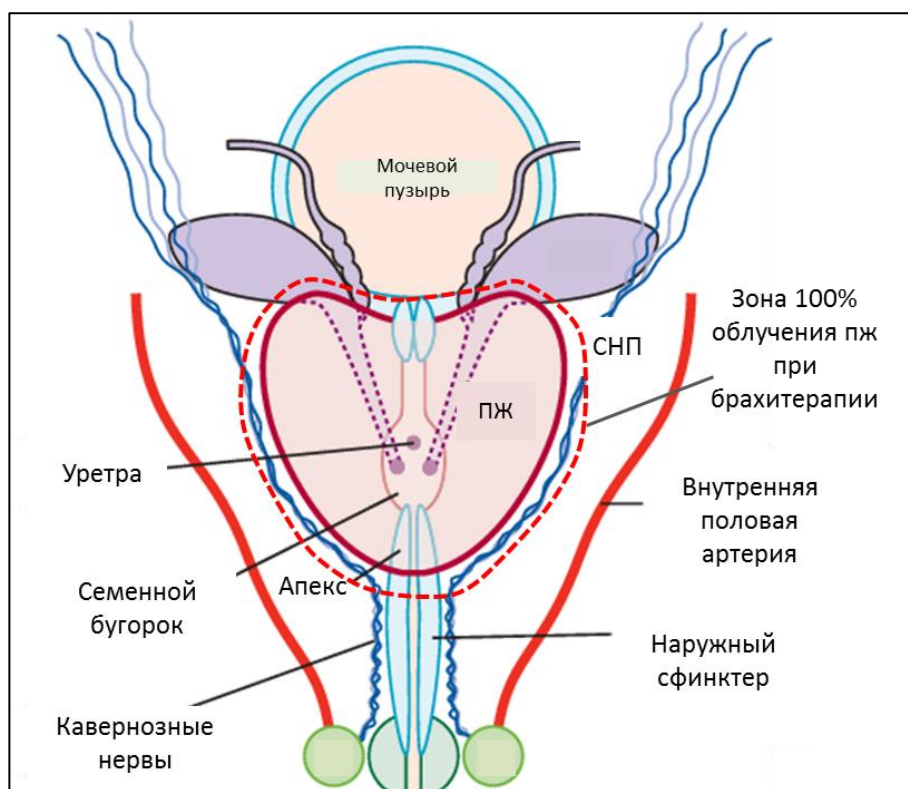
Межгрупповое сравнение показало значимую корреляцию в обеих группах между изменениями ЭФ и изначальным уровнем ЭФ до БТ, а также

интересом больного к активному сохранению ЭФ после БТ. Так же выявлены существенные изменения ЭФ во II группе в зависимости от возраста больного ( $P=0,005$ ). Следует отметить, что в I группе мы так же получили слабую линейную зависимость относительно возраста больного и количеством баллов МИЭФ-5. Так в I группе отсутствие ЭД и ЭД легкой степени (16-25 баллов МИЭФ-5) у пациентов менее 60, 61-70 и более 71 года составила 43,8%, 32% и 12,1% соответственно ( $p<0,05$ ). Во II группе этот показатель составил 55,8% 43,6% и 10,3% соответственно ( $p<0,005$ ).

### **5.3. Влияние дозы облучения на сосудисто-нервные пучки.**

Этиология ЭД у больных РПЖ является многофакторной и включает психогенные, эндокринные и нейро-васкулярные механизмы. Вопрос о механизме радиационно-индуцированной ЭД остается открытым, так как помимо вышеперечисленных причин развития ЭФ, к этиологии радиационно-индуцированной ЭД добавляются доза облучения и травма, приходящаяся на зону ПЖ, корень полового члена и сосудисто-нервных пучков (СНП).

Технология БТ как низкой, так и высокой мощности с учетом высокого градиента дозы, позволяют подводить высокую радиационную нагрузку на органы-мишени, защищая при этом окружающие ткани. СНП, участвующие в иннервации полового члена, располагаются в непосредственной близости к ПЖ в области латеральных ее поверхностей, что обуславливает их попадание в зону крайне высоких доз облучения при брахитерапии, что в свою очередь может влиять на развитие ЭД у этой категории больных (рисунок 47).



*Рисунок 47. Схема расположения предстательной железы и СНП, входящих в поле облучения при проведении БТ.*

Как видно на рисунке 47, СНП на достаточно большом протяжении попадают в зону критических доз облучения при проведении БТ. Доза получаемого облучения в области СНП, в отличие от уретры и прямой кишки, не рассчитывается в повседневной практике. При этом информации о критических показателях радиационных нагрузок, их влияние на сохранение ЭФ после лечения недостаточно, и в основном они носят теоретический характер.

В нашем исследовании мы оценивали потенциальную связь между дозой облучения СНП и развитием ЭД после HDR-БТ. Пациентов, которым проводилась LDR-БТ не включались в исследование, так как оценить дозу, приходящуюся на зону СНП в течение длительного времени работы имплантированных микроисточников не представляется возможным. При HDR-БТ облучение проводится в течение короткого времени (10-30 минут), что дает нам возможность оценить точную дозу, приходящуюся на СНП и

тем самым определить радиационно индуцированную этиологию развития ЭД у больных после БТ.

Для оценки расположения СНП ПЖ мы использовали ТРУЗИ с применением цветового доплеровского и энергетического картирования (рисунок 48). Далее в процессе стандартного оконтуривания при планировании на аппарате планирования радиотерапии PLATO-oncentra NUCLETRON (Голландия), с учетом данных доплеровского картирования и анатомических особенностей расположения СНП, проводилось оконтуривание последних с последующим расчетом дозы, приходящейся на эту область (рисунок 49).

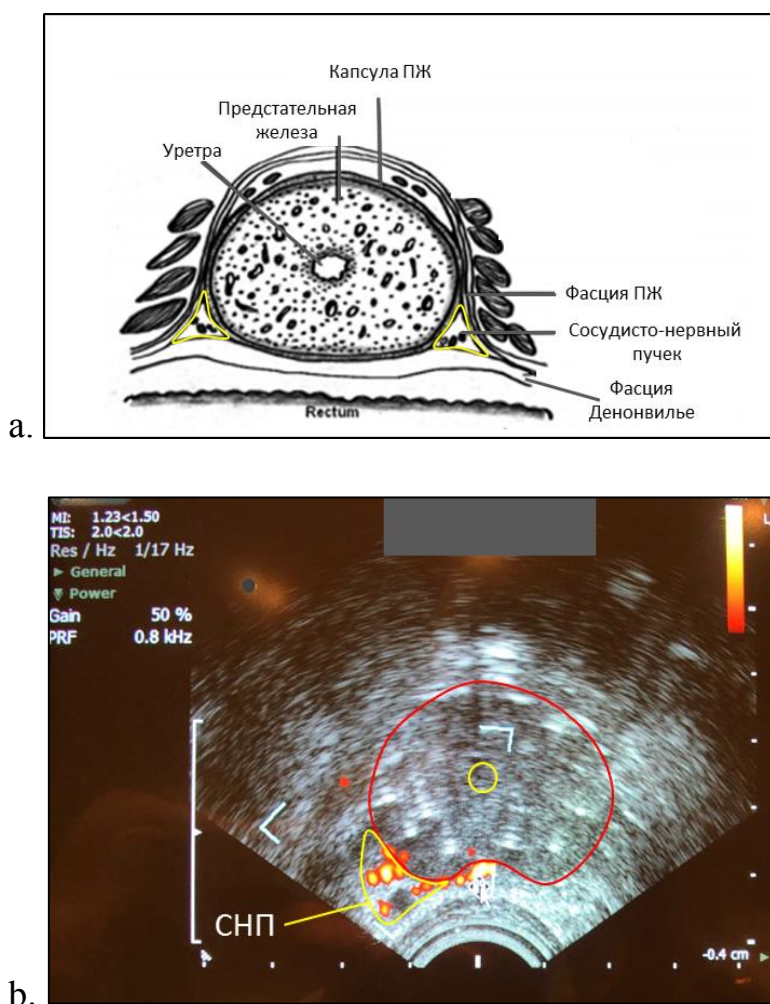


Рисунок 48. а. Анатомическая схема расположения СНП относительно предстательной железы. б. ТРУЗИ. Доплеровское картирование СНП.

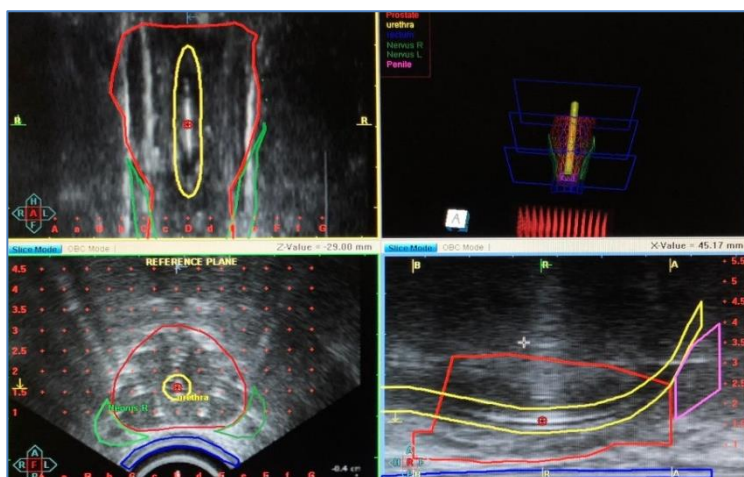


Рисунок 49. Этап оконтуривания предстательной железы, передней стенки прямой кишки, уретры, СНП и корня полового члена (планирующая система PLATO-oncentra NUCLETRON (Голландия)).

Оцениваемые параметры включали гистограммы доза-объем для предстательной железы, простатического отдела уретры, передней стенки прямой кишки, левого и правого СНП, корня полового члена. Так же для СНП и корня полового члена были рассчитаны средняя доза, приходящаяся на объем СНП ( $D_{ср}$  СНП) корень полового члена ( $D_{ср}$  КПЧ) и доза, приходящаяся на 10% от объема СНП ( $D_{10}$  СНП) и корня полового члена ( $D_{10}$  КПЧ) (таблица 58).

Таблица 58.

Дозиметрические параметры (среднее значение и стандартное отклонение) HDR-БТ с учетом распределения дозы на ПЖ, СНП и корень полового члена.

Параметр	Предстательная железа (мин – макс).	СНП (мин – макс).	Корень полового члена (мин – макс).
V 100 (%)	$97,5 \pm 7,5$ (95,2-99,5)	$44,5 \pm 11,3$ (13,6-61)	$19,1 \pm 5,1$ (9,3-29,9)
D 10 (Гр).	-	$22,5 \pm 3,5$ (15,0-25,6)	$17,1 \pm 3,4$ (14,0 – 20,1)
D mean (Гр).	$20,5 \pm 1,1$ (19,9-21,8)	$16,2 \pm 2,3$ (15,5-17,6)	$11,5 \pm 2,5$ (9,9 – 13,2)

V 100 prost. – Объем ткани (органа), получающий 100% от предписанной дозы; D 10 – доза, приходящаяся на 10% объема ткани; D mean – среднее значение дозы, приходящееся на весь объем органа.

Из таблицы видно, что объем, получающий 100% изодозу, для СНП составляет  $44,5 \pm 11,3\%$ , при средней дозе  $16,2 \pm 2,3$  Гр. Корень полового члена получал значительно меньшую дозу, чем зона СНП –  $19,1 \pm 5,1\%$  при средней дозе  $11,5 \pm 2,5$  Гр ( $p < 0,05$ ). При этом надо отметить, что у части пациентов (31% наблюдаемых) V100 для СНП составлял более 50% и средняя доза превышала 21 Гр. (рисунок 50).

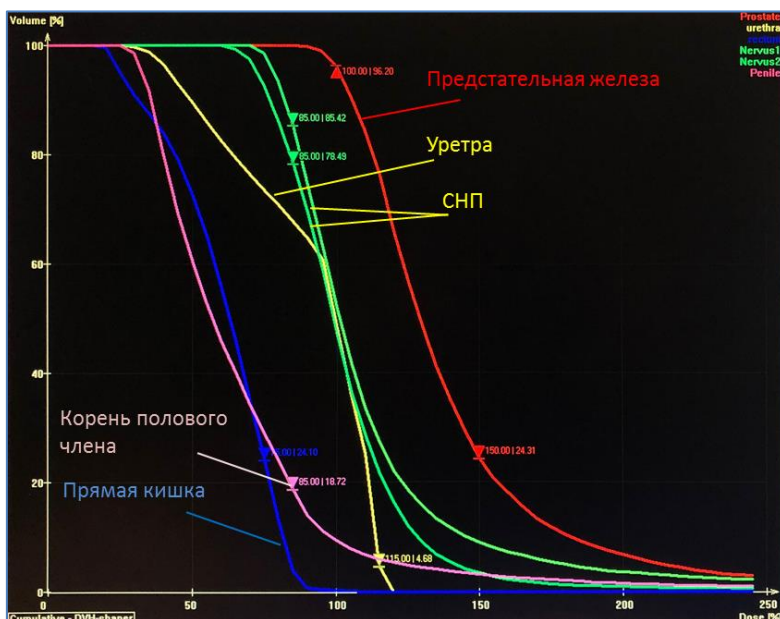


Рисунок 50. Гистограмма доза-объем при дозиметрическом планировании HDR-БТ с учетом СНП и корня полового члена (планирующая система PLATO-oncentra NUCLETRON (Голландия)).

Так же на рисунке 50 хорошо видно, что СНП получают сопоставимую дозу, что и простатический отдел уретры, а корень полового члена получает дозу значительно меньше, чем СНП и сопоставим с дозой, которая приходится на переднюю стенку прямой кишки.



#### 5.4. Технология профилактики эректильной дисфункции при проведении брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.

Для оценки влияния дозы, приходящейся на СНП, на степень развития ЭД после проведения БТ, из общей группы пациентов, получивших HDR-БТ в монорежиме, нами отобрано 26 человек. Значимых отличий этой группы от пациентов I и II групп по МИЭФ-5 до проведения БТ выявлено не было. Всем пациентам непосредственно перед проведением каждого сеанса облучения, трансперинеально под контролем ТРУЗИ с доплерографией в зону между СНП и ПЖ с 2-х сторон вводилось 20 мл физиологического раствора таким образом, чтобы создать гидро-подушку между латеральным краем ПЖ и СНП и максимально отвести СНП из зоны высокого облучения (рисунок 51).

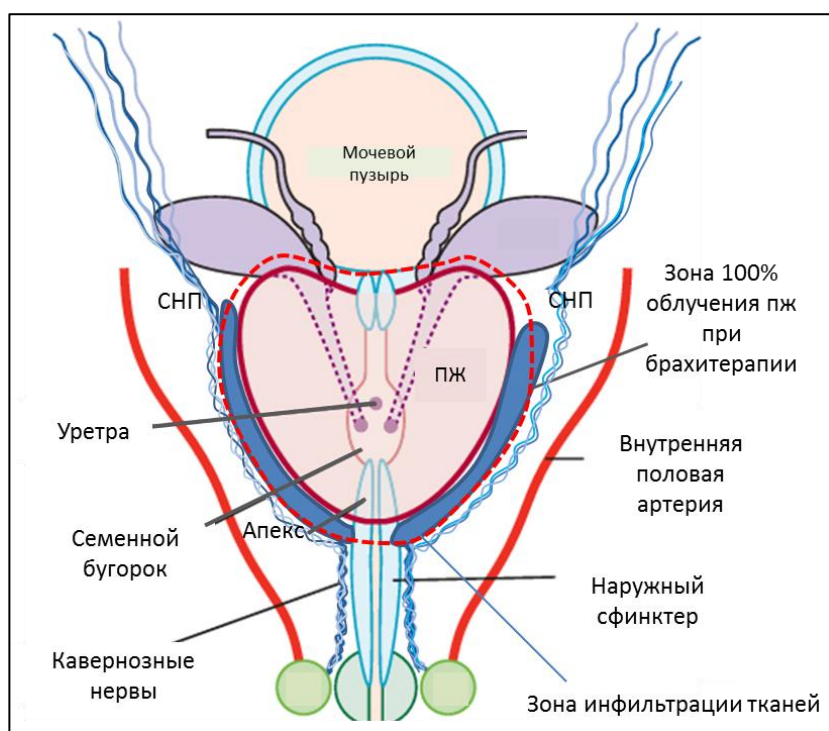


Рисунок 51. Схема расположения предстательной железы и СНП, входящих в поле облучения при проведении БТ после инфильтрации зоны СНП.

При инфильтрации зон СНП, помимо создающейся гидро-подушки, отводящей СНП латерально от ПЖ, за счет образующегося повышенного

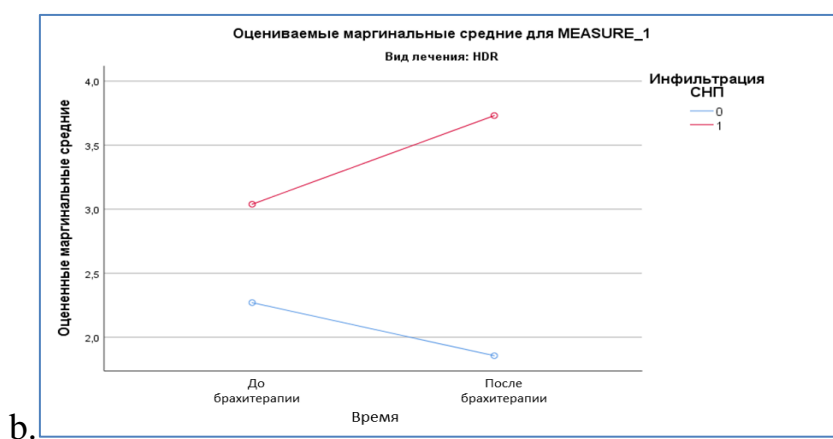
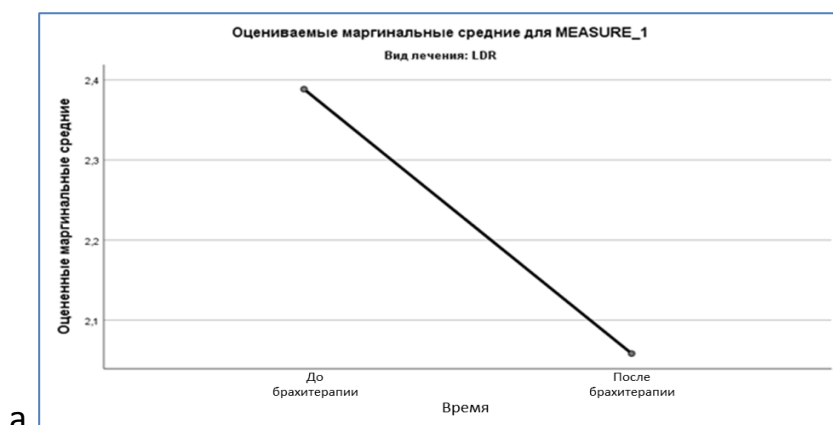
давления достигается эффект временной гипоксии этой зоны, что в свою очередь снижает радиочувствительность тканей за счет временно достигнутого эффекта снижения оксигенации. Деформации ПЖ при создании инфильтрации зон СНП не происходило, так как ПЖ перед проведением сеанса облучения уже зафиксирована с помощью 14-16 интрастатов, введенных трансперинеально и зафиксированных к координатной решетке и системе позиционирования датчика УЗИ. Учитывая, что зона инфильтрации достаточно нестабильна, сразу после инфильтрации зон СНП пациенту незамедлительно проводился намеченный сеанс облучения РОД 15 Гр.

Исследуемая группа в количестве 26 пациентов наблюдалась так же, как и все остальные пациенты, получившие лечение в объеме БТ высокой или низкой мощности дозы. 1 раз в 3 мес. пациенты заполняли опросники МИЭФ-5. Результат ЭФ оценивался через год и более после проведения БТ.

Из 450 пациентов 251 (55,7%) были заинтересованы в сохранении ЭФ после проведения брахитерапии. Из этого количества пациентов 107 были из I группы и 144 из II группы. Из II группы нами выделено 26 пациентов, которым была проведена инфильтрация СНП по вышеуказанной методике.

Для сравнения изменений во времени в каждой группе был использован критерий знаковых рангов Уилкоксона, по результатам которого мы выявили значимые изменения количества баллов в каждой группе пациентов ( $p < 0,001$ ) (рисунок 52).

На рисунке 52 видно, что динамика изменения ЭФ в группах прямо противоположна. В группах LDR-БТ и HDR-БТ отмечается снижение ЭФ после БТ, а в группе HDR-БТ с инфильтрацией СНП (1) отмечается противоположная динамика, то есть увеличение ЭФ спустя год наблюдения.



*Риснок 52. Динамика изменения ЭФ у пациентов после: а. Брахитерапии низкой мощности дозы. б. Брахитерапия высокой мощности дозы в группе без инфильтрации СНП (0) и с инфильтрацией СНП (1).*

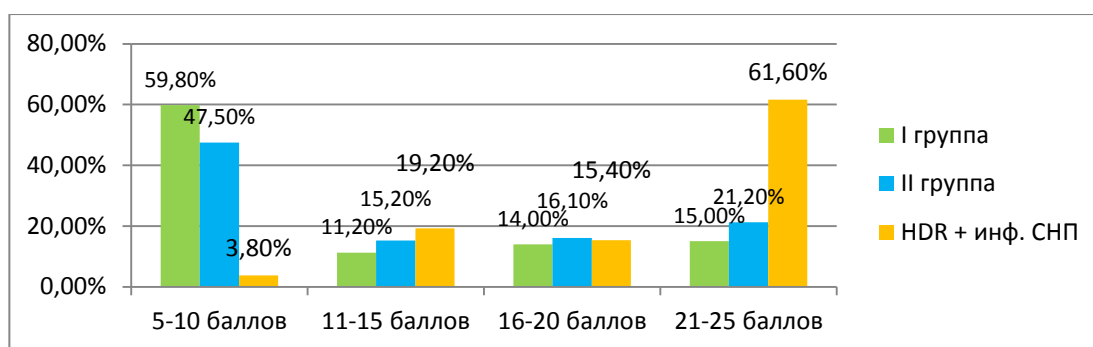
Данные опросников МИЭФ-5 спустя год наблюдения после проведения БТ представлен на диаграмме 85.

Из диаграммы 85 видно, что спустя год и более после проведения брахитерапии в I группе 29% (14% и 15%) больных отметили свое состояние ЭФ как нарушения легкой степени или отсутствие нарушений (16-25 баллов по МИЭФ-5), во II группе 37,3% (16-20 баллов – 16,1%, 21-25 баллов – 21,2%) больных отметили отсутствие нарушений ЭФ или наличие легких нарушений. Между I и II группами мы не получили значимой разницы по сумме баллов МИЭФ-5 после БТ ( $p > 0,05$ ). При этом в каждой группе мы отметили значимое снижение ЭФ до и после БТ с учетом фактора времени ( $p < 0,001$ ). В группе, где проводилась инфильтрация СНП мы отметили

противоположную динамику. 20 (77%) пациентов (15,4% и 61,6%) из этой группы отметили отсутствие нарушений ЭФ или наличие легких нарушений. Только у 1 пациента (3,8%) была отмечена стойкая ЭД, не отвечающая на прием ингибиторов ФДЭ-5 типа. 5 пациентов (19,2%) отметили нарушение ЭФ на уровне 11-15 баллов. Разница между I, II группами и группой HDR-БТ с инфильтрацией СНП оказалась значимой ( $p=0,0001$ ).

Диаграмма 85.

Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах и в группе HDR-БТ с инфильтрацией СНП через год после проведения брахитерапии (n=251).



21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

Таким образом, получив значимую разницу между группой HDR-БТ и HDR-БТ с инфильтрацией СНП, мы доказываем теорию радиационно-индуцированной этиологии развития ЭД у больных РПЖ, которым в плане основного лечения была проведена брахитерапия. Кроме того, инфильтрация СНП у пациентов непосредственно перед проведением сеанса облучения в процессе HDR-БТ является новой технологией сохранения ЭФ у больных РПЖ. Надо отметить, что в группе HDR-БТ с инфильтрацией СНП через год после БТ мы получили увеличение баллов по шкале МИЭФ-5. Это объясняется тем, что при применении технологии инфильтрации СНП перед проведением HDR-БТ обеспечивается возможность более эффективного применения препаратов типа ингибиторов ФДЭ-5 типа.

## **ГЛАВА 6. СПАСИТЕЛЬНАЯ (САЛЬВАЖНАЯ) БРАХИТЕРАПИЯ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ РЕЦИДИВЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЕРВИЧНОГО ЛЕЧЕНИЯ.**

### **6.1. Характеристика пациентов, вошедших в исследование.**

В исследование, посвященное применению HDR-БТ в лечении локальных рецидивов РПЖ вошло 28 больных. Всем больным, вошедшим в исследование, ранее проводилось лечение по поводу РПЖ различными методами.

Применение спасительной (сальважной) HDR-БТ было выбрано для больных, отвечающих следующим критериям: 1. Отсутствие хирургических вмешательств на нижних мочевых путях (ТУР предстательной железы, оптическая уретротомия) после ранее проведенного радикального лечения (РПЭ, ДРТ, брахитерапия и их комбинации); 2. Гистологически подтвержденный рецидив РПЖ. 3. Отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования, подтвержденного данными остеосцинтиграфии, МРТ малого таза с контрастированием, ПЭТ-КТ с Ga+PSMA; 4. Отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции по данным УЗИ, урофлоуметрии и опросникам IPSS. 5. Согласие на проведение лечения в условиях ФГБУ РНЦРР методом HDR-БТ с предварительным разъяснением возможных токсических реакций и ожидаемых результатов предстоящего лечения. Данные о пациентах, вошедших в исследование, представлены в таблице 59.

Таблица 59.

## Общая характеристика пациентов по основным показателям.

Характеристика	Значение	Процент
n	28	100%
Возраст (лет)	67 ± 7,25	
Медиана наблюдения (мес.)	24,1 ± 9,5	
Вид основного лечения.		
ДРТ	5	17,9%
LDR-БТ	11	39,4%
Радикальная простатэктомия	4	14,3%
LDR-БТ + ДРТ	1	3,6%
HDR-БТ + ДРТ	5	17,9%
Радикальная простатэктомия + ДРТ	1	3,6%
Hi-FU	1	3,6%
Стадия перед основным видом лечения		
T1a-T2a	4	14,3%
T2b	8	28,6%
T2c	7	25%
T3a	4	14,3%
T3b	5	17,9%
Индекс Глисона (G) перед первым лечением		
G1 - Gleason score 5-6	14	50%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	8	28,6%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	1	3,6%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	5	17,9%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия		
Нет	23	82,1%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	5	17,9%
Максимальный уровень ПСА до лечения		
Менее 10 нг/мл.	11	39,3%
10-20 нг/мл.	9	32,1%
Более 20 нг/мл.	8	28,6%
Группа риска NCCN		
Низкий риск	3	10,7 %
Промежуточный риск	12	42,9 %
Высокий риск	8	28,6%
Крайне высокий риск	5	17,9%

HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДРТ – дистанционная радиотерапия; Hi-FU – высокодозный сфокусированный ультразвук; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*.

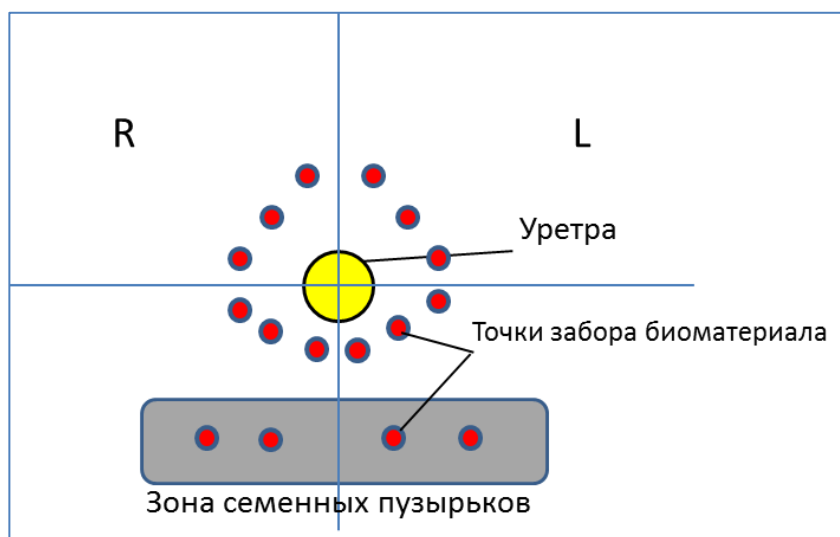
Из таблицы 59 видно, что всего в исследование включено 28 больных после 6-ти различных видов лечения РПЖ. Основную часть (39,4%) составили пациенты, которые ранее перенесли LDR-БТ в качестве основного вида лечения. 4 пациента (14,3%) были после ранее проведенной радикальной простатэктомии (РПЭ), и по 5 (17,9%) пациентов после ДРТ и после СРТ с применением HDR-БТ в качестве «boost». По 1 пациенту (3,6%) были после комбинации LDR-БТ и ДРТ, РПЭ и ДРТ и после высокодозного сфокусированного ультразвука (Hi-FU). Все больные соответствовали критериям отбора в группу исследования. Основная часть пациентов имела промежуточный риск РПЖ (12 больных (42,9%)). Низкий, высокий и крайне высокий риск был у 10,7%, 28,6% и 17,9% соответственно.

## **6.2. Диагностика при локальном рецидиве рака предстательной железы.**

Всем пациентам при первичной диагностике проводилась промежуточная сатурационная биопсия предстательной железы под спинномозговой анестезией. В зависимости от объема ПЖ забор ткани проводился из различного числа точек (среднее количество  $24,5 \pm 4,2$  точки (мин. 22, макс. 34)). У пациентов после РПЭ забор ткани проводился отдельно из зоны ложа ПЖ и отдельно из семенных пузырьков (в 3-х из 5ти случаев рецидива после РПЭ семенные пузырьки были оставлены и визуализировались при УЗИ и мпМРТ). Среднее количество точек забора биоматериала после РПЭ составило 13,2 (мин 10, макс 18).

В случае РПЭ биопсия выполнялась по протоколу, разработанному в ФГБУ РНЦРР Минздрава России. Зона анастомоза и ложа ПЖ условно делилась на 6 частей (2 верхних, 2 нижних квадранта относительно уретры и отдельно зона семенных пузырьков (правая и левая)). Условным ориентиром служила зона анастомоза и часть уретры (предварительно устанавливается катетер Фолея для лучшей визуализации уретры) таким образом, что уретра располагалась по центру зоны биопсии. Забор материала производился из

каждого квадранта (3-6 выстрелов в зависимости от данных мпМРТ и ПЭТ) и из зон семенных пузырьков (рисунок 52).



*Рисунок 52. Схема забора гистологического материала при подозрении на локальный рецидив после РПЭ.*

В дальнейшем при проведении сальважной БТ (СБТ) учитывались данные методов визуализации (МРТ, ПЭТ, ТРУЗИ) и данные, полученные при промежностной биопсии ПЖ, а именно квадрант поражения.

Роль промежностной сатурационной биопсии ПЖ у больных с локальным рецидивом имеет особую значимость, особенно у пациентов, рецидив у которых развился после ранее проведенных радиологических методов лечения. Сатурационная биопсия – единственная технология, позволяющая достоверно точно определить распространение опухолевого процесса в предстательной железе. В случае, если по данным методов визуализации (мпМРТ, ПЭТ-КТ) очаг опухоли располагается в одной доле ПЖ и локализация этого очага подтверждается с помощью сатурационной биопсии ПЖ без дополнительных положительных биоптатов в другой доле, в этом случае возможно ставить вопрос о проведении сальважной фокусной HDR-БТ. Особенно важно проведение сальважной фокусной HDR-БТ у пациентов, ранее перенесших HDR или LDR-БТ в качестве основного вида



лечения. У таких пациентов, как правило, известны только значения периферической дозы облучения по ПЖ, однако в случае применения внутритканевых методов облучения, доза в непосредственной близости от источника может многократно превышать заданную периферическую дозу. Проведение повторного внутритканевого облучения в этом случае сопряжено с высоким риском развития тяжелых лучевых реакций со стороны нижних мочевых путей и передней стенки прямой кишки.

Исключение отдаленных метастазов у пациентов этой категории является особым и обязательным условием для проведения сальважной терапии, поэтому всем пациентам с подозрением на рецидив РПЖ необходимо выполнение ПЭТ-КТ с Ga+PSMA.

При комплексном обследовании пациентов, обратившихся с рецидивом РПЖ, учитывались следующие данные: максимальный уровень ПСА крови при выявлении рецидива РПЖ, сроки до появления признаков рецидива РПЖ от времени основного лечения, данные сатурационной биопсии ПЖ (поражение 1 или 2 долей, а так же поражение семенных пузырьков), индекс Глисона при повторной биопсии ПЖ, объем предстательной железы, урофлоуметрия, наличие остаточной мочи, результаты опросников (IPSS, МИЭФ-5).

По максимальному уровню ПСА пациенты распределились следующим образом (таблица 60).

Таблица 60.

Максимальный уровень ПСА после проведения основного вида лечения.

ПСА	Абс.	Процент
До 2 нг/мл.	6	21,4
2-4 нг/мл.	11	39,3
4-10 нг/мл.	8	28,6
Более 10 нг/мл.	3	10,7

Из таблицы 60 видно, что большинство пациентов имело уровень ПСА перед повторной биопсией в пределах 2-4 нг/мл (39,3%). У 28,6% (8 больных) рецидив диагностирован на уровне ПСА 4-10 нг/мл. У 6 пациентов (21,4%) ПСА крови не достигал 2 нг/мл. И у 3-х больных (10,7%) ПСА был более 10 нг/мл.

По срокам до проявления рецидива РПЖ после основного вида лечения пациенты распределились следующим образом (таблица 61).

Таблица 61.

Сроки до появления признаков рецидива РПЖ после основного вида лечения.

Время до развития рецидива	Абс.	Процент
До 12 мес.	7	25
12-24 мес.	7	25
Более 24 мес.	14	50

Из таблицы 61 видно, что у половины пациентов сроки до появления признаков рецидива превышали 2 года.

Данные гистологического заключения при первичной и повторной биопсии ПЖ представлены в таблице 62.

Таблица 62.

Данные гистологического заключения первичной и повторной биопсии ПЖ в исследуемой группе.

Показатель	Первичная биопсия	Повторная биопсия
G1 - Gleason score 5-6	50%	46,4%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	28,6%	17,9%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	3,6%	14,3%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	17,9%	21,4%
Наибольший объем опухоли в биоптате.	39 ± 25% (5-90%) (медиана 38%)	43,4 ± 32% (5-95%) (медиана 44%)

Из таблицы 62 видно, что при повторной биопсии имеется тенденция к увеличению степени Глисона и показателю наибольшего объема опухоли в биоптате. При этом при повторной биопсии у 19 пациентов (67,6%) выявлен рецидив РПЖ в обеих долях ПЖ и у 9 больных (32,1%) – в одной доле. При этом после РПЭ в 3-х случаях из 5-ти рецидив диагностировался с 1 стороны от анастомоза и в 1 случае в семенных пузырьках с 2-х сторон.

Объем предстательной железы в группе составлял в среднем  $17,8 \pm 10,8$  см<sup>3</sup> (мин. 1, макс. 42, медиана 16,5). Сумма баллов IPSS  $8,1 \pm 6$  (мин. 3, макс. 22, медиана 5), среднее значение по QoL составило  $2,4 \pm 1,4$  (мин. 0, макс. 5, медиана 2) (таблицы 63-65). По данным урофлоуметрии у 5-ти пациентов (17,8%) отмечалась умеренная инфравезикальная обструкция, у остальных пациентов признаков инфравезикальной обструкции не отмечено.

Таблица 63.

Данные опросников IPSS до проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	Абс.	Процент
Менее 7	12	42,9
8-19	16	57,1
20-25	-	-
Всего	28	100

0-7 – незначительные нарушения; 8-19 – умеренные нарушения; 20-35 – тяжелые нарушения.

Таблица 64.

Данные опросников QoL до проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	Абс.	Процент
0 (прекрасно)	2	7,1
1 (хорошо)	5	17,9
2 (удовлетворительно)	10	35,7
3 (смешанное чувство)	8	28,6
4 (неудовлетворительно)	-	-
5 (плохо)	3	10,7
Всего	28	100

## Данные опросников МИЭФ-5 до проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	Абс.	Процент
Менее 10 (выраженная ЭД)	21	75
10-20 (умеренная и легкая степень ЭД)	5	17,9
Более 21 (отсутствие нарушений)	2	7,1
Всего	28	100

Все вмешательства проводились под спино-мозговой анестезией на аппарате Microselectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4-9 МГц. Брахитерапия проводилась в виде 2 фракций РОД 12,5-15 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями, СОД 25-30 Гр. При этом, значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы (LQED2) при 2 Гр за фракцию составил 100-141 Гр (при  $\alpha/\beta = 1,5$ ). Процент предписанной дозы на орган – мишень (V100) составлял не менее 90% (в среднем 97,8%). Процент объема органа – мишени, на который приходится 150% предписанной дозы (V150) составлял менее 33% (в среднем 22,9%). Критическая доза на уретру и прямую кишку составили 110% и 70% от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовалась линейно-квадратичная модель. Срок наблюдения составил от 14 до 36 мес., медиана 24 мес.

Пациентам, которым ранее было проведено радиотерапевтическое лечение или Ni-FU, HDR-БТ выполнялась в режиме 2-х фракций РОД 12,5 Гр с интервалом в 2 недели, СОД 25 Гр. После РПЭ режим фракционирования состоял из 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели СОД 30 Гр (таблица 66).

Режимы фракционирования при проведении сальважной БТ у пациентов в зависимости от вида первичного лечения РПЖ.

Вид первичного лечения	Режим фракционирования (СОД)	LQED2
ДРТ	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр
LDR-БТ	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр
Радикальная простатэктомия	2x15 Гр (СОД 30 Гр)	141 Гр
LDR-БТ + ДРТ	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр
HDR-БТ + ДРТ	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр
Радикальная простатэктомия + ДРТ	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр
Hi-FU	2x12,5 Гр (СОД 25 Гр)	100 Гр

HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДРТ – дистанционная радиотерапия; Hi-FU – высокодозный сфокусированный ультразвук;

Все пациенты после гистологической верификации локального рецидива РПЖ получали андроген-депривационную терапию аналогами ЛГРГ не менее 3 месяцев (кроме 1 пациента после РПЭ, который отказался от приема гормональной терапии).

У 3-х пациентов при комплексном обследовании по данным МРТ, ПЭТ и сатурационной биопсии подтвержден локальный рецидив в ограниченном объеме тканей ПЖ. Из них у 2-х пациентов (1 после LDR-БТ и 1 после СРТ (HDR-БТ РОД 12 Гр + ДРТ СОД 46 Гр)) очаг подтвержден в правой доле ПЖ, и у 1 пациента локальный рецидив выявлен после LDR-БТ в устье семенных пузырьков. Этим пациентам была проведена фокальная HDR-БТ в виде 2-х фракций РОД 12,5 Гр СОД 25 Гр. на зону рецидива.

### **6.3. Оценка выживаемости больных после сальважной брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.**

За время наблюдения случаев летального исхода в группе не зафиксировано. Общая трехлетняя ПСА-специфическая выживаемость составила 82,1%. У 23 из 28 больных был достигнут биохимический контроль опухоли. У 5 больных при динамическом наблюдении отмечался

биохимический рецидив в виде роста ПСА. При этом у 4-х из 5ти больных, признаки биохимического рецидива по ПСА отмечены в первый год после сальважной БТ. При обследовании по данным ПЭТ-КТ с Ga+PSMA во всех 4-х случаях рецидива отмечены метастазы в лимфоузлах и костях скелета. В 1-м случае подтвержден локальный рецидив опухоли (на 16-м месяце наблюдения). Надо отметить, что локальный рецидив развился у пациента после ранее проведенной LDR брахитерапии со стадией T3b. При первичной и вторичной биопсии у пациента была диагностирована аденокарцинома, индекс Глисона 6 (3+3). После сальважной HDR-БТ пациенту выполнена повторная сатурационная биопсия ПЖ и выявлена аденокарцинома, индекс Глисона 8 (4+4) в тех же зонах поражения, где изначально была определена при первичной сатурационной биопсии перед сальважной HDR-БТ. В таблице 67 представлены данные по ПСА-специфической выживаемости пациентов в зависимости от вида первичной терапии.

Таблица 67.

Режимы фракционирования при проведении сальважной БТ у пациентов в зависимости от вида первичного лечения РПЖ.

Вид первичного лечения	Всего	Рецидив	ПСА-спец. выж. (%)
ДРТ	5	3	40
LDR-БТ	11	1	90,9
Радикальная простатэктомия	4	0	100
LDR-БТ + ДРТ	1	0	100
HDR-БТ + ДРТ	5	1	80
Радикальная простатэктомия + ДРТ	1	0	100
Hi-FU	1	0	100

HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДРТ – дистанционная радиотерапия; Hi-FU – высокодозный сфокусированный ультразвук;

Из таблицы 67 видно, что у 3-х из 5ти пациентов, у которых была ранее проведена ДРТ, отмечен рецидив РПЖ. В 1 случае рецидив наблюдался у пациента после ранее проведенной LDR-БТ и в 1 случае после

СРТ. Для статистической обработки данных в этом случае группы слишком малы.

Для определения факторов, значимо влияющих на развитие рецидива или прогрессирования РПЖ у пациентов, которым была проведена сальважная HDR-БТ, нами проведён анализ зависимостей ПСА-специфической выживаемости от различных исходных данных: группа риска, время до развития биохимического рецидива, максимальный уровень ПСА до проведения основного лечения, максимальный уровень ПСА после основного вида лечения, индекс Глисона при повторной биопсии, объем поражения ПЖ при рецидиве (1 или 2 доли).

Группа риска прогрессирования РПЖ при первично установленном диагнозе явилось одним из значимых факторов развития рецидива РПЖ после сальважной HDR-БТ. ПСА-специфическая выживаемость у пациентов различных групп прогрессирования представлено на рисунке 53.

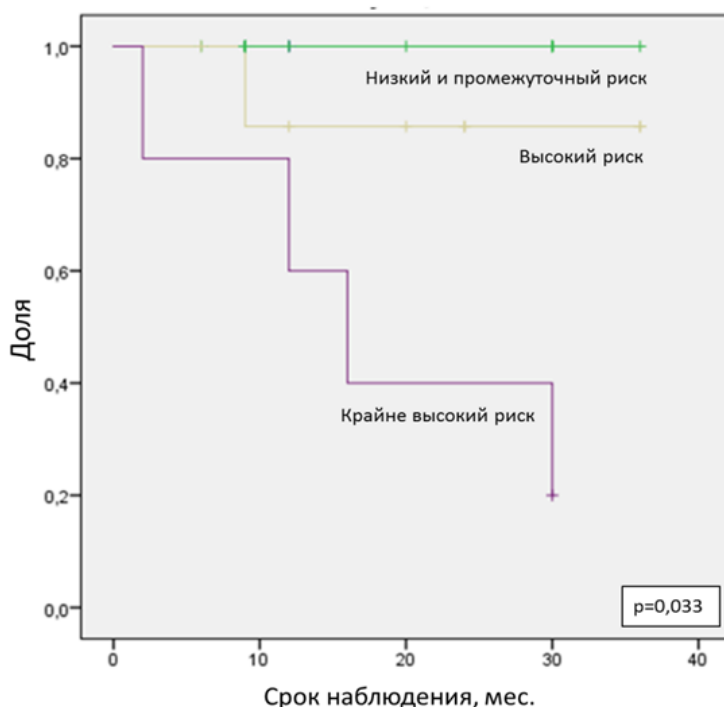


Рисунок 53. 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость (биохимический контроль) после сальважной БТ в зависимости от группы риска по NCCN (2010).

На рисунке 53 видно, что значительная часть пациентов группы крайне высокого риска за счет стадии Т3b имели наихудшие результаты лечения. У 4 пациентов из 5 со стадией Т3b отмечено прогрессирование РПЖ. При этом у пациентов высокого риска, прогрессирование отмечено лишь в 1 случае из 8 ( $p=0,07$ ). В группах низкого и промежуточного риска, прогрессирование отмечено не было. Сравнение кривых трёхлетней ПСА-специфической выживаемости между пациентами промежуточного и крайне высокого рисков прогрессирования по непараметрическому критерию log-rank продемонстрировало наличие достоверных различий ( $p=0,003$ ).

Мы проанализировали зависимость времени до развития рецидива и прогрессирования после сальважной брахитерапии. Время до развития рецидива РПЖ после основного вида лечения было разбито на 3 составляющие: развитие рецидива в течение первых 12 мес., от 12 до 24 мес. и более 24 мес. Данные по ПСА-специфической выживаемости относительно времени развития рецидива РПЖ после основного вида лечения представлено на рисунке 54.

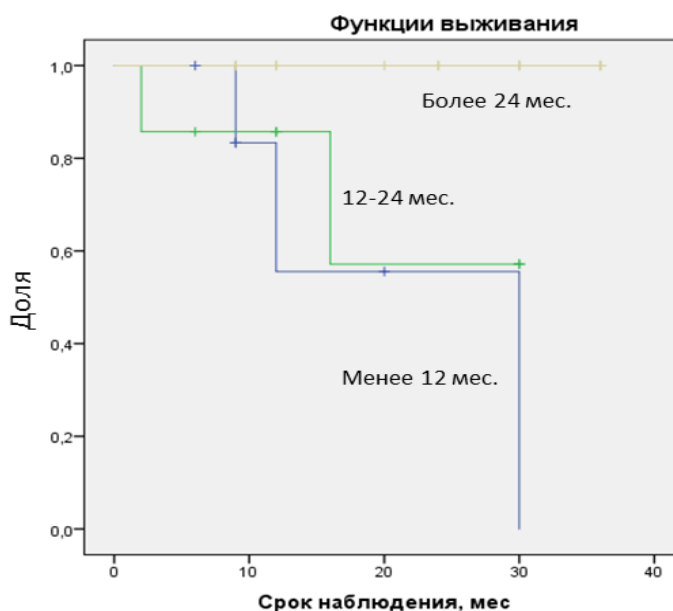


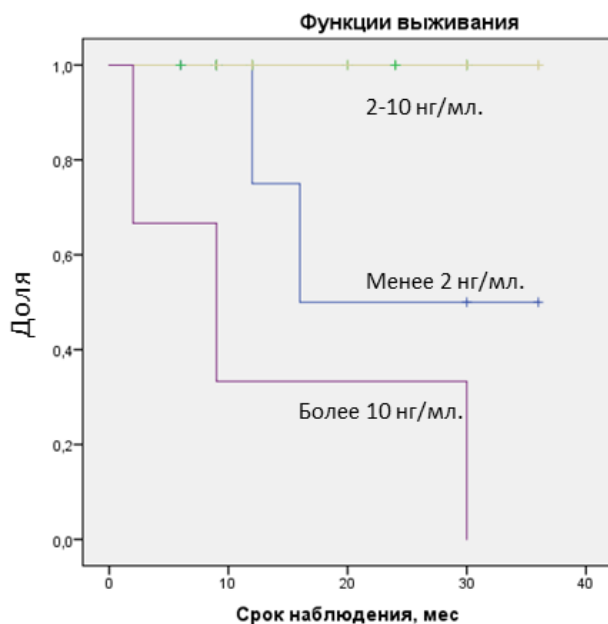
Рисунок 54. ПСА-специфическая выживаемость (биохимический контроль) после сальважной БТ в зависимости от времени развития рецидива РПЖ после основного вида лечения.



При анализе вышеуказанных параметров выявлено, что сроки развития рецидива РПЖ коррелируют с результатами безрецидивной выживаемости после сальважной брахитерапии. Выявлено, что развитие рецидива после основного лечения РПЖ в период как до 12, так и до 24 месяцев достоверно ведет к снижению эффективности сальважной брахитерапии и увеличивает риск прогрессирования РПЖ ( $p=0,001$ ;  $p=0,027$ ). Надо отметить, что у тех пациентов, у которых рецидив РПЖ развился в период более 24 месяцев после основного лечения, прогрессирование заболевания отмечено не было. 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость у пациентов, у которых рецидив развился до 12 мес., 12-24 мес. и более 24 мес. составила 57,1%, 71,4% и 100% соответственно.

Так же мы проанализировали зависимость развития рецидива и уровня максимального ПСА до основного метода лечения. Группы разделили на ПСА до 10 нг/мл, ПСА 10-20 нг/мл и ПСА более 20 нг/мл. ПСА-специфическая выживаемость составила 90,9%, 88,9% и 62,5%. При попарном сравнении групп значимой разницы в ПСА-специфической выживаемости мы не получили.

При анализе развития рецидива РПЖ после сальважной БТ в зависимости от максимальных значений уровня ПСА, при котором зафиксирован рецидив РПЖ после основного вида лечения, выявлено, что у всех пациентов, у которых ПСА при рецидиве РПЖ был выше 10 нг/мл (3 пациента), в последующем отмечено развитие метастазов в кости скелета и регионарные л/у, и лечение у этих пациентов было не эффективно. При этом надо отметить, что у пациентов, у которых ПСА после основного вида лечения не превышал 2 нг/мл, у 2-х из 6-ти отмечен рецидив РПЖ. Однако эти 2 пациента изначально относились к группе крайне высокого риска прогрессирования за счет клинической стадии Т3b. Графики по ПСА специфической выживаемости представлены на рисунке 55.



*Рисунок 55. ПСА-специфическая выживаемость (биохимический контроль) после сальважной БТ в зависимости от максимальных значений уровня ПСА, при котором зафиксирован рецидив РПЖ после основного вида лечения.*

На рисунке 55 наглядно показано, что у пациентов с ПСА более 10 нг/мл ПСА специфическая выживаемость достоверно ниже, чем у пациентов, ПСА которых был в диапазоне 2-10 нг/мл ( $p=0,002$ ).

При анализе зависимостей развития рецидива РПЖ после сальважной HDR-БТ и индексом Глисона, а также объемом поражения ткани железы, мы не получили значимых корреляций.

Исходя из проведенного анализа мы выявили, что у пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами развития прогрессирования и рецидива заболевания явились: наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ( $p=0,003$ ), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 месяцев после основного лечения ( $p=0,001$ ) и подъем уровня ПСА крови выше 10 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ( $p=0,002$ ). Вид основного лечения, инициальный уровень ПСА, индекс Глисона и объем поражения ПЖ значимо не коррелировали с эффективностью сальважной HDR-БТ.

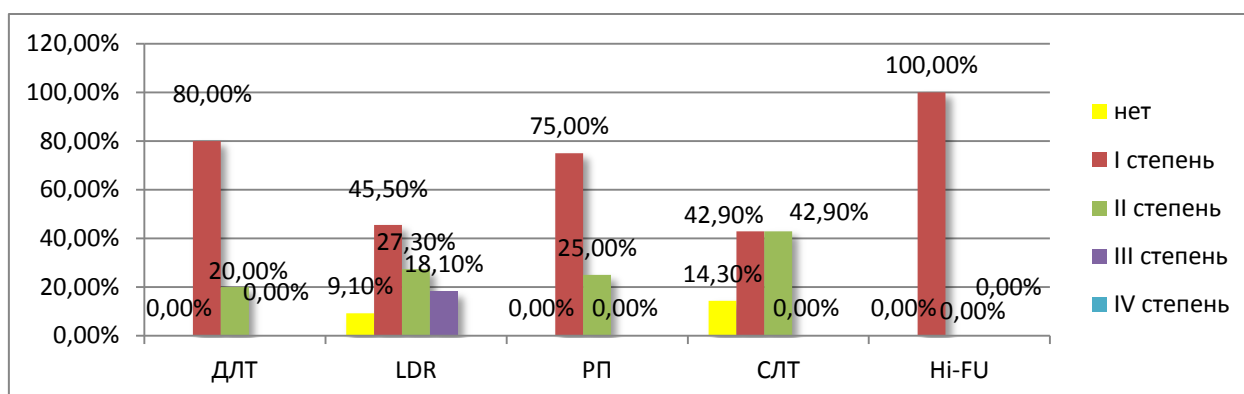
#### 6.4. Токсические реакции и качество жизни пациентов после сальважной брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме.

Регистрация ранних и поздних ГУ ТР осуществлялась за счет заполнения опросников IPSS и QoL 1 раз в 3 мес в течение первого года наблюдения, далее 1 раз в 6 мес.

Частота развития ранних ГУ ТР представлена на диаграмме 86.

Диаграмма 86

Частота развития ранних ГУ ТР в группе (n=28).



Из диаграммы видно, что большинство пациентов (57% от общего числа) имели незначительные ранние ГУ ТР 1 степени. Ранние осложнения 3 степени в виде выражено учащенного мочеиспускания, гиперактивности мочевого пузыря, сопровождающиеся императивными позывами к мочеиспусканию, резей при мочеиспускании, требующие применения спазмолитиков и обезболивающих, встречались только в группе с ранее проведенной LDR-БТ в качестве основного вида лечения. Это объясняется тем, что у пациентов, у которых ранее была проведена LDR-БТ, в ПЖ располагаются микроисточники. Распределение дозы при LDR-БТ носит максимально негетерогенный характер. Дополнительное травмирование ПЖ интрастатами при HDR-БТ, а также дополнительная доза, приходящаяся на уже неравномерно облученную зону, может приводить к тяжело прогнозируемым токсическим реакциям со стороны критических органов.

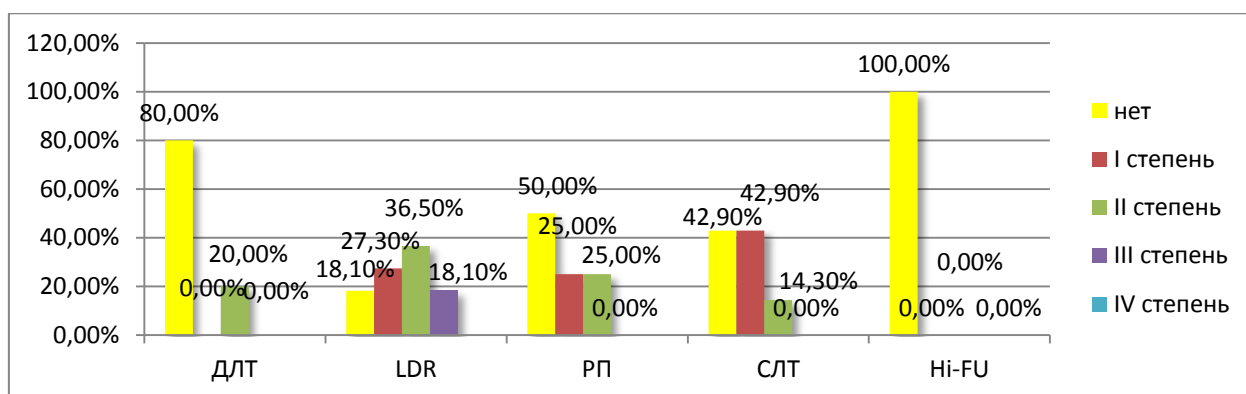
Напротив, у тех пациентов, которым не проводились радиотерапевтические методы лечения (РПЭ и HiFU), или у пациентов, распределение дозы в ПЖ которых носило максимально гомогенный характер (ДРТ, HDR-БТ+ДРТ), ранние лучевые токсические реакции были минимальными.

Два пациента, которым изначально была проведена LDR-БТ и СРТ не имели ранних токсических реакций. Лечение этим пациентам проводилось в объеме фокальной HDR-БТ на область выявленного рецидива.

Поздние ГУ ТР после сальважной HDR-БТ представлены на диаграмме 87.

Диаграмма 87.

Частота развития поздних ГУ ТР в группе (n=28).



При оценке поздних ГУ ТР отмечено снижение токсичности во всех группах исследования. Тем не менее, наихудшие результаты относительно токсичности отмечены в группе с LDR-БТ. В этой группе у 2-х пациентов отмечались поздние ГУ-ТР 3 степени в виде развития стриктур уретры.

Частота развития ГИ ТР была не значительна. У 18 из 28 пациентов с целью протекции прямой кишки мы применяли технологию с использованием объемообразующего геля Коллаген, что в свою очередь позволило избежать токсических реакций со стороны прямой кишки. Только 2 пациента (7,2%) из общей когорты отметили острые ГИ ТР 2 степени.

Средние значения IPSS и МИЭФ-5 в общей когорте пациентов представлены в таблице 68.

Таблица 68.

Средние значения IPSS и МИЭФ-5 до и через год после сальважной HDR-БТ в общей когорте пациентов

	Среднее значение	Медиана	95% доверительный интервал для среднего
IPSS до лечения	8±3,6	8	6,3-9,7
IPSS после лечения	11,2±7,7	10	7,8-14,5
QOL до лечения	2,4±1,4	2	1,7-3,1
QOL после лечения	2,4±1,5	2	1,8-3,1

Из таблицы 68 видно, что в целом изменения баллов IPSS и QoL до сальважной БТ и через год после лечения носили незначительный характер ( $p>0,05$ ). Более детальные характеристики изменения параметров IPSS, QoL, а так же МИЭФ-5 после проведения сальважной HDR-БТ представлены в таблицах 69, 70 и 71.

Таблица 69.

Данные опросников IPSS до и через год после проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	До лечения		После лечения	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Менее 7	12	42,9	12	42,9
8-19	16	57,1	10	35,7
20-25	-	-	6	21,4
Всего	28	100	28	100

0-7 – незначительные нарушения; 8-19 – умеренные нарушения; 20-35 – тяжелые нарушения.

Таблица 70.

Данные опросников QoL до и через год после проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	До лечения		После лечения	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент
0 (прекрасно)	2	7,1	1	3,6
1 (хорошо)	5	17,9	7	25
2 (удовлетворительно)	10	35,7	8	28,5
3 (смешанное чувство)	8	28,6	6	21,5
4 (не удовлетворительно)	-	-	4	14,3
5 (плохо)	3	10,7	2	7,1
Всего	28	100	28	100

Таблица 71.

Данные опросников МИЭФ-5 до и через год после проведения сальважной БТ.

Показатель (баллов)	До лечения		После лечения	
	Абс.	Процент	Абс.	Процент
Менее 10 (выраженная ЭД)	21	75	27	96,4
10-20 (умеренная и легкая степень ЭД)	5	17,9	1	3,6
Более 21 (отсутствие нарушений)	2	7,1	-	-
Всего	28	100	28	100

Из таблицы 69 видно, что после проведения сальважной НДТ-БТ 6 пациентов (4 после LDR-БТ и 2 после СРТ) стали отмечать тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 20-35 баллам по шкале IPSS, в то время как до лечения такой симптоматики у пациентов не отмечалось. При этом качество жизни по шкале QoL те же 6 пациентов отметили, как не «удовлетворительно или плохо». У 2-х пациентов, у которых ранее была проведена LDR-БТ и СРТ (LDR-БТ + ДРТ), в течение первого года наблюдения отмечено развитие стриктуры мембранозного отдела уретры, которое сопровождалось симптомом хронической задержкой мочи. Этим

пациентам установлен цистостомический дренаж с последующей внутренней оптической уретротомией.

Эректильная функция на фоне стимуляции ингибиторами ФДЭ-5 типа в умеренной степени сохранена только у 1 пациента (3,6%). У остальных 96% больных отмечена стойкая ЭД (таблица 71).

### **6.5. Технология фокальной сальважной высокомощностной брахитерапии при локальном рецидиве рака предстательной железы.**

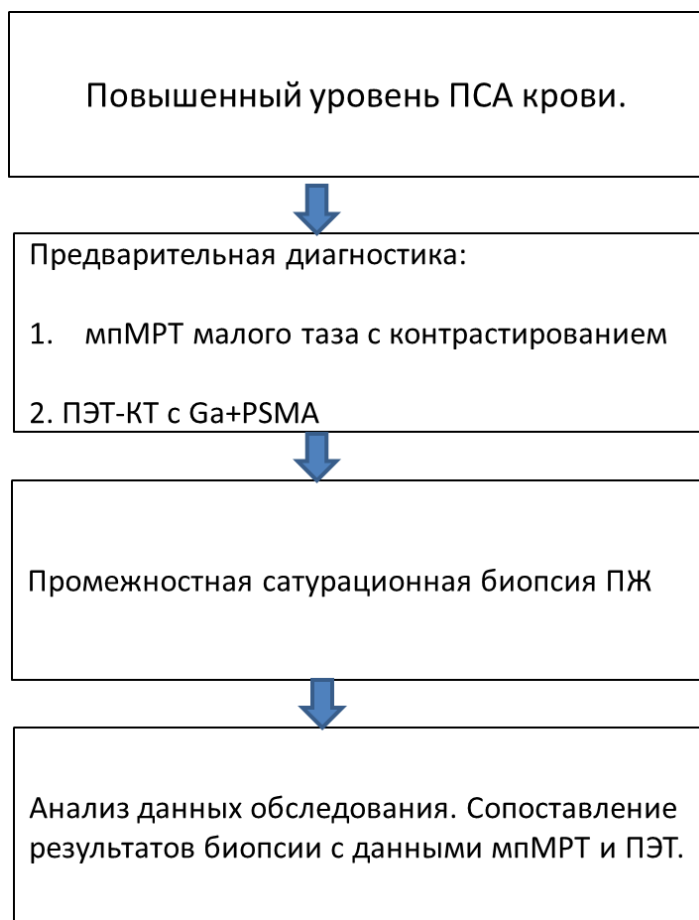
Сущность метода заключается в проведении курса фокусной брахитерапии источниками Ir192 у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы. Брахитерапия проводилась в монорежиме на зону рецидива в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 12,5 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями. Проведение фокусной брахитерапии позволяет достигнуть эффекта локального контроля опухоли при минимизации токсических реакций со стороны мочеполовой системы и прямой кишки. Для решения вопроса о возможности проведения фокальной HDR-БТ мы разработали алгоритм диагностики пациентов с локальным рецидивом РПЖ.

Преимуществом фокальной терапии является более высокая доза в целевом объеме (зона выявленного поражения) и более низкая вероятность лучевых реакций со стороны прямой кишки, уретры, шейки мочевого пузыря.

#### ***6.5.1. Диагностический алгоритм при подозрении на локальный рецидив рака предстательной железы.***

Основой для диагностического алгоритма при локальной рецидиве РПЖ является комплекс мероприятий, направленный на максимально точное определение очага рецидива заболевания и исключение отдаленного и

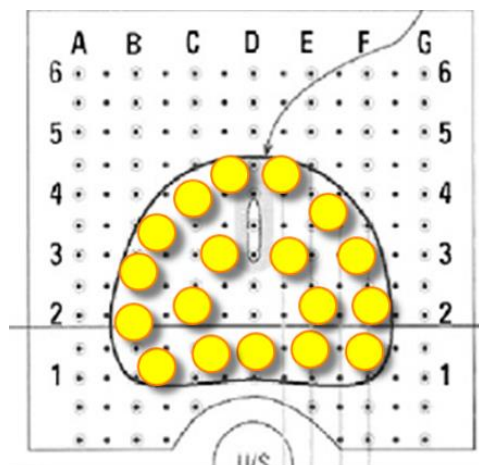
регионарного метастазирования. Диагностический алгоритм представлен на рисунке 56.



*Рисунок 56. Диагностический алгоритм при выявлении локального рецидива РПЖ.*

Промежностная сатурационная биопсия ПЖ выполняется в том случае, если отсутствуют признаки регионарного и отдаленного метастазирования (по данным мпМРТ и ПЭТ). Отсутствие данных о наличии локального рецидива при мпМРТ и ПЭТ не является противопоказанием к проведению биопсии ПЖ. Преимущественно промежуточная сатурационная биопсия ПЖ проводится под спинальной анестезией. Забор ткани берется с помощью брахитерапевтической решетки с учетом данных мпМРТ и ПЭТ не менее чем из 24 точек. Схема забора материала при промежуточной биопсии ПЖ представлена на рисунке 57.





*Рисунок 57. Схема трансперинеальной биопсии предстательной железы под УЗ-контролем под спинальной анестезией. Желтым отмечены зоны забора биоматериала.*

В случае гистологического подтверждения локального рецидива, ограниченным 1-й долей ПЖ или семенными пузырьками, данные которых совпадают с предварительными показаниями мпМРТ и ПЭТ, пациенту возможно проведение фокальной HDR-БТ на зону рецидива в 2 фракции РОД 12,5 Гр с интервалом в 2 недели СОД 25 Гр.

При гистологической верификации локального рецидива, целесообразно начать андроген-депривационную терапию аналогами ЛГРГ.

### ***6.5.2. Дозиметрические особенности сальважной фокальной брахитерапии высокой мощности дозы.***

Для определения дозиметрических преимуществ фокальной HDR-БТ мы сопоставили данные дозиметрии при проведении фокальной HDR-БТ (3 пациента) с остальными пациентами (22 пациента), которым была проведена сальважная HDR-БТ. В исследование не включены данные по сальважной HDR-БТ у пациентов после РПЭ. Анализируемые дозиметрические параметры включали: D 90% prost. (доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы); V100% (объем органа мишени, получающий 100% от заданной дозы облучения); V 150% prost. (объем предстательной железы,

получающий 150% от предписанной дозы); Vcrit.ur. (объем уретры, получающий критическую дозу); D 10 ur. (доза, приходящаяся на 10% от объема уретры), Vcrit.rect. (объем прямой кишки, получающий критическую дозу); D 10 rect. (доза, приходящаяся на 10% от объема стенки прямой кишки); Данные по дозному распределению при фокальной и стандартной сальважной HDR-БТ представлены в таблице 72.

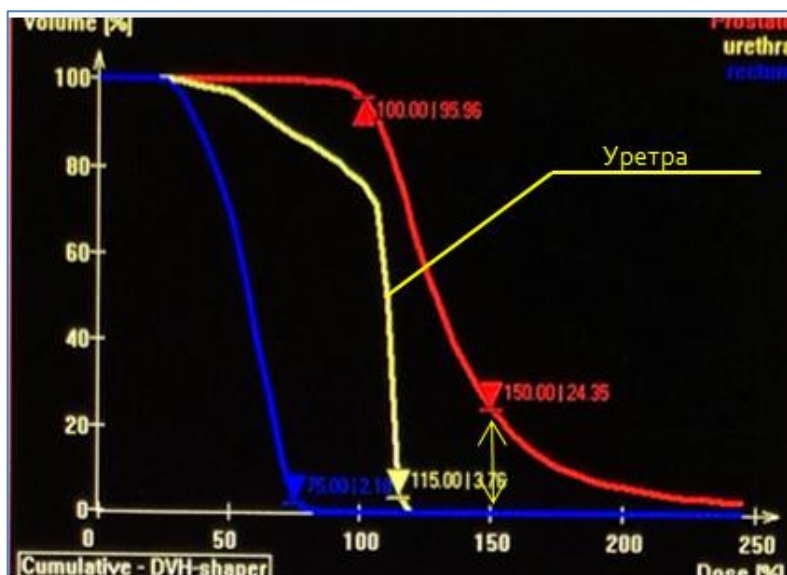
Таблица 72.

Распределение дозы при планировании фокальной и стандартной сальважной HDR-БТ.

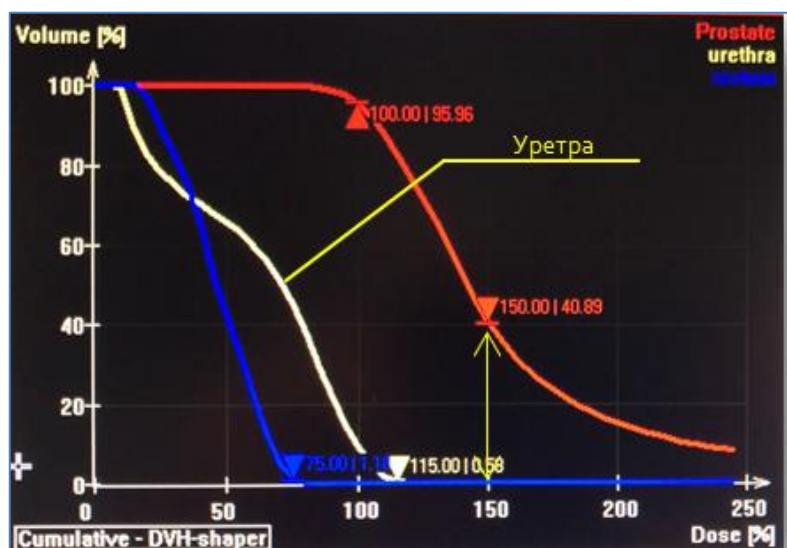
Показатель	Средние показатели	
	Стандартное лечение	Фокальная терапия
D 90Гр prost.	13,2 Гр	13,7 Гр
V100%	97,8 %	97,8 %
V 150% prost.	22,9 %	46,9 %
D 10 ur	14,1 Гр	12,5 Гр
Vcrit.ur.	241 мм	31 мм
D 10 rect.	14,1 Гр	8 Гр
Vcrit.rect.	255 мм	95 мм

D 90% prost. (доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы); V100% (объем органа мишени, получающий 100% от заданной дозы облучения); V 150% prost. (объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы); Vcrit.ur. (объем уретры, получающий критическую дозу); D 10 ur. (доза, приходящаяся на 10% от объема уретры), Vcrit.rect. (объем прямой кишки, получающий критическую дозу); D 10 rect. (доза, приходящаяся на 10% от объема стенки прямой кишки);

Для проведения статистического анализа группы слишком малы. Но при этом из таблицы видно, что по данным показателей средних значений параметров распределения дозы при планировании HDR-БТ при проведении фокальной терапии отмечается увеличение V150% для ПЖ, то есть увеличивается доза в области очага рецидива, при этом отмечается снижение критических доз на область уретры и передней стенки прямой кишки. Наглядное распределение дозы при стандартной и фокальной БТ отражено на рисунке 58.



a.



b.

Рисунок 58. Дозиметрические показатели, полученные при расчете гистограмм доза-объем для ПЖ, уретры, прямой кишки. а. При стандартной сальважной HDR-БТ. б. При фокальной HDR-БТ.

Таким образом, применение фокальной HDR-БТ позволяет достигать значимых изменений в распределение дозы в области опухолевого очага, сводя к минимуму риски развития токсических реакций со стороны критических органов.

### *Клинический пример.*

*Пациент N 1950 г.р. обратился в РНЦРР по поводу повышенных цифр ПСА до 11,5 нг/мл. Выполнена трансректальная биопсия ПЖ, выявлена аденокарцинома, индекс Глисона 6 (3+3) в левой доле. В феврале 2013г в ФГБУ РНЦРР проведена LDR-БТ до СОД 145 Гр. Лечение перенес удовлетворительно. Надир ПСА = 0,13 нг/мл. При динамическом наблюдении отмечался постепенный рост ПСА и к апрелю 2017 года ПСА составлял 6,03 нг/мл. Начата андроген-депривационная терапия аналогами ЛГРГ.*

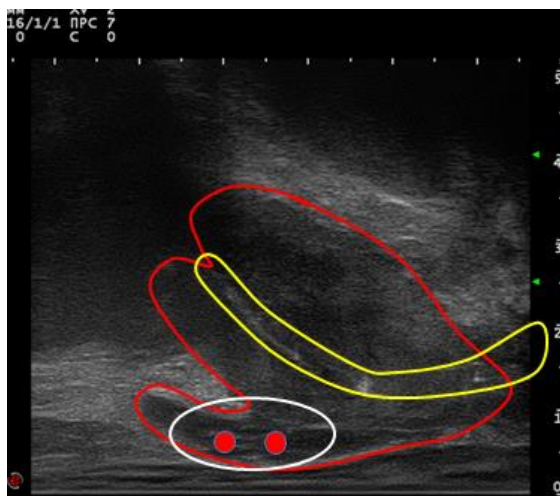
*По данным мпМРТ малого таза с контрастированием очаговой патологии не выявлено. По данным ПЭТ-КТ с Ga+PSMA в левом семенном пузырьке и в центральной части семенных пузырьков определяется патологическое накопление РФП SUV = 3,8 (признаки локального рецидива) (рисунок 59).*



*Рисунок 59. ПЭТ-КТ с Ga+PSMA. Накопление РФП в семенном пузырьке слева.*

*Учитывая данные ПЭТ-КТ и динамику ПСА, соответствующую биохимическому рецидиву РПЖ, пациенту выполнена промежностная*

*сатурационная биопсия ПЖ под спинальной анестезией. Материал забран из 24 точек (рисунок 60).*



*Рисунок 60. Схема трансперинеальной биопсии предстательной железы под УЗ-контролем. Желтым отмечены зоны забора биоматериала. Красным отмечены точки попадания в опухоль. Белым отмечена зона рецидива по данным ПЭТ.*

*По данным гистологического заключения в 2-х столбиках ткани – аденокарцинома предстательной железы, сумма Глисона 7 (4+3). Объем опухоли в биоптатах 10%. Атрофические изменения опухолевых клеток и желез - лечебный патоморфоз.*

*Таким образом у пациента подтвержден локальный рецидив РПЖ в области семенных пузырьков, большие слева. Гистологически рецидив представлен аденокарциномой, индекс Глисона 7 (4+3). Данных за отдаленное и регионарное метастазирование не получено. В июне 2017г в ФГБУ РНЦРР пациенту проведена фокальная HDR-БТ на зону рецидива, семенных пузырьков с 2 сторон. На рисунке 61 и 62 представлен этап оконтуривания зоны рецидива (часть ПЖ и семенных пузырьков) и его 3D реконструкция.*

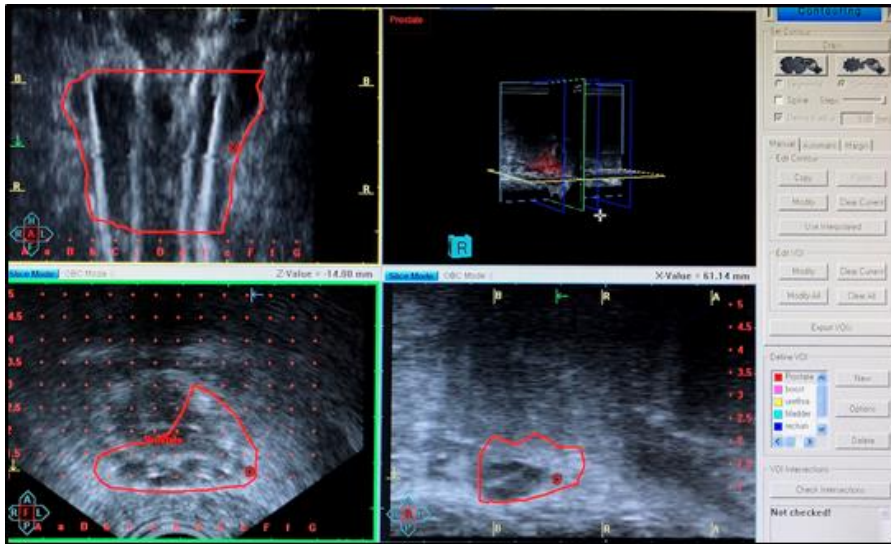


Рисунок 61. Этап оконтуривания зоны рецидива РПЖ для проведения фокальной HDR-БТ.

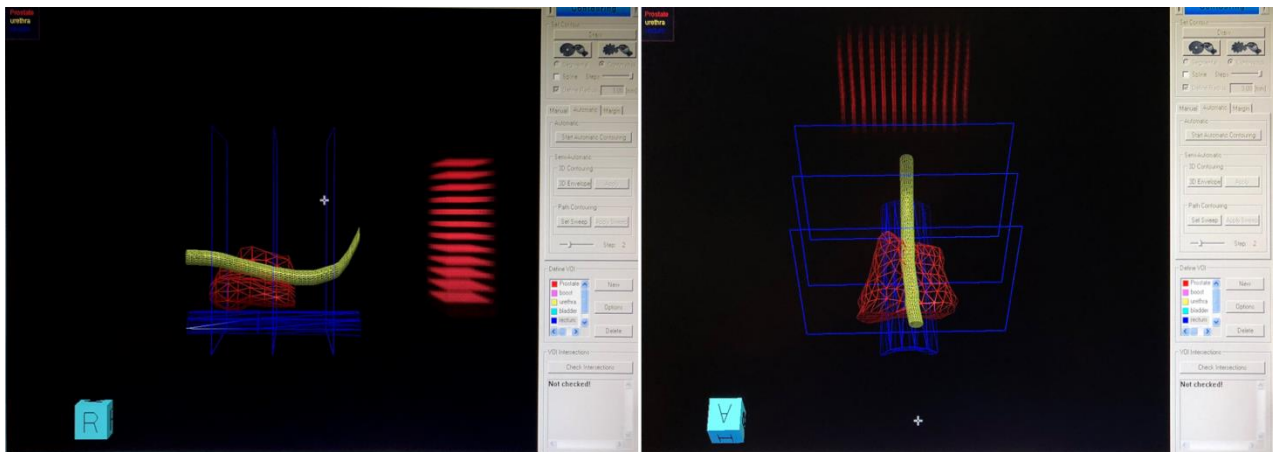


Рисунок 62. Этап оконтуривания зоны рецидива РПЖ для проведения фокальной HDR-БТ. 3D реконструкция.

После завершения этапа оконтуривания ПЖ, пациенту проведено дозиметрическое планирование (рисунок 63), согласно которому в дальнейшем проведен сеанс внутритканевой радиотерапии РОД 12,5 Гр.

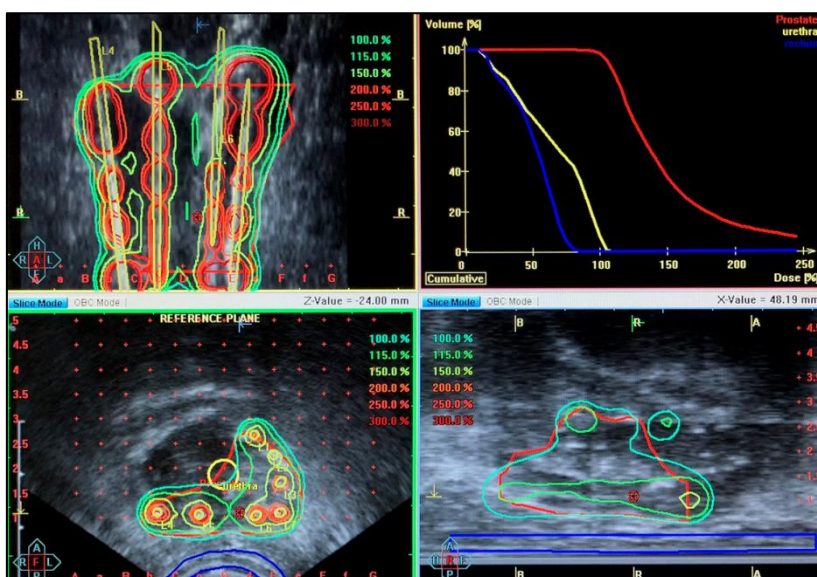


Рисунок 63. Изодозное распределение при фокальной HDR-БТ. Объем PTV = 15,6 см<sup>3</sup>; D90 = 13,6 Гр; V100 prost. = 98,1%; V 150 prost. = 36,7%; D 10 uretra = 10,3 Гр; V crit. Uretra = 0%; D 10 rectum = 8,9 Гр; V crit. rectum = 4,5%;

Через 2 недели пациенту был проведен повторный сеанс фокальной HDR-БТ в том же объеме. Лечение пациент перенес удовлетворительно. Острые и поздние ГУ и ГИ отсутствовали. При дальнейшем динамическом наблюдении отмечена стабилизация. ПСА в пределах 0,2 нг/мл в течение 2-х лет наблюдения. По данным опросников IPSS через год наблюдения признаков токсических реакций со стороны нижних мочевых путей нет (IPSS: 2; QOL = 3; МИЭФ-5 = 5 (ЭД выраженной степени)).

В настоящее время пациент наблюдается в течение 2-х лет. Андроген-депривационная терапия отменена через 6 месяцев после сальважной HDR-БТ. Отмечается стабилизация ПСА. Более подробная динамика ПСА отражена на картинке 64.

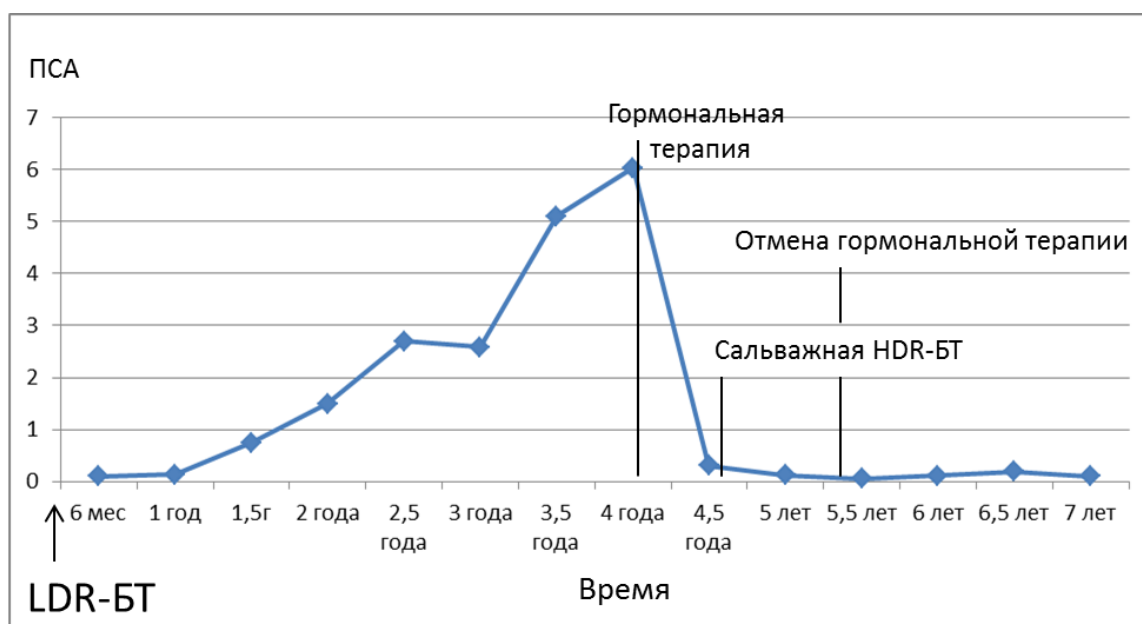


Рисунок 64. Пациент N. Динамика ПСА относительно времени до и после сальважной фокальной HDR-БТ.

*HDR-БТ показала себя как высокоэффективный метод достижения локального контроля над опухолью у пациентов с локальным рецидивом РПЖ. Низкий профиль ГИ и ГУ токсичности выделяет HDR-БТ среди прочих методов сальважной терапии РПЖ. Надо отметить, что особое внимание необходимо уделять пациентам с локальным рецидивом РПЖ после LDR-БТ. Риски развития ГУ токсических реакций у этой категории больных значительно выше, в связи с чем таким больным целесообразно применять диагностический алгоритм, направленный на проведение фокальной HDR-БТ.*



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире лечение РПЖ уже много лет является актуальной задачей здравоохранения. За последние 30 лет наблюдается значительный скачок в развитии медицинских технологий, связанных с радиотерапией, основа которых лежит в фундаментальных понятиях и современных научных открытиях в радиобиологии здоровой и опухолевой клетки человека. Радиобиология сыграла важнейшую роль в разработке новых концепций радиотерапии, результатами которой в настоящее время является внедрение в клиническую практику технологий, позволяющих существенно улучшить результаты лечения больных онкологического профиля. Тем не менее, по-прежнему остаётся актуальным более углубленное рассмотрение вопросов, касающихся временных факторов и мощности дозы, дозовой зависимости эффектов облучения и режимов фракционирования, реакции различных тканей на ультрагипофракционные режимы облучения и устойчивость тканей к повторному облучению.

Современные представления о важной роли репопуляции тканей в ответ на облучение, полученные на основе ЛКМ, находятся в центре понимания клеточных механизмов, составляющих фундамент радиобиологических эффектов радиотерапии. Это привело к разработке новых более эффективных нестандартных схем фракционного облучения, прогнозируя реакции тканей с учетом их индивидуального значения параметра  $\alpha/\beta$ .

С учетом низкого соотношения  $\alpha/\beta$  для РПЖ по данным ряда авторов, обеспечивается привлекательное обоснование для использования гипофракционных схем радиотерапии у этой категории больных.

Разработка новых подходов к гипофракционной радиотерапии РПЖ в настоящее время является одной из первостепенных задач, направленной на

увеличение не только локального контроля над ростом опухоли, но и продолжительности и качество жизни больных РПЖ.

Применение гипофракционных режимов облучения РПЖ началось с 1999 г, когда впервые была выдвинута теория о низком соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ [100]. При этом, многими авторами отмечено, что при облучении опухолей с подобными радиобиологическими характеристиками наиболее выгодное соотношение между тумороцидным эффектом ЛТ и повреждающим воздействием на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является именно брахитерапия [10, 102, 320, 376].

Брахитерапия исторически использовалась как форма гипофракционного облучения РПЖ. В настоящее время в клинической радиотерапии мы подошли к тому, что определение оптимальных схем фракционирования стало одной из основных задач радиационных онкологов. Большинство доказательств, представленных в последнее десятилетие в специализированной литературе о радиочувствительности к РПЖ, подтверждают гипотезу о том, что РПЖ имеет чрезвычайно низкое  $\alpha/\beta$  соотношение, таким образом, поощряя применение именно гипофракционированных режимов радиотерапии. На сегодняшний день существует все больше убедительных доказательств, подтверждающих безопасность и эффективность ультрагипофракционных форм радиотерапии РПЖ, используя всего 1 или 2 фракции. Тем не менее, определение оптимальных схем фракционирования дозы, реакции здоровых тканей на ультрагипофракционные режимы облучения, профилактика ранних и поздних токсических реакций еще не до конца изучены, что определило направление данной работы и легло в основу проведенного исследования.

Таким образом, целью нашей работы является повышение эффективности лечения больных РПЖ путем анализа и разработки оптимальных вариантов фракционирования дозы при внутритканевой

радиотерапии с применением источников различной мощности, как в монорежиме, так и в сочетании с дистанционной радиотерапией. Для решения этой цели были сформулированы ряд задач, направленных на анализ безрецидивной выживаемости у больных РПЖ групп низкого, промежуточного, высокого и крайне высокого рисков прогрессирования основного заболевания, в основе лечения которых была брахитерапия источниками как низкой, так и высокой мощности дозы в комбинации и без с дистанционной радиотерапии. Вторичной точкой исследования явились анализ локальных рецидивов и отдаленных метастазов, а также определение факторов, влияющих на развитие рецидива и прогрессирования РПЖ после брахитерапии и определение времени до развития рецидива. Кроме того, сопутствующей задачей исследования был анализ ранних и поздних ГУ ТР, их профилактика и особенности течения, а также определение факторов, влияющих на развитие токсических реакций радиотерапии и развитие отдаленных осложнений.

В основу исследования легли данные обследования и лечения 800 человек с диагнозом РПЖ, относящиеся к различным видам риска прогрессирования. Пациенты группы низкого и промежуточного риска (450 человек) получали брахитерапию в монорежиме, пациенты группы высокого риска прогрессирования (350 человек) получали лечение в виде комбинации брахитерапии и конформной дистанционной радиотерапии (сочетанная радиотерапия).

Пациенты группы низкого и промежуточного рисков прогрессирования, которые получили лечение в виде брахитерапии в монорежиме, были разделены на 2 группы (I и II группы) по виду брахитерапии. I-й группе (292 пациента) проведена LDR-БТ (СОД 145 Гр), II группе (158 пациентов) проведена HDR-БТ в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом между ними в 2 недели.

Пациенты группы высокого риска, которым была проведена СРТ, разделены на 4 группы. I, II и III группы получали лечение в объеме СРТ с применением HDR БТ в качестве «boost» в виде 1 фракции РОД 10, 12 и 15 Гр соответственно. IV группа получала лечение в объеме СРТ, на 1 этапе которой проводилась LDR-БТ СОД 110 Гр. На 2 этапе пациентам этих 4-х групп проводилась конформная ДРТ по стандартной методике (РОД 2 Гр, СОД 44-46 Гр на зону регионарного лимфооттока).

В рамках первой части исследования был проведен анализ безрецидивной 3-х и 5-ти летней выживаемости в группах LDR и HDR-БТ у пациентов РПЖ группы низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Сравнимые группы были сопоставимы по основным исходным параметрам (возраст, группа риска, клиническая стадия, индекс Глисона, уровень инициального ПСА). Нами выявлено, что 3-х летняя безрецидивная выживаемость в группах достоверно не отличалась и составила 92,8% и 98,8% в I и II группах соответственно ( $p=0,18$ ). Однако 5-ти летняя выживаемость пациентов в группах была различна и имела слабую степень достоверности (90,8% и 98,8% соответственно) ( $p=0,028$ ). Общая безрецидивная выживаемость пациентов вне зависимости от вида брахитерапии составила 94,9% и 93,6% за 3-х и 5-ти летний период наблюдения соответственно. При этом отмечено, что средние сроки до появления рецидива составили  $28,89 \pm 11,3$  мес. (95% ДИ 2-30 мес.).

При анализе характера рецидива в группах нами было выявлено, что у 13 больных (2,9% от общего числа пациентов) рецидив РПЖ был связан с локальным развитием опухолевого процесса и все события были зафиксированы в I группе (4,5%), в то время как во II группе локальный контроль опухоли был достигнут в 100% случаев ( $p=0,014$ ) и только у 2-х пациентов (1,3%) был зафиксирован рост ПСА, как результат развития метастазов РПЖ. По остальным видам развития рецидива группы достоверно не различались.

Рецидив РПЖ в I группе отмечался при всех клинических стадиях T. При cT1a-T2a, T2b и T2c рецидив в I группе отмечен в 3,8%, 3,9% и 31% случаев соответственно. Отмечена достоверная разница в I группе в ПСА-специфической выживаемости между стадиями cT1a-T2b и T2c ( $p < 0,0001$ ). Во II группе рецидив РПЖ отмечен только при стадии cT2c в 5,6% случаев, что достоверно ниже, чем в I группе с такой же клинической стадией заболевания ( $p = 0,021$ ). Так же значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива в I группе стали индекс Глисона ( $p = 0,009$ ), инициальный ПСА более 10 нг/мл ( $p < 0,02$ ), наличие периневральной инвазии ( $p < 0,05$ ), объем предстательной железы менее 20 см<sup>3</sup> ( $p = 0,002$ ) и количество используемых активностей источников ( $p = 0,032$ ).

Достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости HDR-БТ перед LDR-БТ прослеживалось при анализе следующих переменных критериев: клиническая стадия T2c (I группа 31%, II группа 5,6% ( $p < 0,0001$ )), принадлежность к промежуточному риску (I группа 86,3%, II группа 98,1% ( $p = 0,044$ )), наличие 3-х факторов риска (I группа 33,3%, II группа 100% ( $p = 0,017$ )) и инициальный ПСА более 10 нг/мл (I группа 79,6%, II группа 98% ( $p = 0,043$ )).

Следует отметить, что при анализе развития предикторов рецидива РПЖ в исследуемых группах одним из существенных факторов выявлен показатель объема предстательной железы. Так при применении LDR-БТ у пациентов с объемом предстательной железы менее 20 см<sup>3</sup>, в сравнении с пациентами в этой же группе, но с объемом железы более 20 см<sup>3</sup>, локальный рецидив отмечался достоверно чаще (15,6% и 2,4% соответственно) ( $p = 0,002$ ). Такая частота рецидивов в I группе у пациентов с объемом железы менее 20 см<sup>3</sup> связана с тем, что при малых объемах предстательной железы имплантация микроисточников зачастую происходит не в самую предстательную железу, а в парапростатическую клетчатку. Такая техника имплантации обусловлена необходимостью контролировать критические дозы облучения, приходящиеся на зону простатического отдела уретры и

переднюю стенку прямой кишки и невозможностью имплантировать микроисточники в непосредственной близости к органам риска. В случае если микроисточники имплантируются в парапростатическую клетчатку, риск их смещения увеличивается, приводя при этом к изменению предварительного дозиметрического плана с возможным образованием так называемых «холодных зон» в области возможного расположения опухолевого очага. Это в свою очередь доказывает неоспоримое преимущество HDR-БТ, как технологии, результат которой не зависит от облучаемого объема.

Не показали значимых корреляций с развитием рецидива в I и II группах такие переменные как: объем опухоли в биоптате, уровень ПСА перед брахитерапией, наличие и вид андроген-депривационной терапии, ТУР предстательной железы в анамнезе (у всех  $p > 0,05$ ). Так же в I группе не коррелировали с развитием рецидива такие переменные как активность, вид активностей микроисточников и показатель D90 для предстательной железы.

При анализе развития токсических реакций в группах исследования, надо отметить, что обе группы продемонстрировали низкую токсичность как в ранний, так и в отсроченный периоды наблюдения. Нами выявлена достоверная разница в частоте развития ранних ГУ ТР. Так в I группе ранние ГУ ТР I, II и III степени отмечались в 77,1%, 18,5% и 1,7%, во II группе 63,9%, 8,2% и 0% соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом отсутствие ранних ГУ ТР в I группе встречалось крайне редко (2,7%), в то время как во II группе 27,8% больных ранних ГУ ТР не отмечали.

Анализ предоперационных факторов, влияющих на вероятность развития ГУ ТР в I и II группах показал, что основными факторами развития ранних ГУ ТР явились: наличие учащенного мочеиспускания (в общей когорте пациентов и для I группы) ( $p < 0,05$ ), умеренная ИВО по данным урофлоуметрии (для I группы) ( $p = 0,055$ ), объем остаточной мочи более 45 мл, ( $p = 0,009$ ) и ТУР предстательной железы в общей когорте больных ( $p = 0,044$ ). При этом надо отметить, что у пациентов II группы ТУР

предстательной железы по нашим наблюдениям в большей мере был сопряжен с развитием острых ГУ ТР II степени, хотя достоверной разницы между группами мы не получили (для I и II группы 13,9% и 27,3% соответственно) ( $p > 0,05$ ). Однако клинически у пациентов II группы ранние ГУ ТР после ТУР простаты протекали всегда более ярко. Из 7-ми пациентов II группы, которым была проведена ТУР предстательной железы до брахитерапии, 3-м больным в период 3-х месяцев после лечения применялся курс внутривезикулярных инстилляций мочевого пузыря с целью снижения болевого синдрома и гиперактивности мочевого пузыря. При этом в I группе, где ТУР предстательной железы выполнен у 26 пациентов, необходимость в проведении интенсивной терапии не было. Симптомы дизурии, возникающие в I группе, достаточно эффективно поддавались консервативному лечению.

При анализе зависимости количества имплантируемых микроисточников с частотой развития ГУ ТР II степени в I группе получена достоверная корреляция у пациентов, которым было имплантировано менее 50 микроисточников и более 70 микроисточников. Так у пациентов, которым имплантировано менее 50 микроисточников, развитие ранних ГУ ТР отмечено в 9,2% случаев, тогда как имплантация более 70 микроисточников повышала процент ранних ГУ ТР до 27,7% ( $p = 0,002$ ).

Активность микроисточников, используемая в I группе, так же имела зависимость с развитием ранних ГУ ТР. Наиболее выгодным в плане токсичности оказалась комбинация низких активностей в диапазоне 0,3-0,5 мКи. У этих пациентов ГУ токсические реакции II степени отмечены у 11%. Наихудшими в плане токсичности оказались показатели у пациентов, которым применялась комбинация высоких активностей в диапазоне более 0,5 мКи (в основном 0,5-0,7 мКи). У этих пациентов ранние ГУ ТР отмечались у 42,8% ( $p = 0,023$ ). ГУ токсичность III степени отмечена у 5 пациентов I группы. 1 пациент (1,1%) в группе комбинации низких

активностей и 4 (6,3%) пациента в группе с использованием комбинаций более 0,5 мКи ( $p=0,218$ ).

Так же выявлена значимая корреляция между дозой, приходящейся на 90% от объема железы (D90) и развитием ранних ГУ ТР 2 степени. Так у пациентов, у которых D90 был выше 175 Гр, ранние ГУ токсические реакции отмечены у 35,2% пациентов. Пациенты, у которых D90 находился в диапазоне 166-175 Гр, частота ранних ГУ ТР II степени составляла 12,2% ( $p=0,004$ ). У пациентов с D90 менее 165 Гр токсических реакций не отмечалось.

Напротив, во II группе значимой зависимости развития ранних ГУ ТР от D90 предстательной железы мы не выявили. Основными предикторами развития ранних ГУ ТР во II группе явились объем предстательной железы, получающий 150% и 200% от предписанной дозы (V150 и V200 для ПЖ), доза, приходящаяся на 10% от объема уретры (D10ur.) и объем уретры, получающий критическую дозу (Vcrit. ur). При этом отмечено значимое снижение ранней ГУ токсичности 2 степени при показателях V150 prost. менее 25% ( $p=0,023$ ), V200 менее 7% ( $p=0,039$ ), D10ur менее 16 Гр и Vcrit. ur. менее 500 мм<sup>3</sup> ( $p=0,0001$ ).

Поздняя ГУ токсичность в обеих группах была не выраженной. Из общей когорты пациентов только у 1 (0,2%) выявлена поздняя ГУ токсичность 4 степени, которая выражалась в виде формирования микроцистиса и у 5-ти пациентов (1,1%) отмечена ГУ токсичность 3 степени. Все случаи тяжелой токсичности зафиксированы в I группе пациентов. При этом надо отметить, что отсутствие поздней ГУ токсичности отметили более половины пациентов в обеих группах, что составило 54,5% и 67,1% в I и II группах соответственно ( $p<0,05$ ). Так же отмечены достоверные различия по поздней ГУ токсичности II степени. В I и II группе частота ГУ токсичности II степени составила 10,3% и 4,4% соответственно ( $p<0,01$ ). По остальным степеням токсичности группы достоверно не различались.



Анализ причин развития поздней ГУ токсичности в группах позволил нам выделить ряд факторов, имеющих достоверную корреляцию с развитием ГУ токсичности различной степени выраженности. Такими факторами явились: жалобы на учащенное мочеиспускание и объем остаточной мочи более 45 мл. Для HDR-БТ достоверных факторов, влияющих на развитие поздней ГУ токсичности не выявлено. Не оказали влияние на развитие поздней ГУ ТР такие переменные как объем предстательной железы, данные урофлоуметрии, пиковое значения скорости мочи и ТУР предстательной железы в анамнезе. Тем не менее, ТУР предстательной железы в анамнезе оказалась наиболее значимым, но не достоверным предиктором поздней ГУ токсичности. Разница в развитии поздней ГУ токсичности II степени в общей когорте пациентов без ТУР и с ТУР предстательной железы составила 7,7% и 15,2% ( $p=0,12$ ), при этом разница во II группе составила 4% и 14,3% соответственно ( $p=0,081$ ).

Таким образом, необходимо отметить, что HDR-БТ имеет преимущество перед LDR-БТ по развитию поздней ГУ токсичности. Риски развития поздней ГУ токсичности при HDR-БТ достоверно ниже, чем при LDR-БТ (II степень поздних ГУ ТР в I и II группах 10,3% и 4,4% соответственно ( $p=0,01$ )).

Из дозиметрических показателей, влияющих на развитие поздней ГУ токсичности, значимыми для I группы оказались активность микроисточников (применение активностей более 0,5 мКи и их комбинация) и количество используемых активностей (использование 2 и 3-х активностей). Превышение D90 более чем на 175 Гр увеличивало риск развития поздних ГУТР II степени до 17% (по сравнению с 0% и 7,3% при D90 менее 165 Гр и 166-175 Гр соответственно), но данные оказались не достоверными ( $p=0,136$ ). Для II группы достоверная зависимость с развитием поздней ГУ токсичности II степени отмечена только при превышении критической дозы на уретру (17,25 Гр) более чем на 500 мм<sup>3</sup> от объема уретры. В этом случае 50% пациентов отмечала поздние ГУ ТР II степени, в

то время как у других пациентов, критическая доза у которых не превышала 500 мм<sup>3</sup> от объема уретры, поздние ГУ ТР II степени практически не наблюдались (p=0,023).

Ранняя ГИ токсичность была более выражена у пациентов в I группе, чем во II группе и имела значимые различия. Так, ранняя ГИ токсичность I степени выявлена у 87 больных из I группы (29,8%) и у 19 больных из II группы (12%) (p=0,0001). Так же ранняя ГИ токсичность 2 степени наблюдалась только у 6 пациентов из I группы (2,1%). Поздняя ГИ токсичность достоверно в группах не различалась (p=0,124). При этом значимыми предикторами развития как ранних, так и поздних ГИ ТР для I группы явился только объем стенки прямой кишки, получивший 100% от заданной дозы в 145 Гр (более 1000 мм<sup>3</sup>) (p=0,01). Комбинация микроисточников с высокой активностью (комбинация активностей более 5 мКи) достоверно увеличивала развитие только поздних ГИ ТР. Так, при использовании комбинации активностей более 0,5 мКи поздняя ГИ токсичность возрастала до 14,3%, в то время как при использовании активностей менее 0,5 мКи частота развития поздних ГИ ТР составляла около 5% (p=0,016).

Во II группе поздние ГИ ТР отмечены только I степени, которые выражались в виде эпизодических кровянистых выделений и реже в виде учащенных позывов к дефекации (15 пациентов (9,5%)). Основными достоверными предикторами явились V crit. rectum и D 10 rectum. Отмечено, что в случае, если объем прямой кишки, получивший критическую дозу облучения, составлял более 1000 мм<sup>3</sup> хотя бы за 1 фракцию, частота развития поздних ГИ токсических реакций I степени возрастала до 38,2% случаев. У пациентов, у которых V crit. rectum составлял менее 1000 мм<sup>3</sup>, частота развития поздних токсических реакций практически не наблюдалась (p=0,0001). Аналогичную зависимость мы получили при анализе дозы, приходящейся на 10% от объема передней стенки прямой кишки (p=0,0001).

Наиболее частым осложнением брахитерапии в нашем исследовании являлась задержка мочи в различные периоды после лечения, и наблюдалась достоверно больше в I группе, чем во II группе (4,8% (14 пациентов) и 2,5% (4 пациента) соответственно) ( $p=0,002$ ). Помимо этого, в группах так же отмечались такие осложнения как недержание мочи (по 4 пациента в каждой группе (1,4% и 2,8% соответственно)), стриктура уретры (1,4% и 0%) и склероз шейки мочевого пузыря (0,3% и 1,2% соответственно). При этом в развитие ОЗМ значимыми предикторами для I группы оказались такие переменные как показатели урофлоуметрии ( $p=0,044$ ), жалобы на учащенное мочеиспускание ( $p=0,027$ ), объем предстательной железы более 50 см<sup>3</sup> ( $p=0,023$ ) и количество имплантированных микроисточников более 70 штук ( $p=0,001$ ). Во II группе ОЗМ отмечена у 2-х из 7-ми пациентов после ТУР предстательной железы, что определило его как значимый предиктор развития ОЗМ в этой группе (с ТУР и без ТУР 1,3% и 28,6% соответственно) ( $p=0,001$ ).

Недержание мочи на наш взгляд является одним из самых тяжелых осложнений лечения РПЖ. Достоверным предиктором в развитие недержания мочи в I и II группе явилась ранее проведенная ТУР предстательной железы ( $p=0,015$  и  $0,0001$  для I и II группы соответственно). Менее значимая корреляция продемонстрирована относительно объема предстательной железы в I группе ( $p=0,067$ ). В целом, в I и во II группе недержание мочи отмечали 8 пациентов (1,7% от общей когорты больных) – 4 пациента в I группе (1,4%) и 4 пациента во II группе (2,5%). Из них только 1 пациент с ранее проведенной ТУР предстательной железы из I группы отмечал тотальное недержание мочи, остальные пациенты отмечали подтекание мочи в виде нескольких капель при изменении положения тела и в основном пользовались урологическими прокладками. При этом надо отметить, что недержание мочи у пациентов после ТУР предстательной железы отмечалось больше при выполнении HDR-БТ и наблюдалось у 28% больных, что имело значимые отличия от пациентов с ТУР предстательной

железы в I группе, где недержание мочи выявлено только в 7,6% случаев ( $p < 0,05$ ).

При анализе качества жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL), значимыми предикторами снижения QoL в период после брахитерапии для I группы явились объем остаточной мочи ( $p = 0,026$ ), количество активностей микроисточников, используемых при проведении брахитерапии ( $p = 0,014$ ) и уровень QoL до проведения брахитерапии ( $p = 0,003$ ). Слабая корреляция отмечена с наличием жалоб на учащенное мочеиспускание в дооперационном периоде ( $p = 0,065$ ). Надо отметить, что из числа мужчин, которым применялась LDR-БТ с использованием комбинации 3-х активностей, количество пациентов, охарактеризовавших свое QoL как «прекрасно» и «хорошо» было значимо больше, чем в группах, где применялась 1 или 2 активности и составило 6,9%, 6,6%, 16,7% (прекрасно) и 27,6%, 19,7%, 41,7% (хорошо) для 1, 2 и 3 активностей соответственно ( $p = 0,014$ ). Так же отмечена недостоверная связь с применением источников высокой активности и снижением QoL.

Для II группы объем остаточной мочи и учащенное мочеиспускание в анамнезе не показало значимых корреляций с ухудшением качества жизни пациентов. Однако наличие в анамнезе андроген-депривационной терапии оказалось значимым предиктором в изменение QoL. Оказалось, что у пациентов, которым не проводилась андроген-депривационная терапия, в 9,7% случаев отметили свое качество жизни как плохое, в то время как пациенты, которым андроген-депривационная терапия проводилась в том или ином виде, QoL в основном варьировало в пределах значений, соответствующих «хорошо» и «удовлетворительно». Так же во II группе, как и в I группе отмечена корреляция изначальных показателей QoL до лечения и QoL после лечения.

В группу СРТ включено 350 пациентов с РПЖ промежуточного, высокого и крайне высокого рисков прогрессирования. Всем пациентам в качестве «boost» проведена брахитерапия. На 2-м этапе лечения пациенты

получали ДРТ по стандартной методике на зону предстательной железы и зону регионарного лимфооттока СОД 44-46 Гр. Все пациенты были разделены на 4 группы относительно вида брахитерапии и РОД при HDR-БТ. Первые 3 группы составили пациенты, которым в качестве «boost» проведена HDR-БТ с РОД 10, 12 и 15 Гр, куда вошло 83, 46 и 147 пациентов соответственно. IV группу составили пациенты, которым была проведена LDR-БТ СОД 110 Гр, куда вошло 74 больных.

Общая 3-х и 5-ти летняя кумулятивная выживаемость составила 87,4% и 81,4% соответственно. При этом биохимический рецидив отмечен у 4,6% больных, локальный рецидив у 3,7%, метастазы у 8,6%, комбинация локального рецидива и метастазов у 1,4% больных.

При анализе безрецидивной (ПСА-специфической) выживаемости в группах нами выявлено, что 3-х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость в I, II, III и IV группах составила 83,1%, 86%, 91%, 81% и 73,5%, 82,6%, 89,1%, 74,3% соответственно. Единственная значимая разница выявлена в 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости только между III и IV группами, где этот показатель составил 89,1% и 74,3% ( $p=0,03$ ) соответственно. При анализе развития типа рецидива по группам нами выявлено, что развитие местного (локального) рецидива в значительно большей степени отмечено в I группе, что составило 9,8% (8 пациентов), а в сочетании с группой, у которых выявлены локальный рецидив и метастазы – 15,7% (13 пациентов). При этом в остальных группах частота развития локальных рецидивов отмечалась в значительно меньшей степени (2,2%, 0,7% и 4,1% в II, III и IV группах соответственно) ( $p=0,0001$ ). Это доказывает, что РОД 10 Гр в качестве «boost» не обладает достаточным опухолюцидным эффектом. При комбинации HDR-БТ в СОД 10 Гр и ДРТ до СОД 44-46 Гр – СОД на предстательную железу равна 54-56 Гр, что эквивалентно 76,9 Гр при стандартном фракционировании ( $EQD_2 = 76,9$  Гр. при  $\alpha/\beta = 1,5$ ). Учитывая наличие 15,6% локальных рецидивов в группе, получивших лечение в указанном режиме, можно предположить о более высоком  $\alpha/\beta$  для РПЖ,

равным 3 и более. При этом увеличение дозы с 10 до 12 Гр за фракцию значительно снижает частоту локальных рецидивов с 15,7% (в I группе) до 2,2% (во II группе) ( $p=0,0001$ ). Однако дальнейшее увеличение дозы (до 15 Гр) не привело к значимому увеличению локального контроля ( $p=0,119$ ). Достоверную разницу в развитие отдаленного метастазирования мы выявили только у пациентов III и IV группы (6,1% и 17,6% соответственно) ( $p<0,01$ ).

При анализе влияния различных факторов на сроки развития рецидива нами выявлено, что достоверно влияли следующие факторы: клиническая стадия T ( $p=0,027$ ), N ( $p=0,007$ ), группа риска ( $p=0,012$ ), количество неблагоприятных факторов ( $p=0,034$ ) и вид андроген-депривационной терапии ( $p=0,022$ ). Отмечено, что рецидив или прогрессирование РПЖ развивался значимо в ранние сроки у пациентов при наличии клинических стадий T3b-T4 и N1, принадлежности их к группе крайне высокого риска прогрессирования, а также при наличии 3-х и более неблагоприятных факторов риска и при проведении андроген-депривационной терапии в режиме МАБ. При этом анализ полученных данных показал отсутствие зависимости сроков развития рецидива РПЖ и степени отклонения по времени между БТ и ДРТ, индекса Глисона и уровня инициального ПСА.

Значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива в группах, явились следующие переменные: клиническая стадия N+ для III группы ( $p=0,032$ ), индекс Глисона для IV группы ( $p=0,019$ ), максимальный уровень ПСА в I и III группах ( $p=0,011$  и  $0,03$  соответственно), количество неблагоприятных факторов в I и IV группах ( $p=0,036$  и  $0,008$  соответственно), уровень ПСА перед брахитерапией в I и III группах ( $p=0,002$  и  $0,0016$  соответственно). При этом не достоверная, но видимая зависимость прослеживалась между развитием рецидива РПЖ и клинической стадией T во всех группах.

Значимыми предикторами развития метастазов в л/у и в кости скелета явились следующие показатели: клинические стадии T3b-T4 и N+ ( $p=0,003$  и

0,0001), принадлежность к группе крайне высокого риска прогрессирования ( $p=0,047$ ), количество 3-х и более неблагоприятных факторов ( $p=0,001$ ) и значение уровня ПСА более 4 нг/мл непосредственно перед проведением брахитерапии ( $p=0,008$ ). Менее выраженную корреляцию показали такие переменные как перинеуральная инвазия (выявленная при биопсии) и инициальный уровень ПСА более 50 нг/мл. Наличие этих показателей увеличивало риск развития метастазов в кости скелета и риск метастазирования в общей когорте больных ( $p<0,05$ ), но в отдельных группах данные оказались не достоверными. Индекс Глисона 8 и 9 имел слабую линейную связь с развитием метастазов ( $p=0,084$ ). Вид гормональной терапии, интервал времени и его изменения между БТ и ДРТ, а так же технологии проведения ДРТ с изменением РОД значимо не коррелировали с развитием метастазов.

При анализе токсичности проведенного лечения в группах значимых отличий в частоте и выраженности развития ранних ГУ и ГИ ТР в целом не выявлено. Единственные достоверные различия выявлены в I и IV группах в частоте развития ранних ГУ ТР I степени (81,9% и 62,2% соответственно) ( $p=0,012$ ). При этом увеличение РОД при HDR-БТ с 10 до 12 и до 15 Гр достоверно не приводило к увеличению ранних ГУ и ГИ ТР.

При оценке поздних ГУ ТР выявлено, что более половины пациентов (61,1%), прошедших лечение в объеме СРТ не отмечали отсроченных ГУ ТР. 1 и 2 степени ГУ ТР отмечали 23,4 и 12% соответственно от общей когорты пациентов. Тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 3 и 4 степени по градации RTOG/EORTC отмечено у 2,3 и 1,1% соответственно. При этом надо отметить, что наибольшее количество тяжелых ТР (3-4 степени) отмечалось у пациентов в IV группе (9 больных). Наименьшую токсичность показала группа пациентов, в которой в качестве «boost» применялась HDR-БТ с РОД 10 Гр в комбинации с ДРТ (I группа). Но надо отметить, что увеличение дозы при HDR-БТ до 12 и 15 Гр (II и III группы) в

качестве «boost» не привело к значимому увеличению отсроченных ГУ ТР. Всего у 3-х пациентов из III группы (2%) отмечены ГУ ТР 3 степени, проявляющиеся развитием макрогематурии с снижением ёмкости мочевого пузыря. Такую же тенденцию с отсутствием увеличения ТР при увеличении РОД мы получили относительно отсроченных ГИ ТР в группах. При этом в IV группе отмечалось наибольшее количество отсроченных ГИ ТР. 3 из 4-х случаев тяжелой токсичности со стороны прямой кишки, повлекшее необходимость хирургических вмешательств в виде выведения кишечной стомы, отмечались именно в IV группе. Достоверные различия в группах мы получили только между I и IV группами по категории отсутствия ГИ токсичности (85,5% и 67,6% соответственно) ( $p < 0,05$ ).

При анализе предикторов развития ТР нами выявлено, что самыми значимыми предикторами, влияющими на развитие как ранних, так и поздних ТР явились объем предстательной железы более 50 см<sup>3</sup> ( $p = 0,0001$ ) и наличие жалоб на учащенное мочеиспускание до проведения БТ ( $p = 0,005$ ). ТУР предстательной железы или аденомэктомия в анамнезе имели значимую корреляцию только с развитием поздних ГУ ТР ( $p = 0,018$ ) и, как ни странно, с развитием ранних ГИ ТР ( $p = 0,048$ ). Вид брахитерапии имел значимую корреляцию с развитием только поздних ГУ ТР ( $p = 0,0001$ ).

Оценка выраженности осложнений СРТ в группах проводилась за весь период наблюдения. Надо отметить, что СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost» (IV группа) имела достоверно большее число осложнений как в раннем, так и в отсроченном периодах наблюдения. Частота развития осложнений в I-III группах достоверно не отличалась, и увеличение РОД при HDR-БТ не привело к значимому увеличению осложнений со стороны органов риска.

В общей когорте пациентов, вошедших в исследование, задержка мочеиспускания в разные сроки наблюдения отмечена у 25 больных, что составило 7,1% от общей когорты исследуемых. При этом наиболее часто ОЗМ отмечалась у пациентов в IV группе (13,5%), а в I, II и III группах



частота развития ОЗМ значимых отличий не имела и составляла 3,6%, 4,3%, 6,1% соответственно. Разница между частотой развития ОЗМ между IV группой и I-III группами оказалась достоверной ( $p=0,035$ ). ОЗМ в ранние сроки после брахитерапии отмечена так же чаще в IV группе. Кроме того, в IV группе частота развития стриктур уретры и склероза шейки мочевого пузыря наблюдалось больше, чем в остальных группах и составила 5,4% и 4,1% соответственно ( $p=0,017$ ).

Качество жизни пациентов, связанное с мочеиспусканием, определяемое посредством заполнения опросников IPSS, имело достоверные различия между I-III и IV группами на протяжении 5 лет наблюдения. При этом в I, II и III группах показатели IPSS до лечения и за период 2-5 лет наблюдения были сопоставимы. IV группа отличалась от остальных групп более высокими средними значениями IPSS как в раннем периоде после СРТ (3 мес.), так и при последующем наблюдении. При ранговом корреляционном анализе получена значимая разница по динамике IPSS между IV группой и I, II, III группами ( $p<0,001$ ). Это говорит о том, что лечение в объеме СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost» является более токсичным, чем технология СРТ с применением HDR-БТ. При этом увеличение РОД при HDR-БТ не приводило к значимым изменениям IPSS и QoL в группах исследования.

Большую клиническую и практическую значимость имеют технологии, позволяющие снизить токсичность радиотерапии на органы риска малого таза. В нашем исследовании апробирована технология применения объемообразующего геля для обеспечения протекции прямой кишки. В исследование вошло небольшое количество человек (18 пациентов из III группы) с высоким риском развития ГИ токсичности за счет прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки. С целью протекции прямой кишки и создания объемной подушки между предстательной железой и стенкой прямой кишки использовался биорастворимый гель «Коллаген» в основу которого входит бычий коллаген.

При введении геля основной задачей было создание пространства между ПЖ и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку ( $V_{crit. rect.}$ ) менее 10%. Клинически значимый результат был достигнут у 94,5% (17 из 18) больных. У всех пациентов в ранний и поздний периоды наблюдения ГИ токсические реакции не наблюдались или были незначительными.

В нашем исследовании проведен анализ, направленный на определение влияния технологий LDR и HDR-БТ в монорежиме на сохранение ЭФ у больных РПЖ. Кроме того, проведен поиск факторов, оказывающих влияние на изменение потенции у этой категории больных. Степень нарушения ЭФ определялась у пациентов не раньше, чем через год после проведения брахитерапии посредством заполнения опросников МИЭФ-5. По результатам опросников МИЭФ-5 через год после проведения брахитерапии мы выявили, что в I группе нарушения потенции носили более выраженный характер, чем во II группе. Однако значимой разницы между группами по уровню ЭД через год и более после БТ мы не выявили.

Анализ зависимостей развития ЭД в общей когорте пациентов показал, что наиболее значимыми факторам, влияющими на сохранение ЭФ после проведения БТ в общей когорте больных явились: количество баллов МИЭФ 5 до проведения БТ ( $p=0,0001$ ), возраст больного ( $p=0,0001$ ) и интерес пациента к сохранению ЭФ ( $p=0,0001$ ). Менее значимая корреляция в развитие ЭД продемонстрирована относительно концентрации уровня Тестостерона в крови перед БТ ( $p=0,041$ ) и наличия жалоб на учащенное мочеиспускание ( $p=0,016$ ). Межгрупповое сравнение по сохранению ЭФ показало значимую корреляцию в обеих группах по тем же показателям кроме жалоб на учащенное мочеиспускание ( $p=0,133$  и  $0,193$  для I и II групп соответственно). При этом применение различных комбинаций активностей микроисточников  $^{125}I$  при LDR-БТ, а также V150 и V200 для предстательной

железы при HDR-БТ не коррелировали со степенью развития ЭД через год наблюдения.

В нашем исследовании мы оценили потенциальную связь между дозой облучения зоны СНП и развитием ЭД после HDR-БТ. Идея исследования состояла в том, чтобы оценить дозу, приходящуюся на зону СНП при HDR-БТ. В исследование вошел 251 пациент (107 LDR-БТ и 144 – HDR-БТ). 26-ти пациентам из группы HDR-БТ проводилась технология инфильтрации СНП перед сеансом облучения. При использовании разработанной технологии инфильтрации физиологическим раствором зон СНП непосредственно перед проведением сеанса облучения, удалось доказать радиационно-индуцированную этиологию развития ЭФ у этой категории больных. Надо отметить, что в группе HDR-БТ с инфильтрацией СНП через год после БТ мы получили не только лучшие показатели по МИЭФ-5 относительно других групп (77% больных (20 пациентов) отметили отсутствие нарушений ЭФ против 29% и 37,3% в группах LDR-БТ и HDR-БТ без инфильтрации СНП соответственно ( $p=0,0001$ )), но и увеличение баллов по шкале МИЭФ-5 от исходных показателей, чего не наблюдалось в группах, которым была проведена LDR-БТ и HDR-БТ без инфильтрации СНП. Это объясняется тем, что при применении технологии инфильтрации СНП перед проведением HDR-БТ обеспечивается возможность более эффективного применения препаратов типа ингибиторов ФДЭ-5. Таким образом, инфильтрация СНП у пациентов непосредственно перед проведением сеанса облучения в процессе HDR-БТ является новой технологией сохранения ЭФ у больных РПЖ.

Исследование, посвященное сальважной брахитерапии, основано на анализе данных 28 пациентов с рецидивом РПЖ после различных методов первичного лечения. В ходе исследования разработан алгоритм диагностики и тактики предоперационного ведения пациентов. Показано, что сатурационная промежностная биопсия предстательной железы является неотъемлемой частью диагностического алгоритма локальных рецидивов,

позволяющая не только наиболее точно определить локализацию опухолевого очага, но и обеспечить возможность проведения фокальных методов брахитерапии с целью минимизации ТР со стороны органов риска. HDR-БТ проводилась пациентам с локальным рецидивом РПЖ после радиотерапевтических методов лечения в режиме 2-х фракций по 12,5 Гр с интервалом в 2 недели. В таком же режиме пролечен 1 пациент после Hi-FU. Пациентам, у которых рецидив развился после РПЭ, режим облучения был в виде 2-х фракций по 15 Гр с тем же интервалом между фракциями.

Общая безрецидивная кумулятивная 3-х летняя выживаемость составила 82,1%. У 23 из 28 больных был достигнут биохимический контроль опухоли. У 5 больных при динамическом наблюдении отмечался биохимический рецидив в виде роста ПСА. При обследовании по данным ПЭТ-КТ с Ga+PSMA в 4-х случаях рецидива отмечены метастазы в лимфоузлах и костях скелета. В 1-м случае подтвержден локальный рецидив опухоли (на 16-м месяце наблюдения). Исходя из проведенного анализа мы выявили, что у пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами развития прогрессирования и рецидива заболевания явились: наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ( $p=0,003$ ), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 месяцев после основного лечения ( $p=0,001$ ) и подъем уровня ПСА крови выше 10 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ( $p=0,002$ ). Вид основного лечения, инициальный уровень ПСА, индекс Глисона и объем поражения ПЖ значимо не коррелировали с эффективностью сальважной HDR-БТ.

При анализе токсичности сальважной HDR-БТ было выявлено, что большинство пациентов (57% от общего числа) имели незначительные ранние ГУ ТР 1 степени. Ранние тяжелые осложнения 3 степени зафиксированы только в группе с ранее проведенной LDR-БТ в качестве основного вида лечения и наблюдались у 2-х из 11-ти пациентов (18,1%). При оценке поздних ГУ ТР отмечено снижение токсичности. Тем не менее,

наихудшие результаты относительно токсичности отмечались в группе с LDR-БТ. В этой группе у 2-х пациентов наблюдались поздние ГУ ТР 3 степени. Качество жизни пациентов после сальважной брахитерапии носили незначительные изменения. После проведения сальважной HDR-БТ 6 пациентов (4 после LDR-БТ и 2 после СРТ) стали отмечать тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 20-35 баллам по шкале IPSS, в то время как до лечения такой симптоматики у пациентов не отмечалось. При этом качество жизни по шкале QoL те же 6 пациентов отметили, как не «удовлетворительно или плохо». У 2-х пациентов, у которых ранее была проведена LDR-БТ и СРТ (LDR-БТ + ДРТ), в течение первого года наблюдения отмечено развитие стриктуры мембранозного отдела уретры.

Основными преимуществами фокальной БТ по данным нашего анализа явились снижение критических доз на органы риска и увеличение дозы на зону выявленного очага. Однако за счет небольшого количества пациентов говорить о достоверности этих данных в настоящее время не представляется возможным.

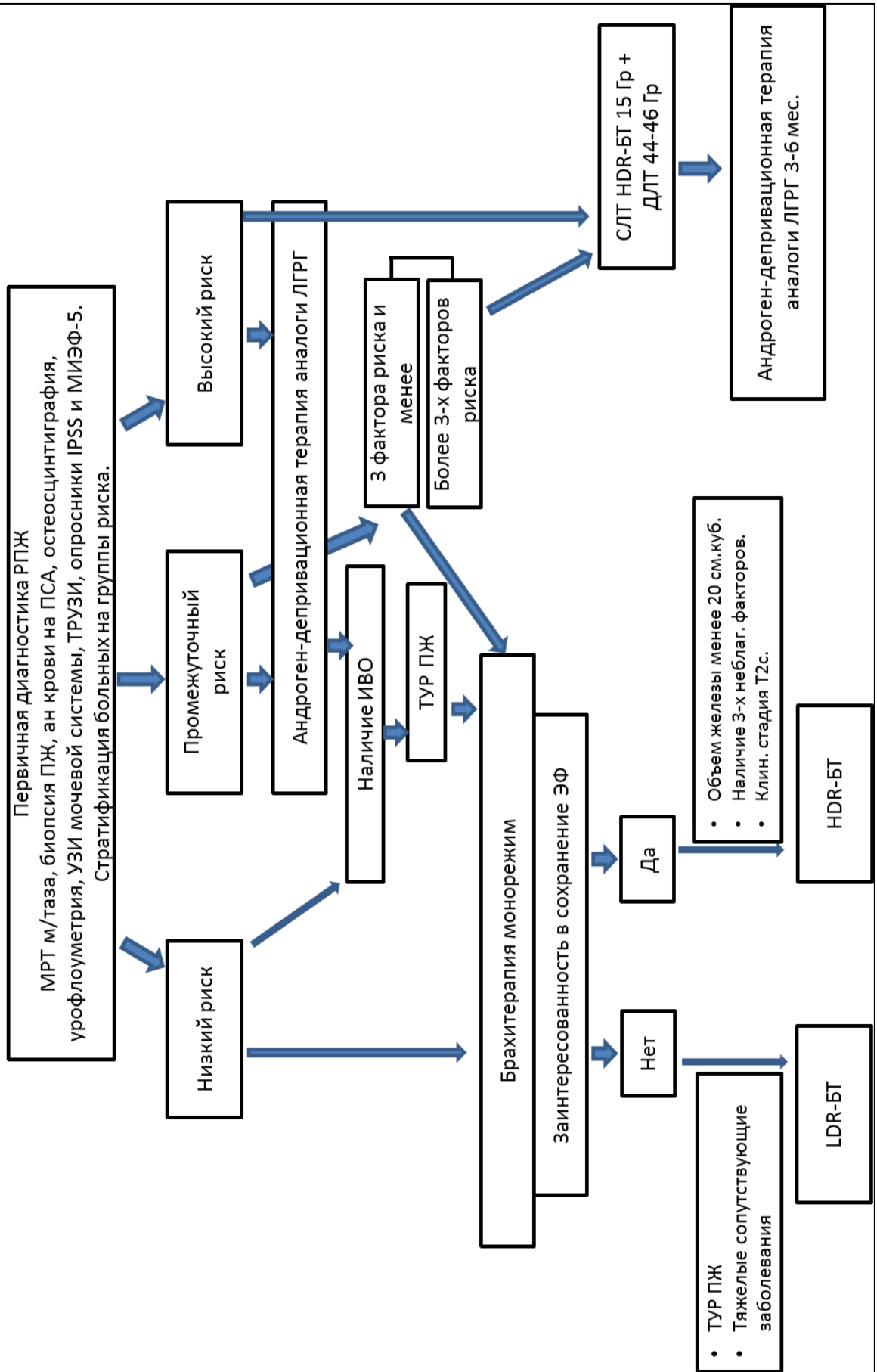
В заключении, подводя итог проведенной работы, необходимо отметить высокую эффективность технологий внутритканевой радиотерапии в лечении РПЖ всех групп риска прогрессирования.

Дальнейший поиск путей оптимизации эффективности и снижения токсичности брахитерапии является задачей будущих исследований. В нашем исследовании определены преимущества HDR-БТ как технологии, позволяющей добиваться максимального локального контроля опухоли с минимизацией токсических реакций со стороны смежных органов риска. С учетом выявленных предикторов развития рецидива и прогрессирования РПЖ, а так же с учетом выявленных предикторов развития токсических реакций, результаты данной работы позволяют определить риски развития токсичности и оптимизировать лечение больных РПЖ относительно их индивидуальных анатомических особенностей и собственных предпочтений.

Разработанная технология профилактики ЭД при проведении HDR-БТ в монорежиме является обоснованием предлагать HDR-БТ с инфильтрацией СНП как оптимальный метод, позволяющий сохранять ЭФ пациентам, у которых сохранение ЭФ является определяющим в выборе тактики лечения РПЖ.

Сравнение эффективности, а также частоты и выраженности ранних и поздних ГУ ТР при проведении СРТ при различных схемах HDR-БТ в качестве «boost», продемонстрировало улучшение локального контроля опухоли с увеличением РОД при HDR-БТ. При этом повышение РОД достоверно не приводило к увеличению ТР в группах, что позволяет определить СРТ в объеме HDR-БТ с РОД 15 Гр в качестве «boost» как оптимальный режим фракционирования при лечении РПЖ групп высокого и крайне высокого рисков прогрессирования. LDR-БТ в комбинации с ДРТ приводит к достоверно худшим результатам в лечении РПЖ по сравнению с группами СРТ (HDR-БТ 12-15 Гр + ДРТ), как по достижению локального контроля, так и по качеству жизни, связанного с мочеиспусканием, а так же развитию осложнений в отдаленном периоде наблюдения.

# Алгоритм лечения РПЖ с применением брахитерапии



## ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов применения LDR и HDR-БТ в монорежиме при лечении РПЖ низкого и промежуточного рисков прогрессирования показал, что общая 3-х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 94,9% и 93,6% соответственно. Наиболее эффективной и менее токсичной показала себя технология HDR-БТ в монорежиме. 3-х летняя безрецидивная выживаемость в группах LDR и HDR-БТ в монорежиме достоверно не отличалась и составила 92,8% и 98,8% соответственно ( $p=0,18$ ). 5-ти летняя выживаемость была достоверно больше в группе HDR-БТ по сравнению с группой LDR-БТ (98,8% и 90,8% соответственно ( $p=0,028$ )).

В общей когорте больных локальный рецидив отмечен в 2,9% случаев. При этом выявлено достоверное преимущество HDR-БТ в достижении локального контроля. Частота развития локальных рецидивов при LDR-БТ составила 4,5%, при применении HDR-БТ локальных рецидивов не зафиксировано ( $p=0,014$ ).

У пациентов РПЖ групп высокого и крайне высокого риска, которым была проведена СРТ, 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4% и 81,4% соответственно. 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость в группах СРТ достоверно не отличалась. 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость была выше в III группе, где применялась HDR-БТ с РОД 15 Гр и имела достоверное преимущество по сравнению с IV группой, где применялась LDR-БТ (89,8% и 74,2% соответственно ( $p = 0,03$ )).

2. Критериями эффективности радиотерапии следует считать безрецидивную выживаемость, основанную на показателях уровня ПСА крови, наличие ранних и поздних ГУ и ГИ токсических реакций, а также



качество жизни, связанное с процессом мочеиспускания и половой жизнью пациента.

Основными факторами прогрессирования РПЖ у пациентов группы низкого и промежуточного риска, получивших лечение в объеме LDR-БТ являются: клиническая стадия T2c ( $p < 0,0001$ ), индекс Глисона 7 ( $p = 0,009$ ), инициальный ПСА более 10 нг/мл ( $p = 0,02$ ), наличие перинеуральной инвазии ( $p = 0,001$ ) и объем предстательной железы менее 20 см<sup>3</sup> ( $p = 0,002$ ). Для HDR-БТ значимые факторы развития рецидива не выявлены.

Значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива у пациентов высокого и крайне высокого риска прогрессирования в группах СРТ, являются: клиническая стадия T ( $p < 0,003$ ), N+ ( $p < 0,03$ ), индекс Глисона ( $p < 0,02$ ), максимальный уровень ПСА ( $p < 0,03$ ), количество неблагоприятных факторов ( $p < 0,03$ ), уровень ПСА перед брахитерапией ( $p < 0,008$ ).

3. Анализ причин развития токсических реакций брахитерапии показал, что наиболее значимыми предикторами генито-уринарных токсических реакций как в раннем, так и в позднем периоде наблюдения являются наличие учащенного мочеиспускания в анамнезе ( $p = 0,005$ ), объем предстательной железы ( $p = 0,034$ ), наличие объема остаточной мочи более 45 мл ( $p = 0,01$ ) и ТУР предстательной железы в анамнезе ( $p = 0,018$ ). Для LDR-БТ значимыми предикторами развития токсических реакций 2 степени явились: количество микроисточников (более 70 шт) ( $p = 0,002$ ), высокая активность микроисточников ( $p = 0,016$ ), доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы (более 175 Гр) ( $p = 0,004$ ) и объем прямой кишки более 1 см<sup>3</sup>, который попал в изодозу 145 Гр. ( $p = 0,02$ )  
Для HDR-БТ значимыми предикторами развития токсических реакций 2 степени являются: V crit. uretra, приходящаяся на более чем 0,5 см<sup>3</sup> ( $p = 0,023$ ), D 10 uretra более 16 Гр ( $p = 0,0001$ ) и V crit. rectum более 1 см<sup>3</sup> ( $p < 0,0001$ ).

Наиболее эффективными способами профилактики токсических реакций является соблюдение критических доз для уретры (менее  $0,5\text{см}^3$ ) и прямой кишки (менее  $1\text{ см}^3$ ). Методом профилактики гастроинтерстициальных токсических реакций является использование технологии введения объемобразующего геля между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Методом профилактики развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции является технология инфильтрации сосудисто-нервных пучков.

4. Анализ режимов фракционирования HDR-БТ при проведении СРТ больным РПЖ высокого риска показал, что наиболее оптимальна комбинация HDR-БТ РОД 15 Гр в качестве «boost» с последующим проведением курса ДРТ. Увеличение РОД с 10 до 15 Гр при HDR-БТ обеспечивает увеличение локального контроля РПЖ [снижение частоты локальных рецидивов с 15,7% до 0,7% ( $p=0,0001$ )], при этом не приводит к значимому увеличению осложнений со стороны органов риска. В целом, СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost» менее эффективна и более токсична по сравнению с лечением РПЖ с применением «boost» в виде HDR-БТ.

5. Андроген-депривационную терапию в различных режимах у пациентов группы низкого риска стоит использовать исключительно с целью снижения объема предстательной железы. При этом одним из значимых факторов развития эректильной дисфункции у этой категории больных явился низкий уровень тестостерона в крови, который достигался посредством применения аналогов ЛГРГ ( $p=0,041$ ).

Андроген-депривационная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады менее эффективна в достижении биохимического контроля по срокам развития рецидива РПЖ. В то же время у пациентов высокого и крайне высокого риска РПЖ, которые получали андроген-депривационную терапию в режиме максимальной андрогенной

блокады, сроки развития рецидива достоверно меньше, чем у пациентов, получающие аналоги ЛГРГ в монорежиме ( $p=0,02$ ).

6. Разработанный алгоритм лечения больных РПЖ методами, в состав которых входят технологии внутритканевой радиотерапии, отражает особенности тактики ведения пациентов с учетом их индивидуальных характеристик, полученных в результате первичной диагностики.

Суть его заключается в адаптивном подборе применения технологий внутритканевой радиотерапии с учетом группы риска РПЖ, анатомических особенностей предстательной железы и желания больного сохранить эректильную функцию.

7. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм терапии локальных рецидивов РПЖ с применением HDR-БТ после различных видов первичного специального лечения, в том числе и после повторной HDR-БТ позволил добиться 3-х летней безрецидивной выживаемости у 82,1% больных, что указывает о весьма высокой эффективности данного метода специального лечения у столь тяжелой категории онкоурологических больных.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного риска прогрессирования, заинтересованных в сохранении эректильной функции, целесообразно проводить HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций с интервалом в 2 недели с использованием технологии инфильтрации сосудисто-нервных пучков без предварительной андроген-депривационной терапии.
2. У пациентов с РПЖ, которым ранее проводились хирургические вмешательства (ТУР или аденомэктомия) целесообразно проведение LDR-БТ в связи с менее выраженными ранними токсическими реакциями.

3. Пациентам с клинической стадией T2c и/или индексом Глисона 7, и/или ПСА более 10 нг/мл, и/или наличием перинеуральной инвазии предпочтительно выполнение HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр. При наличии всех 4-х перечисленных неблагоприятных факторов, рекомендовано проведение сочетанной радиотерапии (на 1 этапе HDR-БТ с РОД 15 Гр, на 2 этапе ДРТ СОД 44-46 Гр).
4. У пациентов группы высокого и крайне высокого рисков прогрессирования наиболее оптимальным режимом радиотерапии является HDR-БТ в 1 фракцию 12-15 Гр с последующей ДРТ на зону регионарного лимфооттока до СОД 44-46 Гр. с 2-3-х недельным перерывом между ними и с обязательным проведением неоадьювантной и адьювантной андроген-депривационной терапией аналогами ЛГРГ. Проведение HDR-БТ в качестве «boost» с РОД 10 Гр является недостаточной и ведет к высокому риску развития локальных рецидивов.
5. При подозрении на локальный рецидив РПЖ в качестве гистологической верификации рекомендовано проведение промежуточной сатурационной биопсии предстательной железы (или ложа предстательной железы в случае ранее проведенной РПЭ) с целью определения более точного расположения доминантного очага опухоли, а также с целью перевода пациента на фокальный режим HDR-БТ.
6. При гистологическом подтверждении локального рецидива РПЖ целесообразно применение HDR-БТ в монорежиме с РОД 12,5 Гр в 2 фракции с интервалом в 2 недели.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров. Онкоурология. – 2006. – N 2. – С. 45–54.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л. и соавт. Нетрадиционное фракционирование дозы. // V Российская онкологическая конференция. – 2011. – Материалы V Российской онкологической конференции.
3. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б., Петров С.Б. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии. Онкоурология. – 2014. – N 1. – С. 53-57.
4. Воробьева Т.Г., Бедный И.В., Дробязгин Е.А, Половников Е.С. Лучевая терапия локализованных форм рака предстательной железы в режиме гипофракционирования (первый опыт). // ж. Урология. – 2016. – N 1. – С. 70-74;
5. Герасимов, А.А. Малоинвазивные методы радикального лечения больных раком предстательной железы промежуточной и неблагоприятной прогностических групп: дисс... канд. мед. наук / А.А. Герасимов. – М., 2014. – С. 16.
6. Горелов В.П., Горелов С.И. Роль низкодозной брахитерапии в лечении рака предстательной железы. // Экспертная и клиническая урология. – 2017. – N 2. – С. 37–46.
7. Демешко П.Д., Красный С.А., Степанович Е.А., Поляков С.Л. Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. Онкоурология. - 2019. – N 1. – С. 76-83.
8. Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) экспертное совещание объединения брахитерапевтов россии (обр), 4.10.2014, Москва. Экспериментальная и клиническая урология. - 2015. - N 2. - С. 37-47.
9. Иксанова А.Р., Сотников В.М., Паньшин Г.А. Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2014. – N 5. – С. 55-63.
10. Каменев Д.Ю., Мошуров И.П., Знаткова Н.А.и соавт. Роль HDR - брахитерапии рака предстательной железы промежуточного и неблагоприятного прогноза в плане сочетанного лучевого лечения. VI

- Петербургский международный онкологический форум. // 2020. – С. 210.
11. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов. // сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19. № 1. С. 40-49.
  12. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С. и соавт. Современные методы радикальной лучевой терапии рака предстательной железы - брахитерапии источниками <sup>192</sup>иридия высокой мощности дозы и стереотаксической лучевой терапии: сравнение дозиметрических планов. Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – N 4. – С. 110.
  13. Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В. и соавт. Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик. // Онкоурология. – 2015. – N 2. – С. 69-76.
  14. Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. и соавт. Брахитерапия рака предстательной железы. 5-летние результаты работы Национального Медицинского Исследовательского Центра Радиологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – N 4. – С. 111.
  15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) – М: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
  16. Кельн А.А., Зырянов А.В., Измайлов А.А. и др. Сравнительный анализ нежелательных явлений при использовании различных методик биопсии предстательной железы. Онкоурология. – 2019. – Том 15, N 1. – С. 66-74.
  17. Кельн А.А., Пономарев А.В., Знобищев В.Г., и соавт. Низкодозная брахитерапия рака предстательной железы источниками <sup>1125</sup>. Опыт областного урологического центра АО МСЧ "Нефтяник". // Академический журнал западной сибери. – 2018. – Т. 14. – N 5. – С. 31-32;
  18. Киприянов Е.А., Карнаух П.А., Важенин И.А. и соавт. Эффективность применения лучевых методов лечения пациентов с локализованным

- раком предстательной железы в условиях одного стационара. Онкоурология. – 2017. – Т. 13, N 2. – С. 74-78.
19. Корякин А.В., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и соавт. Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после брахитерапии микроисточниками <sup>125</sup>I. Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – N 1. – С. 51-56.
  20. Коссов Ф.А., Камолов Б.Ш., Абдуллин И.И., Баранова Е.О., Шориков М.А., Панов В.О., Тюрин И.Е., Матвеев В.Б., Григорьев Н.А., Долгушин Б.И. Применение МРТ/УЗИ fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы. Онкоурология. – 2017. – Т. 13, N 3. – С. 61-70.
  21. Коссов Ф.А., Черняев В.А., Ахвердиева Г.И. и др. Роль и значение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в диагностике рака предстательной железы. Онкоурология. – 2017. – Том 13. N 1. – С. 122-133.
  22. Кушнерова Е.В., Крутилина Н.И., Зверева Е.Л. Гипофракционирование дозы излучения при дистанционной лучевой терапии местнораспространенного рака предстательной железы // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2015. – Т. 5, N 3. – С. 49-55.
  23. Лукьянов И.В. Трудности стадирования рака предстательной железы. Онкоурология. – 2013. – N 1. – С. 10-16.
  24. Мороз О.В., Сафиуллин Т.М., Салимов Р.Р. и соавт. Опыт брахитерапии низкой мощности дозы рака предстательной железы с использованием источника йод-125. Вопросы урологии и андрологии. – 2019. – N 2. – С. 53-54.
  25. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и соавт. Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в монорежиме: анализ пятилетних результатов. Вопросы онкологии. 2020. – Т. 66, N 4. – С. 404-412.
  26. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомоментной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016г. Москва. Экспериментальная и клиническая урология. - 2017г. - N 3. – С. 10-22.
  27. Панфилова Е.А. Эластография в дифференциальной диагностике рака предстательной железы. дисс... канд. мед. наук / Е.А. Панфилова. – М., 2011.

28. Петровский А.В., Амосова В.А., Черняев В.А. и соавт. Брахитерапия с использованием источников I-125 у больных группы умеренного риска. // Злокачественные опухоли. – 2017 – N 3. – С. 37-44.
29. Ружанская А.В., Евнина С.А., Скибо И.И. Практическое использование маркера -2проПСА и индекса здоровья простаты (PHI) в диагностике рака предстательной железы. Клиническая диагностика. – 2014. – N 1. – С. 4-8.
30. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Панышин Г.А. и соавт. Режим гипофракционирования при лечении рака предстательной железы. // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, N 12. – С. 52-56;
31. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и соавт. Результаты применения брахитерапии высокой мощности дозы источником Ir192 в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – N 3. – С. 26-27;
32. Столбовой А.В., Залялов И.Ф. Радиобиологические модели и клиническая радиационная онкология. // 2016. – Онкология. Ж им. П.А. Герцена. – N 6. – С. 88-96.
33. Achard V, Jorcano S, Rouzaud M at al. Twice- vs. thrice-weekly moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: does overall treatment time matter? // J Cancer Res Clin Oncol. - 2019 Vol. 145, N 6. – P. 1581-1588.;
34. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL at al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2017. – Vol. 44, N 8. – P. 1258-1268.
35. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR at al. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. // Cancer. – 2008. – Vol. 112, N 2. – P. 307-14.
36. Ahmed H.U., Hindley R.G., Dickinson L. at al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13, N 6. – P. 622–632.;
37. American Association for Cancer Research. "Prostate cancer incidence and mortality have declined in most countries." ScienceDaily. ScienceDaily. - 2 April 2019. <[www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190402081600.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2019/04/190402081600.htm)>.
38. Amini A, Jones B, Jackson MW at al. Survival Outcomes of Dose-Escalated External Beam Radiotherapy versus Combined Brachytherapy for



- Intermediate and High Risk Prostate Cancer Using the National Cancer Data Base. // *J Urol.* – 2016. – Vol. 195, N 5. – P. 1453-1458.;
39. Anyango R, Ojwando J, Mwitwa C, Mugalo E. Diagnostic accuracy of the [-2] Pro-PSA and Prostate Health Index versus the Gleason score for determining the aggressiveness of prostate cancer: a systematic review protocol. *JBIR Database System Rev Implement Rep.* – 2018. – Vol. 16, N 11. – P. 2066-2071.
  40. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. // *J Clin Oncol.* – 2017. - Vol. 35, N 17. – P. 1891-1897.
  41. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* – 2012. – Vol. 84, N 5. – P. 1172–1178.;
  42. Arrayeh E., Westphalen A.C., Kurhanewicz J. et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – P. 787–793.;
  43. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear accelerator supervoltage radiotherapy. VII. Carcinoma of the prostate. *Radiology.* – 1965. – N 85. – P. 121-9
  44. Balbontín F, Pizzi P, Canals A, Alliende I. Low dose rate brachytherapy in low and middle risk prostate cancer: Results and impact on quality of life with 5 year follow up. // *Arch Esp Urol.* – 2017. – Vol. 70, N 10. – P. 824-832.;
  45. Barbera F, Triggiani L, Buglione M et al. Salvage Low Dose Rate Brachytherapy For Recurrent Prostate Cancer After External Beam Radiotherapy: Results From A Single Institution With Focus On Toxicity And Functional Outcomes. // *Clin Med Insights Oncol.* – 2017. – Vol. 11. – P. 1-6. doi: 10.1177/1179554917738765.
  46. Barendsen G.W. Dose fractionation, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Physics.* – 1982. – Vol. 8. – P. 1981 – 1997.;
  47. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 80, N 4. – P. 1056-63.;
  48. Bertermann H, Brix F. Ultrasonically guided interstitial high dose brachytherapy with Iridium-192: technique and preliminary results in locally confined prostate cancer. // *Brachytherapy HDR and LDR: proceedings,*

- brachytherapy meeting: remote afterloading: state of the art, Nucletron Corporation. – 1990. – P. 281-301.
49. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic radiation oncology. Dordrecht: Springer; 2010. DOI: 10.1007/978-3-642-11666-7.
  50. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N et al. Oncologic outcomes in prostate cancer patients treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a single institution series with more than 10 years follow up. // *Minerva Urol Nefrol.* – 2019. – Vol. 71, N 1. – P. 38-46.
  51. Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Taneja SS. MRI-fusion biopsy: the contemporary experience. *Transl Androl Urol.* – 2017. – Vol. 6, N 3. P. 483-489.
  52. Blasko JC, Ragde H, Luse RW. et al. Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol. Clin. North Am.* – 1996. – N 23. – P. 633–650.
  53. Boonstra PS, Taylor JM, Smolska-Ciszewska B. et al. Alpha/beta ( $\alpha/\beta$ ) ratio for prostate cancer derived from external beam radiotherapy and brachytherapy boost. // *Br J Radiol.* / 2016. – Vol. 89. N 1061. – P. 20150957. – Doi: 10.1259 / bjr.20150957.
  54. Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, et al. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* – 2000. – N. 163. – P. 158–62.
  55. Bourgier C, Heymann S, Vielh P, Azria D. Implications radiobiologiques de la classification moléculaire des cancers du sein : présent ou avenir ? *Cancer/Radiothérapie.* – 2012. – Vol. 16, N 1. – P. 29-33.
  56. Bravi CA, Tin A, Vertosick E. et al. The Impact of Experience on the Risk of Surgical Margins and Biochemical Recurrence after Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Learning Curve Study. // *J Urol.* – 2019. – Vol. 202, N 1. – P. 108-113;
  57. Bray F, Sung H, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
  58. Bray F, Piñeros M. Cancer patterns, trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Publica Mex.* – 2016. – Vol. 58, N 2. – P. 104-17.
  59. Bray F, Kiemeny L. Epidemiology of prostate cancer in Europe: patterns, trends and determinants. In: Bolla M, van Poppel H, eds. *Management of Prostate Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Berlin: Springer- Verlag. – 2017. – P. 1- 11.

60. Brenner D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. // *Semin Radiat Oncol.* – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 234-239;
61. Brenner D.J., Martinez A.A., Edmundson G.K. et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 1. – P. 6-13.
62. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics.* // 1999. – Vol. 43, N 5. – P. 1095–1101.
63. Brenner DJ, Ward JF. Constraints on energy deposition and target size of multiply damaged sites associated with DNA double-strand breaks. // *Int J Radiat Biol.* – 1992. – N 61. – P. 737–748.
64. Brown LC, Ahmed HU, Faria R. et al. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol Assess.* – 2018. – Vol. 22, N 39.
65. Brunet-Benkhoucha M, Verhaegen F, Lassalle S, et al. Clinical implementation of a digital tomosynthesis-based seed reconstruction algorithm for intraoperative postimplant dose evaluation in low dose rate prostate brachytherapy. // *Med Phys.* – 2009. – Vol. 36, N 11. – P. 5235–5244.
66. Burri RJ, Stone NN, Unger P, Stock RG. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 77, N. 5. – P. 1338-1344,
67. Calais J, Fendler WP, Eiber M. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59, N 3. – P. 434-441.
68. Callaris G, Marra G, Dalmaso E. et al. Is it worth to perform salvage radical prostatectomy for radio-recurrent prostate cancer? A literature review. // *World J Urol.* – 2019. - doi: 10.1007/s00345-019-02749-z;
69. Cao L, Yang YJ, Li ZW. et al. Moderate hypofractionated radiotherapy is more effective and safe for localized prostate cancer patients: a meta-analysis. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 2. – P. 2647-2658.;
70. Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M. et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* – 1998. – Vol. 279, N 19. – P. 1542-7.

71. Center M.M, Jemal A, Lortet-Tieulent J. et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* – 2012. – Vol. 61, N 6. – P. 1079-92.
72. Chadwick K, Leenhouts H. *The molecular theory of radiation biology.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1981. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-642-81519-5>.
73. Chang AJ, McBride S, Keyes M, et al. The American Brachytherapy Society and the American Radium Society appropriate use criteria genitourinary committee endorse the American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Guidelines. // *J Clin Oncol.* - 2018. - :JCO1800626-JCO1800626.;
74. Chao M, Joon DL, Khoo V, Spencer S et al. Combined Low Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer. // *J Med Imaging Radiat Sci.* – 2019. – Vol. 50, N 1. – P. 82-86;
75. Chapet O, Bossi A, Horn S, Créhange G. Combination external beam radiation and brachytherapy boost for prostate cancer. // *Cancer Radiother.* – 2017. - Vol. 21, N 6. – P. 473-477.;
76. Chargari C, Van Limbergen E, Mahantshetty U et al. Radiobiology of brachytherapy: The historical view based on linear quadratic model and perspectives for optimization. // *Cancer Radiother.* – 2018. – Vol. 22, N 4. – P. 312-318.
77. Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2013. – Vol. 86, N 2. – P. 324-9.
78. Chen J, Lin Z, Chen J Magnetic resonance imaging-guided transperineal prostate biopsy. *J Cancer Res Ther.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 394-397.
79. Chen ZJ, Roberts K, Decker R. et al. The impact of prostate edema on cell survival and tumor control after permanent interstitial brachytherapy for early stage prostate cancers. // *Phys Med Biol.* – 2011. – Vol. 56, N 15. – P. 4895-912.;
80. Chin J., Rumble R.B., Kollmeier M., et al. Brachytherapy for patients with prostate cancer: American society of clinical oncology/cancer care ontario joint guideline update. // *J Clin Oncol.* – 2017. - Vol. 35, N 15. – P. 1737-1743.
81. Chiu P.K, Ng C.F, Semjonow A. et al. A Multicentre Evaluation of the Role of the Prostate Health Index (PHI) in Regions with Differing Prevalence of Prostate Cancer: Adjustment of PHI Reference Ranges is Needed for European and Asian Settings. *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 75, N 4. – P. 558-561.

82. Chung DY, Kim MS, Lee JS. Clinical Significance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging as a Preoperative Predictor of Oncologic Outcome in Very Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, N 4. P. 542.
83. Chung H, D'Alimonte L, Loblaw A, et al. Three-year results of a prospective study on focal salvage HDR prostate brachytherapy after previous definitive external beam radiotherapy. // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16, N 3. – P. s63.
84. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer Stem Cells. Perspectives on Current Status and Future Directions: AACR Workshop on Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66, N 19. – P. 9339–9344.
85. Clery R, Grande P, Seisen T, et al. Outcomes after salvage radical prostatectomy and first-line radiation therapy or HIFU for recurrent localized prostate cancer: results from a multicenter study. // *World J Urol.* – 2019. – doi: 10.1007/s00345-019-02683-0.;
86. Correas JM, Tissier AM, Khairoune A et al Ultrasound elastography of the prostate: state of the art. *Diagn Interv Imaging* – 2013. – Vol. 94, N 5. – P. 551–560.
87. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1995. – Vol. 31, N 5. – P. 1341-6.
88. Crook JM, Zhang P, Pisansky TM, et al. A prospective phase 2 trial of transperineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy (NRG/RTOG0526): initial report of late toxicity outcome. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – Vol. 99, Issue 2. – P. s1.
89. da Silva RD, Kim FJ. Prostate Cancer - Local Treatment after Radiorecurrence: Salvage Cryoablation. // *Int Braz J Urol.* – 2018. – Vol. 44, N 3. – P. 435-439.
90. Dale R.G. The application of the linear-quadratic dose effect equation to fractionated and protracted radiotherapy // *Brit. J. Radiol.* – 1985. – Vol. 58. – P. 515 – 528.
91. Dason S, Wong NC, Allard CB et al. High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) as salvage therapy for radio-recurrent prostate cancer: predictors of disease response. // *Int Braz J Urol.* – 2018. – Vol. 44, N 2. – P. 248-257.
92. Davis B.J., Horwitz E.M., Lee W.R. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. / *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11. – P. 6-19.

93. Dayes IS, Parpia S, Gilbert J, et al. Long-term results of a 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. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2017. – Vol. 99, N 1. – P. 90-3.;
94. De Castro Abreu A.L., Bahn D., Leslie S. at al. Salvage focal and salvage total cryoablation for locally recurrent prostate cancer after primary radiation therapy. // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 112, N 3. – P. 298–307;
95. Dearnaley D.P, Hall E., Lawrence D., et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. // *British Journal of Cancer.* – 2005. – Vol 92, N 3. – P. 488–498.
96. Deger S, Boehmer D, Roigas J. at al. High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer. // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47, N 4. – P. 441-8;
97. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L. at al. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 61, N 5. – P. 1306-16.;
98. Deming, C. L. Results in one hundred cases of cancer of prostate and seminal vesicles treated with radium. *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1922. – N. 34. – P. 99–118.
99. Descotes JL. Diagnosis of prostate cancer. *Asian J Urol.* – 2019. - Vol. 6, N 2. – P. 129-136.
100. Deutsch E, Vozenin MC. La radiobiologie, une discipline d'interface. *Cancer/Radiotherapie.* – 2011. – 15. N 5. – P. 347.
101. Di Franco CA, Jallous H, Porru D, et al. A retrospective comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy in the detection of prostate cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* – 2017. – N 89. – P. 55–59.
102. Dinkla AM, Pieters BR, Koedooder K. at al. Prostate volume and implant configuration during 48 hours of temporary prostate brachytherapy: limited effect of oedema. // *Radiat Oncol.* 2014 Dec 11;9:272.;
103. Dittmann F, Reiter R, Guo J. at al. Tomoelastography of the prostate using multifrequency MR elastography and externally placed pressurized-air drivers. *Magn Reson Med.* – 2018. – Vol 79, N 3. – P. 1325-1333.
104. Dogan N, Mohideen N, Glasgow GP. at al. Effect of prostatic edema on CT-based postimplant dosimetry. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2002. – Vol. 53, N 2. – P. 483-9.

105. Du Y., Long Q., Guan B. et al. Robot-Assisted Radical Prostatectomy Is More Beneficial for Prostate Cancer Patients: A System Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* – 2018. – Vol. 24. – P. 272-287.
106. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1999. – Vol. 44. – N 4. – P. 747-8.
107. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 84, N 2. – P. 128–134.;
108. Dutta S.W, Alonso C.E, Libby B, Showalter T.N. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices.* – 2018. – Vol. 15, N 1. – P. 71-79.
109. EAU (European Association Urology) Version 2019. // [uroweb.org/guideline/prostate-cancer](http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer).
110. Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int.* – 2013. – N. 111. – P. E365–73.
111. Ellis F. Nominal standard dose and the ret // *Brit. J. Radiol.* – 1971. – Vol. 44, N 518. – P. 101 – 108.;
112. Engelbrecht MR, Barentsz JO, Jager GJ. Prostate cancer staging using imaging. *BJU Int.* – 2000. - Vol. 86, Suppl 1. – P. 123-34.
113. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB. et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* – 2005. – Vol. 29, N 9. – P. 1228-42.
114. Erdogan A, Polat S, Keskin E, Turan A. Is prostate volume better than PSA density and free/total PSA ratio in predicting prostate cancer in patients with PSA 2.5-10 ng/mL and 10.1-30 ng/mL? *Aging Male.* – 2019. - Mar 12. – P. 1-7.
115. Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al. New clinical indications for (18)F/(11)C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature. *Clin Nucl Med.* – 2016. – Vol. 41, N 9. – P. 746.
116. Fakhrejehani F, Madan RA, Dahut WL. Management Options for Biochemically Recurrent Prostate Cancer. // *Curr Treat Options Oncol.* – 2017. - Vol. 18, N 5. – P. 26.
117. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, et al. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with

- biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2016. – Vol. 43, N 1. – P. 55–69.
118. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T at al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2019. – Vol. 46, N 1. – P. 11-19.
  119. Fellin G, Mirri MA, Santoro L at al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. // *Br J Radiol*. – 2016. - Vol. 89, (Issue 1065):20150981;
  120. Feutren T, Herrera FG. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int*. – 2018. – Vol. 6, N 3. – P. 75-87
  121. Filella X, Foj L. Emerging biomarkers in the detection and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem Lab Med*. – 2015. – N 53. – P. 963-73.
  122. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp DA. The treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au198): a follow-up report. *J Urol*. – 1954. – Vol. 71, N 5. – P. 628-33
  123. Flocks RH. Interstitial irradiation therapy with a solution of au198 as part of combination therapy for prostatic carcinoma. *J Nucl Med*. – 1964. – N 5. – P. 691-705.
  124. Foray N. Aspects radiobiologiques des traitements anticancéreux par rayonnement synchrotron : bilan et perspectives. *Cancer/Radiotherapie*. – 2010. – Vol. 14, N 2. – P. 145–54.
  125. Fossati N, Lazzeri M, Haese A. at al. Clinical performance of serum isoform [-2]proPSA (p2PSA), and its derivatives %p2PSA and the Prostate Health Index, in men aged <60 years: results from a multicentric European study. *BJU Int*. – 2015. – Vol. 115, N 6. – P. 913-20.
  126. Fowler J, Levitt S, Hellström M, Nilsson S. Clinical outcome in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy and high dose-rate iridium 192 brachytherapy boost: a 6-year follow-up. // *Acta Oncol*. – 2007. – Vol. 46, N 7. – P. 909-17;
  127. Fowler JF, Chappell R, Ritter M. Is  $\alpha/\beta$  for prostate tumors really low? *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics*. // 2001. – Vol. 50, N 4. – P. 1021–1031.
  128. Fowler JF. 21 years of biologically effective dose. // *Br J Radiol*. – 2010. – Vol. 83, N 991. – P. 554-68.
  129. Fulgham PF., Rukstalis DB., Turkbey IB. at al. AUA Policy Statement on the Use of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis,



- Staging and Management of Prostate Cancer. *Journal of Urology*. – 2017. – Vol. 198, Iss. 4. – P. 832-838.
130. Galalae RM, Martinez A, Nuernberg N. et al. Hypofractionated conformal HDR brachytherapy in hormone naïve men with localized prostate cancer. Is escalation to very high biologically equivalent dose beneficial in all prognostic risk groups? // *Strahlenther Onkol*. – 2006. – Vol. 182, N 3. – P. 135-41.
  131. Gandhi J, Zaidi S, Shah J. et al. The Evolving Role of Shear Wave Elastography in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *Ultrasound Q*. – 2018. – Vol. 34, N 4. – P. 245-249.
  132. Ganie FA, Wanie MS, Ganie SA et al. Correlation of transrectal ultrasonographic findings with histo pathology in prostatic cancer. *J Educ Health Promot*. – 2014. – N 3. – P. 38.
  133. Gao Y, Zhang M, Li X. et al. Serum PSA levels in patients with prostate cancer and other 33 different types of diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. – 2019. – N. 162. – P. 377-390.
  134. García-Cruz E, Ramón-Barceló C, Carrión-Puig R, Alcaraz A. Multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer detection. *Arch Esp Urol*. – 2019. – Vol. 72, N 4. – P. 374-380.
  135. Garzotto, M. & Fair, W. R. Historical perspective on prostate brachytherapy. *J. Endourol*. – 2000. – N 14. – P. 315–318;
  136. Gaudet M, Pharand-Charbonneau M, Desrosiers M.P. et al. Early toxicity and health-related quality of life results of high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate-risk prostate cancer. *Brachytherapy*. – 2018. – Vol. 17, N 3. – P. 524-529.
  137. Gersten O, Wilmoth JR. The cancer transition in Japan since 1951. *Demogr Res*. – 2002. – Vol. 7. – P. 271- 306.
  138. Giganti F, Rosenkrantz AB, Villeirs G et al. The Evolution of MRI of the Prostate: The Past, the Present, and the Future. *AJR Am J Roentgenol*. – 2019. – N 4. – P. 1-13.
  139. Glaser ZA, Rais-Bahrami S. Fluciclovine positron emission tomography in the setting of biochemical recurrence following local therapy of prostate cancer. // *Transl Androl Urol*. – 2018. – Vol. 7, N 5. – P. 824–830. doi:10.21037/tau.2018.07.17;
  140. Golbari NM, Katz AE. Salvage Therapy Options for Local Prostate Cancer Recurrence After Primary Radiotherapy: a Literature Review. // *Curr Urol Rep*. – 2017. – Vol. 18, N 8. – P. 63.;

141. Gomez-Iturriaga A, Casquero F, Pijoan J.I. et al. Health-related-quality-of-life and toxicity after single fraction 19 Gy high-dose-rate prostate brachytherapy: Phase II trial. *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 126, N 2. – P. 278-282.
142. Gomez-Iturriaga A, Crook J. High-risk localized prostate cancer: how important is the addition of brachytherapy to external-beam radiotherapy? // *J Clin Oncol.* - 2018. - JCO. 18.00704. doi: 10.1200/JCO;
143. Gontero P, Marra G, Alessio P. et al. Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer: morbidity and functional outcomes from a large multicenter series of open versus robotic approaches. // *J Urol.* – 2019. – doi: 10.1097/JU.0000000000000327.;
144. Gottesman, J.E., Tesh, D.G., Weissman, W.D. Failure of open radioactive <sup>125</sup>Iodine implantation to control localized prostate cancer: a study of 41 patients. *J. Urol.* – 1991. – N 146. – P. 1317–1320;
145. Grabski B, Baeurle L, Loch A. et al. Computerized transrectal ultrasound of the prostate in a multicenter setup (C-TRUS-MS): detection of cancer after multiple negative systematic random and in primary biopsies. *World J Urol.* – 2011. – Vol. 29, N 5. – P. 573-9.
146. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP. 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. // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109, Suppl 1. – P. 22-9.
147. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM et al. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. // *J Urol.* – 2002. – Vol. 168, N 2. – P. 530-5.
148. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and ‘superbugs’: should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int.* – 2014 – N. 114. P. 384–388.
149. Guix B., Bartrina J.M., Henriquez I., et al. Dose escalation by combined treatment 3D-conformal radiotherapy plus HDR brachytherapy as treatment for intermediate- or high-risk cancer: early toxicity and biochemical outcome of a prospective randomized trial. // *Radiother Oncol.* – 2007. – N 83. – P. S39.
150. Haj-Hamed M, Karivedu V, Sidana A. Salvage treatment for radio-recurrent prostate cancer: a review of literature with focus on recent advancements in image-guided focal salvage therapies. // *Int Urol Nephrol.* – 2019. – doi: 10.1007/s11255-019-02114-4.

151. Hall E.J., Giaccia P.D. Radiobiology for the Radiologist // 2019. – Philadelphia. – LCCN 2017057791;
152. Harmon SA, Mena E, Shih JH at al. A comparison of prostate cancer bone metastases on 18F-Sodium Fluoride and Prostate Specific Membrane Antigen (18F-PSMA) PET/CT: Discordant uptake in the same lesion. // Oncotarget. – 2018. – Vol. 9, N 102. – P. 37676-37688.;
153. Harmon SA, Tuncer S, Sanford T. at al. Artificial intelligence at the intersection of pathology and radiology in prostate cancer. Diagn Interv Radiol. – 2019. - doi: 10.5152/dir.2019.
154. Harvey H, Morgan V, Fromageau J. at al. Ultrasound Shear Wave Elastography of the Normal Prostate: Interobserver Reproducibility and Comparison with Functional Magnetic Resonance Tissue Characteristics. Ultrason Imaging. – 2018. – Vol. 40, N 3. – P. 158-170.
155. Hauswald H, Kamrava MR, Fallon JM. at al. High-Dose-Rate Monotherapy for Localized Prostate Cancer: 10-Year Results. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 667-74.
156. Henríquez I, Sancho G, Hervás A, at al. Salvage brachytherapy in prostate local recurrence after radiation therapy: predicting factors for control and toxicity. // Radiat Oncol. – 2014. – N9. – P. 102.
157. Her EJ, Reynolds HM, Mears C. Radiobiological parameters in a tumour control probability model for prostate cancer LDR brachytherapy. // Phys Med Biol. – 2018. – Vol. 63, N 13. – P. 135011.
158. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K. at al. Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – Vol. 59, N 3. – P. 684-90.;
159. Hodder A, Joubert A, Vogin G et al. Biologie des radiations: avances majeures et perspectives pour la radiotherapie. Cancer/Radiotherapie. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 348–54.
160. Hoffmann M.A., Miederer M., Wieler H.J., at al. Diagnostic performance of 68Gallium-PSMA-11 PET/CT to detect significant prostate cancer and comparison with 18FEC PET/CT. Oncotarget. – 2017. - N 8. - P. 111073-111083.
161. Hoffmann MA, Wieler HJ, Baues C. at al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT and PET/MRI on the Management of Prostate Cancer. Urology. – 2019. – pii: S0090-4295(19)30342-5.
162. Holt JD, Gerayli F. Prostate Cancer Screening. Prim Care. – 2019. – Vol. 46. N 2. P. 257-263.

163. Hoshina R.M., Matsuura T., Umegaki K., Shimizu S. A literature review of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 48; doi:10.3390/jcm8010048.
164. Hoskin P, Rojas A, Ostler P, et al. Low Single-dose high-dose-rate brachytherapy compared to two and three fractions for locally advanced prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2017. – Vol. 124, N 1. – P. 56-60
165. Hoskin P.J, Rojas A.M, Bownes P.J, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2012. – Vol. 103, N 2. – P. 217-22.
166. Hoskin P.J., 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. // *Radiother Oncol.* 2007. – N 84. – P. 114-120.
167. Hoskin, P.J. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update / P.J. Hoskin, A. Colombo, A. Henry et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107. – P. 325-32.
168. Hostiou T, Gelet A, Chapelon JY, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound for locally recurrent prostate cancer after low-dose-rate brachytherapy: oncologic and functional outcomes. // *BJU Int.* 2019 May 30. doi: 10.1111/bju.14838.;
169. Huang C.C., Deng F.M., Kong M.X., et al. Re-evaluating the concept of “dominant/index tumor nodule” in multifocal prostate cancer. *Virchows Arch.* – 2014. – N 464. – P. 589-594.
170. Huang R, Jiang L, Xu Y. et al. Comparative Diagnostic Accuracy of Contrast-Enhanced Ultrasound and Shear Wave Elastography in Differentiating Benign and Malignant Lesions: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* – 2019. – N 9. – P. 102.
171. Ishiyama H, Kamitani N, Kawamura H. et al. Nationwide multi-institutional retrospective analysis of high-dose-rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: An Asian Prostate HDR-BT Consortium. // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16, N 3. – P. 503-510.
172. Jalloh M, Leapman MS, Cowan JE, et al. Patterns of local failure following radiation therapy for prostate cancer. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 194, N 4. – P. 977-82.;

173. Jani AB, Hand CM, Lujan AE, et al. Biological effective dose for comparison and combination of external beam and low-dose rate interstitial brachytherapy prostate cancer treatment plans. // *Med Dosim.* – 2004. – N. 29. – P. 42-8.
174. Jawad MS, Dilworth JT, Gustafson GS, et al. Outcomes associated with 3 treatment schedules of high-dose-rate brachytherapy monotherapy for favorable-risk prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 657-66.
175. Jayadevan R, Zhou S, Priester AM. At al. Use of MRI-ultrasound Fusion to Achieve Targeted Prostate Biopsy. *J Vis Exp.* – 2019. – N 146.
176. Jerezek-Fossa B.A., Beltramo G., Fariselli L at al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 2. – P. 889-97.;
177. Ji Y, Ruan L, Ren W, Dun G. Stiffness of prostate gland measured by transrectal real-time shear wave elastography for detection of prostate cancer: a feasibility study. *Br J Radiol.* – 2019. - Vol. 92, N 1097.
178. Jiang P, van der Horst C, Kimmig B, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy as salvage treatment for locally recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: Toxicity and 5-year outcome. // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 186-92.
179. Jie C, Rongbo L, Ping T. The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol.* – 2014. - Vol. 24, N 8. – P. 1929-41.
180. Jo Y, Hiratsuka J, Fujii T. at al. High-dose-rate iridium-192 afterloading therapy combined with external beam radiotherapy for T1c-T3bN0M0 prostate cancer. // *Urology.* – 2004. – Vol. 64, N 3. – P. 556-60.;
181. Joiner M.C., van der Kogel A.J. *Basic Clinical Radiobiology.* – 2018. – P. 92-93.
182. Jorgo K, Polgar C, Major T. at al. Acute and Late Toxicity after Moderate Hypofractionation with Simultaneous Integrated Boost (SIB) Radiation Therapy for Prostate Cancer. A Single Institution, Prospective Study. // *Pathol Oncol Res.* – 2019. – doi: 10.1007/s12253-019-00623-2.;
183. Joshi A., Nicholson C., Rhee H. at al. Incidental malignancies identified during staging for prostate cancer with 68Ga prostate-specific membrane antigen HBED-CC positron emission tomography imaging *Urology.* – 2017. – N. 104. - P.e3-e4.
184. Kal H, van Gellekom MP. How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics.* // 2003. – Vol. 57, N 4. – P. 1116–1121.

185. Kam J, Yuminaga Y, Krelle M. Evaluation of the accuracy of multiparametric MRI for predicting prostate cancer pathology and tumour staging in the real world: an multicentre study. *BJU Int.* – 2019. - <https://doi.org/10.1111/bju.14696>
186. Kanthabalan A., Peters M., Van Vulpen M. at al. Focal salvage high-intensity focused ultrasound in radio recurrent prostate cancer. // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 120, N 2. – P. 246–256.;
187. Kasivisvanathan V, Rannikko A.S., Borghi M. at al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *New England Journal of Medicine.* – 2018. – Vol. 378, Pages 1767-1777.
188. Kass-Iliyya A, Jovic G, Murphy C, at al. Two-years Postradiotherapy Biopsies: Lessons from MRC RT01 Trial. // *Eur Urol.* – 2018. – Vol. 73, N 6. – P. 968-976.
189. Kdadra M, Höckner S, Leung H, Kremer W. at al. Metabolomics Biomarkers of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* – 2019. - Vol 9, N 1.
190. Kelly NP, Flood HD, Hoey DA. at al. Direct mechanical characterization of prostate tissue-a systematic review. *Prostate.* – 2019. – Vol. 79, N 2. – P.115-125.
191. Kent AR, Matheson B, Millar JL. Improved survival for patients with prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy boost to EBRT compared with EBRT alone. *Brachytherapy.* – 2019. – Vol. 18, N 3. – P. 313-321.
192. Keyes M, Pickles T, Agranovich A. 125I reimplantation in patients with poor initial dosimetry after prostate brachytherapy. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – Vol. 60, N 1. – P. 40-50.
193. Kim JJ, Suh YS, Kim TH. At al. Establishment and Validation of Extra-transitional Zone Prostate Specific Antigen Density (ETzD), a Novel Structure-based Parameter for Quantifying the Oncological Hazard of Prostates with Enlarged Stroma. *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 770.
194. Kim Y.S., Kang M.J., Cho Y.M.. Low production of reactive oxygen species and high DNA repair: mechanism of radioresistance of prostate cancer stem cells. // *Anticancer Res.* – 2013. - N 33. – P 4469-4474.
195. Kindts I, Stellamans K, Billiet I at al. 125I brachytherapy in younger prostate cancer patients : Outcomes in low- and intermediate-risk disease. // *Strahlenther Onkol.* – 2017. – Vol. 193, N 9. – P 707-713.;
196. King CR, Mayo CS. Is the prostate  $\alpha/\beta$  ratio of 1.5 from Brenner and Hall a modeling artifact? *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics.* // 2000. – Vol. 47, N 2. – P. 536–539

197. Kirk J., Grey W., Watson E. Cumulative Radiation effect. Part 1: Fractionated treatment regimes // *Clin. Radiol.* – 1971. – Vol. 22. – P. 145 – 155.;
198. Kishan AU, Ciezki JP, Ross AE, et al. Extremely dose escalated radiation therapy improves cancer-specific survival compared with radical prostatectomy or conventionally dose-escalated radiation therapy in gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma: a multi-institutional analysis of 1403 patients. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. – N 96. – P. 131.;
199. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP at al. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. *JAMA.* – 2018. – Vol. 319, N 9. – P. 896-905
200. Kishan AU, Shaikh T, Wang PC, et al. Clinical outcomes for patients with gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multi-institutional comparative analysis. // *Eur Urol.* - 2017. – Vol. 71, N 5. – P. 766-73.
201. Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. // *Brachytherapy.* – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 1091-8.
202. Kongnyuy M., Berg C.J., Kosinski K.E., at al. Salvage focal cryosurgery may delay use of androgen deprivation therapy in cryotherapy and radiation recurrent prostate cancer patients. // *Int. J. Hyperthermia.* – 2017. – Vol. 33, N 7. – P. 810–813.;
203. Kotecha R, Yamada Y, Pei X. at al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. // *Brachytherapy.* – 2013. - Vol. 12, N 1. – P. 44-49.
204. Kovacs G, Galalae R, Loch T. et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. // *Strahlenther. Onkol.* – 1999. – Vol. 175 (Suppl. 2). – P. 87–88
205. Kuban D.A., el-Mahdi A.M., Schellhammer P.F. I-125 interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned 10 years later? *Cancer.* – 1989. - N 63. – P. 2415–2420.
206. Kunogi H., Wakumoto Y., Yamaguchi N. at al. Focal partial salvage low-dose-rate brachytherapy for local recurrent prostate cancer after permanent prostate brachytherapy with a review of the literature. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P.165–172.;

207. Kupelian P, Kuban D, Thames H et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2005. – Vol. 61, N 2. – P. 415-9.
208. Kuten J, Mabweesh NJ, Lerman H. Ga-PSMA PET/CT Staging of Newly Diagnosed Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Isr Med Assoc J.* – 2019. – Vol. 21, N 2. – P. 100-104.
209. Laing R, Uribe J, Uribe-Lewis S. et al. Low-dose-rate brachytherapy for the treatment of localised prostate cancer in men with a high risk of disease relapse. // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 122, N 4. – P. 610-617.;
210. Lamb D.S., Greig L., Russell G. et al. A prospective audit of the 10-year outcomes from low dose-rate brachytherapy for early stage prostate cancer. *New Zealand Medical Journal.* – 2018. – Vol. 131. – N. 1485. – P. 13-18.
211. Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 121, N 5. – P. 781-790.;
212. Lazarev S., Thompson M.R., Stone N.N., Stock R.G. Low-Dose-Rate Brachytherapy for Prostate Cancer: Outcomes Beyond 10-years of Follow-Up. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 2017. - Vol. 99, Issue 2. P.- 205-206.
213. Lazzeri M, Haese A, Abrate A. Clinical performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives, %p2PSA and the prostate health index (PHI), in men with a family history of prostate cancer: results from a multicentre European study, the PROMetheuS project. *BJU Int.* – 2013. – Vol. – 112, N 3. – P. 313-21.
214. Lederman, M. The early history of radiotherapy: 1895–1939. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1981. – N 7. – P. 639–648.
215. Lee JE, Shin SS, Kang TW. et al. Comparison of Different Rectal Cleansing Methods for Reducing Post-Procedural Infectious Complications After Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy. *Urol J.* – 2019. - doi: 10.22037/uj.
216. Lee WR, Hanks GE, Hanlon A. Increasing prostate-specific antigen profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15, N 1. – P. 230-8.
217. Leite ETT, da Silva JLF, Capelletti E et al. Prostate brachytherapy with iodine-125 seeds: analysis of a single institutional cohort. // *Int Braz J Urol.* – 2019. – Vol. 45, N 2. – P. 288-298.



218. Li Y.H., Elshafei A., Agarwal G. Salvage focal prostate cryoablation for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy: Initial results from the cryo on-line data registry. *Prostate*. – 2015. – Vol. 75, N 1. – P. 1–7.;
219. Lilja H, Ulmert D, Vickers AJ. Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nat Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 268-78.
220. Linares Espinós E, Ogaya-Piniés G, Martínez-Salamanca JI. // *Arch Esp Urol*. – 2019. - Vol. 72, N 3. – P. 277-282.;
221. Lucas C., Gerard C. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. // *Transl Androl Urol*. – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. 357–370.
222. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23, N 25. – P. 6132–6138.
223. Luzzara M., Santorob L., Brown K. A systematic review and meta-analysis of radiotherapy planning studies comparing multi leaf collimator designs. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*. – 2018. - ISSN: 2405-6316, Vol. 5. – P. 88-92.
224. Maenhout M, Peters M, van Vulpen M at al. Focal MRI-Guided Salvage High-Dose-Rate Brachytherapy in Patients With Radiorecurrent Prostate Cancer. // *Technol Cancer Res Treat*. – 2017. – Vol. 16, N 6. – P. 1194-1201.;
225. Major T., Polgár C., Jorgo K., et al. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial. // *Brachytherapy*. – 2017. – Vol. 16, Issue 3, P. 608-615
226. Maletzki P, Schwab C, Markart P at al. Late seed migration after prostate brachytherapy with Iod-125 permanent implants. // *Prostate Int*. – 2018. – Vol. 6, N 2. – P. 66-70.
227. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC. at al. Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer*. – 2005. – Vol.41, N 6. – P. 908-921
228. Martínez-Monge R, Moreno M, Ciérvide R. at al. External-beam radiation therapy and high-dose rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high prostate cancer: preliminary data on clinical outcome. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2012. – Vol. 82, N 3. – P. e469-76.;
229. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J at al. High dose-rate afterloading <sup>192</sup>Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 1998. - Vol. 41, N 3. – P. 525-33

230. Matsuya Y, Sasaki K, Yoshii Y. et al. Integrated Modelling of Cell Responses after Irradiation for DNA-Targeted Effects and Non-Targeted Effects. // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 4849.
231. Mbeutcha A., Chauveinc L., Bondiau P.Y. et al. Salvage prostate re-irradiation using high-dose-rate brachytherapy or focal stereotactic body radiotherapy for local recurrence after definitive radiation therapy. // *Radiat. Oncol.* – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 49.
232. Mehmood K, Mubarak M, Dhar M. et al. Transperineal template-guided prostate saturation biopsies in men with suspicion of prostate cancer: a pilot study from Pakistan. *Malays J Pathol.* – 2017. – Vol. 39, N 3. – P. 285-288.
233. Mendez L.C, Morton G.C. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. *Transl. Androl. Urol.* – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. 357-370.
234. Mendez LC, Morton GC. High dose-rate brachytherapy in the treatment of prostate cancer. // *Transl Androl Urol.* – 2018. – Vol. 7, N 3. P. 357-370
235. Mendez LC, Ravi A, Chung H, et al. Pattern of relapse and dose received by the recurrent intraprostatic nodule in low- to intermediate-risk prostate cancer treated with single fraction 19 Gy high-dose-rate brachytherapy. // *Brachytherapy.* – 2018. – Vol 17, N 2. – P. 291-297
236. Merola R, Tomao L, Antenucci A et al. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res.* – 2015. – N 34. – P. 15.
237. Miles EF, Nelson JW, Alkaissi AK. et al. Biologically effective dose (BED) correlation with biochemical control after low-dose rate prostate brachytherapy for clinically low-risk prostate cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 77, N 1. – P. 139-46.
238. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. 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. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* // 2012. – Vol. 82, N 1. – P. 17–e24.
239. Mitchell JB, Russo A. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *Br J Cancer.* – 1987. – N 8. – 96–104.
240. Miyazawa K, Matoba M, Minato H. et al. Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. // *Jpn J Radiol.* – 2012. –Vol. 30, N 8. – P. 635-41.
241. Moman MR, Van Der Poel HG, Battermann JJ et al. Treatment outcome and toxicity after salvage 125-I implantation for prostate cancer recurrences after primary 125-I implantation and external beam radiotherapy. // *Brachytherapy.* – 2010. – Vol. 9, N 2. – P. 119-125.

242. Morgan S.C, Hoffman K, Loblaw D.A. et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO and AUA Evidence-Based Guideline. // J Urol. – 2019. - Vol. 201, N 3. – P. 528-534.
243. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2017. – Vol. 98, N 2. – P. 275-85.
244. Mortezaei A, Märzendorfer O, Donati OF. et al. Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging and Fusion Guided Targeted Biopsy Evaluated by Transperineal Template Saturation Prostate Biopsy for the Detection and Characterization of Prostate Cancer. J Urol. – 2018. – Vol. 200, N 2. – P. 309-318.
245. Morton G, Chung HT, McGuffin M, et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: early toxicity and quality-of life results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19Gy or two fractions of 13.5Gy // Radiother Oncol. 2017. – Vol. 122, N 1. – P. 87-92;
246. Mukai Y, Hayashi N, Koike I. et al. Acute and late toxicities in localized prostate cancer patients treated with low-dose 125I brachytherapy (110 Gy) in combination with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone (160 Gy). J Contemp Brachytherapy. – 2018. – Vol. 10, N 5. – P. 397-404.
247. Muralidhar V, Mahal BA, Butler S et al. Combined external beam radiation therapy and brachytherapy versus radical prostatectomy with adjuvant radiation therapy for Gleason 9-10 prostate cancer. // J Urol. 2019 May 30:101097JU00000000000000352. doi: 10.1097/JU.00000000000000352.
248. Murgic J, Morton G, Loblaw A, et al. Focal Salvage High Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Prostate Cancer After Primary Radiation Therapy Failure: Results From a Prospective Clinical Trial. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2018. – Vol. 102, N 3. – P. 561-567.
249. Myers MA, Hagan MP, Todor D. et al. Phase I/II trial of single-fraction high-dose-rate brachytherapy-boosted hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for localized adenocarcinoma of the prostate. // Brachytherapy. – 2012. – Vol. 11, N 4. – P. 292-8.
250. Nagore G, Lopez Guerra J.L, Kruminia E. et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule

- including two 13.5 Gy fractions. *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 127, N 2. – P. 219-224.
251. Nagy B, Bhattoa Harjit P, Kappelmayer J. Routine laboratory diagnostics of prostate cancer: Past, present and the future. *Magy Onkol.* – 2019. – Vol. 63, N 1. – P. 16-25.
252. Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I at al. Quality of life in patients who underwent 125I brachytherapy, 125I brachytherapy combined with three-dimensional conformal radiation therapy, or intensity-modulated radiation therapy, for prostate cancer. // *J Radiat Res.* – 2019. – Vol. 60, N 2. – P. 270-280.
253. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Version 4.2019. // [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
254. Negoita S, Feuer E.J, Mariotto A. at al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer.* – 2018. – Vol. 124, N 13. – P. 2801-2814.
255. Nguyen PL, Chen MH, D'Amico AV at al. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. // *Cancer.* – 2007. – Vol. 110, N 7. – P. 1485-92.
256. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* – 2016. – Vol. 46, N 6. – P. 484-490.
257. Nickers P, Coppens L, de Leval J at al. 192Ir low dose rate brachytherapy for boosting locally advanced prostate cancers after external beam radiotherapy: a phase II trial. // *Radiother Oncol.* – 2006. – Vol. 79, N 3. – P. 329-34.;
258. Nowak J, Malzahn U, Baur AD. at al. The value of ADC, T2 signal intensity, and a combination of both parameters to assess Gleason score and primary Gleason grades in patients with known prostate cancer. *Acta Radiol.* – 2016. – Vol. 57, N 1. – P. 107-14.
259. Nyberg M, Hugosson J, Wiklund P at al. Functional and Oncologic Outcomes Between Open and Robotic Radical Prostatectomy at 24-month Follow-up in the Swedish LAPPRO Trial. // *Eur Urol Oncol.* – 2018. – Vol. 1, N 5. – P. 353-360.;
260. Nygard Y, Haukaas SA, Halvorsen OJ. at al. A positive Real-Time Elastography (RTE) combined with a Prostate Cancer Gene 3 (PCA3) score above 35 convey a high probability of intermediate- or high-risk prostate cancer in patient admitted for primary prostate biopsy. *BMC Urol.* – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 39.
261. Ochia A. Changes in the roles of transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostate cancer. *J Med Ultrasonics.* – 2017. – N 44. – P. 1–2.

262. Ochiai A, Okihara K, Kamoi K et al. Clinical utility of the prostate cancer gene 3 (PCA3) urine assay in Japanese men undergoing prostate biopsy. *BJU Int.* - 2013. – N 111. – P. 928-33.
263. Oderda M, Joniau S, Palazzetti A. et al. Is 11C-choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography Accurate to Detect Nodal Relapses of Prostate Cancer After Biochemical Recurrence? A Multicentric Study Based on Pathologic Confirmation from Salvage Lymphadenectomy. *Eur Urol Focus.* – 2018. – Vol. 4, N 2. P. 288-293.
264. Oh W.K., Logue J., Prostate cancer. – 2007. – P. 8.
265. Okamoto K, Wada A, Kohno N. High biologically effective dose radiation therapy using brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer. // *J Contemp Brachytherapy.* – 2017. – Vol 9, N 1. – P. 1-6.
266. Orton C., Ellis F. A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy // *Brit. J. Radiol.* – 1973. – Vol. 46, N 547. – P. 529 – 537.
267. Pajonk F, Vlashi E, McBride WH. Radiation resistance of cancer stem cells: the 4 R's of radiobiology revisited. *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28, N 4. – P. 639-48
268. Patel S, Demanes DJ, Ragab O, et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer. // *Brachytherapy.* - 2017. – Vol. 16. – N 2. – P. 299-305.
269. Pedicini P, Strigari L, Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics.* // 2013. – Vol. 85, N. 5. – P. e231–e237.
270. Peeters S.T, Heemsbergen W.D, Koper P.C., et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2006. – Vol. 24, N 13. – P. 1990–1996.;
271. Pellizzon A, da Silva DA, Fogaroli RC, Silva ML, et al. Long Term Results of High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiotherapy for Local and Locally Advanced Prostate Cancer. *Cancer Stud Ther J.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 1-10.;
272. Pepe P, Aragona F. Saturation prostate needle biopsy and prostate cancer detection at initial and repeat evaluation. *Urology.* – 2007. – Vol. 70, N 6. P. 1131-5.
273. Pepe P, Garufi A, Priolo G, Pennisi M. Transperineal versus transrectal MRI/TRUS fusion targeted biopsy: detection rate of clinically significant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* – 2017. – N 15. – P. e33–ee6.

274. Pernar C.H, Ebot E.M, Wilson K.M, Mucci L.A. The Epidemiology of Prostate Cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. – 2018. – Vol. 8, N 12.
275. Peters M., Maenhout M., van der Voort van Zyp J.R. et al. Focal salvage iodine-125 brachytherapy for prostate cancer recurrences after primary radiotherapy: A retrospective study regarding toxicity, biochemical outcome and quality of life. // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol. 112, N 1, - P. 77–82.
276. Pianou NK, Stavrou PZ, Vlontzou E. et al. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using 18F-PSMA PET/CT. // Hell J Nucl Med. – 2019. – Vol. 22, N 1. – P. 6-9.;
277. Pieters BR, de Back DZ, Koning CC, Zwinderman AH. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. // Radiother Oncol. – 2009. – Vol. 93, N 2. – P. 168-73.
278. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K. et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. Cancer. – 2017. – Vol. 123, N 4. – P. 592-599.
279. Pizarro F, Hernández A. Optimization of radiotherapy fractionation schedules based on radiobiological functions. // Br J Radiol. – 2017. - Vol 90, N 1079. doi: 10.1259/bjr.20170400.
280. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. // International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics. - 2002. – Vol. 53, N 5. – P. 1097–1105;
281. Postema A, Mischi M, de la Rosette J, Wijkstra H. Multiparametric ultrasound in the detection of prostate cancer: a systematic review. World J Urol. – 2015. – Vol. 33, N 11. – P. 1651-9.
282. Potters L, Cao Y, Calugaru E. et al. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 605-14.
283. Pouliot J, Kim Y, Lessard E. et al. Inverse planning for HDR prostate brachytherapy used to boost dominant intraprostatic lesions defined by magnetic resonance spectroscopy imaging. Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – Vol. 59, N 4. – P. 1196-207.
284. Prada PJ, Cardenal J, Blanco AG et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction for the treatment of favorable stage prostate cancer: Toxicity and long-term biochemical results. // Radiother Oncol. – 2016. – Vol. 119, N 3. – P. 411-6.

285. Prada PJ, Cardenal J, García Blanco A. et al. Long-term outcomes in patients younger than 60 years of age treated with brachytherapy for prostate cancer. // *Strahlenther Onkol.* – 2018. – Vol. 194, N 4. – P. 311-317.;
286. Prada PJ, Ferri M, Cardenal J. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction of 20.5 Gy for the treatment of localized prostate cancer: Toxicity and 6-year biochemical results. // *Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 17, N 6. – P. 845-851.
287. Prada PJ, Ferri M, Cardenal J. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction of 20.5 Gy for the treatment of localized prostate cancer: Toxicity and 6-year biochemical results. *Brachytherapy.* – 2018. – Vol.17, N 6. – P. 845-851.
288. Prada PJ, 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. // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 105–10.
289. Prestidge B.R., Winter K., Sanda M.G. et al. Initial Report of NRG Oncology/RTOG 0232: A Phase 3 Study Comparing Combined External Beam Radiation and Transperineal Interstitial Permanent Brachytherapy With Brachytherapy Alone for Selected Patients With Intermediate-Risk Prostatic Carcinoma. // *Oncol Biol Phys.* – 2016. - Vol. 96, Issue 2. – P. S4.
290. Pucar D., Hricak H., Shukla-Dave A. // Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. / *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2007. – Vol. 69, N 1. – P. 62–69.
291. Raabe N.K., Normann M., Lilleby W. Low-dose-rate brachytherapy for low-grade prostate cancer. *Tidsskr Nor Legeforen* nr. 2015. – Vol. 6. - P. 135.
292. Radiation biology: a handbook for teachers and students / 2010. – Iaea, Vienna, IAEA-TCS-42 ISSN 1018-5518.
293. Raleigh D.R., Haas-Kogan D.A. Molecular targets and mechanisms of radiosensitization using DNA damage response pathways. // *Future Oncol.* – 2013. – N. 9. – P. 219-233
294. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* – 2001. – Vol. 414, N 6859. – P. 105–111.;
295. Roach M, Hanks G, Thames H J, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65, N 4. – P. 965-74.

296. Roh H.F., Nam S.H., Kim J. M. Robot-assisted laparoscopic surgery versus conventional laparoscopic surgery in randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. – 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191628>.
297. Rooij M, Hamoen EH., Witjes J.A. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol*. – 2016. – N 70 – P. 233-245.
298. Rosario DJ, Walton TJ, Kennish SJ. In-bore Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy: As Good as it Gets? *Eur Urol*. – 2019. – Vol. 75, N 4. – P. 579-581.
299. Routman DM, Funk RK, Stish BJ. et al. Permanent prostate brachytherapy monotherapy with I-125 for low- and intermediate-risk prostate cancer: Outcomes in 974 patients. // *Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 18, N 1. – P. 1-7.
300. Rouvière O, Melodelima C, Hoang Dinh A. et al. Stiffness of benign and malignant prostate tissue measured by shear-wave elastography: a preliminary study. *Eur Radiol*. – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 1858-1866.
301. Rouviere O, Moldovan PC. The current role of prostate multiparametric magnetic resonance imaging. *Asian J Urol*. – 2019. – Vol. 6, N 2. – P. 137-145.
302. Saga R, Matsuya Y, Takahashi R. et al. Analysis of the high-dose-range radioresistance of prostate cancer cells, including cancer stem cells, based on a stochastic model. // *J Radiat Res*. – 2019. – Vol. 60, N 3. – P. 298-307.
303. Saika K, Machii R. Prostate cancer incidence rates in the world from the Cancer Incidence in Five Continents XI. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 488. – Pages 783–784.
304. Sang L, Wang XM, Xu DY, Cai YF. Accuracy of shear wave elastography for the diagnosis of prostate cancer: A meta-analysis. *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, N 1. – P. 1949.
305. Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Biologically effective dose and definitive radiation treatment for localized prostate cancer: treatment gaps do affect the risk of biochemical failure. // *Strahlenther Onkol*. – 2014. – N 8. – P. 732-738.
306. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol. 378, N 7. – P. 645-657.;
307. Sathya JR, Davis IR, Julian JA, 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. // *J Clin Oncol* / - 2005. – Vol. 23, N 6. – P. 1192-9;



308. Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T. et al. Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. *Prostate Cancer*. – 2013. – Vol. 2013. - doi: 10.1155/2013/705865.
309. Schörghofer A, Groher M, Karner J. et al. Risk-adapted moderate hypofractionation of prostate cancer : A prospective analysis of acute toxicity, QOL and outcome in 221 patients. // *Strahlenther Onkol*. – 2019. – doi: 10.1007/s00066-019-01477-y.;
310. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. – 2012. – Vol. 366, N 11. – P. 981-90.
311. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, N 9959. – P. 2027-35.
312. Schroeder C, Geiger F, Siebert F.A. et al. Radical dose escalation by high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer-Significance of prostate-specific antigen nadir level within 18 months as correlation for long-term biochemical control. - *Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 18, N. 1.- P. 8-12.
313. Shen X, Zaorsky NG, Mishra MV et al. Comparative effectiveness research for prostate cancer radiation therapy: current status and future directions. // *Future Oncol*. – 2012. – Vol 8, N 1. – P. 37-54.;
314. Shirotake S, Makino S, Suzuki K. et al. Clinical outcome of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer: a single institutional retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2019. – Vol. 49, N 1. – P. 87-91.
315. Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H et al. Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2019. - pii: S0360-3016(19)30205-6. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.010.
316. Siddiqui ZA, Gustafson GS, Ye H. et al. Five-Year Outcomes of a Single-Institution Prospective Trial of 19-Gy Single-Fraction High-Dose-Rate Brachytherapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2019. – Vol. 19, P.- 30205-6.
317. Silberstein JL, Pal SK, Lewis B, Sartor O. Current clinical challenges in prostate cancer. *Transl Androl Urol*. – 2013. – Vol. 2, N 3. – P. 122-36.
318. Smeenge M, de la Rosette JJ, Wijkstra H. Current status of transrectal ultrasound techniques in prostate cancer. *Curr Opin Urol*. – 2012. – Vol. 22, N 4. P. 297-302.

319. Spratt DE, Carroll PR. Optimal radical therapy for localized prostate cancer: recreation of the self-fulfilling prophecy with combination brachytherapy? // *J Clin Oncol.* - 2018. – Vol. 36, N 29. – P. :2914-2917.;
320. Spratt DE, Zumsteg ZS, Ghadjar P, et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. // *BJU Int.* - 2014. – Vol. 114, N 3. – P. 360-7.
321. Steel GG, McMillan TJ, Peacock JH. The 5Rs of radiobiology. *Int J Radiat Biol.* – 1989. – Vol. 56, N 6. – P. 1045–1048.
322. Steel GG. *Basic Clinical Radiobiology.* 3rd Revised edition. 2002.
323. Stefanova V, Buckley R, Flax S. Transperineal Prostate Biopsies Using Local Anesthesia: Experience with 1,287 Patients. Prostate Cancer Detection Rate, Complications and Patient Tolerability. *J Urol.* – 2019. - Vol. 201, N 6. – P. 1121-1126.
324. Stephan C, Rittenhouse H, Hu X. at al. Prostate-Specific Antigen (PSA) Screening and New Biomarkers for Prostate Cancer (PCa). *EJIFCC.* – 2014. – Vol. 25, N 1. – P. 55-78.
325. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ. at al. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. // *J Urol.* – 2004. – Vol. 172, N 6, Pt 1. – P. 2239-43.
326. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA at al. Brachytherapy in the Management of Prostate Cancer. // *Surg Oncol Clin N Am.* – 2017. – Vol. 26, N 3. – P. 491-513.
327. Stock R.G., Stone N.N.. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. // *Eur Urol.* – 2002. – Vol. 41, Issue 4. - P. 434-439
328. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. – Vol. 64, N 2. – P. 527-533.
329. Stone N. Low dose rate prostate brachytherapy in younger men. // *BJU Int.* – 2018. - Vol. 121, N 1. – P. 2.;
330. Strom TJ, Cruz AA, Figura NB., at al. Health-related quality-of-life changes due to high-dose-rate brachytherapy, low-dose-rate brachytherapy, or intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2015. – Vol. 14, N 6. – P. 818-25.
331. Stromberg J, Martinez A, Gonzalez J. at al. Ultrasound-guided high dose rate conformal brachytherapy boost in prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – N. 33. – P. 161–171;

332. Strouthos I, Tselis N, Chatzikonstantinou G at al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2018. - Vol. 126, N 2. – P. 270-277.
333. Sugawara A, Nakashima J, Kunieda E, at al. Incidence of seed migration to the chest, abdomen, and pelvis after transperineal interstitial prostate brachytherapy with loose (125)I seeds. // *Radiat Oncol.* – 2011. – N. 6. – P. 130.
334. Sundahl N, De Meerleer G, Villeirs G. at al. Combining high dose external beam radiotherapy with a simultaneous integrated boost to the dominant intraprostatic lesion: Analysis of genito-urinary and rectal toxicity. *Radiother Oncol.* – 2016. – Vol. 119, N 3. – P. 398-404.
335. Taitt H.E. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health.* – 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 1807-1823.
336. Takagi R, Komiya Y, Sutherland KL. at al. Comparison of the average surviving fraction model with the integral biologically effective dose model for an optimal irradiation scheme. // *J Radiat Res.* – 2018. –Vol. 59/ - suppl 1. – P. i32-i39.
337. Tan JSH, Goh CXY, Ko YS at al. 68Gallium-labelled PSMA-PET/CT as a diagnostic and clinical decision-making tool in Asian prostate cancer patients following prostatectomy. // *Cancer Biol Med.* – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 157-166.;
338. Tang Y, Liu Z, Tang L. at al. Significance of MRI/Transrectal Ultrasound Fusion Three-Dimensional Model-Guided, Targeted Biopsy Based on Transrectal Ultrasound-Guided Systematic Biopsy in Prostate Cancer Detection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* – 2018. – Vol. 100, N. 1. – P. 57-65.
339. Taussky D, Moumdjian C, Larouche R at al. Seed migration in prostate brachytherapy depends on experience and technique. *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 6. – P. 452-6.
340. Tetreault-Laflamme A, Crook J, Hamm J. at al. Long-Term Prostate Specific Antigen Stability and Predictive Factors of Failure after Permanent Seed Prostate Brachytherapy. // *J Urol.* – 2018. – Vol. 199, N 1. – P. 120-125.
341. Tewes S, Peters I, Tiemeyer A. at al. Evaluation of MRI/Ultrasound Fusion-Guided Prostate Biopsy Using Transrectal and Transperineal Approaches. *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P.2176471.
342. Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in radiotherapy. Taylor & Francis eds. London – New York – Philadelphia. – 1987. – P. 74 – 93.

343. Thor M, Deasy JO, Paulus R. et al. Tolerance doses for late adverse events after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer on trial NRG Oncology/RTOG 0415. // *Radiother Oncol.* – 2019. - N 135. – P. 19-24.;
344. Tien CJ, Carlson DJ, Nath R, Chen ZJ. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: The impact of cellular repair and source decay. // *Brachytherapy.* – 2019. – pii: S1538-4721(18)30527-0. doi: 10.1016/j.brachy.2019.04.005.
345. Tiffany M. Morgan, Robert H. et al. Hypofractionated external beam radiation therapy in combination with HDR boost for localized prostate cancer: patient reported quality of life outcomes. *J Contemp Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 10, N 3. – P. 211–217.
346. Tissaverasinghe S, Crook J, Bachand F et al. Dose to the dominant intraprostatic lesion using HDR vs. LDR monotherapy: A Phase II randomized trial. *Brachytherapy.* – 2019. – Vol. 18, N 3. – P. 299-305.
347. Tokas T, Grabski B, Paul U. et al. A 12-year follow-up of ANNA/C-TRUS image-targeted biopsies in patients suspicious for prostate cancer. *World J Urol.* – 2018. – Vol. 36, N 5. – P. 699-704.
348. Tran H, Kwok J, Pickles T. et al. Underutilization of local salvage therapy after radiation therapy for prostate cancer. // *Urol Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 5. – P. 701-6.
349. Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T. et al. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial evaluation of clinicopathologic analysis. *Am J Roentgenol.* – 2010. – N 194. – P.471–476.
350. Tu X, Qiu S, Chang T. et al. The role of real-time elastography-targeted biopsy in the detection and diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, N 12.
351. Tyloch DJ, Tyloch JF, Adamowicz J. et al. Elastography in prostate gland imaging and prostate cancer detection. *Med Ultrason.* – 2018. – Vol. 20, N 4. – P. 515-523.
352. Umezawa R, Inaba K, Nakamura S. et al. Dose escalation of external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer-Impact of multiple high-risk factor. *Asian J Urol.* – 2019. – Vol. 6, N 2. – P. 192-199.
353. Van der Leest M, Cornel E, Israël B. et al. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study. *Eur Urol.* – 2019. - Vol. 75, N 4. – P. 570-578.

354. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, Bel A. et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. // *Radiat Oncol.* / 2018. – Vol. 13, N 1. – P. 96. doi: 10.1186/s13014-018-1040-z.
355. Vargas C, Swartz D, Vashi A et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer. // *Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 53-8.
356. Vargas C.E., Martinez A.A., Boike T.P. et al. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. - Vol 66, Issue 2. – P. 416-423
357. Verma, S., Bhavsar, A.S., Donovan, J. MR imaging-guided prostate biopsy techniques. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America.* – 2014. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 135-144.
358. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – N. 74. – P. 1405-18.
359. Vigneault E, Morton G, Parulekar WR et al. Randomised Phase II Feasibility Trial of Image-guided External Beam Radiotherapy With or Without High Dose Rate Brachytherapy Boost in Men with Intermediate-risk Prostate Cancer (CCTG PR15/ NCT01982786). // *Clin Oncol (R Coll Radiol).* – 2018. - Vol. 30, N 9. – P. 527-533.
360. Vlachaki A, Baltogiannis D, Batistatou A et al. Screening for prostate cancer: moving forward in the molecular era. *J BUON.* – 2018. – Vol. 23, N 5. – P. 1242-1248.
361. Vogin G. Radiosensibilité, radiocurabilité et réparation. *Cancer/Radiothérapie.* – 2011. – Vol. 15, N 4. – P. 294–306.;
362. von Eyben FE, Kiljunen T, Kangasmaki A. et al. Radiotherapy Boost for the Dominant Intraprostatic Cancer Lesion-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer.* – 2016. – Vol. 14, N 3. – P. 189-97.
363. Walstam R. Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. // *Phys. Med. Biol.* – 1962. – Vol. 7, N 2. – P. 225-8.
364. Walz J, Thomassin-Piana J, Poizat F. 2033 External validation of the anna/c-trus system regarding the correct identification of prostate cancer lesions in the diagnosis of prostate cancer. *J of Urology.* – 2012. – Vol 187. Suppl. 820.
365. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev.* – 2018. – Vol. 32, N 17-18. – P. 1105-1140.

366. Wang JZ, Guerrero M, Li XA. How low is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate cancer? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. – 2003. – Vol. 55, N 1. – P. 194–203.
367. Wedde TB, Smastuen MC, Brabrand S. et al. Ten-year survival after High-Dose-Rate Brachytherapy combined with External Beam Radiation Therapy in high-risk prostate cancer: A comparison with the Norwegian SPCG-7 cohort. *Radiother Oncol*. – 2019. – Vol. 132. – P. 211-217.
368. Wei C, Li C, Szewczyk-Bieda M, Upreti D. et al. Performance Characteristics of Transrectal Shear Wave Elastography Imaging in the Evaluation of Clinically Localized Prostate Cancer: A Prospective Study. *J Urol*. – 2018. – Vol. 200, N 3. – P. 549-558.
369. Whitmore, W. F. Jr, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostate cancer. *J. Urol*. – 1972. – Vol. 108, N 6. – P. 918-920
370. Wildeboer RR, Panfilova AP, Misch M, Wijkstra H. Imaging modalities in Focal Therapy: Multiparametric Ultrasound. *Arch Esp Urol*. – 2016. – Vol. 69, N 6. – P. 281-90.
371. William JC, Alan WP., Martin GS. et al. A Multicenter Study of [-2]Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol*. – 2011. – N. 185. - P. 1650 – 1655.
372. Williams S.G., Taylor J.M., Liu N., et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the alpha/beta ratio of prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol 68, N 1. – P. 24-33.
373. Winoker JS, Omidele OO, Stock RG, Stone NN. Long-term oncological and functional outcomes support use of low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiation in young men ( $\leq 60$  years) with localized prostate cancer. *Brachytherapy*. – 2019. – Vol. 18(2), P. - 192-197.
374. Withers HR, editor. *The four R's of radiotherapy*. New York: Academic Press; 1975. Lett JTAH, editor. *Advances in radiation biology*.
375. Wojcieszek P, Szlag M, Głowacki G et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. // *Radiother Oncol*. – 2016. – Vol 119, N 3. – P. 405-10.
376. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. et al. Shear-Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. – 2017. – Vol. 209, N 4. – P. 806-814.

377. World Cancer Research Fund. (2018). Prostate cancer: How diet, nutrition, and physical activity affect prostate cancer risk. Retrieved from; <https://www.wcrf.org/dietandcancer/prostate-cancer>
378. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization. - 2018. - [who.int/gho/database/en/](http://who.int/gho/database/en/). Accessed June 21, 2018.
379. Wortel R.C, Oomen-de Hoop E., Heemsbergen W.D. at al. Moderate Hypofractionation in Intermediate- and High-Risk, Localized Prostate Cancer: Health-Related Quality of Life From the Randomized, Phase 3 HYPRO Trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2019. –Vol. 103, N 4. – P. 823-833.;
380. Xiang J, Yan H, Li J. at al. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 31.
381. Xu KM, Chen RC, Schuster DM, Jani AB. Role of novel imaging in the management of prostate cancer. *Urol Oncol.* – 2019. - pii: S1078-1439, N 19. – P. 30141-3.
382. Xu MJ, Chen KS, Chang AJ at al. Single-fraction brachytherapy as monotherapy for early-stage prostate cancer: The UCSF experience. // *Brachytherapy.* – 2019. - pii: S1538-4721(18)30627-5.
383. Yamada Y, Kollmeier MA, Pei X, et al. A phase II study of salvage high-dose-rate brachytherapy for the treatment of locally recurrent prostate cancer after definitive external beam radiotherapy. // *Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 13, N 2. – P. 111-116
384. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G at al. Comparison of three moderate fractionated schedules employed in high-dose-rate brachytherapy monotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 129, N 2. – P. 370-376.
385. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G at al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2019. – N 132. – P. 162-170.
386. Yamazaki H, Masui K, Suzuki G. at al. High-Dose-Rate Brachytherapy Monotherapy versus Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy with Helical Tomotherapy for Patients with Localized Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* – 2018. – Vol. 10, N.9. – P. 322.
387. Yao M, Rogers L, Suchowerska N at al. Sensitization of prostate cancer to radiation therapy: Molecules and pathways to target. // *Radiother Oncol.* – 2018. – Vol. 128, N 2. – P. 283-300.;

388. Yaxley JW, Lah K, Yaxley JP. et al. Long-term outcomes of high-dose-rate brachytherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer with a median follow-up of 10 years. // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 120, N 1. – P. 56-60.;
389. Yeoh E.E, Botten R.J, Butters J. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 2011. – Vol. 81, N 5. – P. 1271–1278.
390. Yeoh E.E., R.H. Holloway, R.J. Fraser, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. - Vol 66. – N 4. – P. 1072-1083;
391. Yii R.S.L, Lim J, Sothilingam S. et al. Predictive factors of prostate cancer diagnosis with PSA 4.0-10.0 ng/ml in a multi-ethnic Asian population, Malaysia. *Asian J Surg.* – 2019. - pii: S1015-9584. – N. 18. – P. 30542-6.
392. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y. et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate.* – 2019. - doi: 10.1002/pros.23812.
393. Yin Z, You J, Wang Y. et al. Moderate hypofractionated radiotherapy vs conventional fractionated radiotherapy in localized prostate cancer: a systemic review and meta-analysis from Phase III randomized trials. // *Onco Targets Ther.* – 2019. – N 12. – P. 1259-1268.
394. Yoshioka Y, Konishi K, Oh RJ et al. High-dose-rate brachytherapy without external beam irradiation for locally advanced prostate cancer. // *Radiother Oncol.* – 2006. – Vol. 80, N 1. – P. 62-8
395. Yoshioka Y, Konishi K, Sumida I. et al. Monotherapeutic high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: five-year results of an extreme hypofractionation regimen with 54 Gy in nine fractions. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2011. – Vol. 80, N 2. – P. 469-75.
396. Yoshioka Y, Kotsuma T, Komiya A. et al. Nationwide, Multicenter, Retrospective Study on High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Prostate Cancer. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2017. - Vol. 97, N 5. – P. 952-961.
397. Yoshioka Y, Nose T, Yoshida K. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2000. – Vol. 48, N 3. – P. 675-81.
398. Yoshioka Y, Suzuki O, Isohashi F, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: clinical results



- for a median 8-year follow-up. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 675-82.
399. Young H.H. The use of radium in cancer of the prostate and bladder. *JAMA.* – 1917. – N. LXVIII. – P. 1174-1177
400. Young R, Norris B, Reeves F, Peters J. A retrospective comparison of trans-rectal and trans-perineal prostate biopsies: experience of a single surgeon. *J Endourol.* – 2019. – doi: 10.1089/end.
401. Young, H. H. The use of radium and the punch operation in desperate cases of enlarged prostate. *Ann. Surg.* – 1917. – N 65. – P. 633–641.;
402. Zacho HD, Nielsen JB, Dettmann K. at al. 68Ga-PSMA PET/CT in Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: A Prospective, 2-Center Study. // *Clin Nucl Med.* – 2018. – Vol. 43, N 8. – P. 579-585. ;
403. Zamboglou C, Rischke HC, Meyer PT at al. Single fraction multimodal image guided focal salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. // *J Contemp Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 241-8.
404. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL. at al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. // *Nat Rev Urol.* – 2017. – Vol. 14, N 7. – P. 415-439
405. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ. At al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol.* – 2013. – Vol. 10, N 10. – P. 565-79;
406. Zaorsky NG, Keith SW, Shaikh T at al. Impact of Radiation Therapy Dose Escalation on Prostate Cancer Outcomes and Toxicities. *Am J Clin Oncol.* 2018. – Vol. 41, N 4. – P. 409-415. doi: 10.1097/COC.000000000000285.
407. Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN. at al. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013. – Vol. 39, N 7. – P. 728-36.
408. Zargar H, van den Bergh R, Moon D. at al. The impact of the United States Preventive Services Task Force (USPTSTF) recommendations against prostate-specific antigen (PSA) testing on PSA testing in Australia. *BJU Int.* – 2017. – Vol. 119, N 1. – P. 110-115.
409. Zelefsky M.J, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. // *International Journal of Radiation, Oncology, Biology Physics.* – 2008. – Vol. 71, N 4. – P. 1028–1033.
410. Zelefsky MJ, Kollmeier M, McBride S. at al . Five-Year Outcomes of a Phase 1 Dose-Escalation Study Using Stereotactic Body Radiosurgery for Patients With Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019. – Vol. 104, N 1.- P. 42-49.

411. Zhang A.X., Murelli R.P., Barinka C. et al. A remote arene-binding site on prostate specific membrane antigen revealed by antibody-recruiting small molecules. *J Am Chem Soc.* – 2010. - N 132. - P. 12711-12716.
412. Zhang B, Ma X, Zhan W. Real-time elastography in the diagnosis of patients suspected of having prostate cancer: a meta-analysis. *Ultrasound Med Biol.* – 2014. – Vol. 40, N 7. – P. 1400-7.
413. Zhang F, Shao Q, Du Y, Tian Y. Evaluation of 24-core coaxial needle saturation biopsy of the prostate by the transperineal approach in detecting prostate cancer in patients without previous biopsy history: A single-center report. *J Cancer Res Ther.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 380-385.
414. Zhang J, Shao S, Wu P. et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA PET/CT in the detection of prostate cancer prior to initial biopsy: comparison with cancer-predicting nomograms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2019. – Vol. 46, N 4. – P. 908-920.
415. Zhang M, Liu M. Clinical value for contrast-enhanced transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2018. – Vol. 43, N 8. – P. 882-885.
416. Zhang Q, Yao J, Cai Y. et al. Elevated hardness of peripheral gland on real-time elastography is an independent marker for high-risk prostate cancers. *Radiol Med.* – 2017. – Vol. 122, N12. – P. 944-951.
417. Zimmermann JS, Osieka R, Bruns T et al. Five-year effectiveness of low-dose-rate brachytherapy: comparisons with nomogram predictions in patients with non-metastatic prostate cancer presenting significant control of intra- and periprostatic disease. // *J Contemp Brachytherapy.* – 2018. – Vol. 10, N 4. – P. 297-305.
418. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, et al. Anatomical Patterns of Recurrence Following Biochemical Relapse in the Dose Escalation Era of External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. // *J Urol.* – 2015. – Vol. 194, N 6. – P. 1624-30.