

На правах рукописи

Ивашин Антон Константинович

**ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ
И ВНУТРИКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ
С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
НА ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ**

14.01.12 – Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Павлов Андрей Юрьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Костин Андрей Александрович**,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России, заместитель генерального директора

доктор медицинских наук, профессор **Мартов Алексей Георгиевич**, ГБУЗ
"Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнёва Департамента
здравоохранения города Москвы", отделение урологии, заведующий
отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Защита состоится « 23 » декабря 2019 года в 14.30 часов на заседании
диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный
центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «РНЦРР»
Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на
сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » ноября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из самых частых онкологических заболеваний у мужчин во всем мире является рак предстательной железы (РПЖ) [Каприн А.Д., с соав., 2017; Mohler J. L., et al., 2016]. В 2017 году в России выявлено 36725 новых случаев РПЖ, при этом на учете с данным диагнозом состояло 220264 пациентов. Благодаря улучшению ранней диагностики, а также усилению программ скрининга населения доля выявленных форм рака на ранних стадиях у лиц более молодого возраста ежегодно продолжает расти. Так, на долю 1-2 стадии РПЖ в 2007 году приходилось 40,3 %, а в 2017 году — 57,0 % [Каприн А.Д., с соав., 2017]. Выявленный на ранних стадиях РПЖ позволяет своевременно провести радикальное лечение, тем самым увеличить продолжительность жизни.

Радикальная простатэктомия (РПЭ), брахитерапия источниками различной мощности входят в стандарт лечения пациентов с локализованной формой РПЖ (лРПЖ) [Mottet N., et al., 2015]. Учитывая относительно сопоставимые онкологические результаты данных методов лечения, на первый план выходят вопросы сохранения удовлетворительного качества жизни [Глыбочко П. В., с соав., 2015].

Одним из наиболее частых осложнений после радикального лечения лРПЖ является развитие эректильной дисфункции (ЭД), сопровождающейся потерей полового влечения и трудностями в достижении оргазма [Чалый, М. Е., с соав., 2016; Sadovsky R., et al., 2010]. В связи с улучшением ранней выявляемости, РПЖ диагностируется все чаще у молодых пациентов, для которых сохранение эректильной функции (ЭФ) является важным аспектом удовлетворительного качества жизни при лечении РПЖ. Кроме того, постоянное увеличение продолжительности жизни в развитых странах мира, в связи с развитием в целом более здорового образа жизни, подчеркивает важность сохранения ЭФ у пациентов, подвергающихся радикальному лечению [Mulhall J.P., et al., 2010].

ЭД не только негативно сказывается на сексуальной удовлетворенности, но и играет огромную роль в межличностных отношениях, влияет на самооценку мужчины и затрагивает все аспекты его жизнедеятельности и здоровья. Данная проблема носит важный психосоматический и социальный характер. Для многих мужчин эректильная функция напрямую ассоциирована с восприятием себя как человека мужского пола, а эректильная дисфункция приводит к снижению мужской самооценки, что может стать причиной повышенной тревожности, депрессий, а также усугубляет развитие канцерспецифического стресса [Нойт МА., et al., 2013].

С учетом вышесказанного следует, что необходимо надлежащим образом контролировать послеоперационную ЭД, проводить тщательное изучение всех факторов, влияющих на сохранение эректильной функции после лечения, включая предоперационную оценку изначального состояния пациента, особенности оперативного или радиологического лечения ЛРПЖ, а также послеоперационные мероприятия реабилитации. Предоставление точной информации в отношении рисков развития эректильной дисфункции у отдельных пациентов важно не только для принятия обоснованного решения в выборе метода лечения, но и для снижения общей неудовлетворенности от самого лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оптимизировать выбор метода радикального лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы для обеспечения сохранения эректильной функции и удовлетворительного качества жизни после лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнить результаты влияния радикальной простатэктомии и брахитерапии при лечении локализованного рака предстательной железы на эректильную функцию.

2. Сравнить влияние низкомогностной и высокомогностной брахитерапии локализованного рака предстательной железы на эректильную функцию.

3. Выявить факторы риска, оказывающие влияние на возможность сохранения эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

4. Оценить возможности медикаментозной терапии в коррекции эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

С помощью анализа результатов дозиметрического планирования доказано отсутствие влияния суммарной очаговой дозы, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, на сохранность эректильной функции после высокомогностной и низкомогностной брахитерапии локализованного рака предстательной железы. Таким образом, лучевые повреждения сосудисто-нервных пучков не являются главным этиологическим фактором возникновения эректильной дисфункции у пациентов после брахитерапии.

По результатам анализа ночных пенильных тумесценций выявлена сохранность эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы в большинстве случаев, в том числе и у пациентов, которые отмечали отсутствие половых актов после лечения. Данные результаты позволили установить канцероспецифичный патогенез возникновения эректильной дисфункции после брахитерапии у определенных пациентов.

Изучение факторов риска развития эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы позволило определить критерии (начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертонии, курение и

объем предстательной железы), оказывающие влияние на утрату эректильной функции после лечения.

Данные о суммарной очаговой дозе, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, анализа ночных тумесценций, а также анализа факторов риска позволили дополнить патогенез развития эректильной дисфункции после брахитерапии.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные результаты по данным о сохранности эректильной функции после радикальных методов лечения локализованного рака предстательной железы позволяют оптимизировать выбор метода лечения пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции. Пациентам, заинтересованным в сохранении эректильной функции после лечения локализованного рака предстательной железы, целесообразно выполнять брахитерапию.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В связи с более высоким процентом сохранения эректильной функции после лечения, проведение брахитерапии микроисточниками I-125 является более предпочтительным методом радикального лечения локализованного рака предстательной железы для пациентов, заинтересованных в сохранении эректильной функции, по сравнению с брахитерапией микроисточником Ir-192 и радикальной простатэктомией, в том числе и с нервосберегающей методикой.

2. Начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертензии, курение, объем предстательной железы являются факторами, определяющие возможность сохранности эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа являются высокоэффективными препаратами для лечения эректильной дисфункции

различной степени выраженности после брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

Данные, полученные в диссертации, внедрены в работу онкоурологического отделения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, в педагогический процесс обучения ординаторов по специальности «Урология» и «Онкология» на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Результаты проведенного исследования доложены на:

IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций», г. Москва 7 – 8 декабря 2017 г.; XIV конгрессе «Мужское здоровье», г. Сочи 27-29 апреля 2018 года; XV конгрессе «Мужское здоровье», г. Сочи 25–27 апреля 2019 год.

Результаты диссертационного исследования доложены на заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» Минздрава России 20.06.2019 г.

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 статей в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 рисунками, 26 таблицами. Работа состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 22 отечественных и 157 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Исследование основывалось на ретроспективном и проспективном анализе пациентов, находившихся на лечении или динамическом наблюдении в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с подтверждённым диагнозом ЛРПЖ с сохранной эректильной функцией на момент установки диагноза.

Пациенты были разделены по группам в зависимости от вида лечения:

- в группу 1 вошли 43 пациента с ЛРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками высокой мощности Ir-192 в виде 2-х фракций РОД 15 Гр, с интервалом в 2 недели. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ РФ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (5 пациентов) и проспективного анализа (38 пациентов).

- в группу 2 вошли 110 пациентов с ЛРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками низкой мощности I-125 до СОД 145 Гр. Лечение и наблюдение проводилось на базе ФГБУ РНЦРР МЗ. Включение пациентов производилось путем ретроспективного (82 пациента) и проспективного анализа (28 пациентов).

- в группу 3 (группа контроля) вошли 33 пациента с ЛРПЖ, которым было выполнено хирургическое лечение в объеме РПЭ. В 6 случаях хирургическое лечение проводилось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ, в остальных случаях хирургический этап выполнялся в 14 различных клинических центрах г. Москвы и Московской области. Дальнейшее наблюдение осуществлялось в ФГБУ РНЦРР МЗ РФ.

На основании достоверных различий по продолжительности наблюдения за пациентами в группах 1 и 2, чтобы исключить временной фактор, при оценке влияния вида брахитерапии на ЭФ был произведен комплексный анализ результатов лечения пациентов, вошедших в исследование в ходе проспективного набора в период с 2016 по 2017 год. Данному критерию соответствовали 38 пациентов из группы 1 и 28

пациентов из группы 2, которые составили 2 подгруппы в зависимости от вида брахитерапии ЛРПЖ:

- в подгруппу 1 вошли 38 пациентов с ЛРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками высокой мощности Ir-192 в виде 2-х фракций РОД 15 Гр, с интервалом в 2 недели.

- в подгруппу 2 вошли 28 пациентов с ЛРПЖ, которым было выполнено радикальное лечение в объеме брахитерапии источниками низкой мощности I-125 до СОД 145 Гр.

С целью оценки однородности начальных показателей, а также выявления возможных факторов риска развития ЭД после лечения в основных группах, были оценены и статистически обработаны следующие показатели: возраст пациента на момент операции, индекс массы тела, курение, максимальный уровень ПСА до операции, группа риска прогрессирования, объем предстательной железы, наличие и вид гормональной терапии до лечения, наличие сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет), базовая эректильная функция на момент постановки диагноза, количество микроисточников I-125, имплантированных в предстательную железу для группы 2.

Наличие сохранности ЭФ и степень выраженности ЭД определялись на основании данных, полученных из опросника МИЭФ-5. Так, показатели 16-20, 11-15, менее 10 баллов расцениваются как легкая, умеренная, и выраженная степень ЭД соответственно.

После статистической обработки данных, пациенты групп 1, 2 и 3 не имели статистически значимых различий по большинству показателей. Достоверные различия выявлены в критериях: «индекса Глисона» ($P < 0,01$), «Андроген-депривационная терапия» ($P < 0,001$) и «Среднее время наблюдение после операции» ($p < 0,010$). Данные различия объясняются более строгими показателями для выполнения брахитерапии источниками I-125 в монорежиме и временем выполнения радикального лечения в группах.

В подгруппах, аналогично основным группам, произведен многофакторный анализ, подтверждающий статистическую однородность групп по большинству показателей. Достоверные различия выявлены только относительно критерия «группа риска прогрессирования» ($p=0,033$), что связано с расширенными показаниями к проведению высокомоментной брахитерапии микроисточником Ir-192.

У пациентов, которые вошли в исследование в ходе проспективного набора, дополнительно оценивались следующие показатели: уровень тестостерона до и после операции, суммарная очаговая доза, приходящаяся на область СНП, анализ ночных тумесценций, оценка твердости эрекции.

Дополнительные методы диагностики

1. Шкала твердости эрекции

В нашей работе мы использовали специальную демонстрационную модель (Рисунок 1), содержащую «подушечки» различной упругости для сравнения твердости полового члена во время эрекции. После выбора пациентом «подушечки», твердость которой в наибольшей степени напоминала твердость полового члена во время эрекции, результаты переводились в баллы.



Рисунок 1 - Демонстрационная модель ШТЭ

Для трактовки полученных результатов использовались следующие данные:

1 балл означал, что половой член увеличивается в размерах, но остается недостаточно твердым. При первой степени твердости эрекцию можно сравнить с упругостью щеки. Происходит незначительное набухание члена и небольшое увеличение в диаметре и длине. Сексуальный контакт не возможен по причине недостаточной твердости.

2 балла – половой член твердый, но недостаточно твердый для пенистрации. Вторую степень приравнивают к упругости кончика носа. Твердость и длина пениса значительно увеличиваются, такое состояние принято называть слабой эрекцией. Нет готовности к половому контакту.

3балла - пенис достаточно твердый для пенистрации, но не полностью твердый. Третью степень приравнивают к упругости ладонки. Половой член увеличивается в длине и приобретает твердость, достаточную для проникновения в женское влагалище.

4 балла - пенис полностью твердый и полностью регидный. Четвертая степень приравнивается к плотности лба, то есть, нормальная эрекция с максимальной твердостью.

2. Анализ показателя уровня тестостерона

Всем пациентам из подгруппы 1 и 2 до начала лечения, а также за день до проведения брахитерапии и в период прохождения контрольного обследования после лечения лРПЖ определялся анализ крови на уровень общего тестостерона. Перед забором крови пациентам было рекомендовано воздержаться от тяжелых физических нагрузок, употребления алкоголя, жирной пищи за 24 часа до исследования. Забор крови осуществлялся в утренние часы в период с 07:00 до 11:00. С целью снижения возможности колебаний уровня тестостерона, анализ производился дважды, а для дальнейшей интерпретации данных использовался средний показатель. Общий тестостерон определялся методом ИФА (иммуноферментный

анализ). Показатели общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л расценивались как проявление андрогенного дефицита.

3. Регистрация ночных эрекции

В нашей работе анализ ночных тумесценций производился на аппарате Андроскан МИТ (Рисунок 2). Целью данного исследования являлась дифференциальная диагностика психогенной и органической ЭД, а также выявление факторов для возможного прогнозирования эффективности при использовании лекарственной терапии.



Рисунок 2 - Аппарат Андроскан МИТ (считывающее устройство)

Анализ ночных тумесценций проводился в течение минимум двух ночей с минимальным 5-часовым сном. Рекомендовалось исключить употребление алкоголя, прием лекарственных препаратов для сна или ингибиторов ФДЭ-5 в течение двух ночей до начала теста.

После установки параметров пациентов индивидуальный датчик считывания Андроскан - МИТ (Рисунок 3) закреплялся у основания полового члена непосредственно перед сном.



Рисунок 3 - Датчик регистрации ночных тумесценций Андроскан- МИТ

Эректильную активность во время сна измеряли путем определения следующих параметров: количество эректильных эпизодов, продолжительность эректильных эпизодов (мин), соотношение диаметра полового члена в не эрегированном и эрегированном состоянии. Наилучшие результаты двух или трех ночных тумесценций были использованы для дальнейшего анализа.

На Рисунке 4 представлен график измерения ночной пенильной тумесценции у пациента с сохранной ЭФ до начала лечения (25 баллов по опросникам МИЭФ-5).

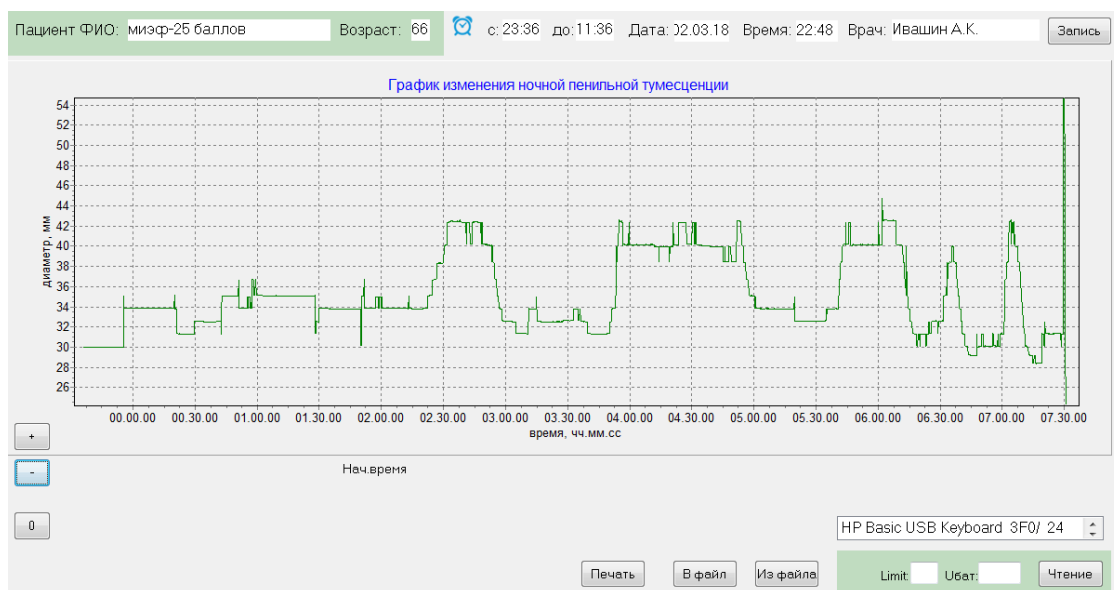


Рисунок 4 - Показатель ночных тумесценций при отсутствии ЭД (МИЭФ - 25 балла)

4. Расчет дозиметрических показателей

Пациентам, проходившим в период с 2016 по 2017 года брахитерапию различными источниками мощности дозы во время интраоперационной разметки и имплантации источников, определялась суммарная очаговая доза, приходящаяся на область СНП, которые располагаются на уровне мембранозной уретры на позиции 5 и 7 часов условного циферблата. Для более детального определения области СНП в каждом случае выполнялась ультразвуковая доплерография сосудов с последующим оконтуриванием области расположения правого и левого СНП (Рисунок 5)

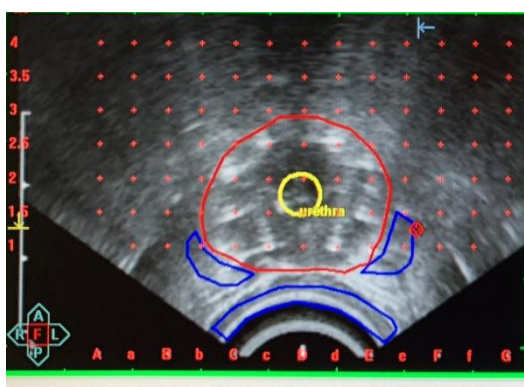


Рисунок 5 - Оконтуривания правого и левого СНП

После проведения облучения и анализа гистограмм после высокомоментной (Рисунок 6) и низкомоментной брахитерапии (Рисунок 7) фиксировали объем области расположения СНП слева и справа.

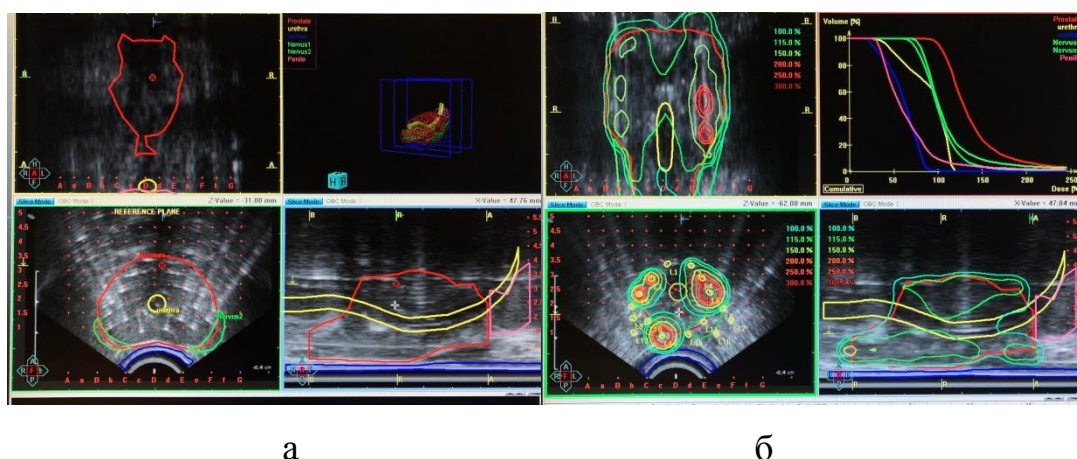


Рисунок 6 – Вид дозиметрического плана внутритканевого облучения во время имплантации интрастатов (а) и в процессе облучения (б) при брахитерапии Ir-192

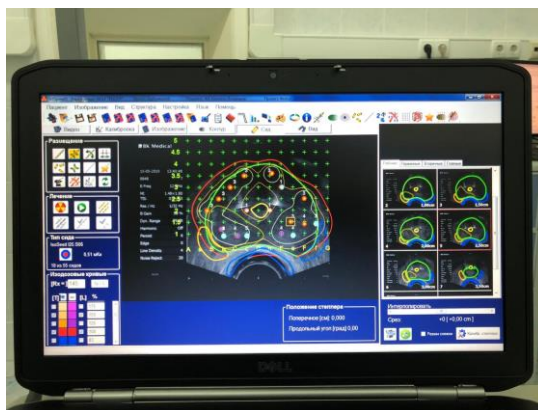


Рисунок 7 – Дозиметрический план внутритканевого облучения при брахитерапии I-125 (этап планирования)

С целью сравнения дозиметрических показателей, приходящихся на область СНП, при высокомогностной и низкомогностной брахитерапии ЛРПЖ оценивался показатель V_{100} (% объема расположения СНП, на который приходилось 100% предписанной радикальной дозы при каждом виде брахитерапии).

Статистический анализ результатов проводился в программе IBM SPSS Statistics 24 (IBM) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам проведенной работы было установлено, что вне зависимости от вида проведенного радикального лечения в каждой группе выявлено статистически значимое ухудшение показателей ЭФ ($p < 0,05$). Показатель среднего балла по результатам опросников МИЭФ-5 в группах 1, 2, 3 после лечения составил $15,79 \pm 7,38$, $14,90 \pm 6,89$ и $5,82 \pm 3,27$ соответственно (Рисунок 8). ЭФ сохранилась после брахитерапии Ir-192 у 69,8% пациентов, после брахитерапии микроисточниками I-125 – у 71,8%, а после РПЭ- в 6,1% случаев. При использовании нервосберегающей методики РПЭ шанс сохранения ЭФ составил 25%.

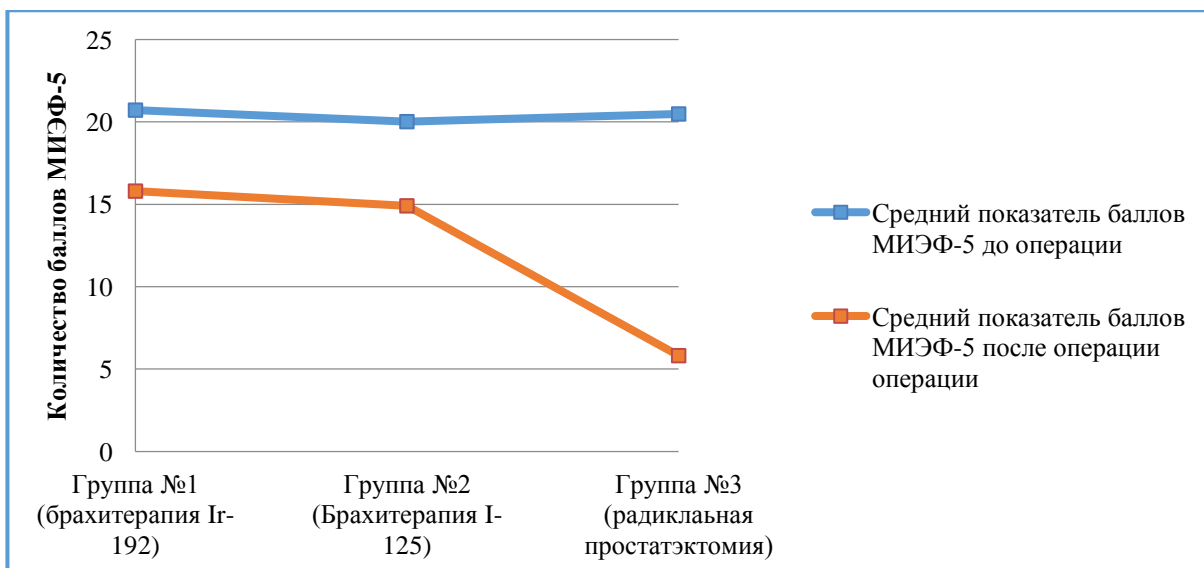


Рисунок 8 – Сравнительный анализ ЭФ до и после лечения в зависимости от вида радикального лечения

В ходе сравнительного анализа ЭФ после лечения, при сопоставимом времени наблюдения, было установлено, что средний балл по опросникам МИЭФ-5 был достоверно выше во 2-ой подгруппе ($p < 0,05$). Так, для подгруппы 1 он составлял $15,11 \pm 7,5$ баллов, а для подгруппы 2 - $18,89 \pm 6,7$ баллов (Рисунок 9).

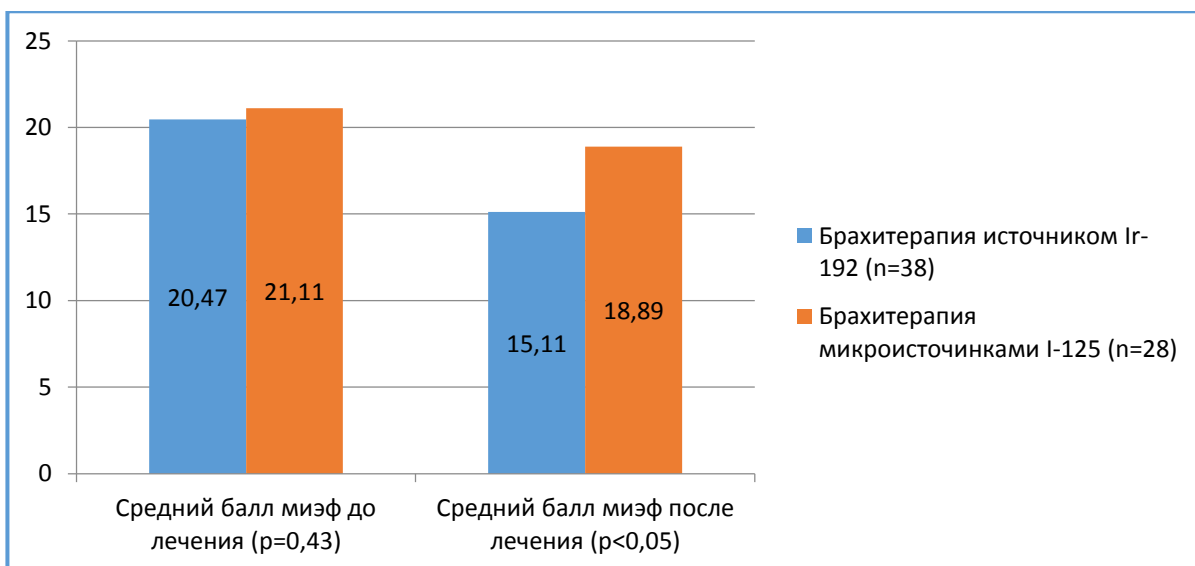


Рисунок 9 – Сравнительный анализ показателей ЭФ по результатам опросника МИЭФ-5 в подгруппах 1 и 2

ЭФ была сохранена в 85,7% случаев после брахитерапии микроисточником I-125 и в 65,8% после брахитерапии микроисточником Ir-192.

По результатам проведенной работы, несмотря на высокие показатели сохранения ЭФ после РПЭ в мировой и отечественной литературе, в нашей работе ЭФ была сохранена только у 6,1% пациентов из 3-ей группы. На сегодняшний день применение нервосберегающей методики РПЭ, а также преимущество использования лапароскопических и робот-ассистированных доступов над открытыми для снижения количества побочных эффектов, в том числе и снижения развития ЭД после операции, является общепризнанным фактом [Haglund E., et al., 2015]. В нашей работе из 33 пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ после лечения, только в 8 случаях была выполнена нервосберегающая РПЭ. Лапароскопические и робот-ассистированные доступы использовались только у 60% пациентов. Указать точную причину выбора доступа и использования нервосберегающих технологий при РПЭ не предоставляется возможным в связи с тем, что данные являются многоцентровыми. Возможно, это связано с отсутствием полноценного информирования пациентом оперирующего хирурга о желании сохранить ЭФ после лечения, интраоперационными хирургическими трудностями, техническим оснащением медицинских центров или опытом хирургов.

На основании обобщенных данных, приведенных в мировой литературе по факторам риска сохранения эректильной функции после различных методов лечения РПЖ, нами выполнен полноценный анализ влияния факторов риска на шанс сохранения ЭФ после брахитерапии различными источниками мощности дозы [Gandaglia G. A., et al., 2014; Salonia A., et al., 2012]. После статистической обработки данных к общеклиническим факторам риска, оказывающим влияние на шанс сохранения ЭФ, относились:

- начальные показатели эректильной функции ($p < 0.001$);
- сахарный диабет 2-го типа ($p = 0.003$);
- стадии артериальной гипертензии ($p < 0.001$);
- курение ($p = 0,021$).

К специфическим факторам риска, оказывающим влияние на сохранность ЭФ после лечения, отнеслись:

- объем предстательной железы ($p=0.047$).

Возраст ($p=0,477$), показатели ИМТ ($p=0.123$), индекс Глисона ($p=0,246$), группа риска прогрессирования ($p=0,783$), максимальный уровень ПСА ($p=0,645$), применение АДТ ($p=0,127$) и количество имплантированных микроисточников I-125 ($p=0.943$) не показали статически значимого влияния на шанс сохранения ЭФ. Несмотря на это, стоит отметить, что при отсутствии АДТ отмечалась тенденция к более хорошим результатам, чем при применении АДТ. Так, шанс сохранения ЭФ после брахитерапии ЛРПЖ без использования АДТ составлял 85,7% против 70,2% и 63,4% у пациентов при использовании аналогов ГнРГ и МАБ соответственно. Также показатели сохранения эректильной функции были выше при нормальных показателях ИМТ (84,2%), чем у пациентов с избыточной массой тела (67,5%) и ожирением (65,7%).

По результатам анализа мировой литературы относительно взаимосвязи общего тестостерона и эректильной дисфункции различной степени выявлено, что в общей популяции людей с симптомами ЭД проявление гипогонадизма (показатель уровня общего тестостерона менее 12,0 нмоль/л) встречается у 23-36% пациентов [Bhasin S., et al., 2011]. При этом в ряде работ доказано статистически значимое улучшение сексуального возбуждения, интереса, полового влечения, а также улучшения показателей эректильной функции на фоне ЗГТ [Kaplan A.L., et al., 2016]. Прямой эффект влияния показателей уровня тестостерона на ЭФ получен и в нашей работе. Так, на фоне андроген-депривационной терапии, при средних показателях уровня общего тестостерона $2,3 \pm 0,9$ нмоль/л, ЭФ была сохранена только у 14,3% пациентов, с постепенным восстановлением до 63% после отмены андроген-депривационной терапии и восстановлением уровня общего тестостерона.

Еще в 1941 году Huggins С и Hodges CV установили влияние кастрационного уровня тестостерона на регрессию РПЖ. При этом назначение ЗГТ у пациентов с целью улучшения качества жизни, в том числе и улучшение половой функции после радикального лечения РПЖ, на сегодняшний момент является перспективным и широко обсуждаемым методом. Тенденцию к расширению показаний к ЗГТ терапии у пациентов с РПЖ и андрогенным дефицитом можно найти, обратившись к европейским рекомендациям по урологии. В 2013 году абсолютным противопоказанием к назначению ЗГТ являлся РПЖ или ПСА более 4 нг/мл, в 2015 году остался только РПЖ, а в Рекомендациях 2017 года к противопоказаниям относится только местнораспространенный или метастатический РПЖ. При этом отмечается, что применение ЗГТ возможно у пациентов после брахитерапии при тщательном наблюдении на предмет рецидива, хотя на сегодняшний день отсутствуют литературные сведения по отдаленным результатам [Parker WR., et al., 2016].

В нашей работе у 3-х пациентов с отсутствием эректильной функции после лечения на основании уровня общего тестостерона, клинической картины и дополнительных специализированных опросников были выявлены признаки выраженного андрогенного дефицита. Несмотря на отсутствие противопоказаний, мы не назначали ЗГТ таким пациентам в связи с небольшим количеством информации об эффективности и безопасности данной терапии.

Несмотря на исходную однородность в группах, показатели ЭФ у пациентов после брахитерапии микроисточником Ir-192 были статистически значимо ниже, чем в группе с брахитерапией микроисточниками I-125 при сопоставимом времени наблюдения. В результате проведенного анализа дозиметрического планирования нами установлено отсутствие статистически значимого влияния суммарной очаговой дозы, приходящейся на область СНП, на возможность сохранения эректильной функции после брахитерапии лРПЖ.

Учитывая, что брахитерапия источниками высокой мощности Ir-192 проводится в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели, мы предполагаем, что именно повторная травма луковицы полового члена при имплантации игл во время второй фракции оказывает большее негативное влияние на ЭФ после брахитерапии, чем собственно доза излучения, приходящая на область СНП.

Проведенный анализ ночных тумесценций показал возможность объективно оценивать факт наличия или отсутствия ночных эрекций, их продолжительность и частоту появления у пациентов, что позволило проанализировать выраженность и предположить возможную этиологию ЭД. По результатам, полученным в ходе нашего исследования, анализ ночных тумесценций способствовал не только выявлению психогенного характера эректильной дисфункции, но и возможности прогнозировать эффективности применения ингибиторов ФДЭ-5 в лечении выраженной ЭД после брахитерапии ЛРПЖ.

Использование данных, полученных по результатам анализа ночных тумесценций, позволило лучше диагностировать показатели эректильной дисфункции после брахитерапии ЛРПЖ, а также проводить персонифицированную диагностику с последующим выбором оптимального метода лечения.

При использовании ШТЭ в качестве оценки ЭФ у пациентов до и после брахитерапии, было установлено, что данный метод диагностики ЭД является простым и удобным в повседневном использовании. Показатели ШТЭ находятся в прямой зависимости от степени выраженности эректильной дисфункции, в связи с чем ШТЭ может рекомендоваться для повсеместной практики с целью проведения скринингового исследования, для быстрой интерпретации жалоб и определения последующего алгоритма действия у пациентов до и после брахитерапии ЛРПЖ.

Эякуляторные нарушения после брахитерапии микроисточниками I-125 и Ir-192 встречались у 10,1% пациентов. Детальный анализ данных

пролеченных пациентов установил, что основной причиной, приводящей к развитию эякуляторных нарушений, являлось смещение имплантированных источников I-125. Стоит отметить, что средний объем предстательной железы до операции у пациентов с наличием эякуляторных нарушений статистически значимо меньше, чем у пациентов без таковых.

При определении возможности медикаментозной коррекции ЭД после брахитерапии ЛРПЖ было установлено, что ингибиторы ФДЭ-5 показали хорошие результаты в коррекции этой патологии. У 29,2% пациентов, с выраженной эректильной дисфункцией, на фоне лекарственной терапии «Силденафилом» 100 мг отмечалось появление эрекций, достаточных для полового акта. В нашей работе на фоне приема ингибиторов ФДЭ-5 у пациентов с легкой или умеренной ЭД в 94% случаев отмечалось улучшение качества их половой жизни. При неэффективности ингибиторов ФДЭ-5 терапия второй линии в виде интракавернозного введения «Алпростадил» в нашей работе не показала клинически значимого результата.

Таким образом, результаты исследования показали, что при возможности использования различных методов лечения ЛРПЖ у пациентов, заинтересованных в сохранении ЭФ после лечения, проведение брахитерапии микроисточниками I-125 является более предпочтительным методом по сравнению с брахитерапией источником Ir-192 и РПЭ, в том числе и с нервосберегающей методикой. Начальные показатели эректильной функции, наличие сахарного диабета 2-го типа, стадия артериальной гипертонии, курение и объем предстательной железы являются факторами, определяющими сохранение ЭФ после брахитерапии.

Данные о суммарной очаговой дозе, приходящейся на область расположения сосудисто-нервных пучков, анализа ночных тумесценций, а также анализа факторов риска позволили дополнить многофакторный патогенез развития эректильной дисфункции после брахитерапии.

ВЫВОДЫ

1. При выполнении брахитерапии локализованного рака предстательной железы эректильная функция сохраняется чаще (71,2% случаев), чем при радикальной простатэктомии (6,1% случаев), в том числе и с использованием нервосберегающей методики (25% случаев).

2. Проведение брахитерапии локализованного рака предстательной железы микроисточниками I-125 позволяет обеспечить сохранение эректильной функции на 19,9% чаще, чем при использовании микроисточника Ir-192. Суммарная очаговая доза, приходящаяся на область сосудисто-нервных пучков, не влияет на возможность сохранения эректильной функции после высокомогущностной и низкомогущностной брахитерапии локализованного рака предстательной железы.

3. При прогнозировании сохранения эректильной функции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы необходимо учитывать следующие показатели: начальные показатели эректильной функции; наличие сахарного диабета 2-го типа; стадия артериальной гипертонии; курение; объем предстательной железы.

4. На фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа 29,2% пациентов с выраженной эректильной дисфункцией после брахитерапии локализованного рака предстательной железы отметили возникновение достаточной степени тумесценции для осуществления полового акта. На фоне приема ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа у пациентов с легкой или умеренной эректильной дисфункцией в 94% случаев отмечено улучшение качества половой жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, заинтересованным в сохранении эректильной функции, необходимо предлагать брахитерапию в качестве основного вида лечения локализованного рака предстательной железы.

2. При планировании лечения локализованного рака предстательной железы необходима объективная оценка не только изначальной половой функции пациента, но и определение наличия сахарного диабета 2-го типа, стадии артериальной гипертонии, наличия курение и определения объема предстательной железы. Предоставление точной информации пациентам в отношении рисков развития эректильной дисфункции является обязательной задачей до начала проведения радикального лечения локализованного рака предстательной железы.

3. С целью оценки показателей эректильной функции до и после брахитерапии локализованного рака предстательной железы, учитывая простоту диагностики и прямую зависимость от степени выраженности эректильной дисфункции, рекомендовано определение шкалы твердости эрекций в качестве рутинного метода.

4. Для диагностики канцерспецифической эректильной дисфункции, а также с целью прогнозирования эффективности применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа при выраженной степени эректильной дисфункции после брахитерапии локализованного рака предстательной железы, рекомендовано выполнение анализа ночных пенильных тумесценций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Ивашин А.К., Исаев Т.К. Результаты применения брахитерапии высокой мощности дозы источником ^{192}Ir в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки // Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 26-31.
2. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В., Ивашин А.К. Местнораспространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований // РМЖ. 2017. Т. 25. № 27. С. 2015-2018.
3. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Гармаш С.В., Кравцов И.Б., Фастовец С.В., Ивашин А.К. Лекарственные возможности лечения пожилых пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы // Онкоурология. 2017. Т. 13, № 1. С. 112-121.
4. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечении больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64, № 1. С. 79-83.

5. Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. Сравнительный анализ показателей эректильной функции у пациентов с локализованным раком предстательной железы после брахитерапии и радикальной простатэктомии // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 2. С. 50-53.
6. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Результаты применения высокомогущностной брахитерапии источником ^{192}Ir в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки. // Материалы XI конгресса Российского общества онкоурологов. г. Москва, 2016. С. 57.
7. Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., Ивашин А.К. Эректильная дисфункция у пациентов с локализованным раком предстательной железы после различных вариантов радикального лечения // Материалы XVIII Конгресса Российского общества урологов и российско-китайский форум по урологии. г. Екатеринбург, 2018. С. 230.
8. Павлов А.Ю., Цыбульский А.Ю., Ивашин А.К. Эректильная дисфункция после брахитерапии лРПЖ. Факторы прогнозирования // Материалы XIV Конгресса «Мужское здоровье». г. Сочи, 2018. С. 158.
9. Павлов А.Ю., Ивашин А.К., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д. Интерпретация графических показателей анализа ночных тумесценций на аппарате Андроскан МИТ. Первый опыт применения. // Материалы XV Конгресса «Мужское здоровье». г. Сочи, 2019. С. 16

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АГ – Артериальная гипертензия
 АДТ – Андроген-депривационная терапия
 ГнРг – Гонадотропин-рилизинг-гормон
 Гр – Грей
 ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия
 ЗГТ – заместительная гормональная терапия
 ИМТ – Индекс массы тела
 лРПЖ – Локализованный рак предстательной железы
 МАБ – Максимальная андрогенная блокада
 МИЭФ – Международный индекс эректильной дисфункции
 МРТ – Магнитно-резонансная томография
 ПСА – Простатспецифический антиген
 РОД – Разовая очаговая доза
 РПЭ – Радикальная простатэктомия
 РПЖ – Рак предстательной железы
 СНП – Сосудисто-нервные пучки
 ФДЭ-5 – Фосфодиэстераза 5-го типа
 цАМФ – Циклический гуанозинмонофосфат
 цГМФ – Циклический гуанозинмонофосфат
 ШТЭ – Шкала твердости эрекции
 ЭД – Эректильная дисфункция
 ЭФ – Эректильная функция