

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Воронежский государственный медицинский университет  
им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**Каменев Дмитрий Юрьевич**

**Использование контактной лучевой терапии больным раком  
предстательной железы низкого и промежуточного риска  
прогрессирования  
с применением источников различной мощности дозы**

**14.01.12 – онкология**

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

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
И.П. Мошуров**

Воронеж-2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ</b> .....	12
1.1 Эпидемиология, диагностика, радиобиология, лечение рака предстательной железы.....	12
1.2 Контактная лучевая терапия с использованием источников низкой мощности дозы.....	28
1.3 Контактная лучевая терапия с использованием источников высокой мощности дозы.....	34
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	42
2.1 Общая характеристика групп пациентов, базы и методы исследования,.....	42
2.2 Отбор больных на исследование.....	45
2.3 Методы оценки качества жизни пациентов, получивших брахитерапию и статистическая обработка материала.....	54
<b>ГЛАВА 3. ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСТОЧНИКОВ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ</b> .....	60
3.1 Эффективность и токсичность контактной лучевой терапии с использованием источника высокой мощности дозы .....	60
3.2 Эффективность и токсичность контактной лучевой терапии с использованием источника низкой мощности дозы.....	71

3.3 Сравнительная характеристика эффективности и токсичности контактной  
лучевой терапии с использованием источников различной мощности доз... 82

<b>ГЛАВА 4. СТАНДАРТЫ ПРОЦЕССОВ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕРЕНЕСШИХ БРАХИТЕРАПИЮ ИСТОЧНИКАМИ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ</b> .....	100
4.1 Принципы диспансеризации больных раком предстательной железы, перенесших брахитерапию .....	100
4.2 Ранние и поздние осложнения у больных раком предстательной железы, перенесших брахитерапию.....	107
4.3 Третичная профилактика рака предстательной железы .....	115
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.</b> ....	126
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	133
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	135
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	136

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТД – андрогенная депривационная терапия
- БТ- ВМД – контактная лучевая терапия источником высокой мощности дозы
- БТ-НМД – контактная лучевая терапия источником низкой мощности дозы
- ГИ – гастроинтестинальные токсические реакции
- ГУ – гастроуринарные токсические реакции
- Гр – грей
- ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- инПСА (intact-PSA) - интактная (неактивная) фракция свПСА
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОАК – общий анализ крови
- ОАМ – общий анализ мочи
- ОД – онкологический диспансер
- ОЗМ – острая задержка мочи
- оПСА – общий простат-специфический антиген
- ПЖ – предстательная железа
- ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
- ПМСЗЗ – первичное медико-санитарное звено здравоохранения
- ПРИ - пальцевое ректальное исследование
- проПСА – проэнзим (молекула предшественник) свободного простат-специфического антигена
- ПСА – простатический специфический антиген
- ПСАД – плотность простат-специфического антигена
- РОД – разовая очаговая доза

РПЖ – рак предстательной железы  
свПСА (f-PSA) – свободный простат-специфический антиген  
СЛТ – сочетанная лучевая терапия  
СОД – суммарная очаговая доза  
сПСА (cPSA) – связанный простат-специфический антиген  
ТИАБ ПЖ – тонкоигольная аспирационная биопсия предстательной железы  
ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование  
ТУР – трансуретральная резекция  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭД – эректильная дисфункция  
ЭФ- эректильная функция  
ЕОРТС – европейская организация по исследованию и лечению рака  
RTOG – группа по лучевой терапии и онкологии  
РГ – рентгенограмма  
2проПСА - 2проэнзим (изоформа) свободного простат-специфического антигена  
%свПСА – процент свободного простат-специфического антигена (соотношение свПСА к оПСА).

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность работы**

Рак предстательной железы - шестая причина смертности от рака во всем мире. Это одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимает второе место среди онкологических заболеваний по смертности от рака [20].

При РПЖ наиболее часто (до 70%) встречаются запущенные формы. Это создает не только медицинскую и социальную, но и серьезную экономическую проблему, диктуя необходимость смещения приоритетов здравоохранения на раннее выявление данной патологии и поиск новых методов эффективной терапии [4].

Несмотря на значительные успехи в применении современных диагностических, хирургических, лучевых методов в медицинской помощи больным РПЖ во всем мире и в нашей стране отмечается рост заболеваемости, смертности и поздней диагностики при этом заболевании [6, 14, 42, 73].

В соответствии с технологией применения и мощностью используемой дозы источника активно применяются два вида брахитерапии: БТ-НМБ и БТ-ВМД.

По сравнению с ДЛТ брахитерапия повышает концентрацию дозы в области опухоли, делает возможным введение повышенных фракционированных доз и высоких биологических эквивалентных доз, значительно сокращая сроки лечения. Столь близкое к опухоли расположение радиоактивного вещества существенно уменьшает лучевое воздействие на прилегающие здоровые ткани [26, 112].

В этой ситуации совершенствование лучевых медицинских пособий несомненно актуально. В научной литературе отсутствуют крупные работы по применению брахитерапии высокой мощности дозы в качестве монотерапии, преимущественно в сочетании с дистанционной лучевой

терапии [89]. Отсутствуют исследования по сравнительной оценке высокомогностной и низкомогностной брахитерапии.

Не разработаны методики диспансеризации пациентов после ее завершения, отличающиеся особенностями кратности, объемом обследования.

Вышеуказанное послужило основанием для планирования и реализации данного исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов контактной ЛТ с использованием источников различной мощности дозы в лечении больных локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительную оценку токсических реакций после проведения брахитерапии источниками высокой и низкой мощности дозы у больных РПЖ группы низкого и промежуточного риска прогрессирования.
2. Обосновать преимущество технологии БТ-ВМД при лечении больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования.
3. Изучить трехлетние результаты лечения больных РПЖ после проведения брахитерапии источниками высокой и низкой мощности дозы.
4. Оценить качество жизни больных РПЖ после проведения брахитерапии источниками различной мощности дозы по опросникам IPSS, QoL, МИЭФ-5.
5. Разработать функциональные стандарты диспансеризации больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования после применения контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы.

6. Подготовить модель мониторинга больных РПЖ, перенесших брахитерапию, для первичного медико-санитарного звена здравоохранения.

### **Научная новизна**

Проведена сравнительная оценка эффективности и токсичности БТ-ВМД и БТ-НМД, применяемой в монорежиме у пациентов с локализованным РПЖ при низком и промежуточном риске прогрессирования.

Установлено, что достижение высокого уровня контроля над опухолью, снижение токсических реакций обеспечивается точностью подведения дозы облучения с минимальной нагрузкой на смежные критические органы.

Обоснована более высокая социальная адаптация пациентов, получивших БТ-ВМД по сравнению с больными, получившими БТ-НМД.

Впервые использованы информационные технологии для регламентации структуры, объема обследования и лечения больных после брахитерапии в процессе диспансеризации.

Разработаны, обоснованы и утверждены модели, алгоритмы диспансеризации больных РПЖ после контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы.

Предложенная памятка «Сигналы тревоги по поводу осложнений после брахитерапии, прогрессировании процесса» нацелила врачей первичного медико-санитарного звена здравоохранения на тщательный анамнестический опрос с учетом симптомов и грамотную целевую маршрутизацию больных.

### **Научно – практическая значимость**

Обоснованы показания к использованию БТ-ВМД у больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования в монорежиме, которые инвариантны для любой медицинской организации, осуществляющей брахитерапию.

Алгоритмизация ранних и поздних осложнений после брахитерапии позволят врачу четко соблюдать последовательность и объем диагностических и лечебных пособий.

Обоснованная и реализованная методика сравнительной оценки двух методов брахитерапии у пациентов РПЖ с современной статистической обработкой полученных результатов может использоваться в научно-клинической работе онкологических учреждений.

### **Личный вклад автора**

Автором непосредственно проведено лечение пациентов группы БТ-ВМД. Самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций по изучаемой теме. Разработан дизайн исследования, проанализированы данные амбулаторных карт больных, вошедших в группу БТ-ВМД, проведено медико-социальное исследование – анкетирование больных по опросникам IPSS, QoL и МИЭФ-5 до и после лечения. Автором выполнена статистическая обработка клинического материала с использованием таблиц Excel и Statistica 10.0. Разработаны и внедрены в клиническую практику функциональные стандарты диспансеризации больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования после применения контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы.

### **Положения, выносимые на защиту:**

- преимущество БТ-ВМД в монорежиме заключается в снижении ранней токсичности лечения в сравнении с БТ-НМД;
- БТ-ВМД в самостоятельном режиме целесообразно применять больным РПЖ промежуточного риска прогрессирования;
- разработанные модели и алгоритмы диспансерного наблюдения больных РПЖ после брахитерапии позволяют врачам онкологических диспансеров и врачам первичного звена здравоохранения определить тактику ведения больного.

## **Внедрение в клиническую практику**

Результаты работы внедрены и используются в клинической практике БУЗ ВО «Воронежский клинический онкологический диспансер», ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России согласно научному договору, учебный процесс кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВГМУ им Н.Н. Бурденко.

## **Апробация диссертации**

Основные положения работы обсуждены на международных, всероссийских, межрегиональных конференциях:

- I Всероссийском конгрессе РАТРО. «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. Перспективы развития.» (г. Сочи, 27-28.04.2017г);
- IV Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций» (г. Москва 7-8.12.2017г) ;
- Межрегиональной аккредитованной научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний» (г. Воронеж, 30.03.2018г);
- I международном форуме онкологии и радиологии (г. Москва, 28-29.09.2018г);
- V Всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (г. Москва, 06-07.12.2018 г);
- Школа онкологов и радиологов (г. Воронеж, 25-26.10.2019г);
- VI Всероссийской научно-образовательной конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (г. Москва, 02-03.12.2019 г);

- XI Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Казань, 24.04.2020г);
- III международном форуме онкологии и радиологии (г. Москва, 25.09.2020 г);
- Региональной научно-практической конференции «Школа по комбинированным методам лечения в онкологии. Малоинвазивные технологии в онкохирургии (онкоурология, торакоабдоминальная онкохирургия, хирургия молочной железы) и вопросы лекарственной терапии» (г.Воронеж, 27.10.20 г);
- VII Всероссийской onlain научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (г. Москва, 17.12.2020г.).

Апробация работы состоялась 18.02.2021г в ФГБОУ ВГМУ им Н.Н. Бурденко на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и кафедры онкологии и лучевой терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

### **Публикации**

Основные данные диссертационной работы изложены в 12 печатных работах, 8 из них в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в журнале, рецензируемой SCOPUS.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 31 таблицей, 42 рисунками. Указатель литературы из 27 отечественных и 111 зарубежных источников.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

## 1.1 Эпидемиология, диагностика, радиобиология, лечение РПЖ

РПЖ занимает второе место по заболеваемости в структуре ЗНО у мужчин. Согласно базе GLOBOCAN ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1,2 миллиона случаев РПЖ и около 358 000 смертей от данной патологии [39]. В Северной Америке и Европе РПЖ наиболее частый рак, заболеваемость которым составляет 214 случаев на 1000 мужчин, опережает рак лёгких, рак прямой и ободочной кишки [20].

Заболеваемость РПЖ в РФ в 2019 году она составила 15,7% среди всех случаев ЗНО у мужчин. Отмечается большой темп прироста этого показателя. В РФ за последние 10 лет численность больных с впервые установленным диагнозом РПЖ в расчете на 100 000 населения возросла на 300 %. Больные локализованным РПЖ и за 2019 год составили 48,4% от всех выявленных случаев рака [14].

Смертность довольно высока в странах с низким уровнем дохода (Южная Америка, некоторые страны Азии и Африки), устойчиво снижается в развитых странах [42, 51]. Средний возраст постановки диагноза РПЖ значительно снизился с 70-71 лет в 1970-х годах прошлого века до 67 лет в 2000-х годах [45].

Возраст более 65 лет, этническая принадлежность и генетические особенности, воздействие окружающей среды (в том числе радиация, дефицит витамина Д) - факторы риска РПЖ [93, 107, 119]. Повышает риск развития заболевания наличие РПЖ у родственников первой линии (брат и/или отец), рака молочной железы и /или рака яичников у родственниц первой линии, наличие герминальной мутации в гене BRCA2, употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения [18].

На территории РФ РПЖ встречается не менее, чем у 30% мужчин в возрасте старше 50 лет. Данный показатель имеет тенденцию к повышению с увеличением возраста [14]. Исследователи отмечают более чем трехкратный рост показателей заболеваемости РПЖ на территории РФ в период с 2001 по 2016 годы, что связано с широким внедрением в клиническую практику скрининговых методик [2]. Более половины выявленных случаев заболевания приходится на долю распространенных форм РПЖ, что актуализирует задачу своевременной диагностики [4].

Благодаря широкому использованию ПСА произошли значительные изменения показателей заболеваемости РПЖ, смертности и выживаемости, а также изменилась возрастная структура населения с данным заболеванием. Эпидемиология заболевания претерпела большие изменения, связанные с реализацией программ скрининга РПЖ [114].

Риск возникновения РПЖ в течение жизни составляет порядка 12–17% и зависит от широты охвата населения скрининговыми методами [109, 111]. Collin S.M. с соавт. в своем исследовании обнаружили более высокие уровни заболеваемости и низкие уровни смертности от РПЖ в американской популяции пациентов, где широко применялись скрининговые методики, по сравнению с британской популяцией, где данные методики не нашли столько широкого распространения. Внедрение в клиническую практику скрининга РПЖ путем определения уровней ПСА способствовало снижению смертности на 30% по сравнению с доскрининговой эпохой [44, 54]. Вероятно, именно с высокой выявляемостью связано увеличение заболеваемости в развитых странах по сравнению с мужчинами такой же расы и возраста в развивающихся странах [59, 69].

Основной фактор риска развития РПЖ - возраст пациента. Согласно исследованию Delongchamps N.B. с соавт., РПЖ посмертно диагностировался лишь у 2–8% пациентов в возрасте 20–30 лет по сравнению с 40–73% пациентов в возрасте 81–90 лет. Помимо возраста немалую роль в развитии

РПЖ играют раса, некоторые генетические факторы (мутации в механизмах репарации ДНК), курение сигарет, повышенные уровни инсулина, абдоминальное ожирение, а также ряд пищевых предпочтений – чрезмерное потребление животных жиров и недостаточное количество растительных волокон в пище [47].

Важным, с точки зрения лечения и прогноза, представляется тот факт, что лишь менее половины выявленных случаев приходится на долю локализованного (I-II стадия) РПЖ [27].

Несмотря на высокую распространенность РПЖ в популяции, в большинстве случаев данное заболевание не имеет клинических проявлений на ранних стадиях процесса. Имеющиеся в литературе сведения свидетельствуют, что темп роста данной опухоли настолько низок, что большинство мужчин погибают от иных причин до того, как РПЖ манифестирует клинически. Показано, что у 70% мужчин в возрасте старше 70 лет, погибших от причин, не связанных с РПЖ, на аутопсии обнаруживались патологические изменения в паренхиме ПЖ [35]. В настоящее время растет уровень диагностики высокодифференцированных, локализованных опухолей, занимающих не более 10% объема органа без признаков инвазии в капсулу и/или соседние органы [91, 104].

Подозрение на РПЖ чаще возникает при случайном обнаружении повышенных уровней ПСА в крови или различных отклонений при ПРИ во время планового визита к врачу-урологу. В настоящее время отсутствует консенсус по поводу определения верхней границы нормы уровней ПСА. В связи с этим в большинстве случаев проводится сравнение текущих уровней ПСА пациента с возрастной нормой, а также со значением ПСА, полученным при предыдущем исследовании [20, 87]. Оптимальный подход при обнаружении повышенных уровней ПСА - повтор теста через несколько недель при условии прекращения действия модифицирующих факторов, влияющих на его уровни (например, лечение другой патологии ПЖ) [20].

Если уровень ПСА при повторном анализе находится в пределах возрастной нормы и не превышает предыдущее значение более чем на 0,75 нг/дл, а при ПРИ не обнаруживаются отклонения от нормы, дальнейшее обследование не требуется [96].

Помимо определения уровней ПСА в крови в настоящее время существует ряд лабораторных методик, которые могут использоваться в качестве дополнительных исследований [72]. Применение данных методик (ПСАД, отношение уровней свПСА к сПСА, индекс здоровья простаты, специфический антиген рака простаты 3, различные изоформы калликреина и белки семейства инсулиноподобного фактора роста) позволяет повысить точность диагностики заболевания и способствует снижению затрат на оказание помощи больным РПЖ [100].

ПСАД в норме составляет менее 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. Более высокие значения данного показателя свидетельствуют о чрезмерной секреции ПСА железой небольших размеров, что может быть признаком злокачественного роста и диктует необходимость проведения ТИАБ ПЖ [20,99]. Nordstrom T. с соавт. исследовали результаты биопсии у 5291 больного с РПЖ, каждому из которых проводился расчет ПСАД (отношение уровней ПСА к объему простаты в соответствии с ТРУЗИ). Конечной точкой исследования было обнаружение клинически значимого РПЖ ( $\geq 7$  по шкале Глисона). Использование пограничного значения 0,10 нг/мл/см<sup>3</sup> позволяло выявить 77% случаев клинически значимого РПЖ (оценка по шкале Глисона  $\geq 7$  при объеме опухоли  $\geq 0,5$  мл и/или локальной инвазии). В работе было показано, что включение в диагностический алгоритм расчета ПСАД может влиять на принятие решения о необходимости проведения гистологического исследования, а также позволяет избежать связанных с биопсией осложнений у ряда больных с РПЖ низкого риска [87].

ПСА присутствует в крови в двух фракциях – свПСА и сПСА. В норме свПСА составляет 5-35% от оПСА и включает фракции про-ПСА и

инПСА [99]. Одна из особенностей злокачественного роста в ПЖ - понижение уровней свПСА. Оценка отношения уровней свПСА к связанному имеет высокую клиническую значимость и подобно оценке ПСАД может позволить избежать выполнения лишних гистологических исследований, что было показано в мультицентровом исследовании 1370 пациентов с РПЖ [96].

Наиболее клинически значимая фракция свПСА - про-ПСА. Это неактивный профермент-предшественник ПСА, имеющий на конце молекулы дополнительную пептидную цепочку непостоянного состава, которая удаляется ферментами из группы калликреина в ходе превращения про-ПСА в активную форму ПСА. Ранее считалось, что изоформа [-2] про-ПСА является неспецифическим маркером заболеваний ПЖ. В ходе дальнейших исследований было показано, что повышенные уровни [-2] про-ПСА в крови наиболее тесно связаны с риском обнаружения РПЖ, нежели ДГПЖ, и могут использоваться для ранней диагностики и определения степени агрессивности опухоли [72]. Определение уровней [-2] про-ПСА обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению со стандартными методами определения ПСА и его плотности и может быть использовано как дополнительный метод в рамках первичной диагностики с подозрением на РПЖ [30].

Уровни различных фракций ПСА применяются при вычислении РНІ (индекс здоровья простаты), который рассчитывается по формуле:

$$[-2] \text{ про-ПСА/свПСА} \times \sqrt{\text{ПСА}}$$

РНІ призван помочь в определении степени злокачественности опухоли ПЖ у мужчин старше 50 лет с нормальным ПРИ и уровнями ПСА в пределах 4–10 нг/мл [113]. Совместное применение РНІ с определением уровней [-2] про-ПСА значительно повышает диагностическую точность ПСА и каждого из упомянутых показателей по отдельности, а также снижает число выполненных биопсий у пациентов без РПЖ [30, 106].

Один из биомаркеров РПЖ - РСА3 (специфический антиген рака простаты 3), представляющий длинную некодирующую цепочку РНК с неясной функцией. РСА3 не обнаруживается в нормальной ткани ПЖ и минимально экспрессируется гиперпластической тканью. Saini S. отмечает гиперэкспрессию данной молекулы в клетках РПЖ, что указывает на потенциальную возможность его использования в рамках диагностики данной патологии [100]. По данным Tomlins S.A. с соавт., которые исследовали 1244 случая РПЖ, наиболее важным свойством РСА3 является его возможность определять вероятность злокачественного роста у пациентов с повышенными уровнями ПСА и отрицательными результатами ТИАБ ПЖ [123]. Оценка РСА3 обладает большей специфичностью и прогностической ценностью положительного и отрицательного значения по сравнению с определением уровней ПСА при диагностике РПЖ, хотя чувствительность данного метода ниже [128].

Имеются данные о возможном участии инсулиноподобных факторов роста (IGF) в прогрессировании РПЖ. С целью определения связи между уровнями различных изоформ IGF и IGF-связывающих белков Werfel с соавт. провели мета-анализ 17 проспективных и 2 кросс-секционных исследований, включивших суммарно 10 554 пациентов с РПЖ и 13 618 контрольных пациентов. В работе установлено, что повышенные уровни IGF-1 положительно коррелируют с риском развития РПЖ [131]. В исследовании, включившем 72 пациента с РПЖ, 70 пациентов с ДГПЖ и 56 контрольных пациентов, оценка уровней IGF-1, IGF-связывающий белок 3 и хромогранина А наряду с определением уровней ПСА показала более высокие чувствительность и специфичность по сравнению с определением уровней ПСА без данных показателей [101].

Большое количество потенциальных биомаркеров рака простаты находятся на стадии доклинических и клинических исследований. Ряд авторов предлагают определение циркулирующих опухолевых клеток в

крови с целью диагностики РПЖ и определения прогноза [43, 132]. Другие исследователи указывают на высокую диагностическую ценность маркеров на основе микро-РНК и экзосомальных маркеров. Для развития данных методик и их внедрения в клиническую практику требуются дальнейшие исследования [32].

Лабораторные методики диагностики РПЖ позволяют с той или иной уверенностью предсказать его наличие и стадию заболевания. С целью верификации диагноза РПЖ необходимо проведение ТИАБ ПЖ, которая в большинстве случаев выполняется под УЗ-контролем. Показаниями к ее проведению (помимо случаев, описанных выше) служат уровни ПСА, превышающие верхнюю границу нормы для данной возрастной группы, прирост ПСА более 0,75 нг/мл в течение года или обнаружение отклонений при ПРИ у пожилых пациентов при условии ожидаемой продолжительности жизни не менее 10 лет. У пациентов в преклонном возрасте, а также у больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, которые ограничивают ожидаемую продолжительность жизни, возможен отказ от проведения ТИАБ ПЖ с учетом крайне низкого темпа роста опухоли [41].

В инструментальной диагностике РПЖ все большую популярность набирает МРТ органов малого таза. Основным показанием к проведению МРТ при подозрении на РПЖ является отрицательная биопсия при повышенных уровнях ПСА. Использование МРТ ПЖ возможно также и перед проведением ТИАБ ПЖ, что приводит к обнаружению клинически значимой опухоли не менее, чем у трети пациентов с отрицательной биопсией, а также позволяет избежать побочных эффектов, связанных с данной процедурой [50, 130]. В отличие от ТРУЗИ МРТ также позволяет идентифицировать опухоли ПЖ в анатомических зонах, которые не подвергаются ТИАБ ПЖ при стандартной методике (например, в передних отделах) [53]. Согласно клиническим рекомендациям NCCN, мультипараметрическая МРТ ПЖ вместе с определением биомаркеров РПЖ

может использоваться при первичной оценке пациентов с повышенными уровнями ПСА вместо традиционной ТИАБ ПЖ под контролем ТРУЗИ, поскольку данный метод позволяет с большей точностью определить клинически значимые опухоли и избежать связанных с биопсией осложнений [85]. Помимо визуализации опухоли возможно использование МРТ для контроля взятия материала для гистологического исследования. Ряд исследователей утверждает, что ТИАБ ПЖ под контролем мультипараметрической МРТ более чувствительный метод, чем стандартная биопсия под контролем ТРУЗИ [125]. В мультицентровом исследовании PROMIS, включившем 576 пациентов без ТИАБ ПЖ в анамнезе, были продемонстрированы более высокие значения чувствительности (93% против 48%) и прогностической ценности отрицательного результата (89% против 74%) биопсии под контролем МРТ в сравнении с биопсией под контролем ТРУЗИ у пациентов с клинически значимыми опухолями. Однако, биопсия под контролем МРТ оказалось менее специфичной (41% против 96%) [29]. Диагностическая точность системной ТИАБ ПЖ у всех пациентов с повышенными уровнями ПСА, МРТ ПЖ с целью визуализации опухоли, МРТ ПЖ в сочетании с обязательной биопсией и МРТ ПЖ в сочетании с биопсией в зависимости от находок на МРТ сравнивалась в Кокрановском обзоре 18 исследований. Ученые пришли к выводу, что методом с наилучшим соотношением чувствительности (72%) и специфичности (96%) является МРТ ПЖ с последующей ТИАБ ПЖ в подозрительных случаях. Однако использование данного подхода приводит к упущению ряда клинически значимых опухолей, что говорит о необходимости совершенствования данной технологии и/или поиска различных вспомогательных методов, повышающих ее чувствительность [50].

В настоящее время активно внедряется в практическую деятельность фьюжн-биопсия. Фьюжн-биопсия представляет собой 3D контроль за внедрением биопсийной иглы в ткани простаты закрытым

трансперинеальным доступом. Перед манипуляциями пациент проходит МРТ обследование. Полученные снимки с помощью компьютера накладываются на изображение УЗИ аппарата, что позволяет воссоздать трехмерную модель ПЖ со всеми патологическими очагами. Забор материала для гистологического исследования проводится прицельно из «подозрительных» участков ПЖ. Точность данного вида биопсии составляет 93,3% против 72,1% при выполнении стандартной ТИАБ ПЖ под УЗ – контролем [81].

Для оценки вовлечения в злокачественный процесс регионарных лимфоузлов и поиска вероятных костных метастазов широко применяется ПЭТ/КТ с различными радиофармакологическими препаратами. Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN, США) рекомендует использование ПЭТ/КТ только для выявления костных метастазов, если при проведении конвенциональной сцинтиграфии были получены противоречивые результаты [85]. Королевский колледж радиологов (Великобритания) предлагает использовать данную методику в случаях, когда оценка регионарных лимфатических узлов на КТ и МРТ затруднительна [122]. Использование <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозы (стандартного радиофармпрепарата при ПЭТ-исследованиях) в случае РПЖ имеет ряд сложностей, поскольку данное вещество экскретируется почками и накапливается в мочевом пузыре, затрудняя визуализацию тазовых органов. В связи с этим предложено использование более чувствительных агентов, таких как <sup>18</sup>F-флюоцикловин, <sup>18</sup>F/11С-холин, <sup>18</sup>F-фторид натрия, аналоги дигидротестостерона и <sup>68</sup>Ga-ПСМА (трансмембранный белок, экспрессия которого повышена в клетках РП) [34]. Ранние данные по поводу применения <sup>18</sup>F-флюоциклолина при ПЭТ/КТ и/или ПЭТ/МРТ для первичной оценки тазовых лимфоузлов в рамках стадирования опухоли свидетельствуют о высокой специфичности, но низкой чувствительности данного контрастного вещества при выявлении метастазов в регионарные лимфоузлы у пациентов с нелеченым РПЖ [110, 116]. В исследовании 28 пациентам с РПЖ высокого риска специфичность и

чувствительность данного вещества при проведении ПЭТ/МРТ составила 100% и 40% соответственно [110]. В мета-анализе, включившем суммарно 10 исследований и 441 пациента, чувствительность ПЭТ/КТ с использованием <sup>18</sup>F-холина составила 49% при специфичности 95%. Основное преимущество использования <sup>18</sup>F-холина - высокая ценность положительного результата. Помимо <sup>18</sup>F-холина при проведении ПЭТ может использоваться также холин, меченый изотопом <sup>11</sup>C (<sup>11</sup>C-холин). Высокая чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с <sup>11</sup>C-холином в диагностике РПЖ и обнаружении отдаленных метастазов были доказаны в ретроспективном исследовании 9 632 больных с РПЖ [57].

Перспективно использование радиоагентов - производных ПСМА. Bahler C.D. с соавт. исследовали суммарно 30 патологических очагов у 15 пациентов с РПЖ, каждый из которых был адекватно визуализирован при ПЭТ с использованием <sup>68</sup>Ga-ПСМА [33]. В другом исследовании 103 пациентов чувствительность и специфичность данного препарата при проведении ПЭТ/КТ составили 41,5% и 90,9% соответственно. Невысокая чувствительность данного метода привела к изменению плана лечения у 12,6% пациентов [65]. Yaxley J.W. с соавт. проанализировали данные 208 пациентов с РПЖ, которым выполнялась лимфаденэктомия. Отказ от лимфаденэктомии на фоне отрицательного результата ПЭТ/КТ был оправдан в 80% случаев [133]. В работе Budaus L. с соавт. точность <sup>68</sup>Ga-ПСМА ПЭТ/КТ зависела от размера метастатических очагов в регионарных лимфоузлах и применение данной технологии возможно также с целью поиска отдаленных костных метастазов [40, 108].

Сравнение эффективности применения различных радиофармпрепаратов представляет собой определенные трудности из-за значительных затрат, связанных с проведением ПЭТ, а также высокой лучевой нагрузки. Исследования с помощью ПЭТ - перспективный инструмент диагностики и стадирования РПЖ особенно при высоком балле

по шкале Глисона. Предполагается, что использование ПЭТ может оптимизировать процесс стадирования опухоли и уточнить локализацию первичного и метастатических опухолевых очагов. Основное ограничение данного метода для применения в клинической практике - высокая стоимость исследования, технические трудности и необходимость привлечения высококвалифицированных кадров. Необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее оптимального радиофармакологического агента, который обладал бы оптимальными чувствительностью и специфичностью в рамках диагностики РПЖ [34].

При верификации диагноза РПЖ во всех случаях проводится клиническое стадирование опухоли, основанное на результатах ПРИ, базовых уровнях ПСА, результатах вспомогательных инструментальных исследований (ТРУЗИ, МРТ) и оценке морфологического материала по шкале Глисона. Стадирование позволяет распределить пациентов на 5 групп (пациенты с очень низким, низким, промежуточным, высоким и очень высоким риском) с целью подбора наиболее оптимального метода лечения в зависимости от наличия тех или иных факторов, указывающих на вероятность рецидивирования заболевания и прогноз.

Общепринятые методы лечения локализованного РПЖ - активное наблюдение, радикальная простатэктомия и иные формы оперативного вмешательства на ПЖ; различные формы радиотерапии, а также лекарственная и АДТ, причем в отдельных случаях возможна комбинация перечисленных методов [41].

История радиотерапии в онкологии насчитывает уже более 100 лет. За этот период было разработано и внедрено в клиническую практику множество способов лечения излучением, однако дискуссии на предмет эффективности и безопасности того или иного метода не утихают до сих пор. Стоявшие у истоков радиационной онкологии рентгеновские излучатели, как инструмент для лечения рака, в настоящее время окончательно ушли в

прошлое вследствие своей низкой селективности и безопасности, на смену им пришли гамма-установки и ускорители частиц. Основной тенденцией развития лучевой терапии в современной онкоурологии можно считать поиск методов, позволяющих при достаточной эффективности уменьшить у пациента вероятные лучевые реакции и осложнения. Это может быть достигнуто применением оптимальных источников излучения, а также повышением точности воздействия излучения на опухолевую ткань. В последние десятилетия с целью терапии рака простаты применяют как ДЛТ, так и брахитерапию, а также их модификации и комбинации [75].

Дистанционная гамма-терапия с использованием в качестве источника излучения радиоактивного кобальта-60 успешно применяется у пациентов с РПЖ с середины прошлого века, однако этот метод постепенно вытесняется более современными и безопасными методиками ДЛТ. Одной из основных методик ДЛТ является ДЛТ с использованием в качестве источника облучения ускорителей, которые создают и направляют в пораженные ткани поток частиц (фотонов, электронов, протонов, нейтронов). Несмотря на то, что «золотым стандартом» ДЛТ в настоящее время считают высокотехнологичную 3D-конформную ДЛТ, при которой перед проведением процедуры определяются объем, форма и пропорции опухоли, окружающих ее критически важных анатомических структур, с появлением новых усовершенствованных методик приоритеты смещаются в сторону более безопасных способов радиотерапии. Одним из таких методов является ДЛТ с модуляцией интенсивности, позволяющая равномерно повышать дозу облучения до 86 Гр в пределах определенного поля, не увеличивая при этом лучевую нагрузку на другие органы.

В последние десятилетия усиливается внимание ученых к применению режима гипофракционированной лучевой терапии при РПЖ, который заключается в уменьшении числа фракций по сравнению с обычным фракционированием при увеличении их размера до 2,1-3,5 Гр. Считается,

что такой режим сокращает время проведения ДЛТ и снижает ее токсический эффект [7].

Характерной и наиболее важной с точки зрения радиобиологии особенностью РПЖ является его низкая скорость роста, обуславливающая высокую чувствительность опухоли к увеличению объема фракции радиации. В связи с этим схемы терапии, основанные на большом количестве малых по объему фракций (например, 35-40 доз по 2 Гр в день), при РПЖ не являются оптимальными [36]. РПЖ отличается от большинства других ЗНО характером пролиферации, который напоминает таковой у поздно реагирующих нормальных тканей, обладающих слабой репопуляционной способностью. Это важно при оценке возможного ущерба, который оказывает ионизирующее излучение на здоровые ткани, окружающие ПЖ [120]. Теоретическое моделирование показывает, что увеличение объема фракции при снижении их общего числа (гипофракционирование) приводит к большей эффективности терапии при умеренном увеличении числа и выраженности побочных эффектов [63]. Считается, что отношение  $\alpha/\beta$  у РПЖ ниже такового для окружающих тканей, что дополнительно указывает на целесообразность применения гипофракционированных режимов ЛТ [36].

В настоящее время в научном сообществе отсутствует консенсус по поводу отношения  $\alpha/\beta$  для клеток РПЖ. Определение данного показателя затруднено тем, что в значительном количестве случаев пациентам назначается андроген-депривационная терапия, которая может исказить конечный результат [37]. Крупнейший мета-анализ 5 исследований, проведенный Vogelius I.R. с соавт., показал, что данное соотношение может варьировать от  $-0,07$  Гр до  $1,93$  Гр (при верхней границе 95% ДИ  $4,14$  Гр), зависит от длительности лучевой терапии [129]. В работе Boonstra P.S. с соавт. проанализированы данные 289 пациентов с РПЖ, получивших ДЛТ на линейном ускорителе и/или брахитерапию. Расчетное отношение  $\alpha/\beta$  было

существенно выше и составило 7,7 Гр, что указывает на необходимость дальнейшего исследования данного вопроса [37].

При обсуждении аспектов радиобиологии ПЖ возникает вопрос не только о размере фракции радиации, но и об оптимальной длительности лучевой терапии с учетом особенностей пролиферации клеток опухоли. Исследование биоптатов ПЖ, полученных до начала ЛТ, показали, что среднее время удвоения опухолевых клеток в отсутствие воздействия на них цитотоксических препаратов или ионизирующего излучения составляло 42 дня. Альтернативный параметр, который может свидетельствовать о скорости пролиферации опухолевых клеток – скорость роста уровня ПСА, напрямую связанная с темпами увеличения размера опухоли [31]. В других исследованиях время удвоения уровней ПСА составило около 13-16 месяцев. Данный показатель варьировал в зависимости от исходного уровня ПСА, стадии и степени злокачественности опухоли. Полученные показатели свидетельствуют о невысокой скорости пролиферации клеток РПЖ. Помимо невысокой скорости пролиферации злокачественных клеток, исследователи отмечают крайне низкие темпы ускоренной репопуляции в ответ на лучевое повреждение клеток опухоли [28]. Характерное время пролиферации, а также время до начала ускоренной репопуляции - параметры, возможного использования для оптимального планирования ЛТ [55]. Согласно крупному мультицентровому исследованию 4839 пациентов с РПЖ удлинение терапии оказывает негативный эффект на ее исходы только в случаях, когда суммарная доза радиации составляет более 70 Гр. Таким образом, наиболее эффективными представляются более короткие схемы ЛТ, при которых процессы ускоренной репопуляции клеток, негативно влияющие на исходы лечения, выражены минимально [121].

Перспективный метод в ЛТ - стереотаксическая ЛТ с использованием платформы «Кибернож» и других эквивалентных платформ, позволяющая во

много раз повысить точность определения локализации опухоли и доставки к ней лучевых агентов. [77].

Наряду с хирургическими и лекарственными методами лечения РПЖ широко используются методы ДЛТ: 3D-конформная ЛТ, ЛТМИ, гипофракционированная ДЛТ, протонная терапия и другие экспериментальные методики с более высоким уровнем безопасности для окружающих тканей, возможностью повышения суммарной дозы облучения и снижением частоты рецидивирования опухоли, получил развитие контактный метод облучения – брахитерапия, доказавший свою эффективность как в сочетании с ДЛТ, так и в самостоятельном режиме [9].

Существует два вида брахитерапии: БТ-НМД и БТ-ВМД. При применении БТ-НМД источники излучения имплантируются в простату пожизненно. В качестве источников используются изотопы йода ( $^{125}\text{I}$ ), палладия ( $^{103}\text{Pd}$ ) и цезия ( $^{131}\text{Cs}$ ). При БТ-ВМД используется радиоактивный источник высокой мощности (иридий  $\text{Ir}192$  или  $\text{Co}60$ ), помещаемый в простату при помощи временных аппликаторов [10].

С 80-х годов прошлого века в мировой практике набирает популярность комбинация ДЛТ и БТ-ВМД. Одними из первых медицинских учреждений, внедривших методики СЛТ, были Кильский университет (Германия) и Клиника Мейо (США). В качестве источника для БТ-ВМД использовался иридий-192, внедряемый вначале вручную, а затем с использованием шланговых аппаратов под контролем ТРУЗИ. В обоих случаях показаны хорошие результаты в плане выживаемости, биохимической эффективности (уровень надир ПСА 0,5 нг/мл через 3 месяца после лечения), снижении частоты биохимического рецидивирования при небольшой частоте радиационных осложнений. В дальнейшем усилия исследователей были направлены на поиск и отработку способов сочетания ДЛТ и БТ-ВМД у пациентов с неблагоприятными формами РПЖ

(промежуточный и высокий риск прогрессирования), где также были достигнуты определенные успехи [15, 71, 78, 135].

В диссертационной работе С.А. Иванова (2011г) представлена сравнительная оценка всех видов лечения РПЖ (оперативного, гормонотерапии, лучевого). Автор ссылается на то, что ЛТ хорошая альтернатива РПЭ при ранних стадиях заболевания. Он отмечает успехи протонно-фотонной лучевой терапии, хотя сфера её применения ограничена. Им установлены терапевтические преимущества БТ-НМД по сравнению с другими методами ЛТ (фотонной и протонно-фотонной); критерии оптимального выбора метода лечения пациентов с делением на группы риска прогрессирования опухоли (с учетом стадии процесса, степени дифференцировки опухоли и значения ПСА). В работе обоснована большая эффективность БТ-НМД по сравнению с другими методами радикального лучевого лечения при локализованном и местнораспространенном РПЖ [6].

Согласно другим данным, при оценке долгосрочных перспектив пациентов с РПЖ не наблюдается существенных различий в выживаемости после применения современных методов лечения (РПЭ, брахитерапия, фотонная терапия, ЛТМИ), однако несколько нежелательных явлений наблюдалось у пациентов после лечения по стандартным («старым») схемам ДЛТ. Это еще раз подчеркивает необходимость ограничения использования конвенциональной ДЛТ и широкого внедрения в клиническую практику 3D-конформной техники и ее усовершенствованных вариаций [45].

Термин «брахитерапия» берёт своё начало от греческого слова др.-греч. βραχύς, что в переводе означает «короткий». В 1910 году, на заре прошлого столетия американские ученые Д. Пасто и П. Дегрэ разработали методику лечения, обеспечивавшую доставку необходимой дозы радиоактивного вещества к ПЖ, не прибегая к тотальному облучению организма пациента. Капсула Ra-226 была доставлена в пораженную зону через уретру (1901г). Немного позднее в 2015г Б. Барринджером был

предложен вариант введения радиоактивных микроисточников, воздействующих на опухоль, с помощью специальных игл, полых внутри — троакаров. Определенную лепту в становление брахитерапии внес Р. Флокс, который совместно с коллегами предпринял попытку уничтожения раковых клеток посредством радиоактивного золота. Решительный поворот в развитии метода произошёл в 1970 году, когда на базе Мемориального госпиталя Нью-Йорка была осуществлена попытка открытого введения зерен I-125 в зону локализации опухоли. Однако в этом случае процедура проводилась фактически вслепую, что приводило к неравномерному распределению микроисточников в очаге поражения и к образованию «холодных» и «горячих» зон. В 1981 году Х. Холм и Дж. Гаммелгард использовали способ имплантации микроисточников в сочетании с трансректальным ультразвуковым сканированием. Данная форма врачебного вмешательства позволила специалистам контролировать качество производимых манипуляций на мониторе, что практически полностью исключает вероятность искажения траектории введения радиоактивных микроисточников и позволяет добиться равномерного их распределения в мишени. Эта технология легла в основу современного метода лечения онкологических заболеваний, известного как брахитерапия [3].

В настоящее время имеется большое количество литературы, подтверждающей эффективность как перманентной брахитерапии, так и брахитерапии с применением временных источников высокой мощности дозы в лечении РПЖ [17, 115].

## **1.2 Контактная лучевая терапия с использованием источников низкой мощности дозы.**

Почти 30 лет существует и набирает все большую популярность контактная, или брахитерапия, при которой источник излучения располагается (имплантируется) непосредственно в ткани ПЖ, что

обеспечивает локальное лучевое воздействие, повышает концентрацию дозы в области опухоли [112]. Одновременно столь близкое к опухоли расположение радиоактивного вещества снижает лучевую нагрузку на смежные органы и ткани [26].

Рекомендации по показаниям, применяемым методикам и дозам для БТ-НМД разработаны и внедрены еще в конце прошлого столетия комитетом экспертов Американского общества брахитерапевтов (ABS) и впоследствии неоднократно обновлялись. Предложено использовать этот вид лечения как монотерапию у больных локализованным РПЖ с низким уровнем риска, в некоторых случаях – с промежуточным риском прогрессирования. У пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования следует сочетать БТ-НМД с ДЛТ. Дозы для монотерапии - 145 Гр для  $^{125}\text{I}$  и 115-120 Гр для  $^{103}\text{Pd}$ . Соответствующие дозы буста (после 40-50 Гр ДЛТ) 100-110 Гр и 80-90 Гр соответственно [46, 83].

В последние 15 лет все большую популярность в лечении РПЖ низкого риска приобретает БТ-НМД, при которой в ПЖ вводится от 75 до 125 радиоактивных ядер (семян). В качестве источников излучения используется изотопы, обладающие низкими значениями энергии (21-30 кэВ), что снижает потенциальные побочные эффекты от облучения окружающих органов и тканей [24].

Техника брахитерапии основана на одной или нескольких модификациях закрытого трансперинеального доступа. Большинство методик включали прямую визуализацию положения игл в простате и их координацию в режиме реального времени. Заряженные микроисточниками интрастаты вводились через соответствующие отверстия шаблона согласно предварительному дозиметрическому планированию. Промежностные шаблоны обычно представляли собой жесткую матрицу с определенным расположением отверстий [13, 15, 26, 60, 97].

Имеются данные об успешном применении изотопа цезия-131 в качестве источника излучения при проведении БТ-НМД. Цезий-131 обладает еще более коротким периодом полураспада по сравнению с палладием-103 (9,7 дней), а также более высокими суммарными значениями энергии, что обеспечивает более быструю доставку большей фракции дозы. Применение цезия-131 при брахитерапии РПЖ требует дальнейших исследований эффективности и безопасности [82].

При рецидивирующем РПЖ и предшествующей ДЛТ исследователи предлагают применять импульсную БТ-НМД с модулированной интенсивностью, как наиболее щадящий окружающие ткани вид ДЛТ [74]. Исследователи считают, что необходимы испытания с выявлением отдаленных последствий и поздней токсичности этого способа [64, 117].

БТ-НМД имеет неоспоримое преимущество в плане удобства и простоты реализации, снижения экономических затрат на лечение (процедура введения производится однократно, зачастую без госпитализации и не требовательна к средствам радиационной защиты), за счет чего этот метод долгое время считался «золотым стандартом» брахитерапии [24].

Микроисточники применяются или в виде «свободных зерен» или фиксированы на полимерной рассасывающейся нити, имплантируются в ПЖ при помощи игл-интрастатов в необходимом количестве для достижения запланированной дозы. После извлечения интрастатов источники остаются в ПЖ, обеспечивая дозную нагрузку в течение 4-6 месяцев. Суммарная очаговая доза рассчитывается на весь срок активного излучения импланта и составляет 140 - 160 Гр в ПЖ. Нижний предел эффективной дозы составляет 140 Гр по контуру ПЖ [13].

В реализации терапевтического эффекта брахитерапии имеет значение правильное распределение доз благодаря высокой точности расположения источников излучения. Неправильное размещение источников приводит к увеличению числа ранних и поздних токсических осложнений (со стороны

мочевых путей и прямой кишки). Существуют системы, позволяющие расположить источники I125 с точностью до 0,5-3 мм под контролем УЗИ, реже в качестве инструмента для позиционирования используются КТ и МРТ. [74, 92]. Безопасность методики обеспечивается постимплантационным дозиметрическим контролем. В процессе лечения и процедуры планирования в режиме реального времени возможность неточной локализации аппликаторов по отношению к ПЖ минимальна [24, 112].

В соответствии с современными Европейскими рекомендациями, брахитерапия РПЖ с имплантацией постоянных источников - вариант лечения у пациентов с T1-T2a (N0M0) стадией РПЖ, суммой Глисон  $\leq 6$ , уровнем ПСА  $< 10$  нг/мл и объем простаты  $\leq 50$  см [58].

Опубликованы данные рандомизированных контролируемых исследований, проведенных с целью сравнения эффективности использования двух радионуклидов ( $^{125}\text{I}$  и  $^{103}\text{Pd}$ ), часто применяемых для БТ-НМД у пациентов с РПЖ низкого риска прогрессирования. Не наблюдалось существенных различий в биохимически безрецидивной выживаемости, а регистрируемые различия побочного действия исследуемых веществ оказались статистически не значимыми по истечении года наблюдения. Анализ рандомизированных исследований показал, что оба источника в равной степени эффективны [137].

Имеются сообщения о больших когортах пациентов с РПЖ низкого уровня риска, получавших БТ-НМД. Проведенный G. Rodrigues с соавторами систематический анализ литературы показал отсутствие доказательств существенных различий в эффективности между БТ-НМД, ДЛТ и РПЭ. Отмечено, что применение брахитерапии в меньшей степени приводит к развитию недержания мочи и эректильной дисфункции в течение первых трех лет после лечения, чем РПЭ, обеспечивает меньший риск импотенции и заболеваний прямой кишки, чем ДЛТ [97].

Многоцентровое исследование в онкологических клиниках Великобритании продемонстрировало высокую эффективность БТ-НМД при отсутствии неoadьювантной гормонотерапии. Через 5 лет после лечения биохимический рецидив развился всего у 79 из 1038 пациентов, биохимически безрецидивная выживаемость составила 94% [49].

Результаты брахитерапии и РПЭ локализованного РПЖ вполне сопоставимы. По усредненным данным, поступающим из американских клиник, 10-летняя выживаемость пациентов после брахитерапии около 79% [21]. В клинике Mayo брахитерапия РПЖ проводится с 1990 г. К 2010 г. проведено лечение 1700 пациентам с локализованной формой заболевания. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данной группе больных 90%, а 10-летняя 85% [13]. Prada PJ и соавт. сообщают о 10-летнем опыте использования БТ-НМД (I-125) в лечении локализованного РПЖ. Актуариальная 10-летняя безрецидивная выживаемость в группах благоприятного, промежуточного и высокого риска прогрессирования составила 92%, 84% и 65% соответственно. Острые генитоуринарные осложнения 2 степени отмечены в 7% случаев, в 2.9% - развилась ОЗ, потребовавшая временной катетеризации мочевого пузыря [94]. Henry A.M. с соавторами оценивали 10-летнюю выживаемость без биохимического рецидива в группах благоприятного, промежуточного и неблагоприятного прогноза (соответственно 84,4%, 76,7%, 60,6%) [60].

Таким образом, БТ-НМД расценивается, как эффективный вариант терапии у пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования [97, 134]. Этот безопасный метод лечения используется как в монорежиме, так и в сочетании с ДЛТ. Отмечены его недостатки: риск развития острой задержки мочеиспускания, необходимость анестезии при проведении имплантации [1, 68].

Помимо урологической токсичности, среди наиболее частых побочных эффектов ЛТ РПЖ отмечаются различные осложнения со стороны

прямой кишки. Price J.G. было проведено исследование 2752 больных РПЖ, часть из которых получала БТ-НМД. Продемонстрировано, что большинство данных явлений легко переносятся пациентами, а также имеет тенденцию к самостоятельной регрессии в короткие сроки после имплантации источников I-125 [95].

После БТ-НМД чаще всего развиваются такие ранние проявления лучевой токсичности, как дизурия, ОЗМ, лучевой цистит, ректит. К поздним осложнениям относятся уретриты, стриктуры уретры, лучевой фиброз, поздние ректиты, нарушения сексуальной функции. Показано, что БТ-НМД может быть ассоциирована с острой мочевой токсичностью легкой и умеренной степеней в большом проценте случаев (88%), при этом риску подвергаются пациенты с объемом простаты более 30 см и, следовательно, большим количеством имплантированных источников [25, 66].

Принято различать ранние (развивающиеся во время лечения и в течение 3-х месяцев после) и поздние (отдаленные) постлучевые повреждения (появившиеся в срок более 3 месяцев). У большинства пациентов, перенесших БТ-НМД, в раннем периоде наблюдается развитие обструктивной и/или ирритативной симптоматики, причем наиболее частый урологический симптом после БТ-НМД - дизурия, которая достигает своего пика в течение месяца после имплантации семян и имеет тенденцию к полному исчезновению в течение последующих 45 месяцев [105].

Одно из редких, но в то же время серьезных ранних осложнений БТ-НМД - ОЗМ. Ohashi T. с соавт. исследовали данные 227 пациентов, у 5,3% из которых в течение 1–7 дней после процедуры наблюдалось развитие ОЗМ. Ученые пришли к выводу, что наиболее сильным предиктором развития ОЗМ и связанной с ней катетеризации мочевого пузыря является число введенных семян, которое в свою очередь зависит от размеров ПЖ [76,88].

Среди поздних осложнений БТ-НМД и других форм ЛТ РПЖ стриктуры уретры являются одними из наиболее частых; по данным Elliott

S.P. с соавт., риск развития данного осложнения составляет до 8,4% и является особенно высоким у пациентов, перенесших сочетанную терапию (ДЛТ + БТ-НМД), а также у пациентов с ожирением [52]. Merrick G.S. с соавт., исследовав 1186 пациентов, пришли к выводу, что риск развития стриктур коррелирует с дозой радиации, поглощенной стенкой уретры, что подчеркивает необходимость тщательного планирования процедуры и полей облучения [80].

Частота развития ЭД у пациентов после БТ-НМД сходна с таковой при проведении ДЛТ, причем в отличие от ЭД, ассоциированной с РПЭ, после ЛТ развитие ЭД происходит более постепенно. Для определения риска развития ЭД необходимо принимать во внимание ряд факторов, среди которых – возраст пациента, раса, индекс массы тела, а также уровень сексуальной активности до лечения [86]. Эффект БТ-НМД на ЭФ был продемонстрирован в проспективном мультицентровом исследовании, включившем 306 пациентов с РПЖ, леченным БТ-НМД. Показано, что снижение сексуальной функции наблюдалось у 43% пациентов через 2 месяца и у 48% пациентов через 24 месяца после процедуры. Около трети пациентов отмечали, что расстройства сексуальной функции серьезно отразились на качестве жизни [103, 118].

Клинические испытания БТ-НМД, касающиеся применения разных источников излучения, способов имплантации радиоактивного вещества и ее контроля (УЗИ, КТ) продолжают и приводят к постепенному широкому внедрению в клиническую практику наиболее оптимальных, экономически целесообразных и безопасных методик.

### **1.3. Контактная лучевая терапия с использованием источников высокой мощности дозы**

Во второй половине XX века приоритет ЛТ смещен в сторону БТ-ВМД, применяемой для лечения локализованного и местнораспространенного РПЖ. Эта технология была впервые реализована в клинической практике в

Германии в 1986 году, как компонент сочетанной терапии (ДЛТ+БТ-ВМД), а затем стала успешно применяться в ряде американских институтов [70]. Далее БТ-ВМД использовалась в качестве монотерапии, продемонстрировала высокие показатели эффективности и хороший профиль радиационной безопасности, обеспеченный возможностью качественной дозиметрии [48]. В России БТ-ВМД внедрена в клиническую практику с 2008 года. В Российском научном центре рентгенорадиологии Росмедтехнологий (РНЦРР) А.Д. Каприным и Г.А. Паньшиным была проведена первая имплантация Ir192. Она заключается во временной имплантации в ПЖ интрастатов через которые в опухолевые ткани вводится радиоактивный источник (Ir192 или Co60) [12].

БТ-ВМД, при которой в паренхиму ПЖ временно вводится полые иглы с иридием-192; для планирования терапии используются данные КТ или УЗИ. При проведении БТ-ВМД, как правило, осуществляется разделение суммарной дозы на 1-4 фракции, которые доставляются на протяжении 24-40 часов. Основным преимуществом БТ-ВМД является мощность дозы, почти в 1000 раз превышающая таковую при БТ-НМД. В ряде исследований были продемонстрированы меньшие частоты развития осложнений со стороны мочеполовой системы у пациентов, получающих БТ-ВМД, по сравнению с БТ-НМД [17, 62, 84, 124].

Изначально технология внутритканевой БТ-ВМД разрабатывалась в качестве метода, позволяющего подвести дополнительную дозу облучения (boost – добавка (англ.) в рамках стандартных схем дистанционной радиотерапии [37]. В последующем начаты исследования, направленные на определение эффективности БТ-ВМД в монорежиме, а в последнее десятилетие отмечается значительный интерес к использованию БТ-ВМД в качестве самостоятельного метода лечения РПЖ [48].

Наибольшая эффективность БТ-ВМД с достижением суммарной дозы 76 и более Гр достигается повышением конформности с помощью

трехмерного планирования, топометрии с использованием КТ, трехмерного УЗИ, а также применением специальных современных устройств (многолепестковый коллиматор для направления излучения), позволяющих распределить дозу в максимально точном соответствии с формой опухоли [21, 127]. Проведенный G.A. Viani с соавторами мета-анализ 5 рандомизированных контролируемых клинических испытаний, показал, что БТ-ВМД в комбинации с конформной техники значительно превосходила стандартную ДЛТ при РПЖ в плане предотвращения прогрессирования заболевания [126].

В многочисленных исследованиях показано, что токсические реакции после БТ-ВМД в сочетании с ДЛТ возникают у 6-8% пациентов, в небольшом проценте случаев развиваются тяжелые нежелательные явления (такие как острая задержка мочи, тяжелые лучевые ректиты) [61]. При своевременном выявлении и лечении этих осложнений вероятен благоприятный исход. Прогноз при развитии лучевых осложнений в ряде случаев может быть неблагоприятным. Ученые полагают, что развитие лучевых осложнение является закономерным и допустимым итогом ЛТ, если их частота не превышает 5% [25, 90].

Изучалась поздняя токсичность при СЛТ (БТ-ВМД в сочетании с ДЛТ в средних дозах 30 и 40 Гр соответственно) после лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ. Поздние проявления желудочно-кишечной токсичности I и III степени наблюдались у 9,3% и 2,3% пациентов соответственно. Поздние осложнения со стороны мочеполовой системы II степени наблюдались у 13,9% пациентов, не было ни одного пациента с III и выше стадией мочеполовой токсичности [79].

При БТ-ВМД проводилась поэтапная имплантация источника. Дозиметрический контроль осуществлялся на основе 3D сканирования и создания виртуальной трехмерной модели для проведения лечебного планирования. Создавался, оценивался и корректировался индивидуальный

план дозового распределения. Время облучения источников на каждой конечной точке оптимизировалось для достижения целевого дозового покрытия и ограничения облучения здоровых органов. Постимплантационный расчет дозы проводился перед непосредственной доставкой ее тканям, позволял корректировать лечебный план и подстраивать его под индивидуальную анатомию пациента и расположение катетера, что давало возможность оптимизировать дозовое распределение органа-мишени с минимальным облучением прилегающих здоровых тканей [8]. При БТ-ВМД использовались различные разовые очаговые дозы, режимы облучения, интервалы между фракциями, количество фракций облучения за одну имплантацию. Обеспечивалось подведение доз по 9,5-11,5 Гр за 2 фракции; или по 5,5-7,5 Гр за 3 фракции; или по 4-6 Гр за 4 фракции с последующим проведением ДЛТ в дозе 40-50 Гр на малый таз [1, 17, 58].

Низкие показатели постлучевых токсических реакций в сочетании с высокой эффективностью определили возможность расширения показаний для БТ-ВМД при использовании ее в качестве самостоятельного метода лечения пациентов в группах благоприятного и промежуточного прогноза [9, 10, 12, 17, 22, 48, 98, 102].

После проведения более одной имплантации в ходе лечения обращалось внимание на дальнейшее соблюдение единообразия процедур имплантации. Воспроизводилось такое же положение пациента для каждой последующей имплантации, использовалась аналогичная матрица и шаблон для установки катетеров, позволяющих расположить их в одном и том же месте в ходе каждой последующей имплантации. Проводились аналогичные процедуры идентификации и очерчивания контуров органа-мишени и здоровых тканей [98].

Небольшое рандомизированное исследование, в которое вошли 200 больных РПЖ низкого риска, было проведено в Италии. В нем сравнивали онкологические и функциональные результаты после РПЭ и БТ-ВМД.

Доказано, что показатели биохимически безрецидивной выживаемости практически одинаковы в обеих группах (91%). В короткие сроки после лечения (1 год), пациенты из группы БТ-ВМД имели значимо лучшую сексуальную функцию, но более выраженные симптомы раздражения мочевых путей. А через 5 лет у пациентов после РПЭ значительно чаще наблюдались стриктуры уретры (6,5% против 2%) и недержание мочи (18% против 0%). Доказана большая безопасность БТ-ВМД в аспекте краткосрочных осложнений [56]. Анализ других исследований показал аналогичные результаты: безрецидивная выживаемость в период от 1,5 до 8,8 лет колебалась в пределах 79-100%, мочеполая токсичность не превышала 16%, а желудочно-кишечные осложнения – 2%. В 67-89% случаев после БТ-ВМД сохранялась ЭФ [48].

Представлены результаты лечения 284 больных локализованным РПЖ группы промежуточного риска прогрессирования. Лечение осуществлялось двумя этапами по 3 фракции 6.5 Гр. Интервал между этапами составлял 19 дней. Средняя продолжительность наблюдения составила 31.9 месяца. Актуариальная 5-летняя безрецидивная выживаемость 95.1% для стадии T2a и менее; 100% и 77.4% для стадий T2b и T2c соответственно [98].

Zamboglou N. с соавт. приводят результаты проведения БТ-ВМД 718 больным локализованным РПЖ по 3-м протоколам лечения. Первой группе (141 пациенту) выполнялось 4 фракции БТ-ВМД по 9.5 Гр (СОД 38 Гр) на моноимпланте с использованием КТ-планирования, второй группе (351 пациент) – 4 фракции по 9.5 Гр на 2-х имплантах с интервалом 14 дней (СОД 38 Гр) при помощи онлайн-планирования под контролем ТРУЗИ и третьей группе - 226 больным - 3 фракции по 11.5 Гр с интервалом 21 день (СОД 34.5 Гр) также под ТРУЗИ-контролем. Срок наблюдения 52,8 месяцев. 36-, 60-, и 96-месячная актуариальная биохимическая безрецидивная выживаемость 97%, 94%, и 90% соответственно. В 5.4% наблюдались острые ГУ постлучевые реакции 3 степени (RTOG), в 0.4% - острые ГИ изменения 3 степени.

Отдаленные ГУ и ГИ постлучевые реакции 3 степени - 3.5% и 1.6% соответственно. У двух пациентов отмечалось недержание мочи (4 степень ГУ изменений) [136].

В мета-анализе Z. Zhu и др. продемонстрировано, что БТ-ВМД обладала наилучшей эффективностью как в качестве монотерапии, так и в сочетании с гормональной терапией. Однако при этом наблюдалось максимальное число неблагоприятных (токсических) эффектов [138].

Результаты научно-практических исследований по использованию БТ-ВМД позволили значительно изменить представления о радиобиологии РПЖ, демонстрируя повышенную чувствительность данного вида опухоли к большим, чем стандартные, режимам фракционирования. Исследования режимов гипофракционирования, эскалации доз довольно активно проводятся и в настоящее время [22, 28, 31, 36].

Большинство имеющихся в литературе работ, посвященных осложнениям ЛТ при РПЖ, основываются на данных пациентов, перенесших БТ-НМД, ДЛТ или различные сочетанные методики лечения, в то время, как данные по токсичности БТ-ВМД ограничены. Основной массив данных, посвященных осложнениям при проведении БТ-ВМД в качестве монотерапии РПЖ сводится к исследованию ранней и поздней мочеполовой токсичности данной процедуры. Частота развития ранней и поздней мочеполовой токсичности у пациентов, перенесших БТ-ВМД, оценивалась в исследовании Keyes M. с соавт. Ученые проанализировали данные 712 больных с РПЖ. По окончании исследования было показано, что большая часть развившихся после процедуры урологических симптомов самостоятельно регрессировала в течение 12 месяцев, частота развития перманентных расстройств была крайне низкой. Время возврата оценки по шкале IPSS к исходным значениям составляло в среднем 12,6 месяцев. Высокие исходные значения были ассоциированы с более быстрым восстановлением данного показателя [67].

Пациенты с локализованными формами РПЖ предпочитают брахитерапию из-за сохранения ЭФ. У 53-86 % больных ЭФ сохраняется спустя пять лет после имплантации источников [19, 23].

У более чем 95% пациентов через 8 лет после проведения терапии не наблюдалось развития отдаленных метастазов. Во всех проанализированных исследованиях сообщалось о развитии тех или иных осложнений со стороны мочеполовой и желудочно-кишечной систем, однако осложнения класса IV (жизнеугрожающие и требующие перевода пациента в ПИТ) были отмечены лишь в 3 исследованиях. Исследователи пришли к выводу, что применение БТ-ВМД может рассматриваться как альтернатива иным методам лучевой терапии при лечении РПЖ низкого и промежуточного риска в то время, как ее эффективность (в качестве монотерапии) при заболевании высокого риска не доказана и требует дальнейших исследований [102].

Необходимость дальнейшего поиска оптимальных способов лучевой терапии обусловлена нехваткой материально-технических и кадровых ресурсов, недостаточным аналитическим материалом по сравнительной оценке различных способов ЛТ при лечении РПЖ в группах низкого, среднего и высокого риска прогрессирования злокачественного процесса [16, 38].

Наиболее заметные успехи в плане общей и безрецидивной выживаемости достигнуты в лечении локализованного и местно-распространенного РПЖ низкой степени риска. По поводу лечения рака промежуточного и высокого риска данные исследователей не всегда однозначны, нет определенного мнения относительно показаний, необходимости и возможности применения той или иной инновационной методики ЛТ.

Вектор дальнейших исследований в ЛТ РПЖ следующий:

- проведение крупных рандомизированных исследований по обоснованию критериев отбора пациентов для того или иного вида лечения;

- четкое понимание эффективности и безопасности конкретной методики, как и степени целесообразности ее применения у конкретного больного;

- продолжение исследований, направленных на уточнение краткосрочных и отдаленных результатов различных комбинаций дистанционного и контактного лучевого лечения;

- формирование стандартов лечения дифференцированных групп больных РПЖ в соответствии со степенью риска прогрессирования онкологической патологии;

- формирование стандартов диспансерного обследования пролеченных больных с четко регламентированным объемом медицинских пособий;

Несмотря на то, что подавляющее большинство работ, в которых исследуются желудочно-кишечные неблагоприятные реакции и нарушения сексуальной функции после брахитерапии, фокусируются на БТ-НМД, ряд исследователей предполагает схожие частоты развития радиационных проктитов, ректальных кровотечений, а также ЭД как у пациентов, леченных БТ-НМД, так и у пациентов после БТ-ВМД. Необходимо проведение дальнейших исследований по данной теме с целью детального изучения безопасности БТ-ВМД, поскольку данный метод является перспективной технологией в лечении РПЖ в качестве монотерапии [11].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Общая характеристика групп пациентов, базы и методы исследования.**

В исследование включено 226 пациентов с локализованным РПЖ T1-2N0M0. Все пациенты получили контактную ЛТ источниками различной мощности дозы по радикальной программе.

Диссертационная работа на основании научного договора между ФГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ и ФГБУ «РНЦРР» выполнена на двух базах ФГБУ «РНЦРР» и БУЗ ВО «ВОКОД».

У всех больных был верифицирован гистологически РПЖ.

При уточнении распространенности процесса другими методами установлено, что опухоль не распространялась на семенные пузырьки, отсутствовала инвазия в парапростатическую клетчатку, не было отдаленных метастазов.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось анестезиологическое пособие: спинальная анестезия, которая блокировала нервные корешки в субарахноидальном пространстве. Введение местного анестетика в процессе люмбальной пункции в субарахноидальное пространство между L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> позвонками позволяло избежать прямого повреждения спинного мозга. Для проведения спинальной анестезии применялась игла Пенкан G 25-27. Спинальная анестезия выполнялась срединным доступом в положении сидя или лежа на боку. Применяемый анестетик ропивакаин (норопин) 0,5% - 2,0 мл. Продолжительность действия анестезии составляла 90-120 минут. Выключение чувствительной и двигательной активности пациента позволяло комфортно работать операционной бригаде. По продолжительности анестезии данная методика оптимальна. Осложнений при проведении спинальной анестезии в БУЗ ВО «ВОКОД» и в ФГБУ «РНЦРР» не отмечались.

Комфортность работы операционной бригады оценивалась по субъективным параметрам. Всеми анестезиологами и хирургами дана информация о том, что вследствие выполнения спинальной анестезии, когда производится выключение чувствительной и двигательной функций нижних конечностей, крайне снижается риск ошибки при дозиметрическом планировании, имплантации интрастатов, а также вероятность миграции интрастата в организме пациента. Другие осложнения, связанные со спинальной анестезией, также отсутствовали.

Восстановительный период двигательной активности больных составил 3 часа, что не ухудшило течение раннего послеоперационного периода и не повлияло на сроки реабилитации больных после брахитерапии.

Сопутствующие заболевания на момент лечения были в стадии ремиссии, противопоказаний для проведения анестезиологического пособия и оперативного вмешательства у пациентов обеих групп не было.

Согласно рекомендациям NCCN, все пациенты с РПЖ, вошедших в исследование, подразделялись на две основные группы по прогнозу прогрессирования заболевания. К группе низкого риска прогрессирования заболевания были отнесены пациенты с клинической стадией заболевания  $\leq T2a$ , начальным уровнем ПСА  $\leq 10$  нг/мл или индексом Глисона  $\leq 6$ ; к группе промежуточного риска прогрессирования - пациенты с клинической стадией заболевания  $\leq T2c$ , начальным уровнем ПСА 10-20 нг/мл или индексом Глисона  $\leq 7$ .

Стадия заболевания у пациентов, перенесших БТ-ВМД, устанавливалась на основании физикальных и инструментальных методов исследования в соответствии с международной классификацией стадий ЗНО (TNM 8 пересмотр).

В соответствии с проведенным лечением пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 88 больных, пролеченных методом БТ-ВМД источником Ir-192 в самостоятельном варианте на базе «Воронежского

областного клинического онкологического диспансера» за период с 2015 по 2018. Лечение проводилось в радиотерапевтическом отделении №5 БУЗ ВО «ВОКОД» на аппарате для контактной лучевой терапии GammaMed plus Ix с использованием приставки Vitess 6.0 для лечения РПЖ с совмещенным ультразвуковым аппаратом ВК-Medical и программным обеспечением BrachyVision 10.1.

Во вторую группу включены 138 пациентов, получивших БТ-НМД источником I-125 на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» за период с 2010г по 2016г. Лечение проводилось в урологическом отделении, применялись микрокапсулы I-125 со стандартными заданными характеристиками излучения ВЕВIG и IBТ.

Для проведения внутритканевой ЛТ использовалась планирующая система, состоящая из компьютерной программы VariSeed 7.0 компании Varian совмещенной с программой ультразвукового аппарата ВК-Medical.

Исследование проведено на основании соответствующего договора.

На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература по применению брахитерапии при РПЖ. Сделаны выводы о том, что БТ-ВМД в монорежиме до настоящего времени в России использовалась крайне редко, за рубежом появились публикации о результатах применения БТ-ВМД только в последние годы. По применению БТ-НМД имеются крупные работы, с длительным периодом наблюдения (таб.2.1).

На втором этапе проводился отбор пациентов для исследования с использованием общеклинических, инструментальных, морфологических данных.

На третьем и четвертом этапах осуществлялся анализ структур группы БТ-ВМД и БТ-НМД, эффективности лечения, качества жизни. Проведена статистическая обработка материала.

На пятом этапе выполнялся сравнительный анализ эффективности и переносимости лечения в группах.

**Этапы исследования**

№ п/п	Этапы исследования	Методы исследования	Источники информации
1.	Анализ научной литературы по брахитерапии (изучение опыта применения брахитерапии источниками различной мощности дозы)	Аналитический Обобщение опыта	Отечественные и зарубежные научные публикации по теме исследования
2.	Отбор пациентов для исследования	Общие и специальные методы диагностики	Международные и российские стандарты исследования
3.	Анализ структуры группы БТ-ВМД, эффективности лечения, качества жизни. Статистическая обработка материала.	Аналитический Статистический	Данные БУЗ ВО «ВОКОД»
4.	Анализ структуры группы БТ-НМБ, эффективности лечения, качество жизни. Статистическая обработка материала.	Аналитический Статистический	Данные ФГБУ «РНЦРР»
5.	Сравнительный анализ эффективности лечения и качества жизни групп БТ-ВМД и БТ-НМД	Статический Социальный (анкетирование)	Результаты анализа эффективности БТ-ВМД и БТ-НМД. Анкеты.
6.	Формирование моделей и алгоритмов диспансеризации больных РПЖ после брахитерапии	Моделирование Алгоритмизация	Оригинальный метод

На шестом этапе – формирование модели и алгоритмов диспансеризации больных РПЖ после брахитерапии.

**2.2. Материалы и методы исследования.****Отбор больных на исследование.**

Некоторые особенности заболевания устанавливались путем тщательно собранного анамнеза. Обращалось внимание на общее состояние больного, состояние печени, почек, мочевого пузыря, лимфатических узлов, количество

остаточной мочи. При подозрении на РПЖ в первую очередь проводились три необходимые исследования:

- ПРИ,
- определение уровня ПСА,
- УЗИ простаты, при показаниях - одновременно с биопсией.

ПРИ – безопасный, простой и дешевый метод диагностики РПЖ. Результаты исследования определялись размерами опухоли и её локализацией. Пальпация железы осуществлялась или в коленно-локтевом положении, или в положении больного на правом боку. В результате пальпации врач выявлял наличие:

- асимметрии ПЖ;
- плотности всей или части ПЖ в виде отдельных узелков различной величины, инфильтратов, перехода на стенки таза;
- неподвижности железы вследствие сращения ПЖ с окружающими тканям;
- пальпируемых семенных пузырьков.

Результаты пальпации дифференцировались с:

- камнями ПЖ;
- простатитом;
- ДГПЖ;
- флеболитами стенки прямой кишки;
- аномалиями семенных пузырьков.

Последние трудно дифференцировать от перечисленных заболеваний, но они являются вескими основаниями для дальнейшего обследования больного. В среднем только в одной трети случаев пальпируемых узлов ПЖ по результатам гистологического исследования верифицировался РПЖ.

**Повышение уровня ПСА** в сыворотке крови отмечалось в ряде случаев при:

- ДГПЖ;

- ишемии или инфаркте простаты;
- РПЖ;
- воспалительном процессе в простате;
- эякуляции перед исследованием или массаже простаты.

Острые и хронические простатиты приводят к значительному повышению ПСА. Доброкачественные гиперплазии отличаются частыми ложноположительными результатами.

При увеличении уровня ПСА до 20 нг/мл и выше биопсия ПЖ проводилась обязательно. Наибольшие трудности возникали при интерпретации значений ПСА в диапазоне от 4 нг/мл до 10 нг/мл.

С помощью ПСА была возможность выявления РПЖ без признаков экстракапсулярной инвазии (стадия T1 и T2).

**Ультразвуковое исследование** органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза проводилось всем пациентам на аппаратах экспертного класса, оснащенных функцией цветного доплеровского и энергетического картирования, трансабдоминальными датчиками 3,5 МГц производителей Kranzbuhler 96/571 (Германия) и Kontron Instruments S.A. Франция (РНЦРР) и Hitachi Arietta V70, конвексным датчиком 2-5 МГц (БУЗ ВО «ВОКОД») для оценки состояния печени, поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, парааортальных, забрюшинных лимфатических узлов. Ультразвуковые датчики позволяли детально визуализировать структуру простаты, окружающих ее органов и тканей.

При УЗИ основным диагностическим параметром является снижение эхогенности, но то же самое наблюдается и при других заболеваниях.

Выявление тонких изменений внутренней структуры железы и характера патологических изменений оценивались только при проведении трансректального ультразвукового исследования.

**ТРУЗИ** выполнялось на аппаратах экспертного класса, оснащенных режимами цветового и энергетического доплеровского картирования с использованием бипланового трансректального датчика с ультразвуковой частотой 5.0 -12.0 МГц, позволяющего осуществлять сканирование во фронтальной и сагиттальной плоскостях. Для лучшей визуализации основания ПЖ исследование производилось с наполненным мочевым пузырем. Далее проводилось повторное исследование с опорожненным мочевым пузырем для определения объема остаточной мочи.

По данным ТРУЗИ проводилась оценка объема ПЖ, её веса, наличия аденоматозных узлов и кальцинатов, структуры и экзогенности участков опухоли, диаметра и структуры семенных пузырьков, толщины и экоструктуры прилежащей стенки прямой кишки и задней стенки мочевого пузыря. ПЖ при ультразвуковом исследовании в норме имеет треугольную форму. Верхушка железы обращена к шейке мочевого пузыря, а основание - к прямой кишке. В поперечном направлении размер железы составляет 40-45мм, в переднезаднем - 20-27 мм, в продольном – 35-45мм. Центральная и периферическая зоны простаты на ультразвуковых томограммах занимают большую часть ПЖ. Периферическая зона имеет однородную структуру и отличается отражениями средней интенсивности. Центральная зона с ячеистой структурой расположена вокруг простатического отдела уретры ниже периферической зоны. Простатический отдел уретры визуализируется в виде гипоехогенного тяжа, переходящий в центральную зону железы.

Гиперэхогенный пограничный слой формируется благодаря тому, что простата окружена перипростатической жировой клетчаткой и фасцией. Капсула простаты определяется в виде тонкой гипоехогенной прерывистой линии по поверхности железы.

Семенные пузырьки визуализируются в виде симметричных гипоехогенных тяжей, расположенных между простатой и мочевым пузырем.

При оценке результатов УЗИ простаты мы руководствовались тем, что выявленные структурные изменения в пределах центральной зоны, с большей вероятностью могут быть отнесены к доброкачественному процессу, в периферической соответствует злокачественной опухоли.

Периферическая зона занимает три четверти объема простаты. Центральная – только 1/5 железы. В последней РПЖ развивается редко. Вокруг простатического отдела уретры располагается переходная зона, которая в норме не дифференцируется от центральной и занимает незначительный объема простаты. В переходной зоне РПЖ развивается в 1/5 всех случаев.

Характерные признаки РПЖ в периферической зоне - наличие одного или нескольких узлов неправильной формы и пониженная эхогенность. Узел часто окружен гиперэхогенным ободком (фиброзная реакция соединительной ткани ПЖ, окружающей опухолевый очаг). Бугристые контуры железы с признаками пенетрации пограничного слоя появляются по мере роста опухоли.

Сложные для диагностики опухоли в центральной и переходной зонах железы. Они часто развиваются на фоне доброкачественной гиперплазии. При этом по эхогенности рак практически не отличается от окружающих тканей. Отсюда диагностические ошибки.

Появляется возможность выявить инфильтрацию капсулы простаты, семенных пузырьков, мочевого пузыря, стенки прямой кишки, лимфатических узлов по мере увеличения опухолевой инфильтрации стромы железы, когда меняется ее ультразвуковая структура (неоднородность в ткани с беспорядочными отражениями низкой интенсивности).

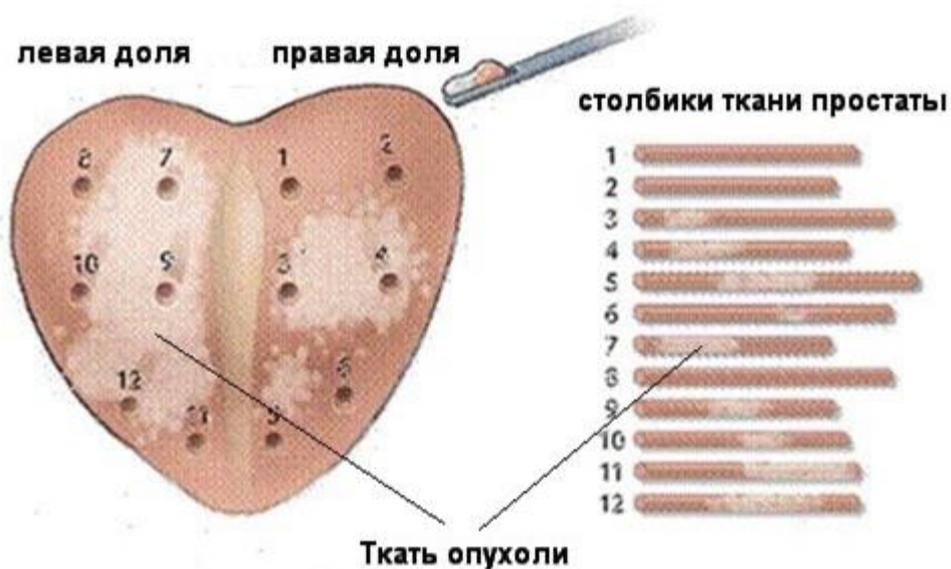
Гиперплазия ПЖ развивается в переходной зоне. Она начинает сдавливать центральную и периферическую, вызывая их постепенную атрофию. Железа приобретает шаровидную форму, выбухает её контур в просвет мочевого пузыря, формируется растущая средняя доля,

деформирующая заднюю стенку мочевого пузыря, сдавливающая простатическую уретру и шейку мочевого пузыря. Не редко при доброкачественной гиперплазии визуализируются мелкие ретенционные кисты и кальцинаты. Дифференциальная диагностика с простатитом необходима потому, что пальпация ПЖ при простатите иногда почти идентична, как при РПЖ. При УЗИ снижается эхогенность железы. За счет отека и инфильтрации происходит ее увеличение, изменение формы и структуры.

При хроническом простатите эхоструктура железы характеризуется диффузной повышенной эхогенностью, кальцинатами и мелкими ретенционными кистами в ткани.

Уточняющая диагностика не базируется на описанных выше трех основных методах. Для морфологической верификации диагноза выполнялась **пункционная биопсия** под контролем ультразвука, которая была наиболее востребована при обследовании больных с малыми образованиями. Биопсия ПЖ проводилась через промежность, трансректально или трансуретральным доступом.

**Трансректальная тонкоигольная аспирационная биопсия** выполнялась под контролем ТРУЗИ из 12 точек. При проведении трансректальной полифокальной или мультифокальной (до 18 столбиков) биопсии ПЖ пациента укладывали в специальном кресле на спину с согнутыми ногами в коленях и установкой их на подставку. Более пожилых больных укладывали на горизонтальный хирургический стол на бок с подтянутыми к груди ногами. Под местной анестезией с помощью биопсийного пистолета вводилась игла через стенку кишки в простату и острой частью отрезались и выводились тканевые «полоски» длиной 1–2 мм (рис 2.1).



**Рис. 2.1. Точки, из которых забиралась ткань простаты**

Морфологические исследования позволяли при обнаружении аденокарциномы ПЖ для каждого столбика обозначать уровень дифференцировки по шкале Глисона, процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, признаки периневральной инвазии и инвазии в капсулу железы. При обнаружении ПИН определялась глубина морфологических изменений с выделением ПИН высокой и низкой степени. При необходимости биопсия простаты выполнялась повторно (ребиопсия через 3–6 месяцев), или/и выполнялось ИГХ. Осложнения пункционной биопсии: гематурия, гематоспермия, промежностная и позадилобковая гематома.

**Цистоскопия** - вспомогательный метод диагностики, при котором возможно выявление девиации мочеиспускательного канала опухолевыми узлами, иногда асимметричная деформация шейки мочевого пузыря.

**МРТ органов малого таза** с внутривенным контрастированием проводилась всем пациентам для определения распространенности опухолевого процесса. Изменение по МРТ структуры основания семенных пузырьков, нечеткости наружного контура капсулы сигнализировали о

распространенности опухолевого процесса на семенные пузырьки и инвазии парапростатической клетчатки. В задачи МРТ входила оценка размеров и интенсивности накопления контраста лимфатическими узлами, костных структур малого таза на предмет выявления костных метастазов на исследуемом уровне.

**Остеосцинтиграфия костей проводилась** с использованием технеция –  $^{99m}$ . При введении радиофармпрепарата в результате повышенной деятельности остеобластов отмечался рост накопления изотопа в костной ткани в области метастатических поражений. При помощи этого метода обследования выявлялись бессимптомные метастатические поражения костей, что было важно для определения тактики ведения больного.

Для формирования плана лечения больного комиссионно определялась стадия процесса. При ПРИ нередко наблюдалась недооценка стадии, так как небольшие, расположенные в передних отделах железы опухоли, не пальпируются, а также не исключались ложноположительные результаты у больных с гиперплазией ПЖ и простатитом.

**При использовании показателя ПСА** отмечена достаточно четкая корреляция между уровнями ПСА и стадией РПЖ. Уровни 10-20 нг/мл часто были показателями опухоли, прорастающей за пределы капсулы ПЖ; уровни выше 40 нг/мл свидетельствовали о наличии метастазов.

Хотя сывороточные уровни ПСА сами по себе не являются надежным показателям стадии заболевания, их использовали, чтобы избежать некоторых исследований. Например, у больных с вновь выявленным РПЖ без поражения костей и при уровнях ПСА не выше 10 нг/мл не требовалось проводить сцинтиграфию костей для определения стадии, так как у них вероятность метастазов в костях приближается к нулю. Определение ПСА в совокупности с показателем Глисона и ПРИ использовалось для диагностики лимфогенных метастазов. Поиск метастазов при РПЖ направлен на исследование региональных лимфатических узлов и костей скелета.

При **рентгенографии** костей таза и поясничного отдела позвоночника диагностировались метастатические поражения чаще остеобластического, реже остеолитического или смешанного характера.

**Общие методы обследования пациентов:**

**Физикальные методы:** перкуссия и аускультация органов грудной клетки, пальпация органов брюшной полости, пальпация лимфатических узлов.

**Пальпация паховых лимфатических лимфоузлов** осуществлялась в области пахового треугольника в направлении поперечном по отношению к паупартовой связке. Уточнялись число увеличенных лимфоузлов, их консистенция (тестоватая, мягкоэластичная, плотная); подвижность, болезненность при пальпации, спаянность друг с другом в конгломераты и с окружающими тканями, наличие отека окружающей подкожной клетчатки и гиперемии соответствующего участка кожи, образование свищевых ходов.

**Лабораторные методы:** общеклинические анализы крови, мочи, биохимические анализы крови на протяжении всего курса лечения; определение группы крови, резус фактора, антител к HbsAg, HCV, RW, ВИЧ, коагулограммы.

**Инструментальные методы:** ЭКГ, РГ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, КТ и/или МРТ органов брюшной полости.

**ЭКГ** применялась для оценки важнейших сердечных функций: автоматизма, возбудимости, проводимости; диагностирования ИБС, включая коронарную недостаточность; определения функционального класса стенокардии; выявления нарушений проводимости и ритма сердечных сокращений; выявления перикардита, электролитных и метаболических нарушений миокарда, которые могли стать противопоказанием к проведению анестезиологического пособия.

**Обзорная РГ** органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях позволяла диагностировать инфильтративные и очаговые изменения в

легочной ткани, наличие жидкости в плевральной полости, изменение размеров и формы тени сердца и крупных сосудов, другие патологические состояния.

**КТ органов брюшной полости** давало возможность выполнения послойных изображений высокого качества, а так же из-за более высокой разрешающей способности по контрастности позволяла четко выявлять патологию в забрюшинном пространстве, подвздошных областях. КТ использовалась в качестве уточняющей диагностики метастазирования.

**МРТ органов брюшной полости** обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в сравнении с КТ исследованием. МРТ была проведена всем пациентам, вошедшим в исследование. Томография брюшной полости выполнялась на томографах, имеющих напряжение поля не менее 1,5 Тесла. Обследование давало возможность выявить имеющиеся злокачественные или доброкачественные новообразования, метастазы в органы брюшной полости.

Окончательный диагноз устанавливался на основании полученных результатов обследования пациента. После предварительной консультации терапевта, анестезиолога, проводилась лечебно-консультативная комиссия в составе хирурга-онколога, радиотерапевта, химиотерапевта на которой проводился отбор пациентов для проведения контактной ЛТ.

### **2.3. Методы оценки качества жизни пациентов, получивших брахитерапию, и статистическая обработка материала.**

Всем пациентам для оценки качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания при помощи опросника международной системы суммарной оценки симптомов при заболеваниях ПЖ IPSS и опросника оценки качества жизни QOL проводилось анкетирование до и после лечения.

Шкала **IPSS** (International Prostate Symptom Score) была необходима для оценки выраженности симптомов у пациентов с нарушением мочеиспускания (таб.2.2.).

Таблица 2.2

**Опросник IPSS (International Prostate Symptom Score)**

Шкала I-PSS	Никог да	Реже, чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половин е случаев	Примерн о в половин е случаев	Чаще, чем в половин е 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?						
Суммарный балл по I-PSS =						

**Уважаемый пациент!** Если Вы планируете обратиться к врачу по поводу проблем, связанных с расстройствами мочеиспускания, заполните, пожалуйста, стандартную анкету симптомов. Данная анкета позволит получить лучшее представление о том, насколько далеко зашла Ваша болезнь.

Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (I-PSS)

**1. Суммарный балл симптоматики.**

Международная система суммарной оценки симптоматики при заболеваниях предстательной железы (I-PSS) представляет собой анкету из 7-ми вопросов, касающихся степени выраженности симптомов нарушения мочеиспускания.

Анкета заполняется пациентом. Каждому из ответов присуждаются баллы от 0 до 5. Пациент имеет возможность выбрать один из 6-ти ответов в зависимости от степени выраженности каждого отдельного симптома.

Таким образом, сумма баллов может варьировать от 0 до 35 (от отсутствия симптомов до выраженных проявлений заболевания)

По результатам анкетирования пациенты разделяются на следующие группы:

**0-7 баллов – легкая симптоматика**

**8-19 баллов – умеренная симптоматика**

**20-35 баллов – тяжелая симптоматика**

Суммарный балл симптоматики обозначается как I-PSS (0-35)

По количеству баллов определялась степень тяжести симптоматики у пациента и подбирался тот или иной вид лечения. Результаты заполнения анкеты шкалы IPSS были полноценно интерпретированы, подробно изучены жалобы и история заболевания пациента, проводились исследования, направленные на выявление причин расстройств мочеиспускания.

Также использовалось определение индекса качества жизни (оценка качества жизни (QoL)). Для оценки влияния симптомов на качество жизни Международный согласительный комитет рекомендует использовать только один вопрос: «Как бы Вы отнеслись к тому, что Вам придется мириться с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?». Ответ на этот вопрос оценивается по балльной системе (от 0 до 6 баллов) и может варьировать от «прекрасно» к «очень плохо». В работе качество жизни оценивалось по параметрам «хорошо» (0-1 балл), «удовлетворительно» (2-3 балла) и «плохо» (4-5 баллов) (таб.2.3).

Шкала **МИЭФ-5** (Международный Индекс Эректильной Функции) позволяла оценить сексуальную функцию мужчины, связанную со способностью достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для

## Опросник QoL

Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо
	0	1	2	3	4	5

Индекс оценки качества жизни QoL =

## 2. Оценка качества жизни

Ответы на вопрос о качестве жизни могут варьировать от «прекрасного» (0 баллов) до «плохого» (5 баллов).

Ответ на вопрос о качестве жизни обозначается символом QoL (0-5)

**Данная анкета, в совокупности с другими методами обследования, позволит Вашему врачу подобрать Вам индивидуальное лечение.**

совершения удовлетворительного полового акта (таб. 2.4). Эта шкала один из диагностических инструментов, позволяющий определить, не страдает ли мужчина ЭД и, если страдает, то в какой степени. Этим методом оценивалась степень расстройства ЭФ после проведения брахитерапии источниками различной мощности дозы.

После окончания лечения с интервалом в 3 - 6 месяца проводилось повторное анкетирование.

### Методы статистической обработки материала.

Статистическая обработка фактического материала проводилась с использованием электронных таблиц "EXCEL" и программы "STATISTICA 10.0". Использовались следующие показатели: среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение. Оценку достоверности отличий между количественными показателями выполняли с помощью критерия t Стьюдента. Описательная статистика выполнялась с использованием критерия Колмагорова – Смирнова. Достоверность различий частот в

Таблица 2.4

## Шкала МИЭФ-5

1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что Вы можете достичь и удержать эрекцию?		Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
		1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
3. При половом акте как часто Вам удавалось сохранять эрекцию после введения полового члена во влагалище?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного трудновато	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5

Суммарный балл степени выраженности ЭД:

ФИО: \_\_\_\_\_

Адрес: \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_

21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов -

эректильная дисфункция легкой степени  
11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 0-10 баллов -  
выраженная эректильная дисфункция

изучаемых признаках оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$  и точного метода Фишера.

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов взяты: группа риска: низкий и промежуточный риск прогрессирования.

Для оценки выживаемости применялся метод Каплан-Мейер. При расчете достоверности данных использовался критерий Лог – Рангов. ПСА-специфическая выживаемость оценивалась на основании критериев Phoenix. За событие был взят подъем ПСА более чем на 2 нг/мл от надира.

Значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

Для оценки существенных различий между распределениями двух выборок использовался критерий Колмогорова – Смирнова. Статистический анализ выполнен с использованием программы STATISTICA v.10. Оценка ранней и поздней токсичности радиотерапии проводилась согласно классификации RTOG/EORTC.

Для выявления зависимости использовался U-критерий Манна – Уитни. Определялась зависимость развития ранних и поздних ГУ и ГИ от дозиметрических показателей плана ЛТ. При выборе статистических процедур учитывались методологические требования Международного конгресса по гармонизации GGP «Статистические принципы для клинических исследований», (ICH Guidelines//Good Clin.Pract.J. - 1998.- Vol.5, No.4. - P 27-37).

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТАКТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИСТОЧНИКОВ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.

#### 3.1. Эффективность и токсичность контактной лучевой терапии с использованием источника высокой мощности дозы.

В исследование включено 88 пациентов с локализованным РПЖ T1-2N0M0, получивших БТ-ВМД по радикальной программе источником Ir-192 в монорежиме (2 фракции по 15 Гр). Биологическая эквивалентная доза (BED) 330Гр, изоэффективная доза (EQD)141,4Гр.

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил в группе БТ-ВМД  $64,5 \pm 6,2$  года. Большинство больных были в возраст от 56 до 70 лет. Наибольшее число пациентов (29,5%) – в возрасте 66-70 лет (рис. 3.1).

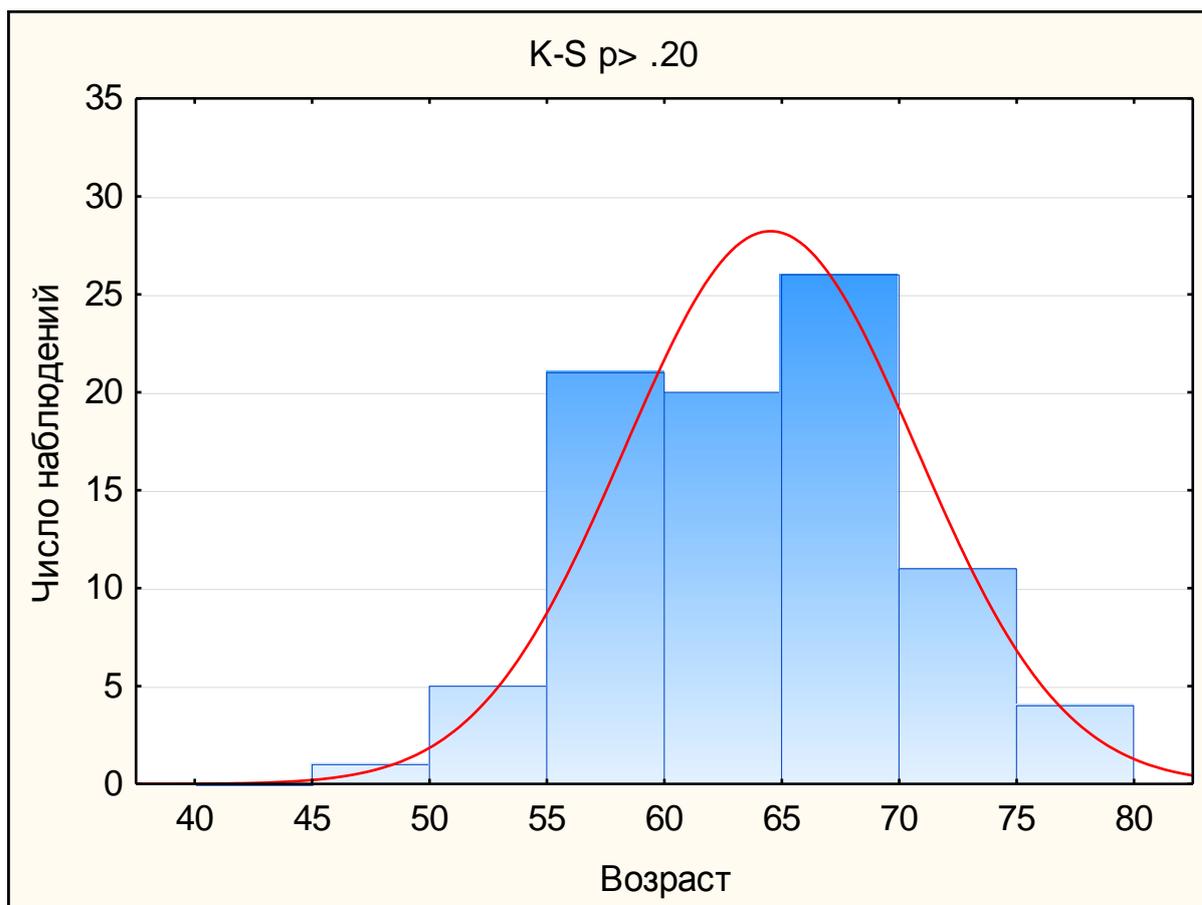
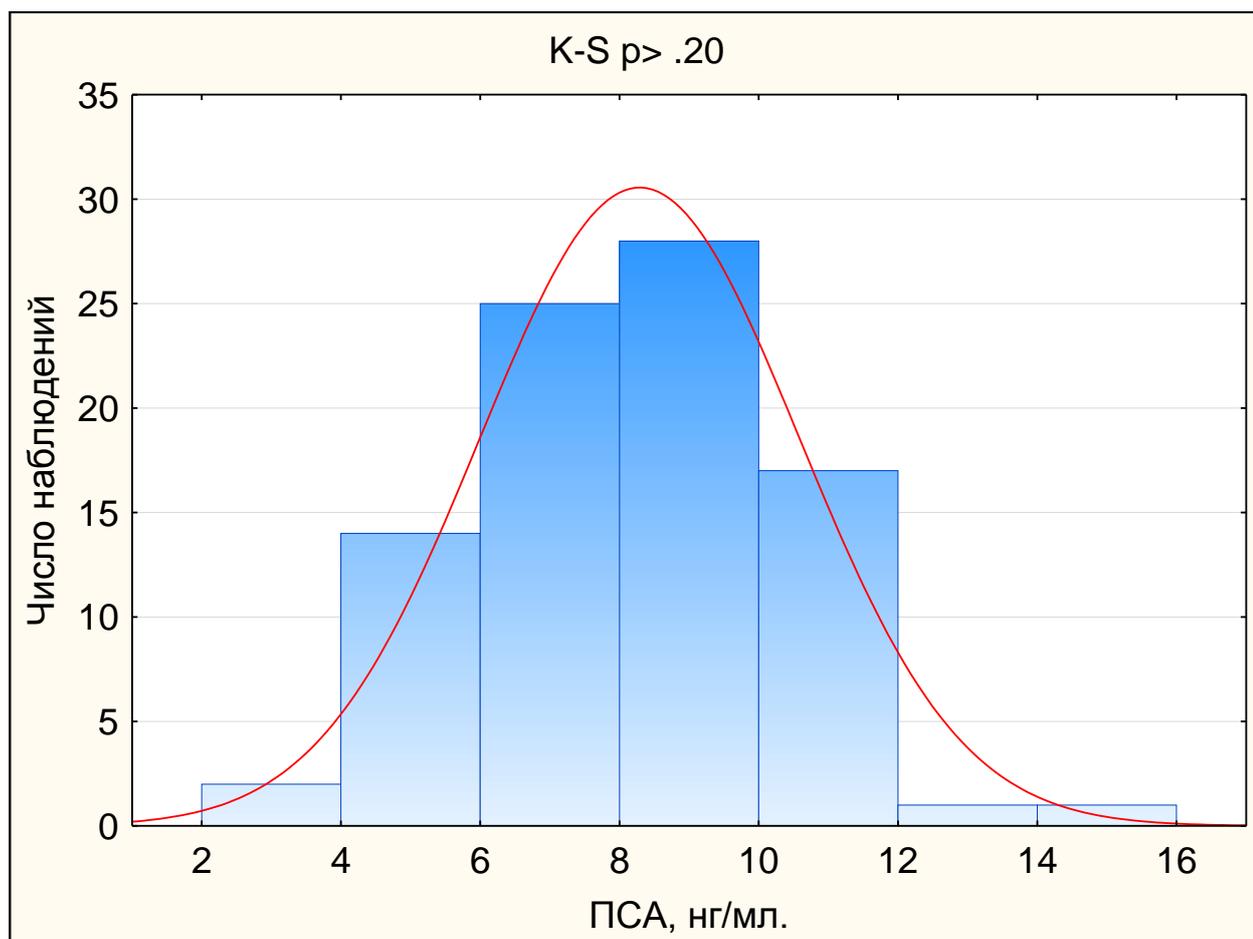


Рис. 3.1 Распределение пациентов в группе БТ-ВМД по возрасту

Средний уровень инициального ПСА в группе БТ-ВМД составлял  $8,3 \pm 2,3$  нг/мл (рис. 3.2).



**Рис. 3.2** Распределение пациентов группы БТ-ВМД по инициальному ПСА

2/3 больных (66%) группы БТ-ВМД были с первой стадией, со второй - 34% (таб. 3.1).

Таблица 3.1

**Распределение пациентов в группе БТ-ВМД по стадиям**

Метод лечения	Стадия заболевания			
	I стадия (T1a-2aN0M0)		II стадия (T2b-2cN0M0)	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
БТ-ВМД n= 88	58	66	30	34

По данным морфологического исследования у всех больных диагностирована аденокарцинома .

Большинство пациентов в группе БТ-ВМД имели высокую дифференцировку опухоли (Глисон 4-6) - 86,4%, умеренную (Глисон 7) – 13,6% (таб. 3.2).

Таблица 3.2

**Распределение пациентов в группе БТ-ВМД по степени дифференцировки опухолевых клеток**

Метод лечения	Сумма баллов Глисон			
	4	5	6	7
	Количество Пациентов n/%	Количество пациентов n/%	Количество пациентов n/%	Количество пациентов n/%
БТ-ВМД n=88	1/1,14	18/20,5	57/64,8	12/13,6

В группе БТ-ВМД соотношение пациентов по группам прогрессирования было равнозначным (таб.3.3).

Таблица 3.3

**Распределение пациентов в группе БТ-ВМД по риску прогрессирования**

Метод лечения	Группы риска прогрессирования			
	Низкий		Промежуточный	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
БТ-ВМД n=88	44	50	44	50

АДТ у пациентов группы БТ-ВМД перед радикальным лечением была проведена в 34,1% случаев.

Все пациенты заполняли опросники IPSS перед лечением. В соответствии с набранными баллами пациенты были стратифицированы на 3 группы: отсутствие и наличие легкой симптоматики перед лечением со стороны нижних мочевыводящих путей, умеренно выраженная дизурия и тяжелая симптоматика. Легкая симптоматика отмечена у большинства больных (86,4%), умеренно выраженная постлучевая дизурия – у 12,5%, тяжелая симптоматика только у 1,1% (таб.3.4.)

Таблица 3.4

**Оценка дизурических расстройств пациентов, перед БТ-ВМД по международной системе симптоматики при заболеваниях ПЖ перед лечением (I-PSS)**

БТ-ВМД n=88	Международная система суммарной оценки симптоматики при заболеваниях предстательной железы (I-PSS)		
	0-7 легкая симптоматика n (%)	8-19 умеренная симптоматика n (%)	20-35 тяжелая симптоматика n (%)
	76 (86,4%)	11 (12,5%)	1 (1,1%)

Перед лечением у всех пациентов в группе БТ-ВМД проводился опрос по качеству жизни (QoL). 34,1% опрошенных имели «хорошее» (0-1 балл) качество жизни. 59,1% - «удовлетворительное» (2-3 балла) и 6,8% «плохое» (4-5 баллов) качество жизни (таб. 3.5).

Таблица 3.5

**Оценка качества жизни (QoL) в группе пациентов БТ-ВМД перед БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Оценка качества жизни (QoL)		
	0-1 прекрасное и хорошее качество жизни n (%)	2-3 удовлетворительное качество жизни n (%)	4-5 неудовлетворительное и плохое качество жизни n (%)
	30 (34,1%)	52 (59,1%)	6 (6,8%)

Перед проведением БТ-ВМД пациенты заполняли опросник МИЭФ-5. По количеству набранных баллов пациенты были разделены на 4 группы: выраженная ЭД (5-10 баллов), умеренная ЭД (11-15 баллов), легкая ЭД (16-20 баллов) и отсутствие ЭД (21-25 баллов) (таб 3.6). Выраженные расстройства сексуальной функции – 30,7%, умеренные – 8,0%, легкие – 23,9%, отсутствовали у 37,5% пациентов.

Таблица 3.6

**Оценка сексуальных расстройств у пациентов по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) перед БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)			
	5-10	11-15	16-20	21-25
	выраженная ЭД n (%)	умеренная ЭД n (%)	легкая ЭД n (%)	отсутствие ЭД n (%)
	27 (30,7%)	7 (8,0%)	21 (23,9%)	33 (37,5%)

**Методика контактной лучевой терапии с использованием источника высокой мощности дозы.**

На первом этапе лечения 88 пациентам проводилась БТ-ВМД источником Ir-192 РОД 15 Гр, 2 фракции СОД 30 Гр в условиях БУЗ ВО «ВОКОД». Использовались аппарат лучевой контактной терапии модели GammaMed plus IX, оснащенный закрытым радионуклидным источником Ir-192 со стандартными заданными характеристиками излучения с рабочей активностью 4 – 11,42 Ки. Микроисточник Ir-192 закрытый источник излучения высокой мощности, обладающий стандартизированными заданными характеристиками излучения. Изотоп Ir-192 излучает  $\gamma$ -лучи, период полураспада 74,0 дней, энергия 0,38 МэВ.

Для проведения внутритканевого этапа использовалась система планирования, состоящая из компьютерной программы BrachyVision 10.0 компании Varian и совмещенного с программой ультразвукового аппарата

ВК-Medical (Дания), оснащенным трансректальным биплановым датчиком с частотой 5-12 Mhz.

С учетом трудоемкого (подчас занимающего 30-40% операции) дозиметрического планирования БТ-ВМД, исследовались некоторые аспекты дозиметрического планирования. Для оценки лечебного плана в нашем исследовании использовались следующие значения изодозного распределения:

D90 – изодоза, покрывающая 90% объема предстательной железы. Значение параметра D90 находилось в диапазоне от 14,12 до 16,23 Гр.

V100 - процент объема предстательной железы, на который приходится 100% предписанной дозы. V100 составлял не менее 90% и варьировал от 90% до 97,3%, медиана составила 93,5%.

D110 - 115% от предписанной дозы - рассматривалась как критическая доза, приходящаяся на простатический отдел уретры. Средняя доза на простатический отдел уретры 16,1Гр.

V150 (V crit. urethra) - объем уретры, получающий критическую дозу 120% - в нашем исследовании составил 0%.

V100 urethra – объем уретры, получивший дозу 100% варьировал от 20,6% (155 мм<sup>3</sup>) до 86% (1772 мм<sup>3</sup>), медиана составила 58,8% (779,5 мм<sup>3</sup>).

D75 (D crit. rectum) – 75% от предписанной дозы – рассматривалась как критическая доза, приходящаяся на прямую кишку. Средняя доза на кишку 9,9Гр.

V crit. rectum – критический объем прямой кишки, на который приходится 75% от предписанной дозы, варьировал от 3,3% (136 мм<sup>3</sup>) до 39% (2181 мм<sup>3</sup>), медиана составила 15% (720,5 мм<sup>3</sup>).

Методика БТ-ВМД включала несколько этапов:

*Первый этап* – после выполнения анестезиологического пособия проводилась стандартная подготовка больного к инвазивному трансперинеальному вмешательству. Пациента укладывали в литотомическое

положение. Далее проводили антисептическую обработку кожи промежности, мошонки, ануса. В мочевой пузырь устанавливали катетер Фолея и пережимали его. Датчик ТРУЗИ с брахибаллоном вводили в прямую кишку пациента, фиксировали на степпере. Оптимальную визуализацию ПЖ добивались с помощью изменений положения степпера и заполнения брахибаллона физиологическим раствором в проекции виртуальной «координатной брахитерапевтической решетки». Далее осуществляли непрерывное сканирование ПЖ от основания к верхушке и полученные изображения ПЖ импортировали в планирующий модуль Vitesse.

*На втором этапе* осуществлялось оконтуривание простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков, мочевого пузыря, составление предварительного («виртуального») дозиметрического плана внутритканевого облучения. Основные составляющие для правильного планирования – точная идентификация органа-мишени (ПЖ ± параппростатическая клетчатка, семенные пузырьки) и здоровые ткани (мочевой пузырь, уретра, прямая кишка). В катетер Фолея для улучшения визуализации уретры вводился воздух. Поверхность слизистой оболочки прямой кишки определялась по передней поверхности брахибаллона. Основание полового члена, часть пещеристого тела, прилегающую к урогенитальной диафрагме, определялись как органы риска с возможностью обойти путем тщательной идентификации верхушки простаты, планируемой ограниченной дозы на основании полового члена и бульбоуретральную железу.

*На третьем этапе* согласно намеченному плану в ПЖ в области промежности через реальную решетку-шаблон вводились интрастаты (стальные иглы с мандренами с длиной хода 200 мм) и осуществлялось непрерывное сканирование органа. Интрастаты травмируют шейку мочевого пузыря, проникая в полость мочевого пузыря. С учетом того, что первая точка стояния источника находилась в 0,56 см от кончика иглы, интрастаты

вводились на 1-1,5см в полость мочевого пузыря с целью обеспечения точности подведения дозы облучения на основание ПЖ.

*На следующем этапе* позиция виртуального интрастата совмещалась с реально визуализируемым интрастатом.

Программа BrachyVision рассчитывает дозиметрический план – согласно введенным параметрам (расчетная доза в запланированном объеме облучения, максимальные и минимальные показатели для критических органов).

Интраоперационное планирование в программном обеспечении имеет значительный арсенал для внесения изменений, улучшений в созданный программой план лучевой терапии.

Принятый и одобренный план облучения пересылался на рабочую станцию. Доставляющие трубки от аппарата GammaMed plus ix присоединялись к введенным интрастатам. Происходил сеанс облучения.

Источник Ir-192 содержится в капсуле, приваренной к концу гибкого стального троса. Для перемещения источника в запрограммированное положение на аппарате в процессе лечения используется блок тросового привода. Для планирования внутритканевого размещения интрастатов использовался модуль Vitess и совмещенный с ним ультразвуковой аппарат ВК-Medical.

Модуль Vitess планирующий системы BrachyVision в связке с аппаратом ТРУЗИ экспертного класса ВК-Medical позволял определить объемные параметры ПЖ и окружающих органов в трехмерном режиме. При осуществлении планирования использовались различные инструменты оптимизации дозного распределения. Программа позволяла провести коррекцию плана с учетом реального положения интрастатов.

При проведении процедуры имплантации бригада включала радиолога и анестезиолога. Имплантация проводилась в условиях рентгеноперационной.

Послеоперационный период у пациентов, прошедших БТ-ВМД составляет от 2 до 3 суток при неосложненном послеоперационном течении. Непосредственно в первые сутки после операции назначались гемостатические препараты (транексамовая кислота, дицинон, аминокaproновая кислота). Уретральный катетер удаляется в первые сутки после операции. В ближайшем послеоперационном периоде назначалась антибактериальная, противовоспалительная терапия, терапия альфа-блокаторами, ограничение физических нагрузок, диета, ограничение алкоголя на 3-6 месяцев. Далее оценивалось общее состояние пациента, качество мочеиспускание, объем остаточной мочи. Если он в пределах 50 мл, пациент выписывался под наблюдение по месту жительства. Через 14 дней проводился повторный сеанс БТ-ВМД.

После проведенного лечения оценивались ранние и поздние токсические реакции, трехлетняя безрецидивная выживаемость, качество мочеиспускания, жизни после лечения, ЭФ.

В группе БТ-ВМД ранние генитоуринарные токсические реакции составляли 56,8% и имели легкую степень выраженности (таб. 3.7).

Таблица 3.7

**Частота и выраженность ранних генитоуринарных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Ранние генитоуринарные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	42	47,7	8	9,1	0	0	50	56,8

Ранние гастроинтестинальные токсические реакции выявлены в 6,8% случаев первой и второй степени (таб. 3.8).

При сравнении наличия риска развития ранних ГУ осложнений от объёма ПЖ, получившие 150% изодозу, получена достоверная зависимость

( $p=0,036$ ). Статистически значимый результат был при сравнительном анализе зависимости развития ранних ГУ реакций от средней дозы, которую получила простатическая часть уретры, при проведении БТ-ВМД ( $p=0,035$ ).

Таблица 3.8

**Частота и выраженность ранних гастроинтестинальных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Ранние гастроинтестинальные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	5	5,7	1	1,1	0	0	6	6,8

Поздние генитоуринарные постлучевые токсические реакции отмечены у 27,3 % больных, получивших БТ-ВМД, 23,9 % - первой степени, 3,4% - второй степени. Тяжелых осложнений не было (таб.3.9).

Таблица 3.9

**Частота и выраженность поздних генитоуринарных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Поздние генитоуринарные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	21	23,9	3	3,4	0	0	24	27,3

Частота и степень тяжести поздних гастроинтестинальных токсических реакций в группе через 6-12 месяцев снизилась и составила 2,3% (таб.3.10).

На учащенное мочеиспускание в ранний послеоперационный период жаловались 27,3% пациентов. Через год после лечения проанализированы результаты опросников нарушения мочеиспускания IPSS - количество баллов  $\geq 20$ , что соответствовало тяжелым нарушениям мочеиспускания в 3,4%.

Таблица 3.10

**Частота и выраженность поздних гастроинтестинальных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Поздние гастроинтестинальные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	2	2,3	0	0	0	0	2	2,3

Умеренные нарушения мочеиспускания отмечены у 23,9% пациентов. Отсутствие симптомов нарушения мочеиспускания и их легкая степень у 72,7% (таб. 3.11).

Таблица 3.11

**Оценка дизурических расстройств в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД, по международной системе симптоматики при заболеваниях ПЖ (I-PSS)**

БТ-ВМД n=88	Международная система суммарной оценки симптоматики при заболеваниях предстательной железы (I-PSS)		
	0-7 легкая симптоматика	8-19 умеренная симптоматика	20-35 тяжелая симптоматика
	n (%)	n (%)	n (%)
	64 (72,7%)	21 (23,9%)	3 (3,4%)

Оценка результатов опросника респондентов о качестве жизни (QoL): большая часть пациентов имела хорошее (21,6%) и удовлетворительное (65,9%) качество жизни. Неудовлетворительное и плохое QoL отмечали 12,5% пациентов (таб. 3.12).

ЭФ - один из самых важных параметров, определяющих уровень качества жизни больных после лечения РПЖ, является определяющий выбор метода лечения. Для оценки сохранения и качества ЭФ после лечения использовался опросник МИЭФ-5. В исследование вошли пациенты,

Таблица 3.12

**Оценка качества жизни (QoL) в группе пациентов, перенесших БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Оценка качества жизни (QoL)		
	0-1 прекрасное и хорошее качество жизни n (%)	2-3 удовлетворительное качество жизни n (%)	4-5 неудовлетворительное и плохое качество жизни n (%)
	19 (21,6%)	58 (65,9%)	11 (12,5%)

набравшие более 16 баллов, то есть с хорошей и удовлетворительной ЭФ. При анализе материала отмечено, что через 12 месяцев после лечения сохранение ЭФ в группе составило 74% ( $p < 0,001$ ) (таб. 3.13).

Таблица 3.13

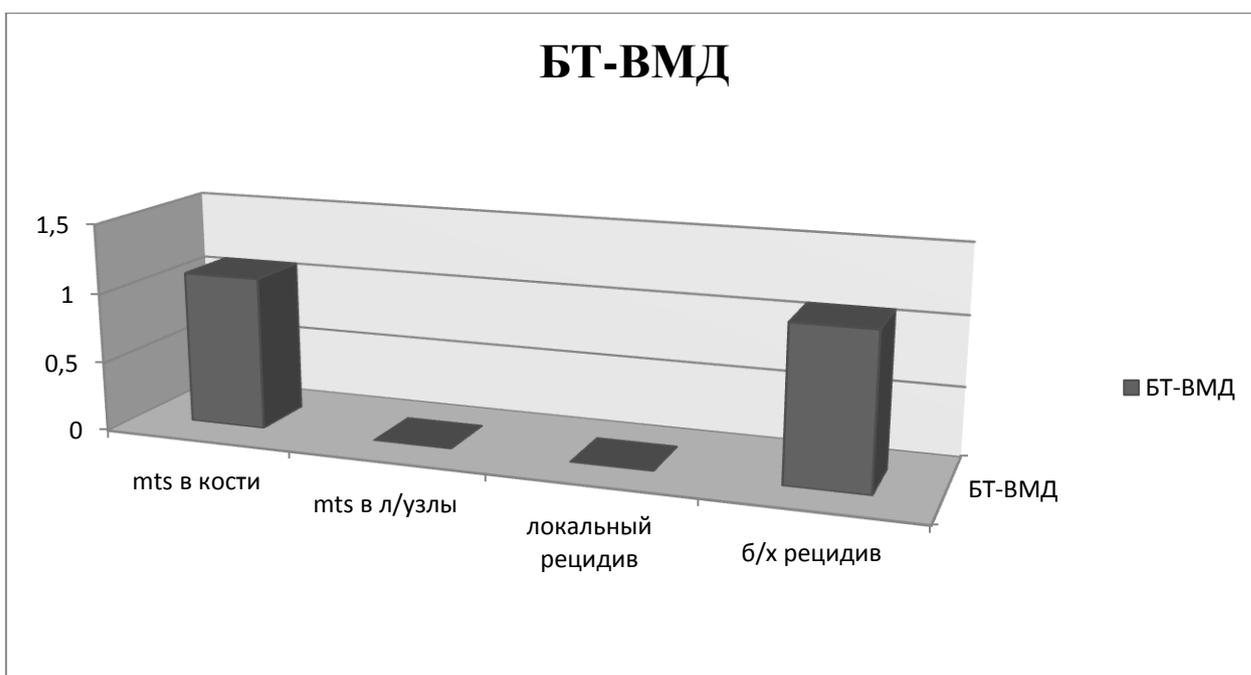
**Оценка сексуальных расстройств у пациентов по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) после БТ-ВМД**

БТ-ВМД n=88	Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)			
	5-10 выраженная ЭД n (%)	11-15 умеренная ЭД n (%)	16-20 легкая ЭД n (%)	21-25 отсутствие ЭД n (%)
	33 (37,5%)	12 (13,6%)	22 (25%)	21 (23,9%)

Медиана наблюдения составила 31,5 месяца (19-44 мес.). Общая выживаемость за время наблюдения составила 100%. В группе выявлен 1 случай биохимического рецидива (1,1%), 1 случай костного метастаза (1,1%) (рис. 3.3).

**3.2. Эффективность и токсичность контактной лучевой терапии с использованием источника низкой мощности дозы.**

Во II группу включены 138 пациентов с локализованным РПЖ T1-2N0M0, пролеченных методом БТ-НМД по радикальной программе в монорежиме (1 фракции 140-160 Гр).



**Рис. 3.3 Частота локальных рецидивов, метастазов в региональные лимфатические узлы и метастазы по костной системе в группе БТ-ВМД**

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил в группе БТ-НМД  $65,3 \pm 6,8$  года (рис. 3.4). Большинство больных были в возрасте от 56 до 70 лет.

Средний уровень инициального ПСА в группе БТ-НМД составлял  $9,4 \pm 4,1$  нг/мл (рис 3.5).

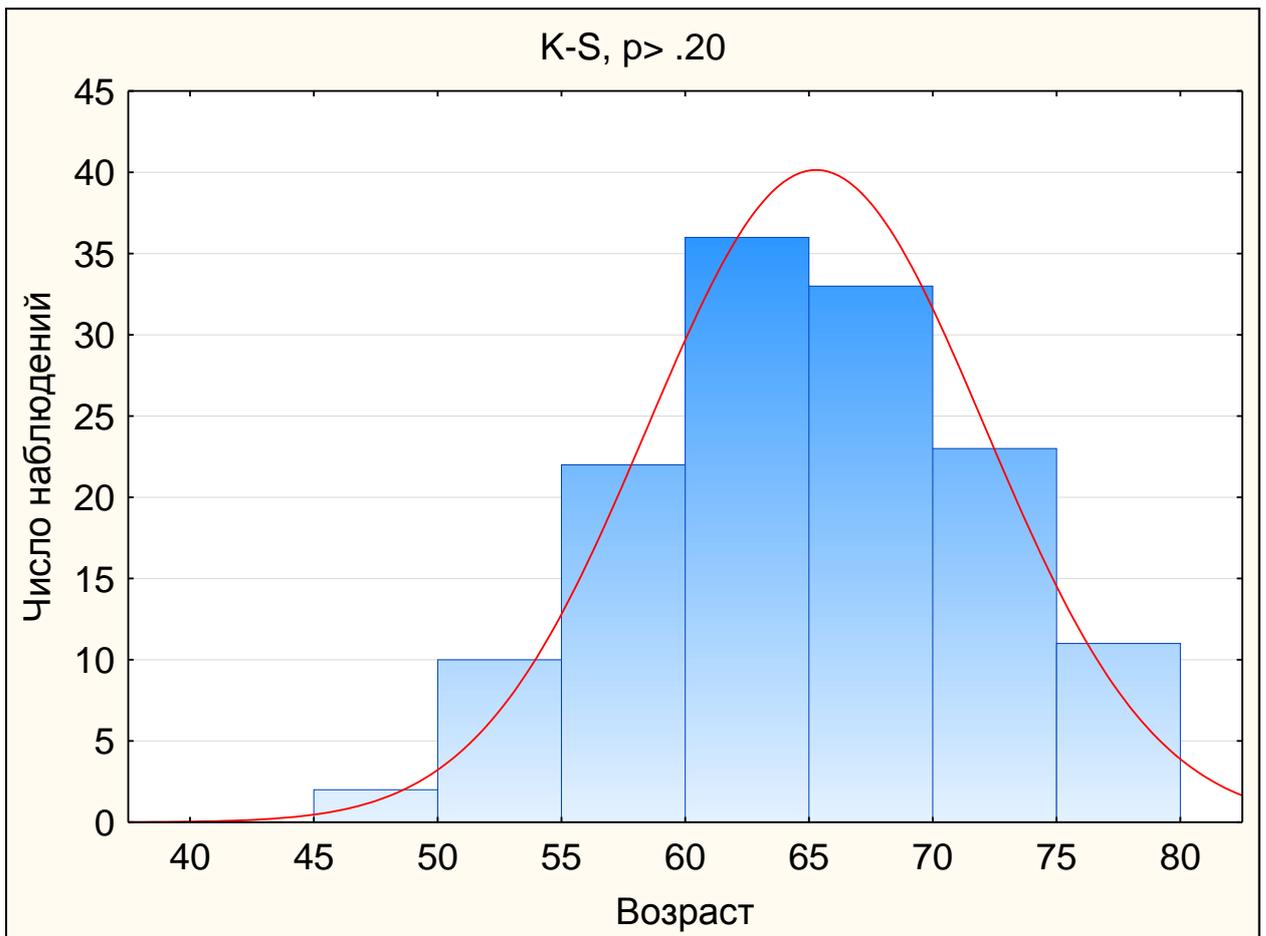
С первой стадией было 54,3% пациентов, со второй -45,7% (таб. 3.14).

Таблица 3.14

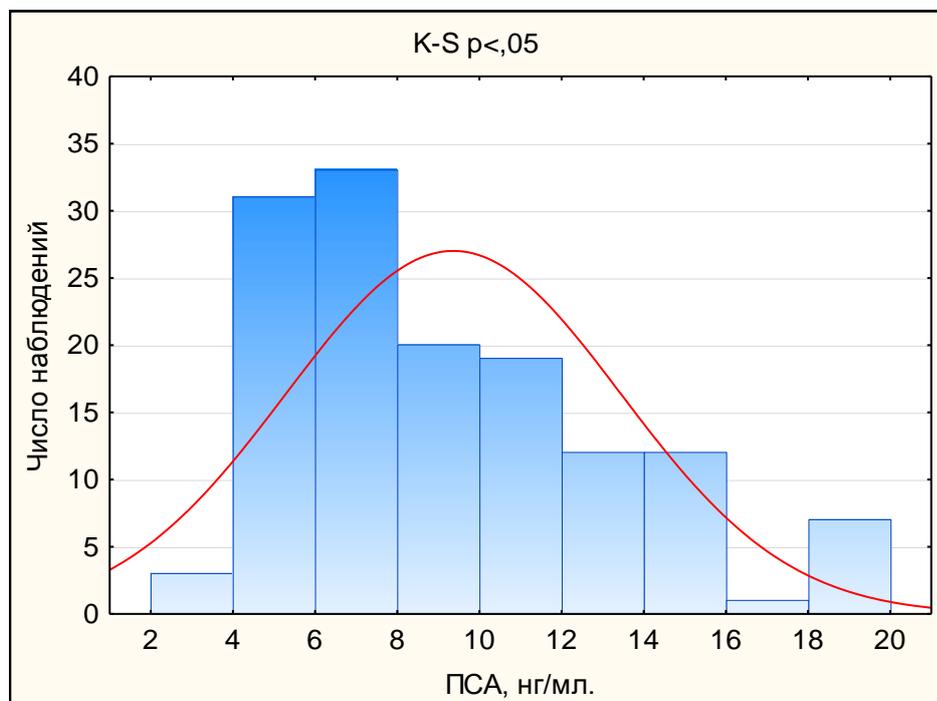
**Распределение пациентов в группе БТ-НМД по стадиям**

Метод лечения	Стадия заболевания			
	I стадия (T1a-2aN0M0)		II стадия (T2b-2cN0M0)	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
БТ-НМД n= 138	75	54,3	63	45,7

В группе БТ-НМД высокодифференцированная аденокарцинома была у



**Рис 3.4** Распределение пациентов группы БТ-НМД по возрасту



**Рис. 3.5** Распределение пациентов в группе БТ-НМД по инициальному ПСА

80,4% пациентов (Глисон 4-6), умереннодифференцированную – 19,6% (Глисон 7) (таб. 3.15).

Таблица 3.15

**Распределение пациентов в группе БТ-НМД по степени дифференцировки опухолевых клеток**

Метод лечения	Сумма баллов Глисон			
	4	5	6	7
	Количество Пациентов n/%	Количество пациентов n/%	Количество пациентов n/%	Количество пациентов n/%
БТ-НМД n=138	1/0,7	6/4,3	104/75,4	27/19,6

По риску прогрессирования опухолевого процесса в группе БТ-НМД соотношение подгрупп низкого и промежуточного риска прогрессирования составило 42,8% и 57,2% соответственно (таб. 3.16).

Таблица 3.16

**Распределение пациентов в группе БТ-НМД по риску прогрессирования**

Метод лечения	Группы риска прогрессирования			
	Низкий		Промежуточный	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
БТ-НМД n=138	59	42,8	79	57,2

АДТ у пациентов БТ-НМД перед радикальным лечением была проведена в 94,9% случаев.

В группе БТ-НМД 43 пациента заполняли опросники IPSS перед лечением. В соответствии с набранными баллами пациенты были стратифицированы на 3 группы: отсутствие и наличие легкой симптоматики со стороны нижних мочевыводящих путей (51,2%); умеренно выраженная дизурия (44,2%) и тяжелая симптоматика (4,6%) (таб. 3.17).

Таблица 3.17

**Оценка дизурических расстройств в группе пациентов, перед БТ-НМД по международной системе симптоматики при заболеваниях ПЖ перед лечением (I-PSS)**

БТ-ВМД n=43	Международная система суммарной оценки симптоматики при заболеваниях предстательной железы (I-PSS)		
	0-7 легкая симптоматика n (%)	8-19 умеренная симптоматика n (%)	20-35 тяжелая симптоматика n (%)
	22 (51,2%)	19 (44,2%)	2 (4,6%)

В группе БТ-НМД 43 пациента перед проведением брахитерапии подвергались анкетированию по опроснику качества жизни QoL. 18,6% опрошенных отмечали прекрасное и хорошее качество жизни, 62,8% показывали удовлетворительное качество жизни и 18,6% - неудовлетворительные и плохие показатели (таб. 3.18).

Таблица 3.18

**Оценка качества жизни (QoL) в группе БТ-НМД перед лечением**

БТ-ВМД n=43	Оценка качества жизни (QoL)		
	0-1 прекрасное и хорошее качество жизни n (%)	2-3 удовлетворительное качество жизни n (%)	4-5 неудовлетворительное и плохое качество жизни n (%)
	8 (18,6%)	27 (62,8%)	8 (18,6%)

У пациентов перед проведением БТ-НМД проводился опрос пациентов по опроснику МИЭФ-5 для оценки сексуальной функции (таб.3.19).

Таблица 3.19

**Оценка сексуальных расстройств у пациентов по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) перед БТ-НМД**

БТ-НМД n=43	Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)			
	5-10 выраженная ЭД n (%)	11-15 умеренная ЭД n (%)	16-20 легкая ЭД n (%)	21-25 отсутствие ЭД n (%)
	26 (60,5%)	5 (11,6%)	4 (9,3%)	8 (18,6%)

**Методика проведения БТ-НМД источником I-125.**

Пациентам группы БТ-НМД лечения проводилась перманентными источниками низкой мощности дозы I-125 до СОД 140 – 160 Гр. Использовались микрокапсулы I-125 со стандартными заданными характеристиками излучения ВЕВIG (Германия) и IBT (Бельгия) с рабочей активностью 0,27-0,57мКи, периодом полураспада 59,6 дней.

При проведении процедуры имплантации бригада включала уролога, радиолога и медицинского физика. Имплантация проводилась в условиях рентгеноперационной.

Для проведения внутритканевой лучевой терапии использовалась планирующая система, состоящая из компьютерной программы VariSeed 7.0 компании Varian и совмещенного с программой ультразвукового аппарата ВК-Medical (Дания), оснащенного трансректальным биплановым датчиком с частотой 5.0 - 12.0 МНЗ. Программа позволяет отдельно выделить ПЖ, семенные пузырьки, уретру, мочевого пузырь и прямую кишку. Путем оптимизации расположения источников удается добиться гомогенного распределения дозы и минимальной нагрузки на критические органы, провести коррекцию плана с учетом реального положения интрастатов.

Методически низкоомощностная брахитерапия выполняется при помощи ряда этапов:

*Первый этап* – введение в программу планирования информации об источниках (активность), расчетной очаговой дозе. После стандартной подготовки больного к инвазивному трансперинеальному вмешательству и выполнению анестезиологического пособия пациент укладывается на операционный стол на спину, к столу прикрепляются подставки для ног. Ноги пациента фиксируют на подставках в положении в стороны и вверх на 90 гр в тазобедренном суставе, так, чтобы промежность находилась на одной прямой с краем операционного стола. Производят стандартную антисептическую обработку кожи промежности, мошонки, ануса. В мочевого пузырь вводят катетер Фолея, пережимают его. Ректальный датчик УЗ - аппарата с брахибаллоном, обработанным гелем для ультразвукового сканирования вводят в прямую кишку пациента. Датчик закрепляют на степпере. С помощью изменений положения степпера и заполнения брахибаллона физиологическим раствором добиваются оптимальной визуализации ПЖ в проекции виртуальной (изображенной на мониторе) «координатной брахитерапевтической решетки». Далее осуществляют пошаговое (1 шаг составляет 5 мм) сканирование предстательной железы от основания к верхушке с получением нескольких изображений в фронтальном срезе. Одновременно полученные изображения ПЖ импортируются в планирующую программу.

*На втором этапе* после стандартизации положения решетки-шаблона осуществляется обведение контуров простаты, уретры, прямой кишки, семенных пузырьков на каждом из полученных изображений ПЖ. Затем - планирование позиций источников, составление дозиметрического плана внутритканевого облучения.

*На третьем этапе* осуществлялось нарезание источников и «зарядка» их в специальные иглы-интрастаты. Каждая игла снабжена мандреном. Затем

под контролем ТРУЗИ через решетку-шаблон источники вводятся трансперинеально при помощи интрастатов в ПЖ.

*Четвертый этап* обеспечивает контроль положения источников в железе при помощи рентгеноскопии или мультиспиральной компьютерной томографии. Оценка качества проведенной имплантации обычно проводится методом дозиметрии, основанном на получении КТ изображения. Сканируются как мягкие, так и костные ткани для определения объема ПЖ и положения микроисточников.

В группе БТ-НМД токсические реакции, как со стороны мочевыводящих путей, так и со стороны прямой кишки встречались довольно часто. Ранние генитоуринарные токсические реакции составили 97,1%. Наблюдалось 1,5% тяжелых осложнений, требующих лечения в профильном стационаре (таб. 3.20).

Таблица 3.20

**Частота и выраженность ранних генитоуринарных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-НМД**

БТ-НМД n=137	Ранние генитоуринарные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	103	75,2	28	20,4	2	1,5	133	97,1

Ранние гастроинтестинальные токсические реакции выявлены в 37,2% (таб. 3.21).

Таблица 3.21

**Частота и выраженность ранних гастроинтестинальных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-НМД**

БТ-НМД n=137	Ранние гастроинтестинальные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	47	34,3	4	2,9	0	0	51	37,2

Токсические реакции после проведения БТ-НМД со стороны нижних мочевыводящих путей отмечены в 33,6%. У 2 пациентов (1,5%) развились осложнения 3-й степени, что требовало лечения в урологическом отделении (таб. 3.22)

Таблица 3.22

**Частота и выраженность поздних генитоуринарных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-НМД**

БТ-НМД n=137	Поздние генитоуринарные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	30	21,9	14	10,2	2	1,5	46	33,6

Поздние осложнения со стороны прямой кишки наблюдались у 14 пациентов (10,3%) (таб. 3.23).

Таблица 3.23

**Частота и выраженность поздних гастроинтестинальных токсических реакций в группе пациентов, перенесших БТ-НМД**

БТ-НМД n=137	Поздние генитоуринарные постлучевые токсические реакции							
	1-й степени		2-й степени		3-й степени		Всего	
	n	%	n	%	n	%	N	%
	12	8,8	2	1,5	0	0	14	10,3

Осложнения IV степени не отмечены.

На учащенное мочеиспускание жаловалось  $42,6 \pm 0,5\%$  пациентов. Через год после лечения проанализированы результаты опросника по нарушению мочеиспускания IPSS. Количество баллов  $\geq 20$  соответствовало тяжелым нарушениям мочеиспускания в 9,8%. Умеренные нарушения мочеиспускания отмечены у 39,2%. Отсутствие симптомов нарушения мочеиспускания и их легкая степень были у 51% (таб. 3.24).

По результатам анализа опроса респондентов по качеству жизни (QoL) отмечено, что большая часть пациентов имела хорошее (27,5%) и

Таблица 3.24

**Оценка дизурических расстройств в группе пациентов, перенесших БТ-НМД по международной системе симптоматики при заболеваниях ПЖ (I-PSS)**

БТ-НМД n=51	Международная система суммарной оценки симптоматики при заболеваниях предстательной железы (I-PSS)		
	0-7 легкая симптоматика n (%)	8-19 умеренная симптоматика n (%)	20-35 тяжелая симптоматика n (%)
	26 (51,0%)	20 (39,2%)	5 (9,8%)

удовлетворительное (52,9%) качество жизни. Неудовлетворительное и плохое QoL было в 19,6% (таб. 3.25).

Таблица 3.25

**Оценка качества жизни (QoL) в группе пациентов, перенесших БТ-НМД**

БТ-НМД n=51	Оценка качества жизни (QoL)		
	0-1 прекрасное и хорошее качество жизни n (%)	2-3 удовлетворительное качество жизни n (%)	4-5 неудовлетворительное и плохое качество жизни n (%)
	14 (27,5%)	27 (52,9%)	10 (19,6%)

В исследовании ЭФ в группе БТ-НМД включены пациенты, которые перед лечением набрали 16-25 баллов по международному индексу МИЭФ-5. Через 12 месяцев после лечения сохранение ЭФ в группе составило 66,7% ( $p < 0,001$ ) (таб. 3.26).

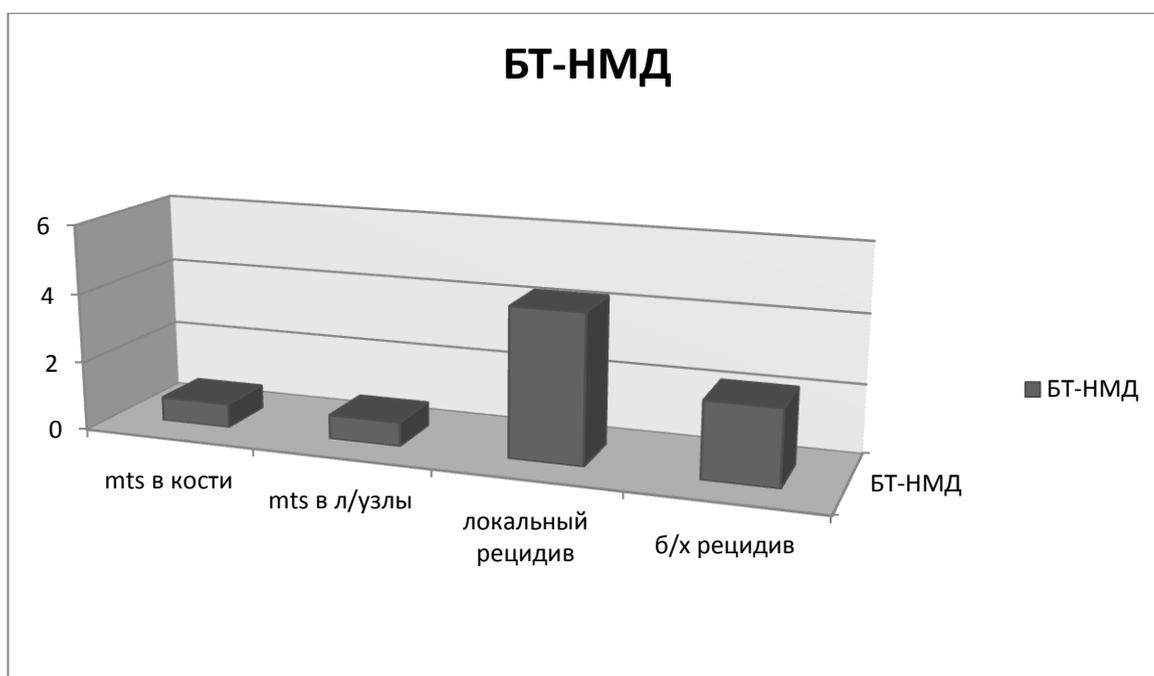
Общая выживаемость за время наблюдения составила 100%. Медиана наблюдения в группе составила 42 месяца.

В группе БТ-НМД обнаружено 3 случая биохимического рецидива (2,2%), 6 случаев локального рецидива (4,3%), 1 случай метастазирования по

**Оценка сексуальных расстройств у пациентов по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) после БТ-НМД**

БТ-НМД n=51	Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)			
	5-10	11-15	16-20	21-25
	выраженная ЭД n (%)	умеренная ЭД n (%)	легкая ЭД n (%)	отсутствие ЭД n (%)
	37 (72,5%)	3 (5,9%)	4 (7,8%)	7 (13,7%)

костной системе (0,7%), 1 случай метастазирования в лимфатические узлы (0,7%) (рис. 3.6).



**Рис. 3.6 Частота локальных рецидивов, метастазов в региональные лимфатические узлы и по костной системе в группе БТ-НМД**

При анализе причин развития локальных рецидивов в группе БТ-НМД заболевания было отмечено что все пациенты имели промежуточный прогноз и вторую стадию заболевания (T2b-T2c), у 5 из 6 пациентов уровень инициального ПСА был от 10 до 20 нг/мл. Лишь у одного пациента с

локальным рецидивом в группе БТ-НМД индекс Глисона составлял 7(4+3), у остальных 5 пациентов индекс Глисона равнялся 6 (3+3).

### 3.3 Сравнительная характеристика эффективности и токсичности контактной лучевой терапии с использованием источников различной мощности дозы.

Распределение пациентов в исследуемых группах по возрасту статистически равнозначно.

Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, сопоставим, составил в группе БТ-ВМД  $64,5 \pm 6,2$  года, в группе БТ-НМД  $65,3 \pm 6,8$  года (рис. 3.7).

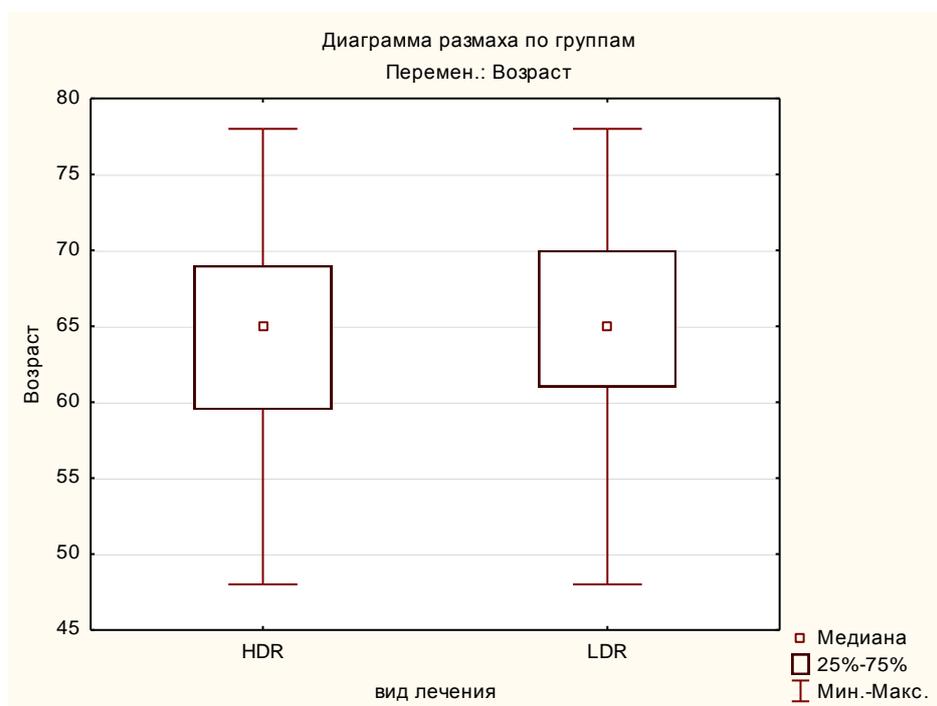
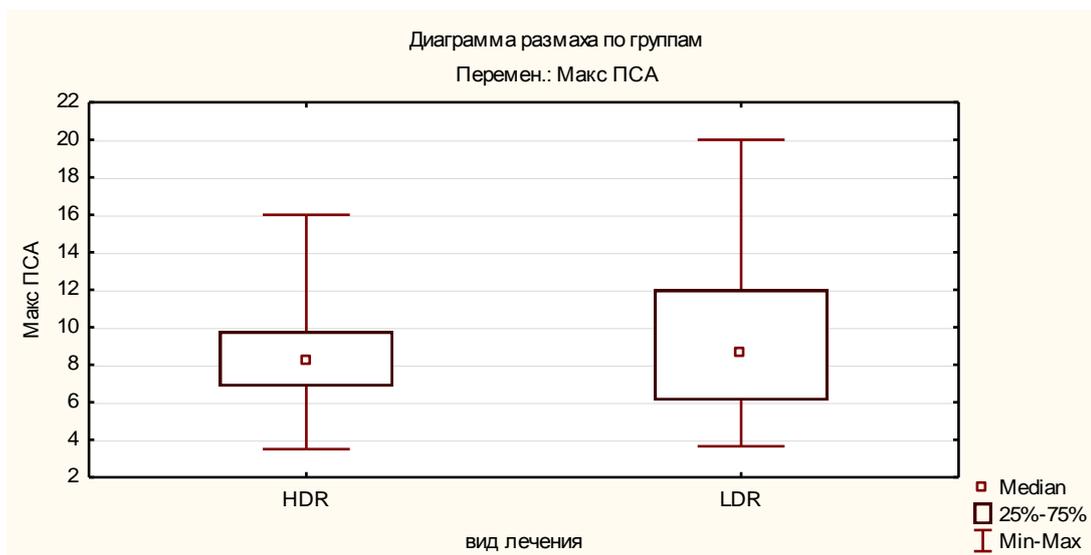


Рис. 3.7 Средний возраст пациентов, вошедших в исследование

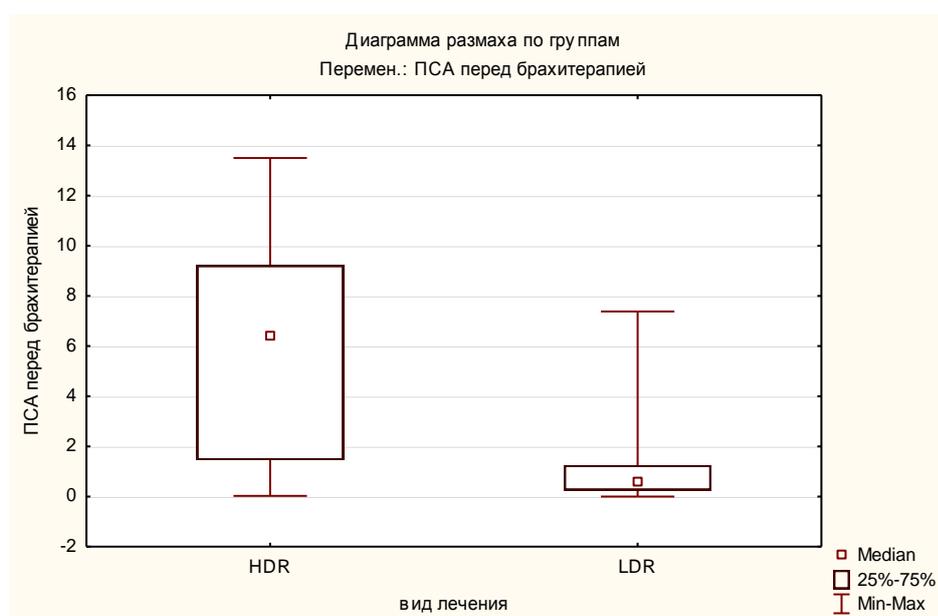
Средний уровень инициального ПСА в группе БТ-ВМД составлял  $8,3 \pm 2,3$  нг/мл, в БТ-НМД  $9,4 \pm 4,1$  нг/мл (рис. 3.8).

В обеих группах до начала радикального лучевого лечения проводилась АДТ в режиме МАБ, длительность которой составляла не менее 3-х месяцев (в группе БТ-ВМД - в 34,1% случаев, в группе БТ-НМД - в 94,9%). Несмотря на идентичные начальные значения ПСА в сравниваемых



**Рис. 3.8 Сравнительные показатели начального ПСА у больных в исследуемых группах ( $p < 0,01$ )**

группах, после проведения АДТ, отмечены статистически значимые различия (рис. 3.9).



**Рис. 3.9 Сравнительные показатели ПСА перед лечением в исследуемых группах ( $p < 0,001$ )**

Средние показатели ПСА перед лечением в группе БТ-ВМД были  $5,8 \pm 3,8$  нг/мл, в группе БТ-НМД  $1,0 \pm 1,3$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 3.9).

Из всех пациентов первая стадия была у больных в группе БТ-ВМД 58,8%, в группе БТ-НМД-41,2%. При анализе данных достоверных различий

по стадиям заболевания в сравниваемых группах не выявлено ( $p > 0,1$ ) (таб. 3.27).

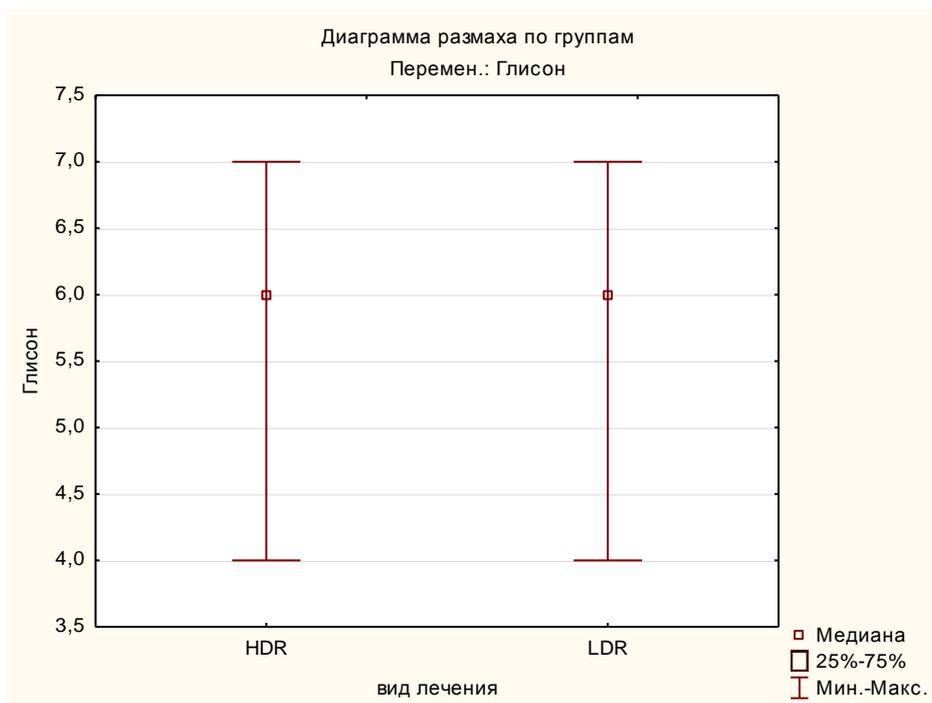
Таблица 3.27

**Распределение исследованных больных по стадиям заболевания**

Метод лечения	Стадия заболевания			
	I стадия (T1a-2aN0M0)		II стадия (T2b-2cN0M0)	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
БТ-ВМД n= 88	58	66	30	34
БТ-НМД n=138	75	54,3	63	45,7
Всего	133	58,8	93	41,2
$p > 0,1$				

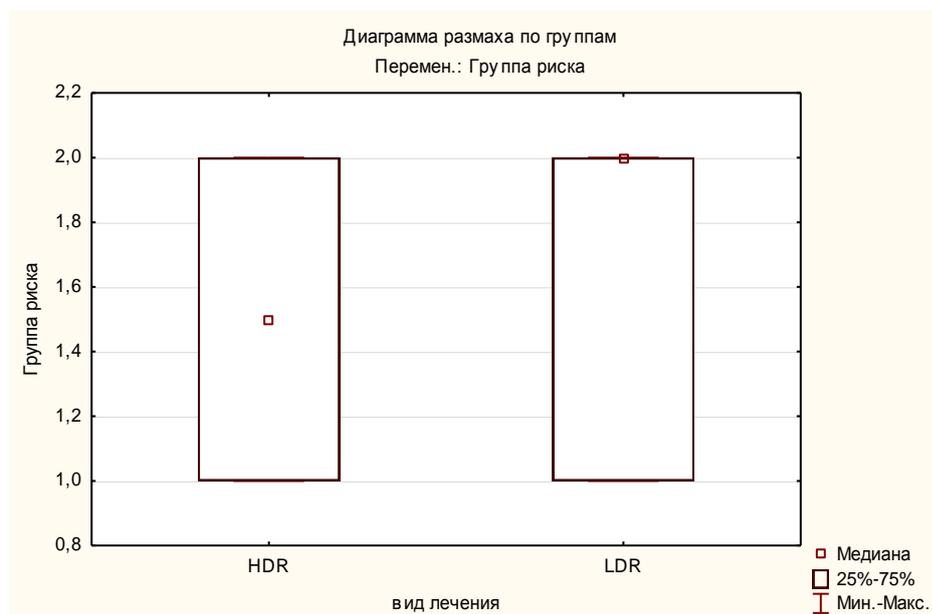
Наибольшее число пациентов в обеих группах было с суммой баллов 6, в процентном соотношении 64,8% в группе БТ-ВМД и 75,4% в группе БТ-НМД. Распределение пациентов в зависимости от патоморфологической степени дифференцировки опухоли по Глисон достоверных отличий между группами не прослеживалось ( $p > 0,1$ ) (рис 3.10).

По полученным данным распределения пациентов по уровню ПСА, степени дифференцировки опухолевого процесса и стадии заболевания пациенты стратифицированы по группам риска прогрессирования. Не выявлено достоверных различий в распределении больных по группам риска. Все пациенты в группах БТ-НМД и БТ-ВМД относились к низкому и промежуточному риску прогрессирования. В группе БТ-ВМД соотношение пациентов с низким и промежуточным риском прогрессирования было равнозначным. В группе БТ-НМД соотношение пациентов с низким и



**Рис. 3.10** Распределение больных по сумме баллов Глисон в исследуемых группах ( $p > 0,1$ )

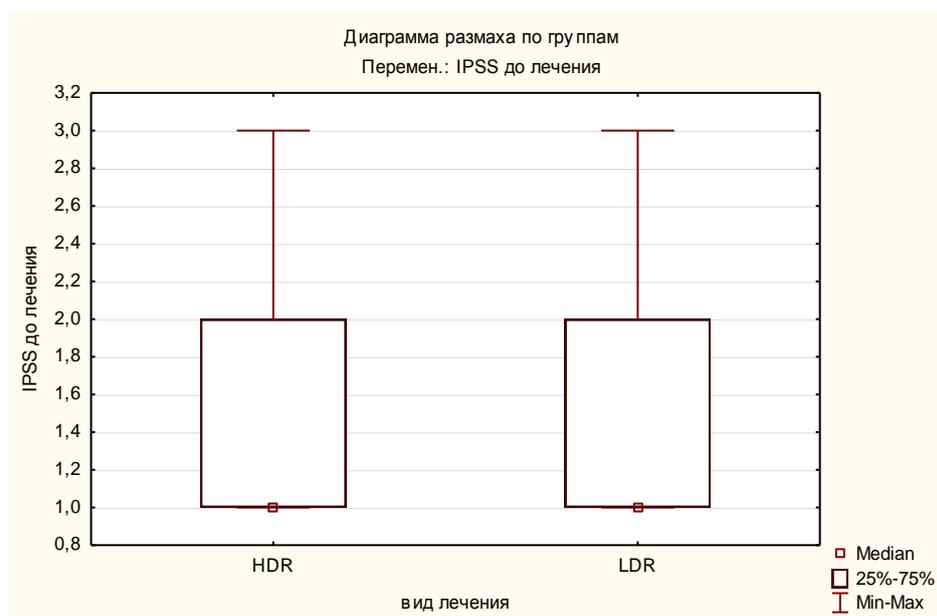
промежуточным риском прогрессирования составило 42,8% и 57,2% соответственно (рис 3.11).



**Рис. 3.11.** Распределение больных по группам риска прогрессирования ( $n=226$ ) ( $p>0.1$ )

По результатам сравнительной оценки опроса респондентов по качеству мочеиспускания (IPSS) до лечения достоверных отличий в

исследуемых группах не выявлено. Они имели удовлетворительные показатели мочеиспускания (рис. 3.12).

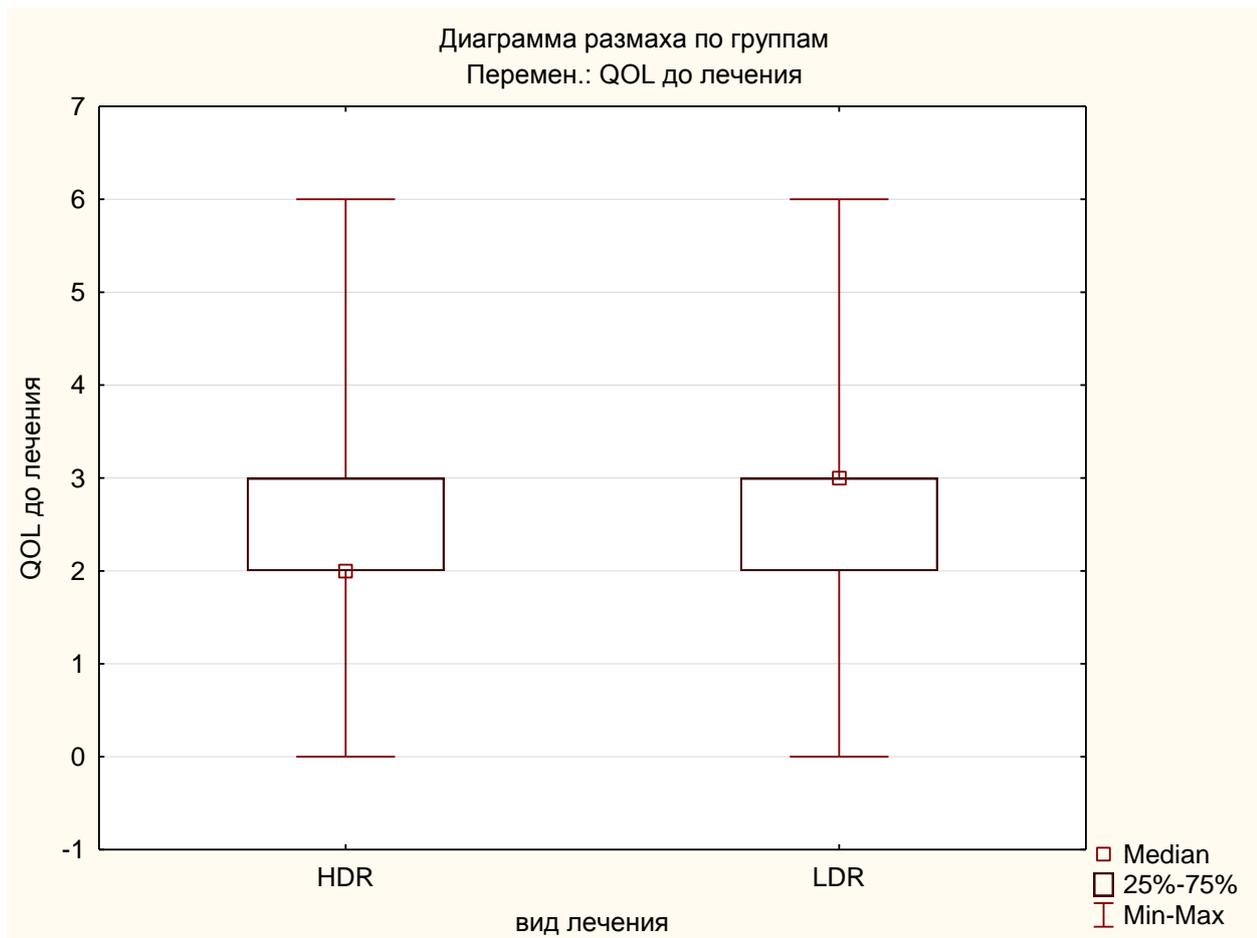


**Рис. 3.12 Оценка дизурических расстройств в группах перед лечением по международной системе симптоматики при заболеваниях ПЖ (I-PSS) ( $p > 0,1$ )**

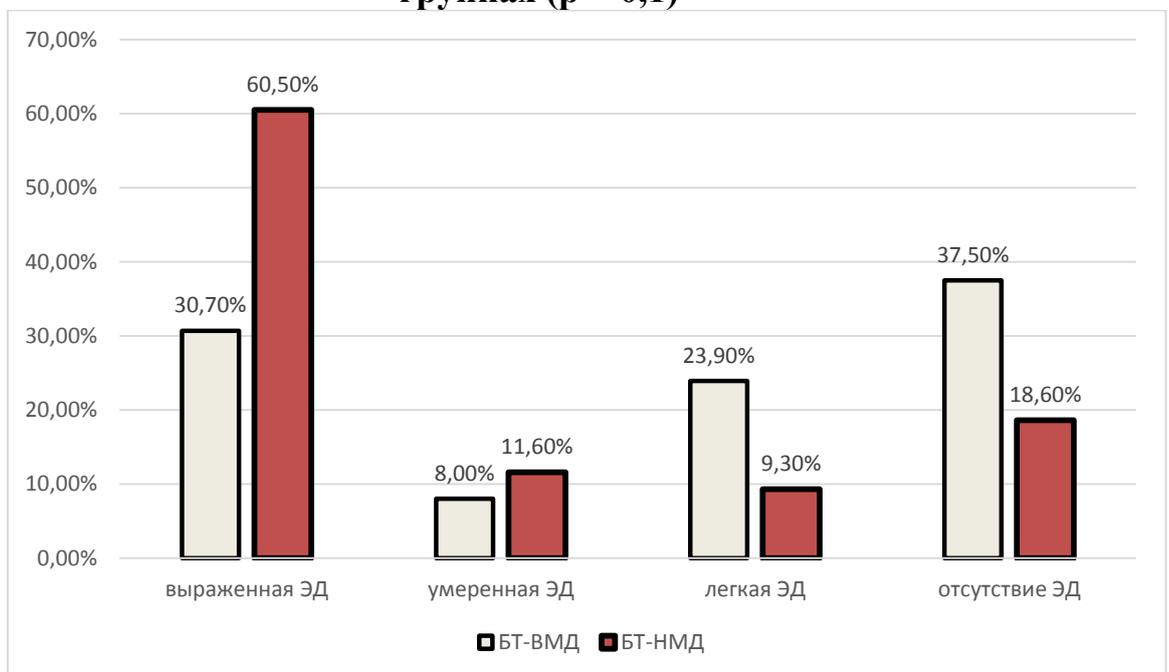
Оценка качества жизни QoL продемонстрировала, что все пациенты, вошедшие в исследование, имели «хорошие» и «удовлетворительные» показатели в обеих группах (рис 3.13).

Сексуальные расстройства у пациентов, перед проведением брахитерапии оценивались с помощью анкеты международного индекса эректильной функции МИЭФ-5. Перед лечением в группах отмечались значимые различия. Удовлетворительные показатели эректильной функции были у менее половины опрошенных (рис. 3.14). В исследование включены пациенты, у которые имели легкую степень ЭД и её отсутствие.

После проведения радикального лечения проводилась сравнительная оценка ранних ГУ и ГИ, поздних ГУ и ГИ токсических реакций, оценка качества жизни больных (QoL), качества мочеиспускания (IPSS), сексуальной функции (МИЭФ-5).



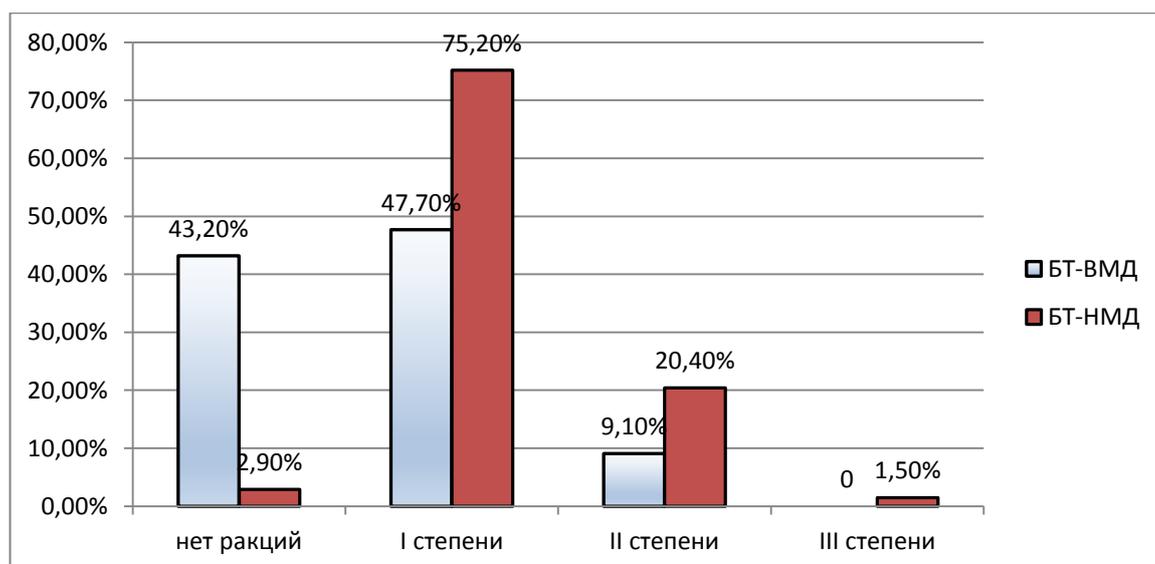
**Рис. 3.13 Сравнительные показатели опросников QoL перед лечением в группах ( $p > 0,1$ )**



**Рис. 3.14 Сравнительная оценка сексуальных расстройств у пациентов по международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5) перед лечением в группах**

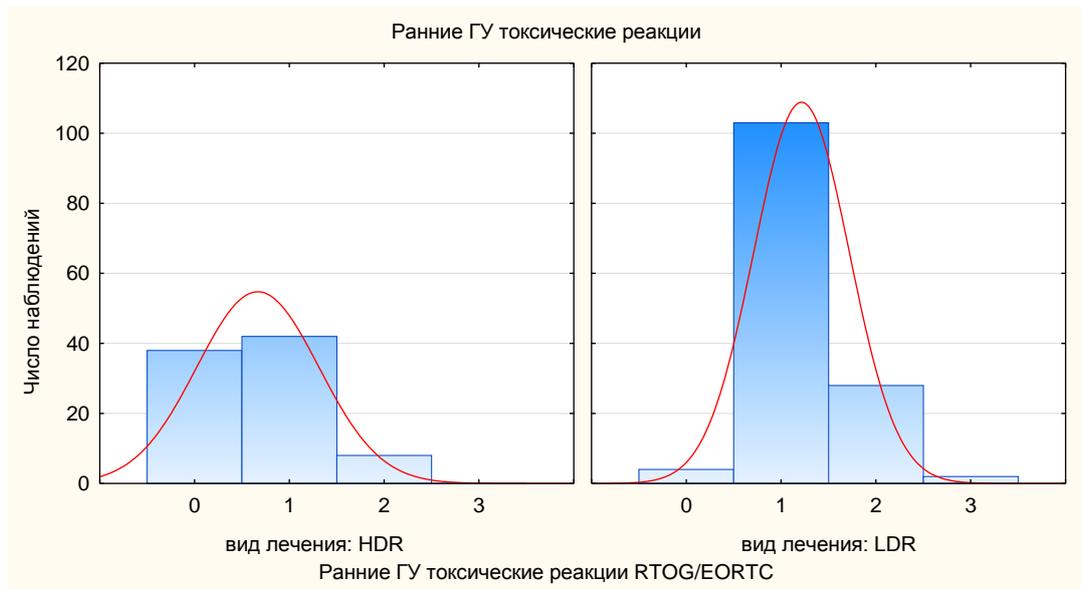
**В исследовании выполнена сравнительная оценка безрецидивной выживаемости в группах низкого и промежуточного риска прогрессирования. Оценка ближайших и отдаленных результатов проведена на основании стандартной шкалы классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC.**

В группе БТ-НМД ранние токсические реакции со стороны мочевыводящих путей встречались достоверно чаще, чем в группе БТ-ВМД и составляли 97,1% против 56,8% соответственно. В группе БТ-НМД наблюдалось 1,5% тяжелых осложнений, требующих лечения в профильном стационаре (рис. 3.15, 3.16).

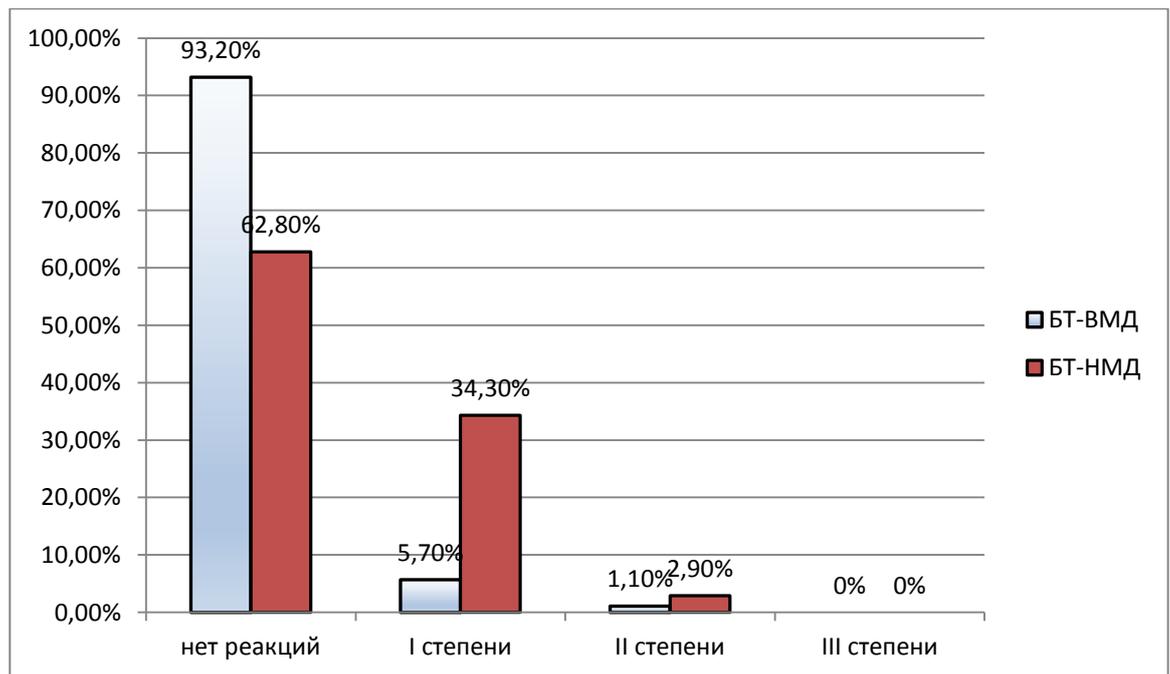


**Рис. 3.15 Сравнительная оценка ранних генитоуринарных постлучевых осложнений в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (%) (p <0,001)**

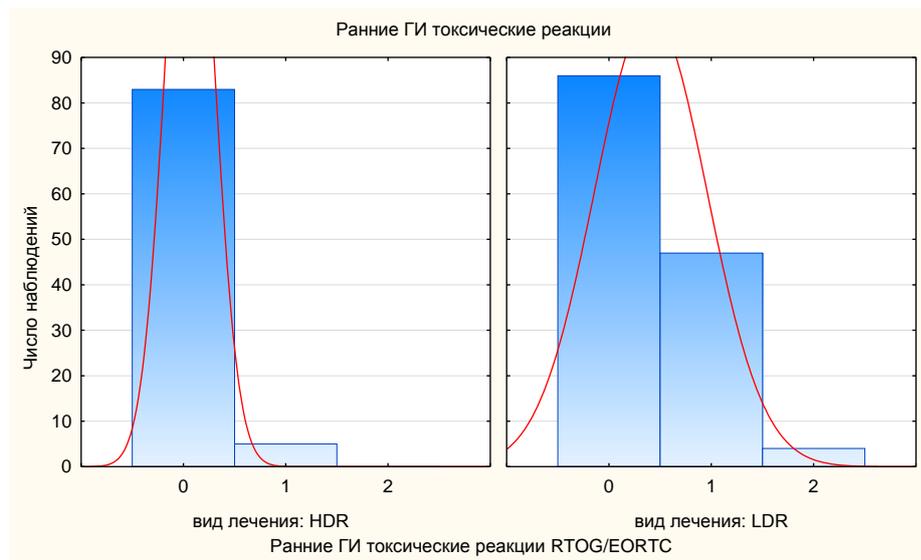
При сравнительном анализе ранних гастроинтестинальных токсических реакций отмечено значительно меньшее число этих осложнений: в группе БТ-ВМД - 6,8%, в группе БТ-НМД - 37,2% (p <0,001) (рис.3.17, 3.18).



**Рис. 3.16 Сравнительная оценка ранних генитоуринарных токсических реакций в исследуемых группах по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (n) (p <0,001)**

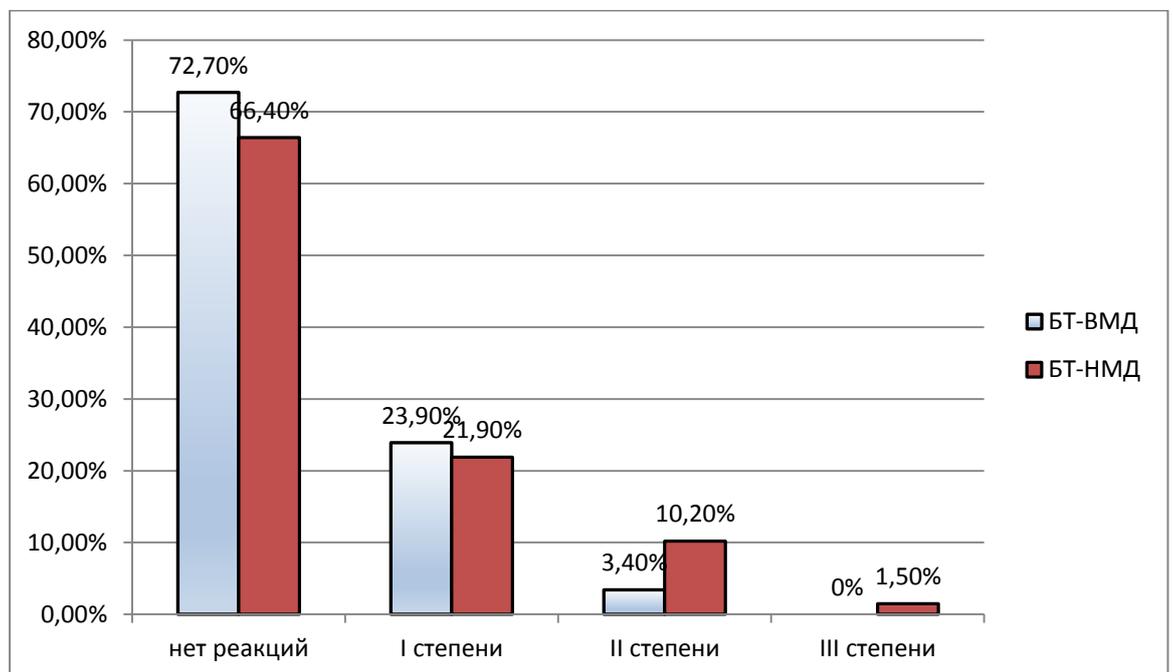


**Рис 3.17 Сравнительная оценка ранних гастроинтестинальных постлучевых осложнений в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (%) (p <0,001)**

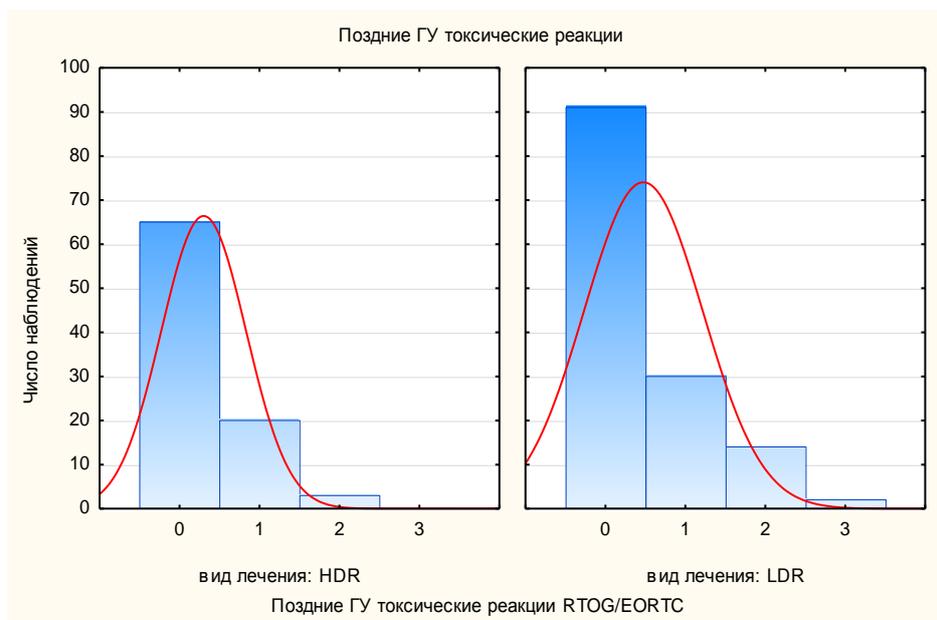


**Рис. 3.18 Сравнительная оценка ранних гастроинтестинальных токсических реакций в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (n) ( $p < 0,001$ )**

При сравнительной оценке поздних генитоуринарных токсических реакций статистическая обработка материала не позволила выявить достоверных различий.



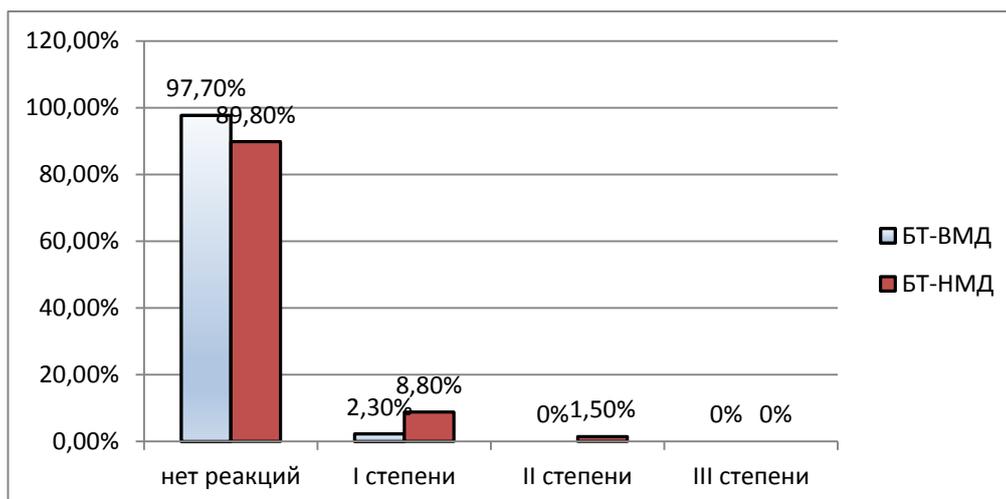
**Рис. 3.19 Сравнительная оценка поздних генитоуринарных постлучевых осложнений в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (%) ( $p > 0,1$ )**



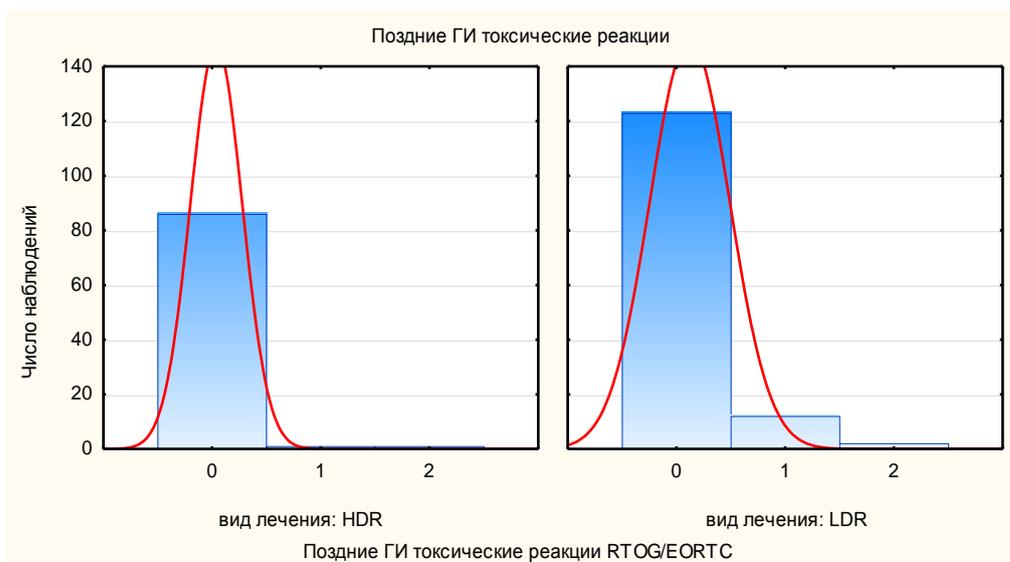
**Рис. 3.20. Сравнительная оценка поздних генитоуринарных токсических реакций в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (n) (p>0,1)**

Количество и степень тяжести поздних генитоуринарных постлучевых токсических реакция в группе БТ-ВМД было меньше, составило 27,3%, против 33,6% в группе БТ-НМД. В группе БТ-НМД в 1,5% случаев наблюдались осложнения III степени (рис. 3.19, 3.20).

Достоверных различий при сравнении поздних гастроинтестинальных токсических проявлений не получено.



**Рис. 3.21 Сравнительный анализ поздних гастроинтестинальных постлучевых осложнений в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (%) (p>0,1)**



**Рис. 3.22. Сравнительная оценка поздних гастроинтестинальных токсических реакций в группах БТ-ВМД и БТ-НМД по шкале классификации нежелательных последствий лучевого лечения RTOG/EORTC (n)(p>0,1)**

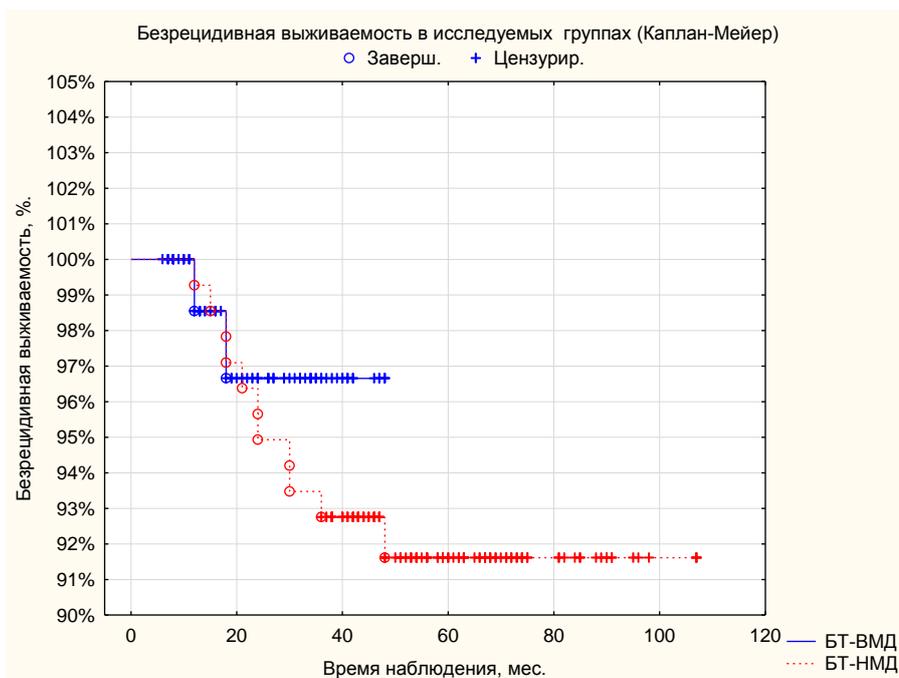
В группе БТ-ВМД в 2,3% случаев отмечались поздние осложнения со стороны прямой кишки, в группе БТ-НМД – в 10,3% случаев (рис. 3.21, 3.22).

Осложнения IV степени в обеих группах не отмечены.

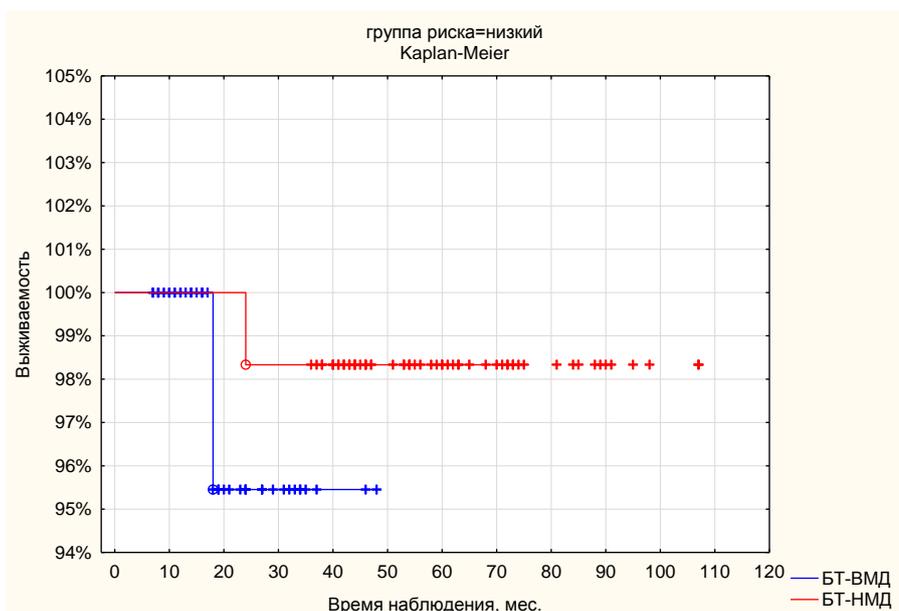
Медиана наблюдения составила 42 месяца. Общая выживаемость - 100%. Безрецидивная выживаемость за время наблюдения составила 96,3% в группе БТ-ВМД, в группе БТ-НМД – 92,7% (p=0,022) (рис. 3.23).

Проведен сравнительный анализ ПСА-специфической выживаемости в группах БТ-ВМД и БТ-НМД в зависимости от риска прогрессирования заболевания. В группе низкого риска прогрессирования статистически значимых различий не получено (p=0,21), ПСА-специфическая выживаемость составила 98,2% в группе БТ-ВМД, в группе БТ-НМД 95,4% у пациентов низкого риска прогрессирования заболевания (рис.3.24).

Сравнительный анализ результатов исследования показал преимущество БТ-ВМД в группе промежуточного риска прогрессирования (p=0,0085). ПСА-специфическая выживаемость у пациентов промежуточного

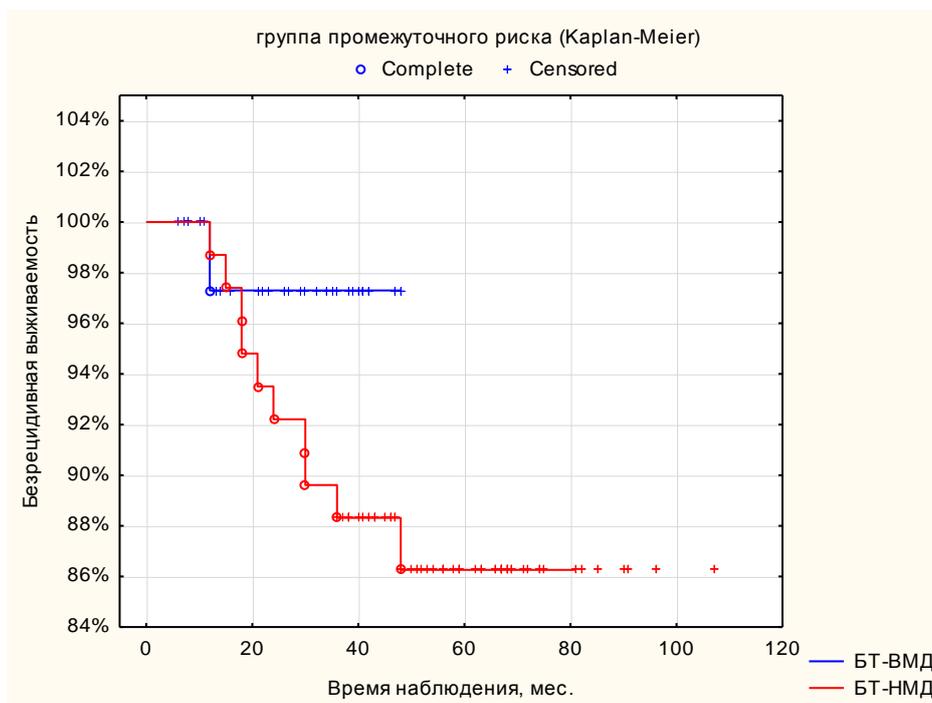


**Рис. 3.23. Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости у больных, получивших БТ-ВМД и БТ-НМД ( $p = 0,022$ )**



**Рис. 3.24 Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших БТ-ВМД и БТ-НМД в группе низкого риска прогрессирования ( $p = 0,21$ )**

риска прогрессирования составила 98,6% в группе БТ-ВМД, в группе БТ-НМД - 86,1% (рис. 3.25).

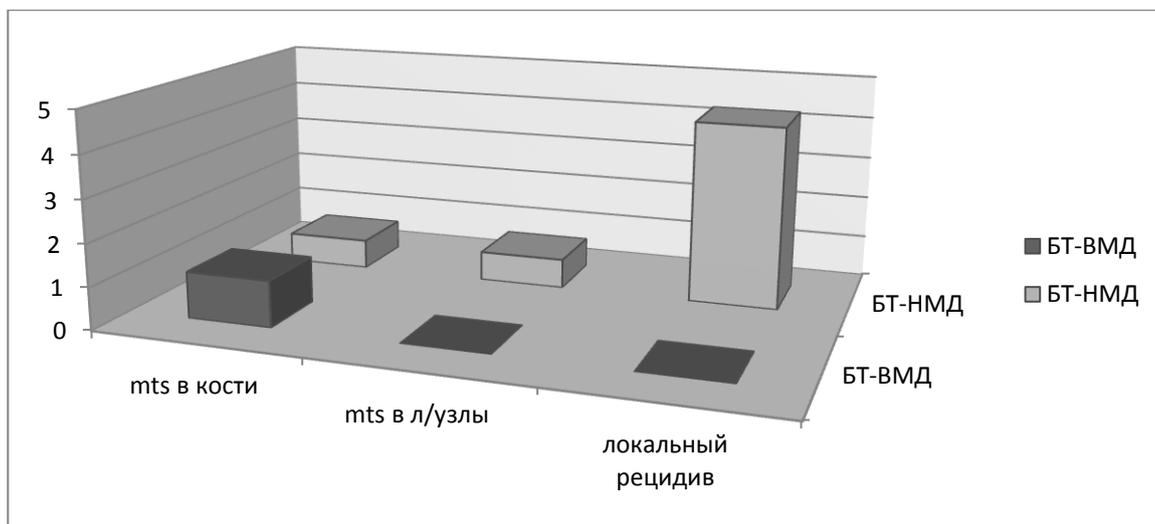


**Рис. 3.25 Сравнительная оценка безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших БТ-ВМД и БТ-НМД в группе промежуточного риска ( $p = 0,0085$ )**

За период исследования в обеих группах у 4 пациентов выявлен биохимический рецидив, у 6 пациентов локальный рецидив, у 2 пациентов диагностированы метастазы в кости, и у 1 пациента метастазы в лимфоузлы (рис. 3.26).

В группе БТ-ВМД, как и в группе БТ-НМД, наблюдался 1 случай метастазов в кости, что составило 1,1% и 0,7% соответственно. Статистически значимой разницы в распространении заболевания по костной системе нет ( $p > 0,1$ ). Частота развития локальных рецидивов в группе БТ-НМД была больше, чем в группе БТ-ВМД ( $p < 0,05$ ).

По результатам анализа локального контроля опухоли выявлено преимущество БТ-ВМД, в группе которой не отмечено случаев местного рецидива РПЖ. В группе БТ-НМД у 6-х больных выявлен локальный рецидив опухоли, развившийся вследствие латерального смещения



**Рис. 3.26. Частота локальных рецидивов, метастазов в региональные лимфатические узлы и метастазы по костной системе в группах БТ-ВМД и БТ-НМД имплантированных микроисточников в послеоперационном периоде.**

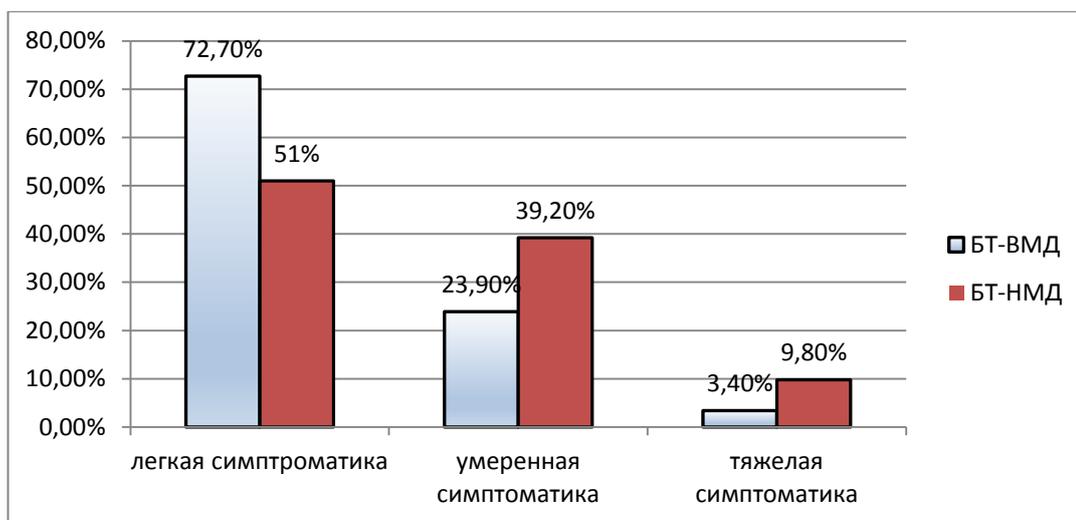
Убедительных данных связи риска развития костных метастазов с уровнем инициального ПСА, стадией заболевания, степенью дифференцировки опухолевой клетки по шкале Глисон и риску прогрессирования не получено.

При оценке качества жизни пациентов после лечения, была отмечена хорошая переносимость, минимальное количество токсических реакций в обеих группах. Основная часть пациентов вернулась к обычному образу жизни через 3-6 месяцев после лечения.

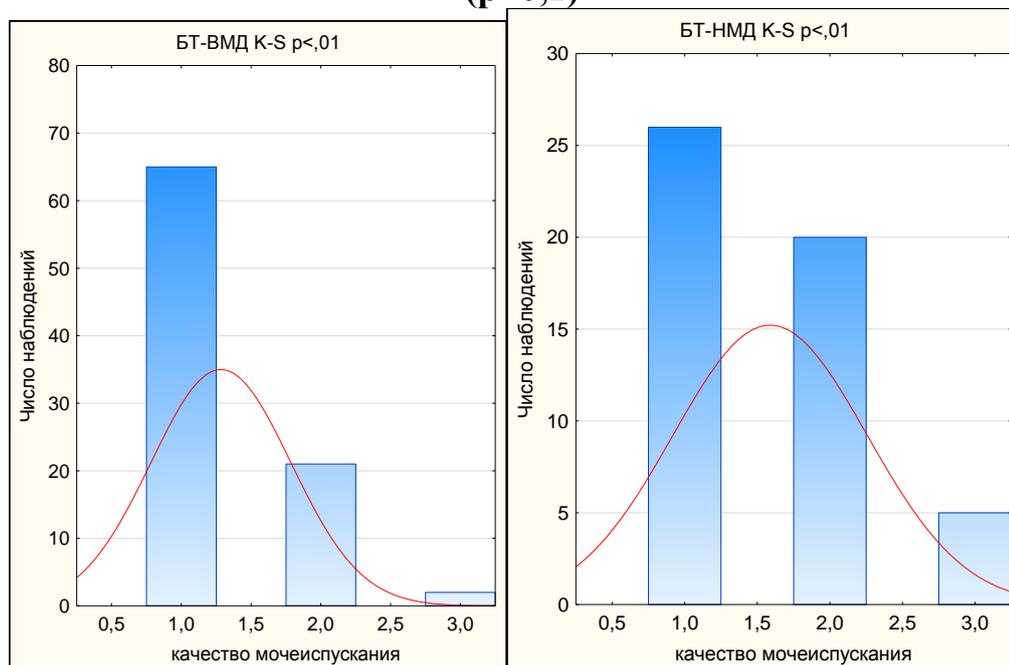
При оценке жалоб на учащенное мочеиспускание после лечения в обеих группах статистически значимых различий не получено. В группе БТ-ВМД на учащенное мочеиспускание в течение 3-6 месяцев жаловалось  $53,4 \pm 0,5\%$  пациентов, в группе БТ-НМД  $42,6 \pm 0,5\%$  пациентов ( $p > 0,1$ ).

Через год после лечения осуществлен сравнительный анализ результатов опросника IPSS респондентов. Количество баллов  $\geq 20$  соответствовало тяжелым нарушениям мочеиспускания в  $3,4\%$  и  $9,8\%$  в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно. Умеренные нарушения мочеиспускания отмечены у  $23,9\%$  и  $39,2\%$  в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно. Отсутствие симптомов нарушения мочеиспускания и их легкая степень в группах БТ-

ВМД и БТ-НМД отмечены у 72,7% и 51,0% соответственно ( $p < 0,1$ ) (рис. 3.27, 3.28).

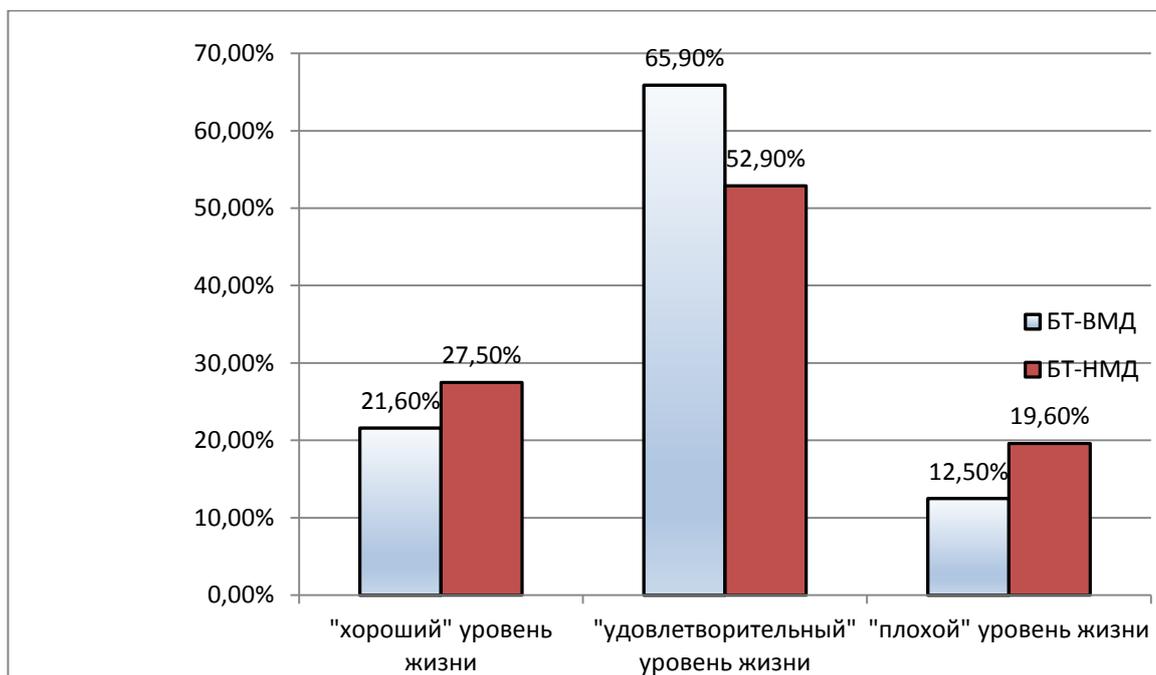


**Рис. 3.27. Сравнительная оценка качества мочеиспускания у респондентов (IPSS) в группах БТ-ВМД и БТ-НМД после лечения (0-нарушений мочеиспускания нет, 1-легкая симптоматика (0-7 баллов), 2-нарушения мочеиспускания умеренной степени тяжести (8-19 баллов), 3-нарушения мочеиспускания тяжелой степени (более 20 баллов)) (%) ( $p < 0,1$ )**

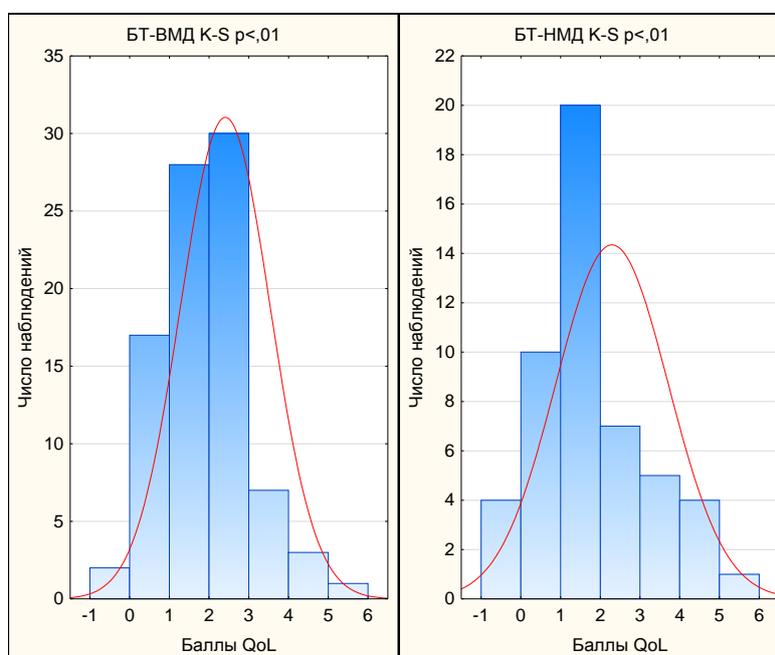


**Рис. 3.28. Сравнительная оценка качества мочеиспускания у респондентов (IPSS) в группах БТ-ВМД и БТ-НМД после лечения (0-нарушений мочеиспускания нет, 1-легкая симптоматика (0-7 баллов), 2-нарушения мочеиспускания умеренной степени тяжести (8-19 баллов), 3-нарушения мочеиспускания тяжелой степени (более 20 баллов)) (n) ( $p < 0,1$ )**

Анализ опросников качества жизни (QoL) достоверных различий в группах не выявил ( $p > 0,1$ ). Большая часть пациентов имела хорошее (БТ-ВМД 31,6%, БТ-НМД – 39,3%) и удовлетворительное (БТ-ВМД – 41,8%, БТ-



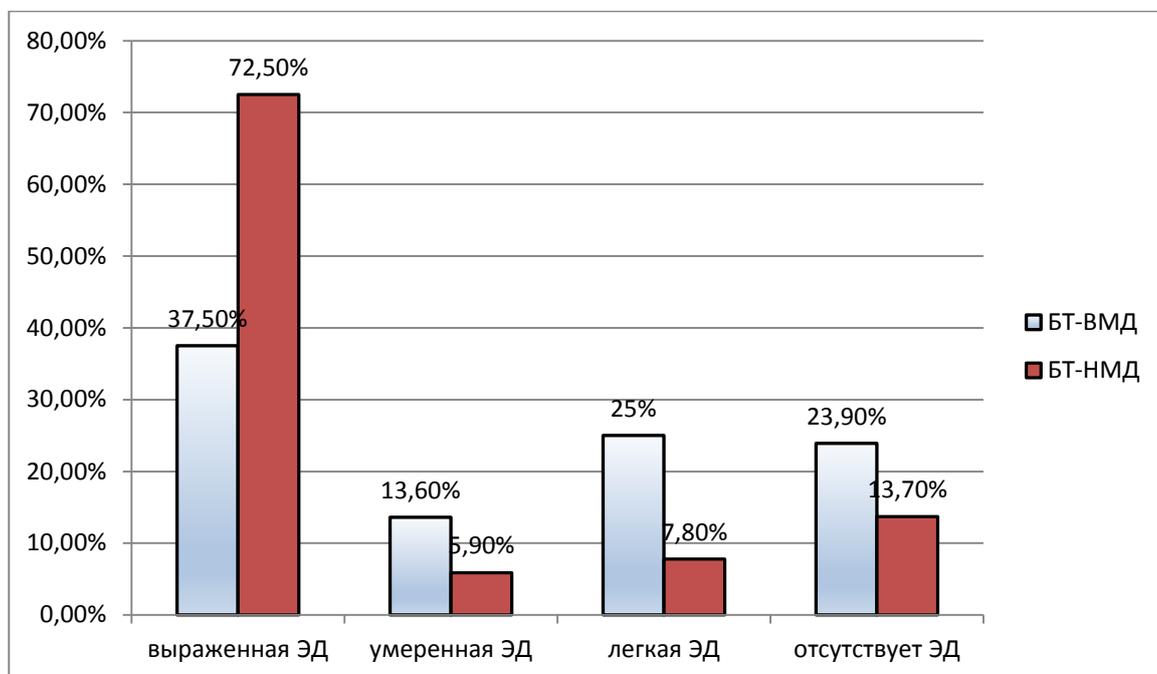
**Рис. 3.29. Сравнительная оценка качества жизни больных, получивших брахитерапию с использованием опросников QoL в группах БТ-ВМД и БТ-НМД после лечения (%) ( $p < 0,1$ )**



**Рис. 3.30. Сравнительная оценка качества жизни больных, получивших брахитерапию с использованием опросников QoL в группах БТ-ВМД и БТ-НМД после лечения (n) ( $p < 0,1$ )**

НМД – 44,3%) качество жизни. Неудовлетворительное и плохое QoL отмечали 26,6% в группе БТ-ВМД и 16,4% в группе БТ-НМД (рис. 3.29, 3.30).

Для оценки сохранения и качества ЭФ после лечения в обеих группах использовался опросник МИЭФ-5.



**Рис. 3.31. Сравнительная оценка ЭФ у респондентов, получивших брахитерапию с использованием опросников МИЭФ-5 в группах БТ-ВМД и БТ-НМД (%) ( $p < 0,001$ )**

В исследование вошли пациенты, набравшие более 16 баллов, то есть с хорошей и удовлетворительной ЭФ. При анализе материала отмечено, что через 12 мес после лечения сохранение ЭФ в группах достоверно различалось – 74% и 66,7% в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно ( $p < 0,001$ ) (рис 3.31, 3.32).

Таким образом, частота и степень выраженности ранних токсических реакций у пациентов, получивших БТ-ВМД были достоверно ниже, чем у пациентов после БТ-НМД. Поздние нежелательные последствия лечения значимо не отличались.

Сравнительный анализ качества мочеиспускания (IPSS) и качества жизни (QoL) после проведенного лечения не выявил значимых различий.

Анализ анкет расстройства сексуальной функции у респондентов (МИЭФ-5) показал преимущество методики БТ-ВМД в сравнении с БТ-НМД.



**Рис. 3.32. Сравнительная оценка ЭФ у респондентов, получивших брахитерапию с использованием опросников МИЭФ-5 в группах БТ-ВМД и БТ-НМД ( $p < 0,001$ )**

БТ-ВМД показала преимущество в безрецидивной выживаемости за представленный период наблюдения. При стратификации пациентов по группам риска рецидивирования в группе низкого риска выживаемость идентична в обеих группах, промежуточного – в группе БТ-ВМД выше.

С учетом результатов сравнительного исследования целесообразно использование БТ-ВМД:

- для улучшения эффективности лечения и качества жизни у больных с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования
- для улучшения безрецидивной выживаемости пациентов у пациентов с промежуточным риском прогрессирования;
- для снижения ранней урогенитальной токсичности лечения;
- для снижения ранней гастроинтестинальной токсичности лечения;
- для снижения риска развития ЭД.

## **ГЛАВА IV. СТАНДАРТЫ ПРОЦЕССОВ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТВТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПЕРЕНЕСШИХ БРАХИТЕРАПИЮ ИСТОЧНИКАМИ РАЗЛИЧНОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.**

### **4.1 Принципы диспансеризации больных РПЖ, перенесших брахитерапию.**

Регламентирующими документами МЗ РФ установлены сроки диспансерного наблюдения за онкологическими больными, получившими радикальное лечение – в течение первого года 1 раз в 3 месяца, второго – 1 раз в 6 месяцев, далее 1 раз в год. В них не обозначены объемы и интервалы обследования, маршрутизация пациентов, перенесших ЛТ по поводу ЗНО.

Все онкологические пациенты в зависимости от этапа оказания медицинской помощи делятся на клинические группы. К I клинической группе относятся больные на стадии постановки диагноза, ко II клинической группе - в процессе лечения. III клиническая группа это онкологические пациенты после радикального лечения, находящиеся под диспансерным наблюдением. В IV клинической группе находятся больные, которым по тем или иным причинам проведение радикального лечения противопоказано, и они получают симптоматическую терапию.

Особенность диспансеризации больных, перенесших брахитерапию – вероятность развития ранних и поздних токсических реакций. – это гастроинтестинальные и генитоуринарные.

Нежелательные последствия облучения ПЖ связаны с образованием свободных радикалов и перекиси водорода с разрывом ДНК и целостности клеточных мембран. Несоблюдение кратности процедур, дозы облучения, недостаточность собственных защитных свойств организма в процессе медицинского пособия приводят к склеротическим изменениям в органе, окружающих тканях, сосудах, утрате функций обменных процессов.

Нарушается кровоснабжение и восстановление клеток. В результате ионизирующего излучения истощается иммунитет, открывается путь болезнетворным микроорганизмам, возникает воспалительный процесс в ПЖ, простатическом отделе уретры, мочевом пузыре, прямой кишке.

На протяжении всего периода наблюдения особое внимание обращается на вероятность рецидивирования и метастазирования опухолевого процесса. Поэтому на всех этапах диспансеризации данной категории больных показано определение ПСА, рентгенографии легких, обследование органов-мишеней метастазирования (костей таза, органов малого таза).

Метастазирует РПЖ в кости и лимфатические сосуды. Основной симптом – боли, которые соответствуют локализации метастазов. Исключение – боли в конечностях, которые могут быть следствием сдавления нервных корешков из-за метастазов в позвоночный столб. Метастазы в позвоночник сдавливают спинной мозг, что чревато развитием пареза нижних конечностей, параплегии нижних конечностей.

Метастазирует РПЖ в любые лимфоузлы, но чаще в паховые и подвздошные. Последние (запирательные и подвздошные) вовлекаются в процесс первыми. Они могут сдавливать мочеточники, вызывая гидронефроз.

Основные симптомы генерализации процесса:

- постепенно нарастающие боли в костях (чаще в костях таза и пояснице);
- патологические переломы;
- парез, параплегии нижних конечностей из-за сдавления спинного мозга;
- лимфаденопатия;
- олигурия и анурия вследствие обструкции мочеточников;
- отеки нижних конечностей из-за сдавления вен, лимфатических сосудов;

- гематурия.

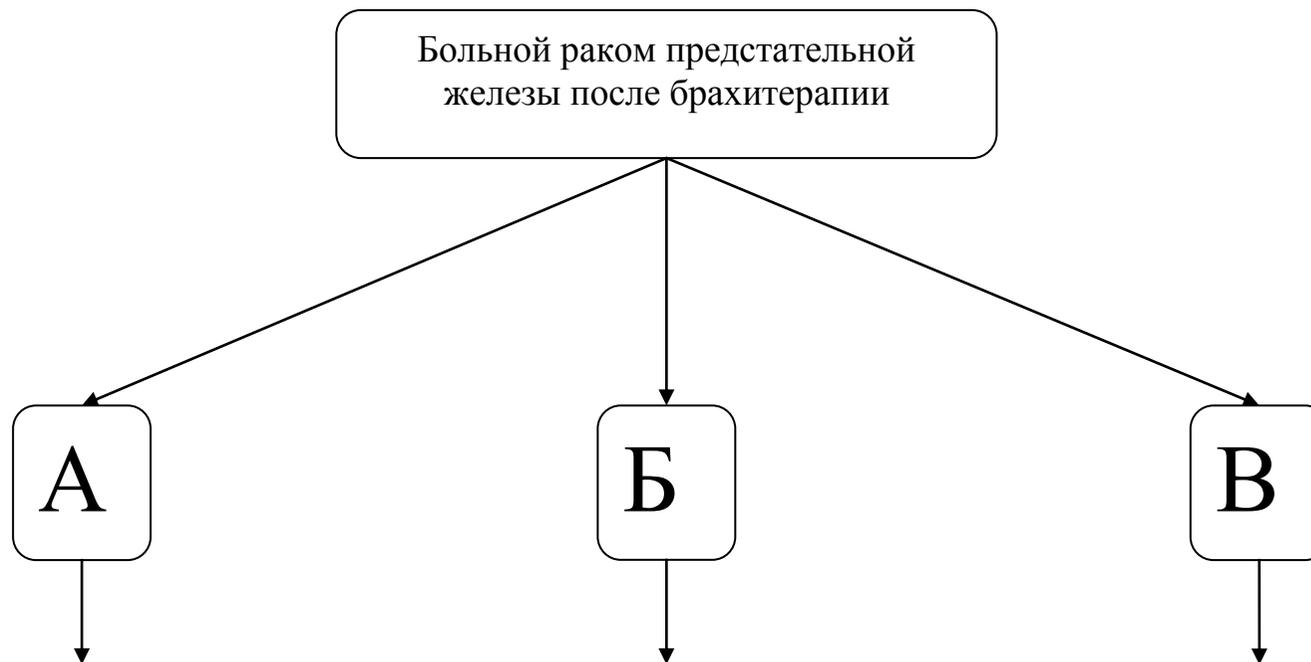
Модели и алгоритмы диспансеризации больных РПЖ, получивших брахитерапию, согласованы в качестве функциональных стандартов с ФГУ «Воронежский филиал академии стандартизации, метрологии, и сертификации».

Модель диспансеризации больных, перенесших брахитерапию по поводу РПЖ, в общем виде без разделения на сроки возникновения тех или иных осложнений позволяет интегрировать методы обследования и лечебную тактику (рис.4.1).

Модель диспансеризации больных, перенесших брахитерапию, представлена генитоуринарными (А), гастроинтестинальными (Б) осложнениями, а также обусловленными прогрессированием процесса (В). Она включает симптомы, объем обследования, куратора диспансеризации, варианты лечения (рис. 4.1).

Важно отметить три обстоятельства:

1. Помимо метастазирования возможен локальный рецидив РПЖ с прорастанием в окружающие ткани и прилегающие органы.
2. Диспансерное наблюдение за больным осуществляет врач-онколог, используя при необходимости консультации урологов, проктологов и других специалистов.
3. При выписке больного из госпитального отделения после проведения брахитерапии он информируется о возможных осложнениях, предупреждается о том, что при их возникновении должен безотлагательно посетить врача-онколога. Своевременное выявление рецидива или метастаза позволяет вовремя начать лечение и продлить жизнь пациента.

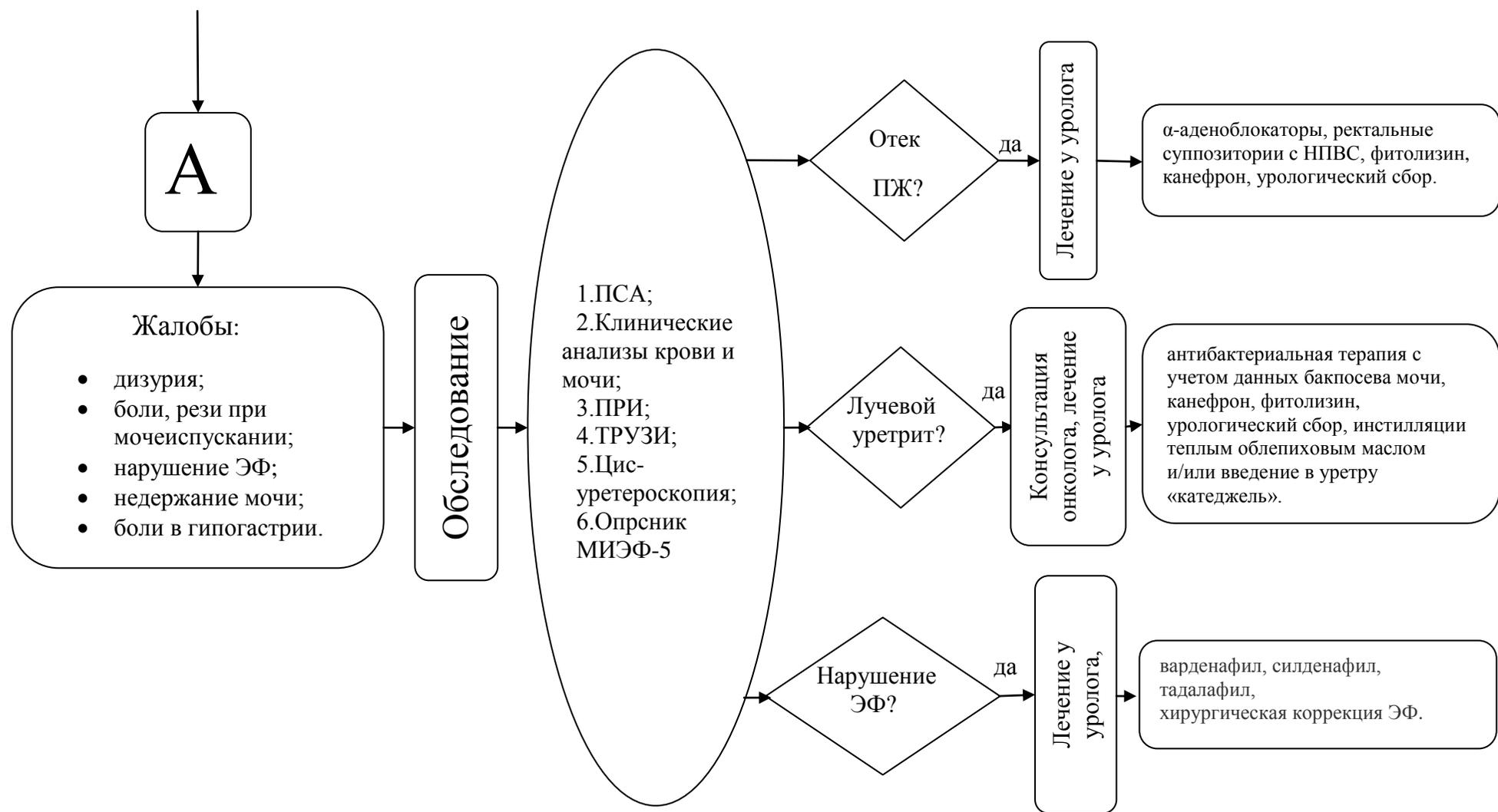


А – генитоуринарные токсические реакции

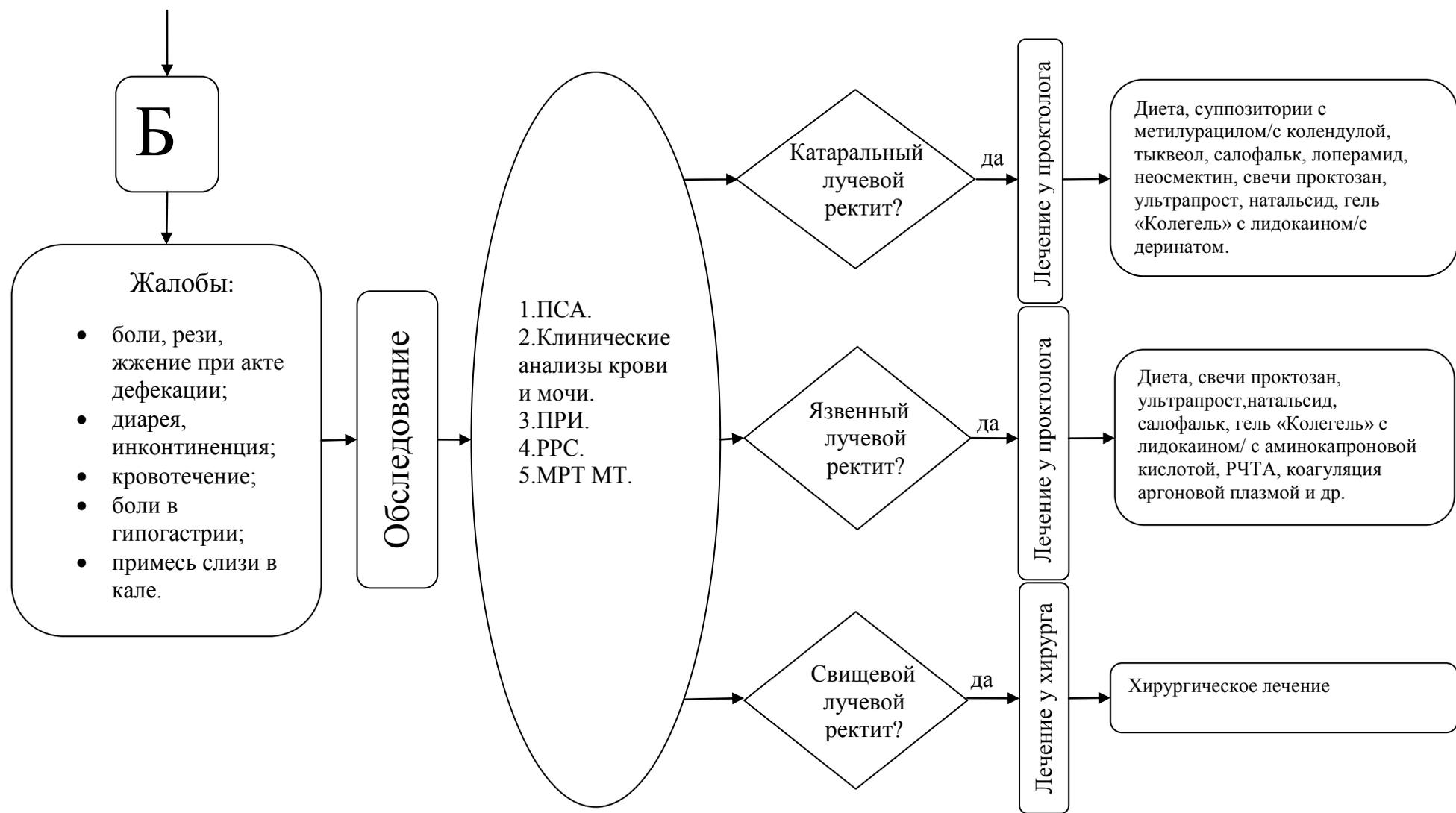
Б – гастроинтестинальные токсические реакции

В – прогрессирование РПЖ

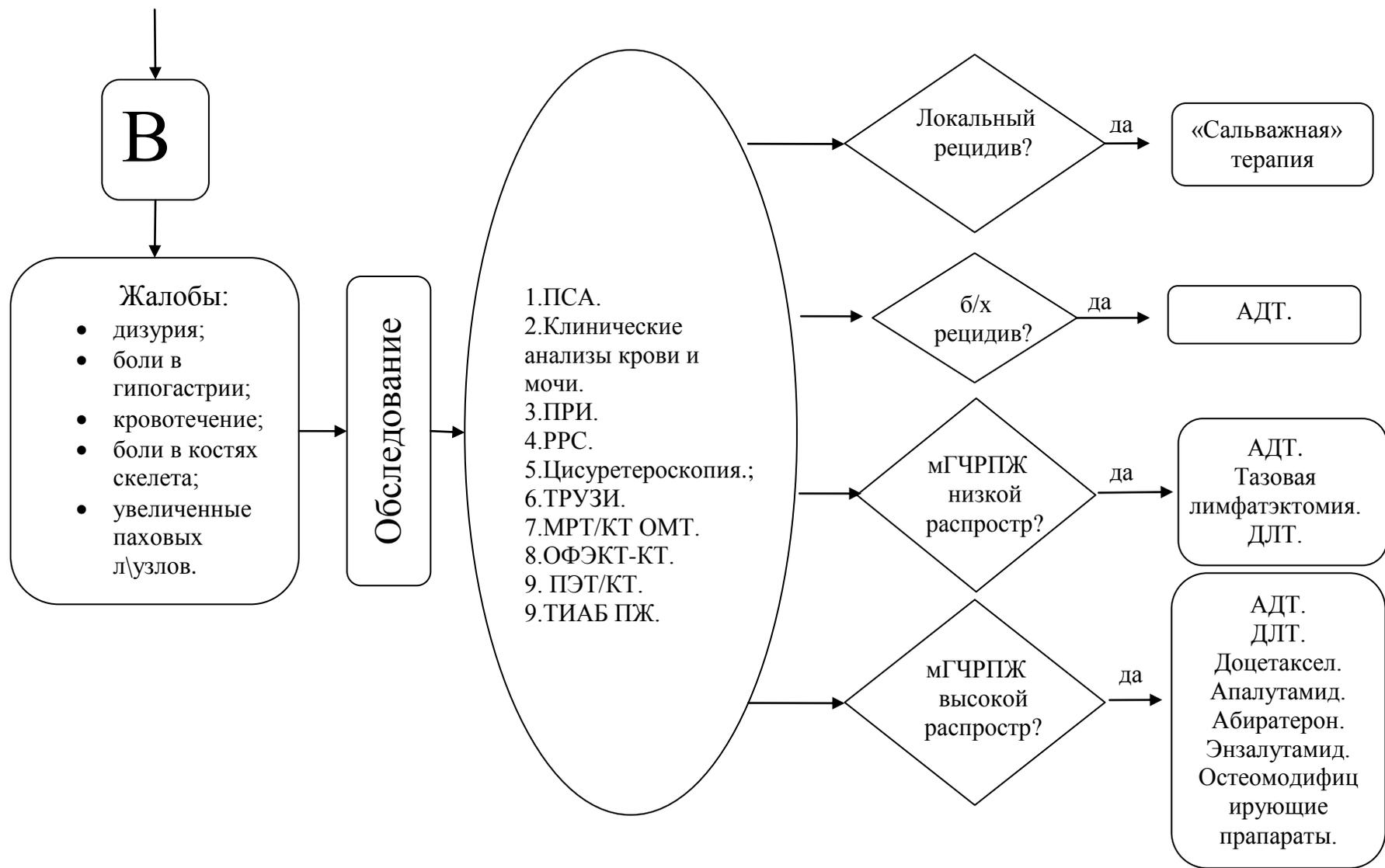
**рис. 4.1 Модель диспансеризации больных, перенесших брахитерапию по поводу РПЖ**



Продолжение рис. 4.1



Продолжение рис. 4.1



Продолжение рис. 4.1

## **4.2 Ранние и поздние осложнения у больных РПЖ, перенесших брахитерапию.**

Ранние ГУ осложнения после брахитерапии возникают в течение 3-6 месяцев после проведения лучевого лечения. Этиологический фактор – повреждение эпителия уретры, мочевого пузыря с развитием воспалительных процессов. В течение 2-4 недель после ЛТ эпителий восстанавливается. При катаральной форме цистита, уретрита возникает воспаление слизистой с участками кровоизлияний, отеком. Отмечается расширение сосудов. Моча становится мутной, содержит эритроциты, хлопья.

Куратор ГУ осложнений – уролог по месту жительства с обязательной консультацией врача-онколога, который оценит результаты исследования ПСА, ОАК, ОАМ, биохимических показателей крови и даст соответствующие рекомендации (рис.4.2).

При установлении диагноза уретрит показан забор материала на рост бактериальной флоры и определение чувствительности к антибактериальным препаратам. В случае отрицательного анализа на бакпосев назначаются инстилляции теплым облепиховым маслом и/или «катеджелем».

Гематурия купируется в стационаре. Вероятность наличия крови в моче у пациента, перенесшего брахитерапию, крайне мала. Поэтому врач-уролог поликлиники в первую очередь должен исключить другие причины гематурии: заболевания почек, мочевого пузыря и мочевыводящих путей, установить источник кровотечения. Далее направить в профильное отделение для консервативной терапии или хирургического лечения.

Для лечения применяются противовоспалительные и антибактериальные препараты, инстилляции. Если при наличии вышеуказанных жалоб нет данных за воспаление мочевого пузыря, уретры, целесообразно обследовать прямую кишку, получить консультацию психотерапевта для назначения седативной терапии.

При симптомах острой задержки мочи больной срочно госпитализируется в урологическое отделение.



**Рис.4.2 Алгоритм тактики врача при ранних генитоуринарных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ**

Через 3 месяца после брахитерапии пациентам проводится диспансерное обследование, включающее сбор жалоб, ПРИ, анализ крови на ПСА, общеклинические анализы крови и мочи, ЭКГ, осмотр терапевта. На данном этапе наиболее частое осложнение – отек ПЖ. Пациенты жалуются на учащенное мочеиспускание, преимущественно в ночное время, мочеиспускание вялой струей, малыми порциями, рези, боли при мочеиспускании, при дефекации.

Необходимо выполнить ТРУЗИ ПЖ, измерить объем органа и объем остаточной мочи. Показано назначение  $\alpha$ -аденоблокаторов для расслабления гладкомышечной мускулатуры шейки мочевого пузыря и улучшения оттока мочи. Боли и рези при мочеиспускании свидетельствуют о возможной травме мочеиспускательного канала ввиду нахождения уретрального катетера, присоединения бактериальной флоры. Необходимо выполнение уретроскопии.

#### **Ранние гастроинтестинальные токсические реакции (рис.4.3).**

В основе лучевых токсических реакций слизистой прямой кишки - повреждение кишечного эпителия (гиперемия, отечность слизистой, повреждение артериол). В течение двух недель кишечный эпителий с сублетальным повреждением восстанавливается.

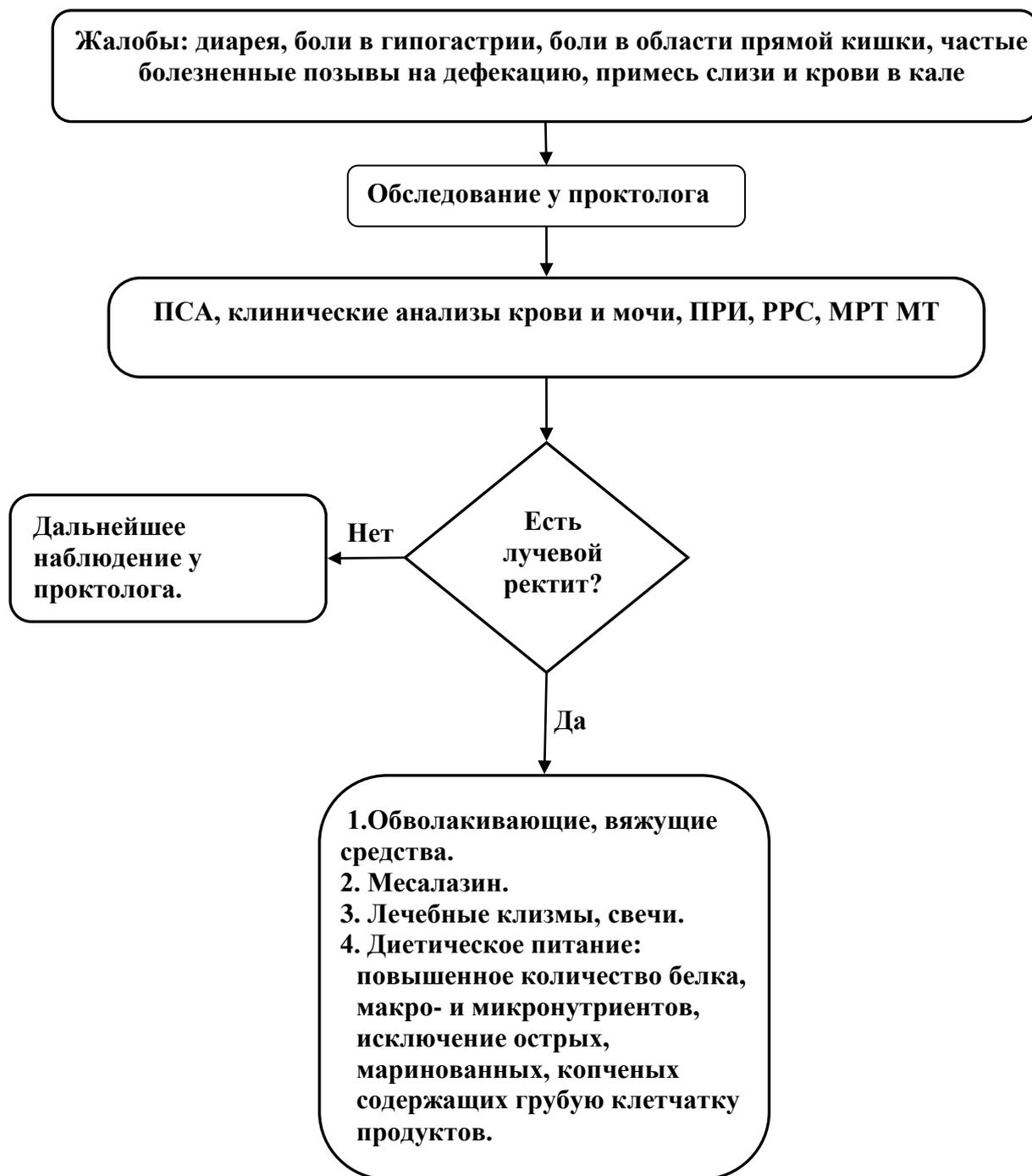
Симптомы острого лучевого проктита:

- боли в нижних отделах живота или в области прямой кишки,
- диарея,
- частые болезненные позывы на дефекацию,
- примесь слизи в кале.

Чаще это проктит с легким течением: диарея менее 5 раз в сутки, небольшое количество слизи в кале. Используются консервативные методы: месалазин для восстановления слизистой, обволакивающие и вяжущие средства, лечебные клизмы, свечи, энтеросорбенты, противодиарейные препараты. Рекомендуется пища, химически и физически щадящая, содержащая повышенное количество белка, макро-микроэлементов. Противопоказаны острые, маринованные, консервированные продукты, грубая растительная клетчатка.

**Поздние генитоуринарные осложнения после брахитерапии по поводу РПЖ** – стриктура уретры, нарушение ЭФ (рис.4.4).

На следующем этапе диспансеризации (от 6 до 12 месяцев) у пациентов РПЖ, перенесших брахитерапию, может быть выявлена следующая



**Рис. 4.3 Алгоритм тактики врача при ранних гастроинтестинальных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ**

симптоматика: нарушение мочеиспускания, ЭД, боли в правой подвздошной области.

Коллегиально врачами онкологом, урологом, терапевтом определяется объем обследования, осуществляется оценка его результатов, совместно с ОД



**рис. 4.4** Алгоритм тактики врача при поздних генитоуринарных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ

формируется план дальнейшего лечения.

В течение 6-12 месяцев после брахитерапии ожидаемые осложнения: стриктура уретры, которая, при отсутствии эффекта консервативной терапии требует выполнения трансуретральной резекции ПЖ в специализированном урологическом отделении.

При нарушениях ЭФ 2 варианта медицинской помощи: лекарственное лечение, хирургическая коррекция. Особого отношения требуют от уролога

жалобы пациента на примесь крови в сперме, боли при эякуляции. Кровь может смешанной со спермой или изолированной от неё (рис.4.5).



Рис. 4.5 Алгоритм тактики уролога ПМС33 при жалобах больного, перенесшего брахитерапию, на примесь крови в сперме, боли при эякуляции

Оказание медицинской помощи в этом случае – прерогатива уролога. Уточнение характера патологического процесса возможно после полного обследования и дальнейшего лечения пациента в госпитальных условиях. Жалобы на боли при эякуляции ориентируют уролога ПМСЗЗ на исключение в первую очередь воспалительных, аллергических, травматических процессов в ПЖ и прилегающих органах мочеполовой системы. При их отсутствии больной адресуется к онкологу для уточняющей диагностики в ОД.

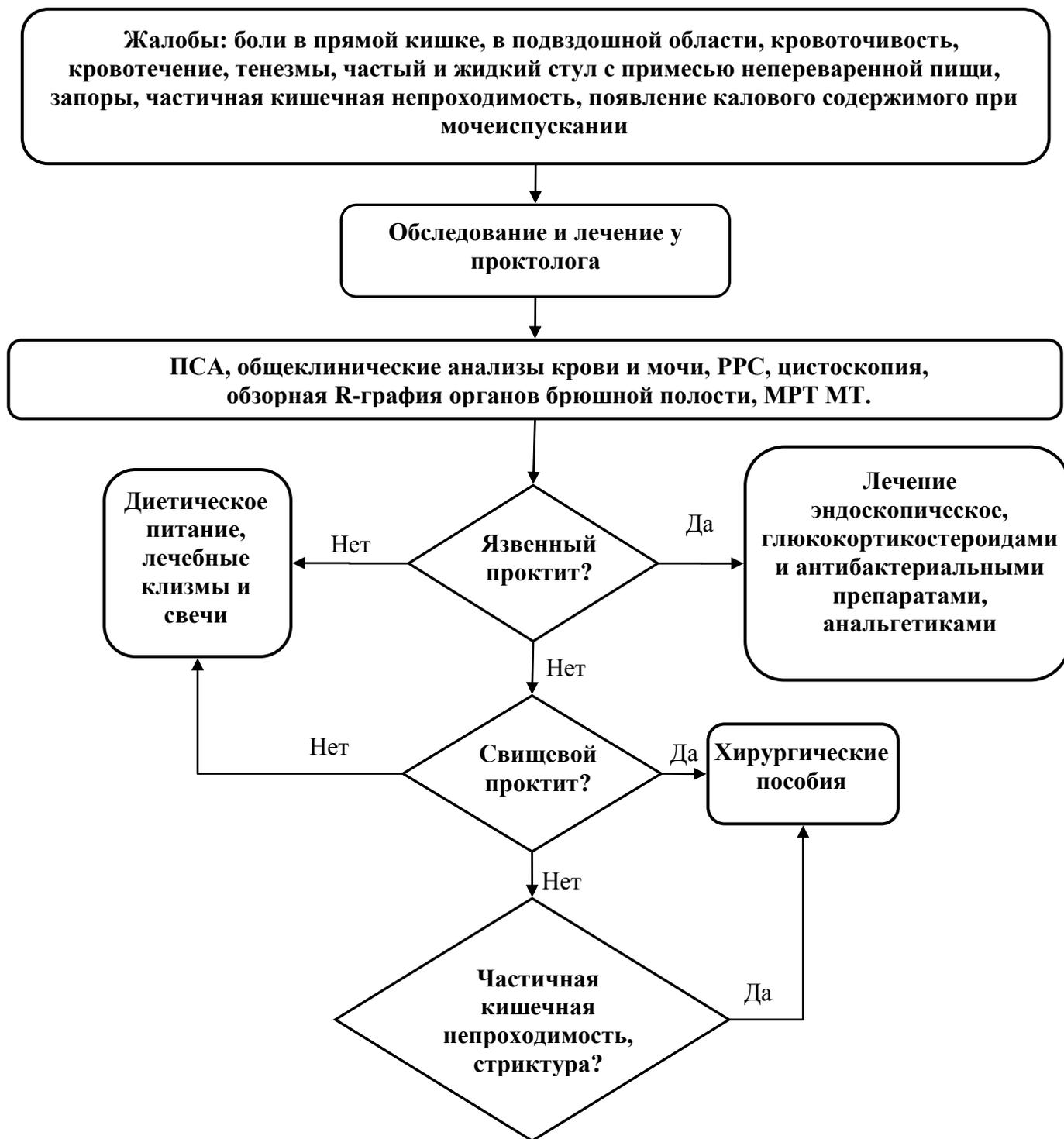
#### **Поздние гастроинтестинальные осложнения (рис.4.6).**

Поздние лучевые поражения со стороны прямой кишки развиваются через 3 и более месяца после брахитерапии у больных РПЖ. Симптомы поздних постлучевых проктитов:

- кровотечения, иногда обильные;
- боли в прямой кишке или подвздошной области;
- тенезмы, частый или жидкий стул с примесью непереваренной пищи;
- запоры и кишечная непроходимость при образовании стриктур.

Развиваются последовательно эрозивно-десквамативный проктит, затем язвенный и далее свищевой. В основе сосудистые нарушения. Клетки эндотелия из-за повреждения артериол и ухудшения кровоснабжения некротизируются, пролиферируют эндотелиоциты. Тромбозы, трофические нарушения, васкулиты с кровотечениями, разрастание рубцовой ткани приводят к прогрессированию трофических изменений и поражению подслизистого слоя прямой кишки. В конечном итоге возникает свищевой проктит с вовлечением в процесс ряда органов малого таза.

Ректоскопическая картина лучевого проктита: язвы на фоне гиперемии и отека слизистой, стриктура кишечной стенки, свищи, кишечная перфорация. Присоединяется патогенная флора с инфекционными осложнениями.



**Рис. 4.6** Алгоритм тактики врача при поздних лучевых гастроинтестинальных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ

Для купирования отдаленных последствий лучевого проктита используются эндоскопические методы, устраняющие кровотечение; хирургические пособия (для ликвидации стриктур, перфорации стенки

кишки, свищей); глюкокортикостероиды с противовоспалительной целью, антибактериальные препараты, анальгетики.

### **4.3. Третичная профилактика РПЖ.**

В данном разделе диссертационного исследования представлены модель третичной профилактики РПЖ, алгоритм обследования больных РПЖ после брахитерапии в зависимости от показателей уровня сывороточного ПСА, сформированная памятка «Сигналы тревоги», используемая в процессе диспансеризации пациентов, перенесших брахитерапию источниками различной мощности.

Третичная профилактика РПЖ осуществляется уже по истечении годовичного срока после завершения брахитерапии по поводу РПЖ. Ее цель – выявление рецидивов и метастазов.

Так как пациенты могут обратиться при наличии различных симптомов не к онкологу или урологу, а к другим специалистам, нами разработана модель третичной профилактики РПЖ с ориентацией на жалобы и симптоматику. С ней врач-онколог должен ознакомить всех коллег (рис.4.7).

В модели алгоритмизированы параметры выявления после брахитерапии рецидивов РПЖ, метастазов в кости и в лимфатические узлы, обозначены клинические проявления данных процессов, объемы обследования, маршрутизация больных.

При рецидивах РПЖ после брахитерапии источниками различной мощности дозы возможно прорастание слизистой оболочки уретры или шейки мочевого опухолью, что приводит к гематурии, дизурическим расстройствам.

Сдавление или прорастание прямой кишки опухолью может быть причиной стойкого запора, примеси крови в кале, свищей.

Рецидивы РПЖ подразделяются на локальные и биохимические.

Клинические проявления рецидива: гематурия, олигоурия, анурия, боли в гипогастрии, стойкий запор, примесь крови в кале, свищи.

Параметры обследования под эгидой онколога, уролога, проктолога: ПСА, ТИАБ ПЖ, РРС, цисуретороскопия, ПЭТ/КТ, обзорная РГ брюшной полости.

После радикального лечения всем больным показан комплекс диагностических мероприятий: определение уровня ПСА крови, клинические анализы крови и мочи, ПРИ, РРС и цисуретероскопия, ТРУЗИ при подозрении на локальный рецидив.

Для диагностирования отдаленных метастазов назначались МРТ/КТ МТ, ОФЭКТ-КТ.

Для верификации опухолевого процесса проводилось ТИАБ ПЖ под УЗ-контролем с дальнейшим патоморфологическим исследованием.

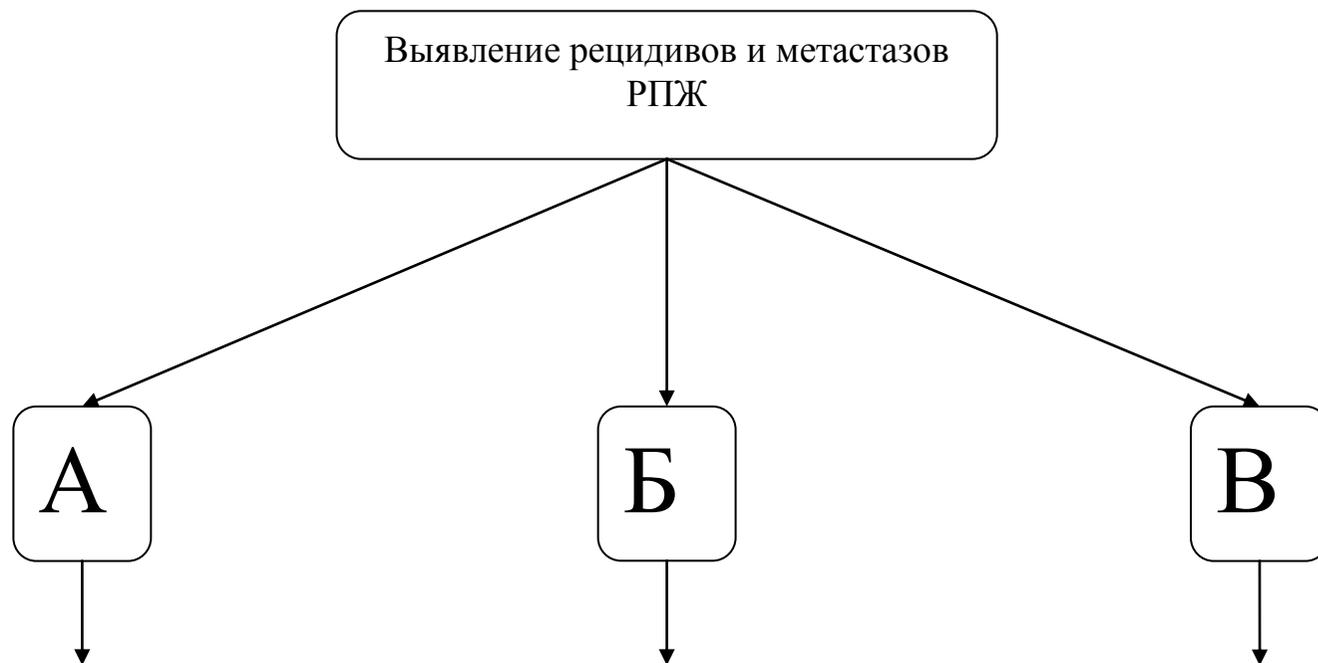
При подтверждении локального рецидива РПЖ пациентам показано проведение «сальважной» терапии, представленной РПЭ, брахитерапией или ДЛТ. В случае выявления биохимической прогрессии назначались андрогенные депривационные препараты.

Первые проявления метастазирования РПЖ: боли в позвоночнике, костях таза, бедрах, а также патологические переломы позвоночника, параличи, парезы из-за сдавления спинного мозга, нарушение функции тазовых органов.

**Доминирующим** в современной диагностике рецидивов и метастазов у больных РПЖ, перенесших брахитерапию, является уровень сывороточного ПСА. По данным М.И. Давыдова и Ш.Х. Ганцева, при уровне ПСА более 50 нг/мл в 80% случаев имеется экстракапсулярная инвазия опухоли, в 66% - поражение регионарных лимфатических узлов; при ПСА более 100 нг/мл – наличие метастазов у 100% пациентов [5].

Клинические проявления метастазов лимфоузлы:

- отеки нижних конечностей;
- лимфаденопатия;
- симптомы, обусловленные сдавлением структур малого таза увеличенными лимфоузлами.

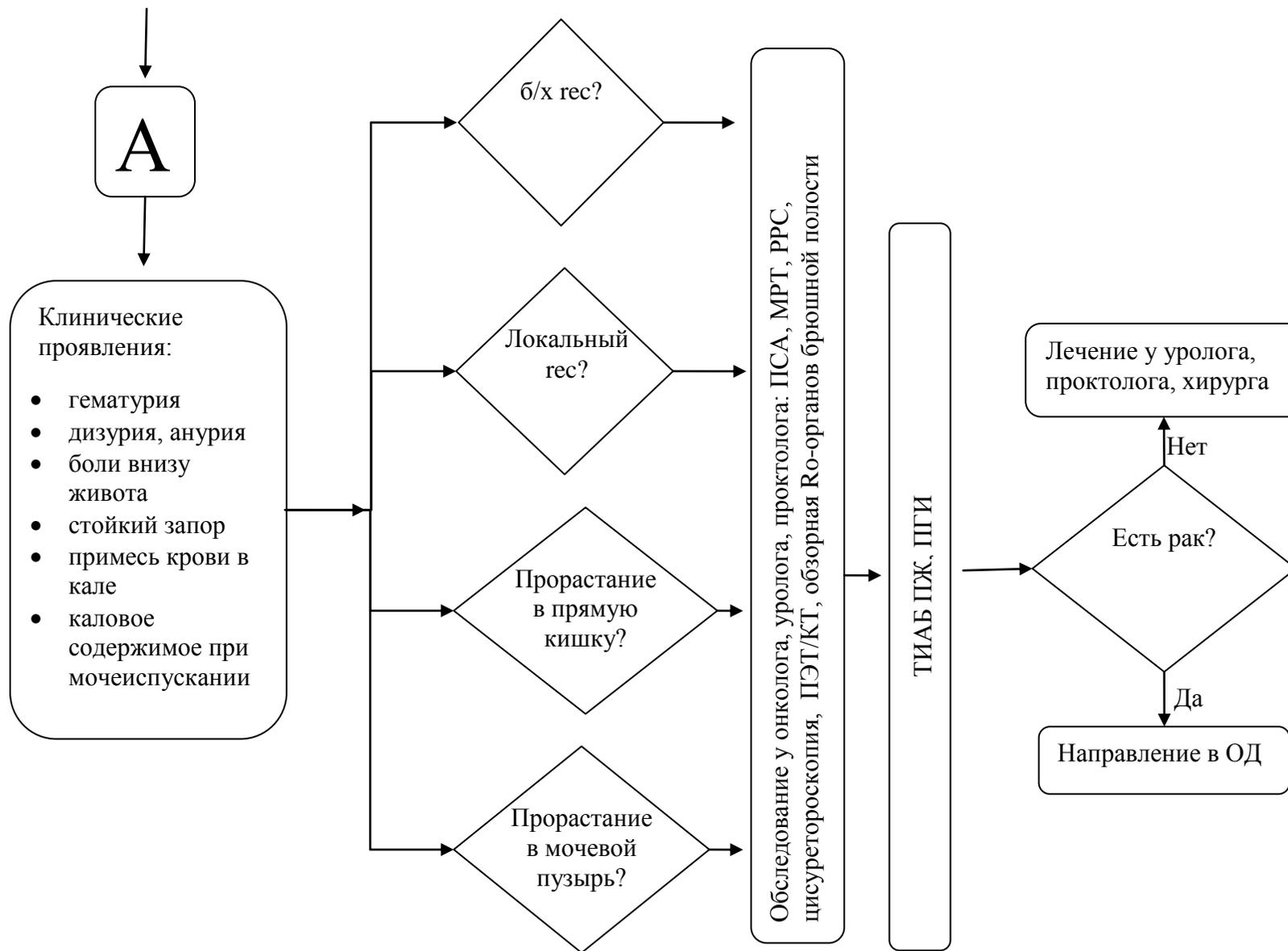


А – выявление локальных рецидивов РПЖ

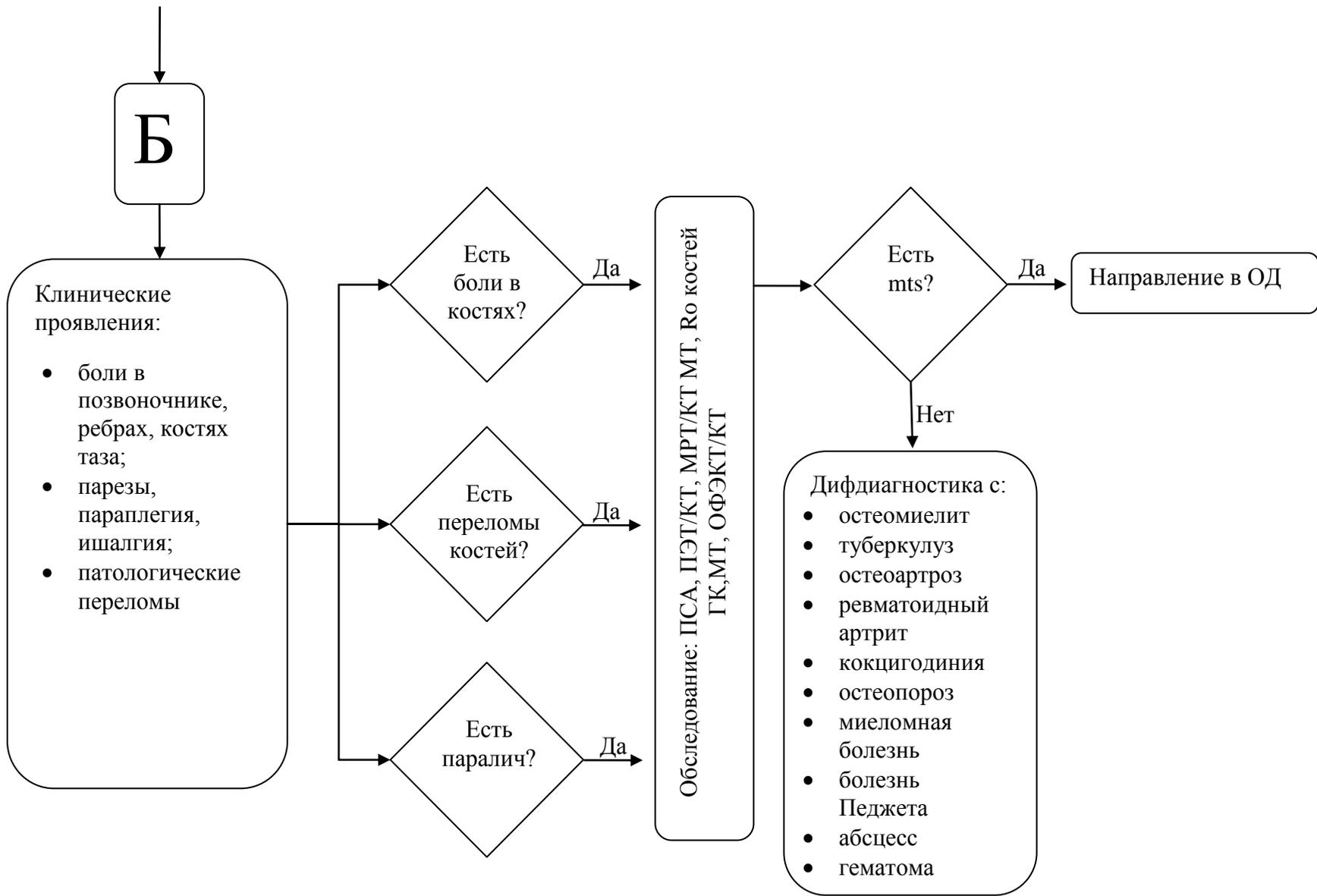
Б – выявление метастазов РПЖ в костях

В – выявление метастазов РПЖ в лимфоузлах

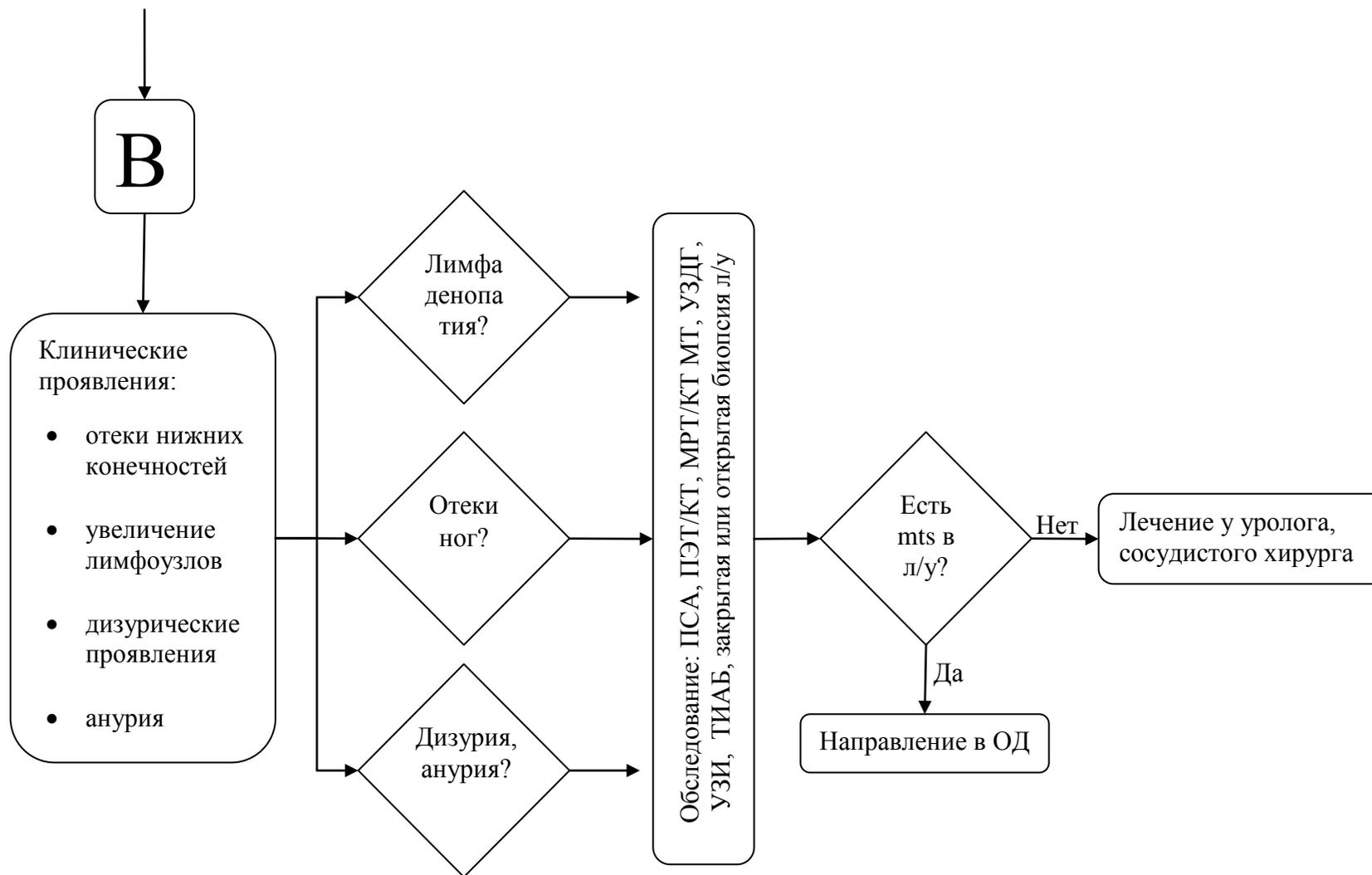
**Рис. 4.7** Модель третичной профилактики РПЖ



Продолжение рис 4.7



Продолжение рис 4.7



Продолжение рис. 4.7

Врач-онколог знает какие дополнительные методы следует использовать для уточняющей диагностики при указанных выше уровнях сывороточного ПСА в соответствии со стандартами.

Клинические проявления метастазирования РПЖ:

- боли в костях, пораженных метастазами (чаще в поясничном отделе позвоночника и костях таза),
- парез, паралич из-за сдавления спинного мозга,
- ишиалгия в результате вовлечения в опухолевый процесс седалищного нерва,
- переломы костей,
- нарушение функции тазовых органов.

**Эти симптомы могут выявить урологи по месту жительства больного. Локализация болей соответствует локализации метастазов. В костях конечностей боли возникают не только из-за метастазов в костях, но могут быть и проводниковыми из-за сдавления нервных корешков при метастазах в позвоночник. Болевой синдром характеризуется постепенным нарастанием. Особенно резкие боли бывают при патологических переломах (например, шейки бедра). Метастазы в позвоночнике могут сдавливать спинной мозг, вызывая параплегию.**

Диссеминация опухоли приводит к поражению любой группы лимфоузлов: заирательных и внутренних, наружных подвздошных, паховых. По мере роста метастатической опухоли вовлекаются в процесс окружающие ткани и органы (например, уретра, мочеточники, мочевого пузырь). Клинические проявления определяются степенью их вовлечения в опухолевый процесс. Заирательные и внутренние подвздошные лимфоузлы вовлекаются в генерализацию процесса первыми, прорастают в мочевого пузырь, мочеточники.

Лимфостаз, появление отеков нижних конечностей возникает при поражении метастазами тазовых лимфоузлов.

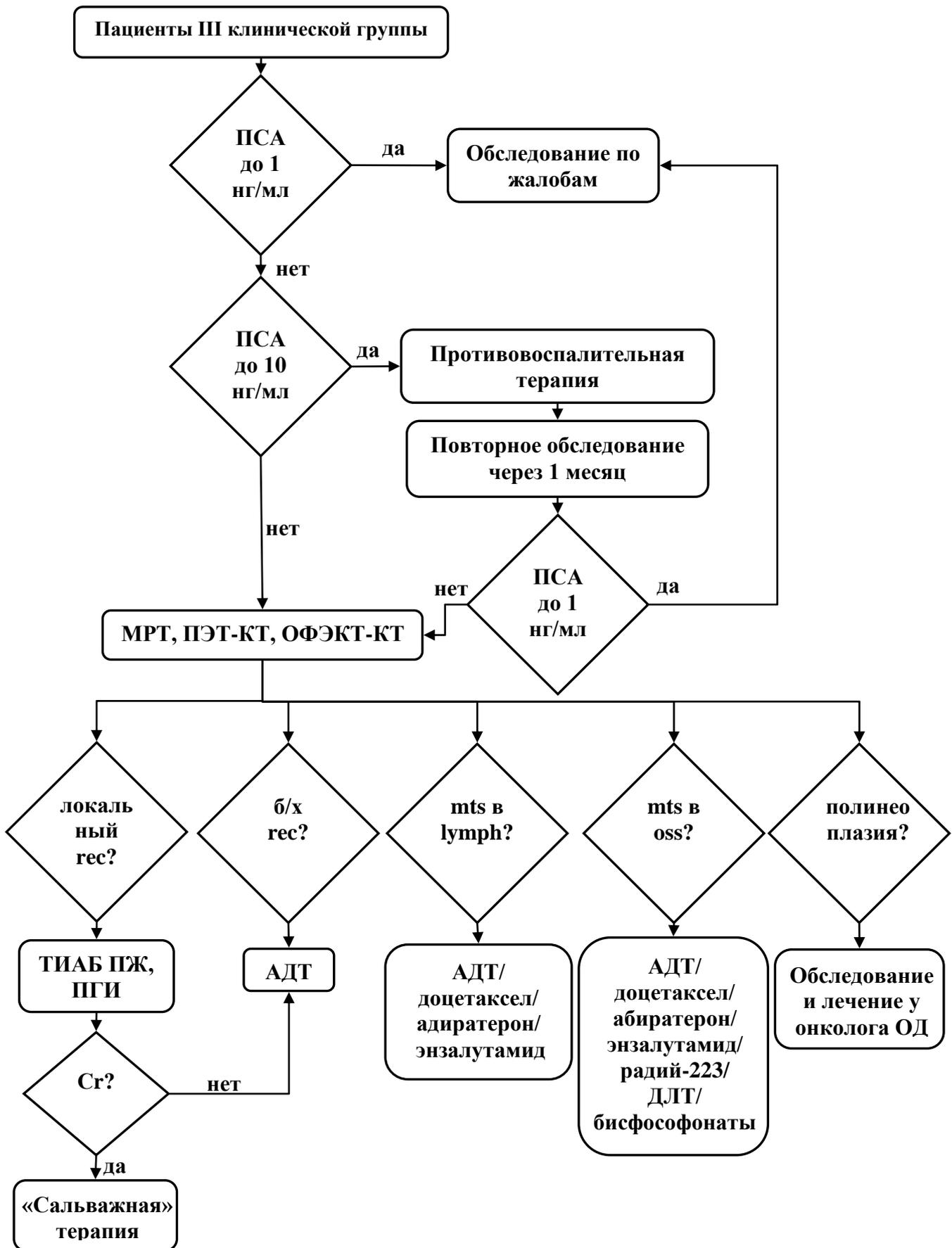
Сдавление устьев мочеточников приводит к уретерогидронефрозу, почечной недостаточности и другим дизурическим расстройствам. Клинические проявления метастазирования РПЖ в лимфоузлы:

- отеки ног из-за сдавления вен пораженными лимфоузлами,
- увеличение лимфоузлов,
- из-за сдавления мочеточников конгломератами внутренних подвздошных узлов нарушение мочеиспускания вплоть до анурии.

Объем обследования: ПСА, ПЭТ/КТ, МРТ/КТ МТ, Ro костей ГК, МТ, ОФЭКТ/КТ.

Лечебные пособия определяются ОКООД.

**Ведущая роль в диспансерном наблюдении больных РПЖ 3 клинической группы – определение уровня ПСА в крови (рис. 4.8).** Удовлетворительный показатель общего ПСА в сыворотке крови после проведения брахитерапии – менее 1 нг/мл. В некоторых случаях уровень ПСА через 3-6 месяцев после лечения поднимается выше верхнего референтного значения. В этих случаях назначалась противовоспалительная, противоотечная терапия, после которой проводился повторный анализ ПСА. Когда после проведения соответствующей терапии уровень ПСА не снижался до удовлетворительных показателей, врач-онколог направлял пациента на МРТ с целью диагностики локального рецидива, распространения процесса по лимфатическим узлам, поиска метастазов в костной системе. При «отрицательном» результате больным проводилась ПЭТ/КТ с Ga-ПСМА или с C-холином, так как метод обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью в сравнении с МРТ. При диагностировании локального рецидива для проведения «сальважного» лечения (брахитерапия, радикальная простатэктомия, ДЛТ) выполнялась морфологическая верификация опухолевого процесса. Если при МРТ, ПЭТ/КТ обнаруживались пораженные лимфатические узлы, определялись показания к выполнению лимфатэктомии или ДЛТ. При выявлении



**Рис. 4.8** Алгоритм обследования больных локализованным раком предстательной железы III клинической группы после брахитерапии в зависимости от показателей ПСА

прогрессирования опухоли в костную систему использовались ДЛТ или системное лекарственное лечение в зависимости от клинической ситуации.

В связи с тем, что больные РПЖ после брахитерапии в процессе диспансеризации и обращения за медицинской помощью к медицинскому работнику любого профиля не сообщают о перенесенном заболевании, важно нацелить врачей и фельдшеров ПМСЗЗ на тщательный анамнестический опрос с учетом симптомов, что обеспечит грамотную своевременную целевую маршрутизацию.

Для медицинских работников первичного медико – санитарного звена здравоохранения нами сформирована и тиражирована памятка.

### **ПАМЯТКА**

#### **«Сигналы тревоги по поводу осложнений после брахитерапии, прогрессировании процесса»**

1. Учащенное мочеиспускание преимущественно в ночное время малыми порциями, вялой струей.
2. Боли и рези при мочеиспускании в гипогастрии, гематурия, олигоурия.
3. Анурия, почечная недостаточность.
4. Боли, рези при дефекации в правой подвздошной области.
5. Тенезмы, частый жидкий стул с примесью непереваренной пищи.
6. Запоры, частичная кишечная непроходимость.
7. Кровотечения из прямой кишки, иногда обильные.
8. Появление калового содержимого при мочеиспускании.
9. Сперма бурого цвета, равномерно перемешанная с кровью.
10. Боль при эякуляции.
11. Боли в позвоночнике, ребрах, костях таза.
12. Переломы костей.
13. Ишиалгия.
14. Парезы, параплегии.

15.Отек нижних конечностей.

16.Увеличение пальпаторно определяемых лимфоузлов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении больных локализованным РПЖ с низким риском прогрессирования в течение многих лет использовалась БТ-НМД. Имеющиеся клинические данные характеризуют метод БТ-НМД как высокоэффективный с низким профилем токсичности.

При лечении локализованных форм РПЖ в самостоятельном режиме используется также метод БТ-ВМД, который позволяет с высокой точностью проводить облучение с учетом фиксации органов и структур малого таза что ведет к снижению токсичности лечения и быстрому восстановлению пациентов после операции. Радиобиологические особенности гипофракционирования с применением ультравысоких доз облучения создает наиболее выгодное терапевтическое соотношение между тумороцидным эффектом радиотерапии опухолевых клеток и повреждающим воздействием на нормальные ткани. Вследствие отсутствия сведений о сравнительной ценности двух видов контактной лучевой терапии нами проведено данное исследование.

Целью исследования являлось улучшение результатов контактной ЛТ с использованием источников различной мощности дозы в лечении больных локализованного РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания. Для достижения цели поставлены следующие задачи: провести сравнительную оценку токсических реакций после проведения брахитерапии источниками высокой и низкой мощности дозы у больных РПЖ группы низкого и промежуточного риска прогрессирования; обосновать преимущество технологии БТ-ВМД при лечении РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования; провести сравнительную оценку трехлетних результатов лечения больных РПЖ после проведения брахитерапии источниками высокой и низкой мощности дозы; оценить качество жизни больных РПЖ после проведения брахитерапии источниками различной мощности дозы; разработать и обосновать функциональные стандарты диспансеризации больных РПЖ низкого и промежуточного риска

прогрессирования после применения контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы; обосновать инструменты мониторинга больных РПЖ III клинической группы, перенесших брахитерапию для ПМСЗЗ.

Методика сравнительного анализа заключалась в следующем:

- оценка эффективности и токсичности контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы;
- сравнительная оценка качества жизни пациентов после контактной лучевой терапии источниками различной мощности дозы;
- моделирование и алгоритмизация процесса диспансеризации больных РПЖ после брахитерапии.

В исследование включено 226 пациентов с локализованным РПЖ. БТ-ВМД источником Iг-192 в самостоятельном варианте (2 фракции по 15 Гр) проводилась на базе «Воронежского областного клинического онкологического диспансера» с 2015 по 2018гг (88 больных). БТ-НМД согласно научному договору выполнялась в Российском Научном Центре Рентгенорадиологии с 2010 по 2016гг (138 больных). В соответствии с проведенным лечением сформированы 2 группы пациентов.

По международным рекомендациям все пациенты отнесены к группе низкого и промежуточного риска прогрессирования заболевания.

Группы не отличались по возрасту, гистологическим вариантам РПЖ, значениям индекса Глисона, инициальному уровню ПСА, риску прогрессирования, объему железы, количеству остаточной мочи, наличию дизурических явлений, результатами IPSS, QOL перед лечением.

Оценка распространенности заболевания осуществлялась по данным общих и специальных методов исследования. В работе использовались методы: ТРУЗИ, МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфия.

Результаты радикального лечения РПЖ оценивались по лабораторным, клиническим и инструментальным данным. Оценивалась безрецидивная

выживаемость в группах, а также качество мочеиспускания и качество жизни больных.

При проведении БТ-НМД существует ряд факторов, отрицательно влияющих на точность подведения дозы облучения. В группе БТ-НМД отмечено 6 случаев местного рецидива дозы облучения при проведении БТ-НМД. Основной фактор, негативно сказывающийся на точность подведения дозы облучения, является смещение микроисточников I-125, что приводило к различиям между рассчитанным дозиметрическим планом и реальным. Отек ПЖ, развивающийся в первые сутки после операции, мог быть причиной искажения запланированной дозы облучения, вызванный изменением архитектоники органов малого таза за счет изменений объема мочевого пузыря, прямой кишки в процессе жизнедеятельности человека, что является немаловажным неблагоприятным фактором, при котором снижается точность подведения дозы облучения. Период полураспада I-125 59,4 суток, за весь этот период имплантированные зерна I-125 подводят запланированную дозу облучения.

Технология проведения БТ-ВМД обладает более точным способом подведения дозы облучения на ПЖ. Планирование лучевой терапии при БТ-ВМД проводится в реальном времени. Длительность облучения в зависимости от активности источника Ir-192 варьирует от 10 до 50 минут, при этом ПЖ фиксирована за счет введенных в нее интрастатов. Изменения положения простатического отдела уретры, мочевого пузыря, прямой кишки не происходит. Изменение формы и объема перечисленных органов за данный период времени минимален. Это позволяет значительно более точно подводить запланированную дозу облучения к ПЖ и критическим органам, что, в конечном счете, сказывается на результатах радиотерапии, в том числе выраженности генитоуринарных и гастроинтестинальных токсических реакций.

При оценке локального контроля опухоли отмечено преимущество БТ-ВМД - локальных рецидивов РПЖ нет. В группе БТ-НМД отмечено 6 случаев местного рецидива дозы облучения при проведении БТ-НМД.

Безрецидивная выживаемость за представленное время наблюдения составила 96,3% в группе БТ-ВМД, 92,7% - в группе БТ-НМД ( $p=0,022$ ).

У больных РПЖ промежуточного риска прогрессирования после проведения БТ-НМД отмечено достоверное увеличение рецидивов по сравнению с пациентами группы БТ-ВМД. После применения БТ-ВМД безрецидивная выживаемость в группах промежуточного риска составила 98,6% и 86,1% - после БТ-НМД ( $p=0,0085$ ). Достоверных различий в безрецидивной выживаемости у пациентов благоприятного прогноза получено не было ( $p = 0,21$ ).

Убедительных данных связи риска развития биохимических, локальных рецидивов, костных метастазов с уровнем инициального ПСА, стадией заболевания, степенью дифференцировки опухолевой клетки по шкале Глисон и риску прогрессирования не получено.

Достоверных различий в зависимости прогрессирования заболевания от объема ПЖ, уровня инициального ПСА, индекса Глисон, параметров дозового покрытия органа в обеих группах не отмечено.

В обеих группах была осложнения, связанные с лечением: учащенное мочеиспускание, ранние и поздние лучевые повреждения. Для оценки степени выраженности постлучевых повреждений использовалась шкала RTOG/EORTC.

Получены достоверные различия ранних GI и GU токсических реакций. В группе БТ-ВМД в 56,8% отмечены нежелательные токсические проявления со стороны нижних мочевыводящих путей. В группе БТ-НМД эти проявления наблюдались у 97,1% больных ( $p < 0,001$ ). В 2,2% случаях в группе БТ-НМД отмечено ГУ III степени по шкале RTOG/EORTC, что требовало лечения в профильном стационаре.

Поздние нежелательные проявления лечения больных РПЖ через 6-12 месяцев уменьшились и достоверно не отличались. Основная часть пациентов вернулась к обычному образу жизни после лечения ( $p>0,1$ ).

При анализе статистического материала получены достоверные данные зависимости риска развития ранних ГУ осложнений после БТ-ВМД от объема 150% (V150) изодозы покрывающая ПЖ ( $p=0,036$ ) и от дозы облучения, получивший простатический отдел мочеиспускательного канала ( $p=0,035$ ).

Установлено статистически значимое преимущество БТ-ВМД со стороны ранних ГИ нежелательных токсических проявлений. Ранние ГИ токсические реакции I-II степени по шкале RTOG/EORTC отмечались в 6,8% случаев в группе БТ-ВМД, в 36,9% - в группе БТ-НМД ( $p < 0,001$ ).

При оценке жалоб на учащенное мочеиспускание после лечения в обеих группах статистически значимых различий не получено. В группе БТ-ВМД на учащенное мочеиспускание жаловалось  $53,4 \pm 0,5\%$  пациентов, в группе БТ-НМД -  $42,6 \pm 0,5\%$  пациентов ( $p>0,1$ ).

Через год после лечения у 88 респондентов группы БТ-ВМД и у 51 группы БТ-НМД проанализированы результаты опросников нарушения мочеиспускания IPSS - количество баллов  $\geq 20$ , что соответствовало тяжелым нарушениям мочеиспускания в 2,8% и 8,2% в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно. Умеренные нарушения мочеиспускания выявлены у 23,8% и 32,8% в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно. Отсутствие симптомов нарушения мочеиспускания и их легкая степень в группах БТ-ВМД и БТ-НМД отмечены у 73,4% и 59% соответственно ( $p<0,1$ ).

При оценке результатов опроса респондентов по качеству жизни (QoL) достоверных различий в группах не получено ( $p>0,1$ ). Большая часть пациентов имела хорошее (БТ-ВМД 31,6%, БТ-НМД – 39,3%) и удовлетворительное (БТ-ВМД – 41,8%, БТ-НМД – 44,3%) качество жизни. Неудовлетворительное и плохое QoL отмечено у 26,6% больных в группе БТ-ВМД и 16,4% в группе БТ-НМД ( $p>0,1$ ).

По результатам опроса респондентов по сохранению и качеству ЭФ после лечения установлено, что через 12 месяцев после лечения ЭФ в группах достоверно различалась и соответствовала 74% и 66,7% в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно ( $p < 0,001$ ).

Анализ клинического материала доказал, что основными преимуществами БТ-ВМД являлись:

- точность доставки дозы;
- оптимизация дозиметрических параметров в режиме реального времени;
- отсутствие миграции источников излучения;
- однородность распределения дозы в ПЖ;
- меньше радиационная нагрузка на окружающие ткани и структуры, меньше осложнений, лучше переносимость;
- возможность “обойти” уретру, сосудисто-нервные пучки;
- отсутствие радиационного воздействия на окружающих людей;
- не требует длительного пребывания в стационаре;
- короткий период реабилитации.

Результаты данного исследования позволили провести не только сравнительную оценку методов брахитерапии с использованием источников различной мощности дозы в монорежиме, но также разработать, обосновать, реализовать инструкции диспансеризации этой категории больных с применением функциональных стандартов, согласованных с ФГУ «Воронежский филиал академии стандартизации, метрологии, и сертификации». Разработана модель диспансеризации больных РПЖ, перенесших брахитерапию источниками различной мощности дозы, алгоритм тактики врача при ранних генитоуринарных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ, алгоритм тактики врача при ранних гастроинтестинальных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ, алгоритм тактики врача при поздних генитоуринарных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ, алгоритм тактики уролога ПМСЗЗ при

жалобах больного, перенесшего брахитерапию, на примесь крови в сперме, боли при эякуляции, алгоритм тактики врача при поздних лучевых гастроинтестинальных осложнениях после брахитерапии по поводу РПЖ, алгоритм обследования больных локализованным раком предстательной железы III клинической группы после брахитерапии в зависимости от показателей ПСА.

Наиболее актуально использование инструкций (модели) в первичном медико-санитарном звене здравоохранения, когда больные обращаются с жалобами к врачам разного профиля, не сообщая им о перенесенной ранее брахитерапии. Памятка «Сигналы тревоги по поводу осложнений после брахитерапии, прогрессирования процесса» позволила нацелить врачей РБ и поликлиник города на тщательный сбор анамнеза и четкую дальнейшую целевую маршрутизацию пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка лучевых токсических реакций у больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования выявила более высокую частоту ранней генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности в группе БТ-НМД, чем в группе БТ-ВМД ( $p < 0,001$ ). Ранние ГУ токсические реакции наблюдались у 56,8% пациентов в группе БТ-ВМД, в группе БТ-НМД – 97,1%. Ранние GI нежелательные последствия лечения выявлены у 6,8% и 37,2% в группах БТ-ВМД и БТ-НМД соответственно. Поздние лучевые токсические реакции в группах достоверно не отличались.
2. Технология использования БТ-ВМД позволила более точно подводить дозы облучения к ПЖ, так как планирование ЛТ и подведение предписанной дозы проводится в режиме реального времени под УЗИ контролем. ПЖ фиксирована за счет введенных в нее интрастатов, поэтому изменения формы и объема простаты, простатического отдела уретры, мочевого пузыря, прямой кишки не наблюдаются.
3. Безрецидивная трехлетняя выживаемость больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования с использованием брахитерапии составила 96,3% в группе БТ-ВМД и 92,7% в группе БТ-НМД ( $p = 0,022$ ).
4. Оценка качества жизни больных РПЖ после проведения брахитерапии в группах с применением опросников IPSS, QoL значимой разницы не выявила. При анализе статистического материала по опроснику МИЭФ-5 установлено, что через 12 месяцев ЭФ сохранена в группах БТ-ВМД и БТ-НМД 74,0% и 66,7% в случаях соответственно, ( $p < 0,001$ ).
5. Разработаны и обоснованы функциональные стандарты диспансеризации больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования (1 модели, 5 алгоритмов) в процессе

диспансеризации III клинической группы, которые внедрены в практическую деятельность поликлиники БУЗ ВО «ВОКОД».

6. Для врачей ПМСЗЗ разработаны, обоснованы и тиражированы инструкции мониторинга (модель) больных РПЖ, перенесших брахитерапию, а также памятка «Сигналы тревоги по поводу осложнений после брахитерапии, прогрессировании процесса», что должно способствовать оптимизации работы врачей лечебных учреждений первичного медицинского звена и позволит нацелить врачей РБ и поликлиник города на тщательный сбор анамнеза и четкую дальнейшую целевую маршрутизацию пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения ранней токсичности лечения пациентам с локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного риска прогрессирования предпочтительней применять БТ-ВМД в самостоятельном режиме в виде двух фракций с перерывом в две недели.
2. В медицинских учреждениях, оснащенных оборудованием для контактной лучевой терапии различной мощности дозы, больным локализованным РПЖ промежуточного риска прогрессирования показано применение БТ-ВМД в монорежиме.
3. Пациентам с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования, которые заинтересованы в сохранение ЭФ, целесообразно применение методики БТ-ВМД.
4. Врачам амбулаторного приема ОД использовать в практической деятельности функциональные стандарты диспансеризации больных РПЖ, после брахитерапии источниками различной мощности дозы, в виде: модели диспансеризации больных, перенесших брахитерапию по поводу РПЖ и алгоритмов тактики врача при ранних и поздних токсических реакциях для полной диагностики и назначения корректного лечения.
5. Использовать модель третичной профилактики РПЖ, алгоритмы обследования и маршрутизации больных РПЖ III клинической группы, памятку «Сигналы тревоги» по поводу осложнений после брахитерапии, прогрессирования процесса в практике работы врачей первичного медико-санитарного звена здравоохранения для тщательного сбора анамнеза и дальнейшей целевой маршрутизации пациентов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алексеев Б.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. // Москва, 2013. 42с
2. Архипова О.Е., Черногубова Е.А. Анализ заболеваемости раком предстательной железы в Ростовской области за 2001–2016 гг.: пространственно-временная статистика // Вестник урологии. 2017. Т. 5. № 4. С. 13–21.
3. Википедия [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Брахитерапия>, свободный.
4. Гурина Л.И., Юдин С.В., Мелякова А.А. Организационные аспекты системы скрининговых мероприятий онкологической патологии у мужчин // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 74–77.
5. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Рак предстательной железы // Онкология [учебник]. 2019. С. 783
6. Иванов С.А. Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы. // Автореф. ...док. мед. наук, Москва. 2011. 48с.
7. Иксанова А.Р., Сотников В.М., Панышин Г.А. Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы [Журнал] // Медицинская радиология и радиационная безопасность . - 2014 г.. - 5 : Т. 59. - стр. 55-63.
8. Каменев Д.Ю., Коротких Н.В., Мошуров И.П., Кравец Б.Б. Опыт применения высокомогностной брахитерапии в лечении локализованного ракр предстательной железы. // Врач-аспирант. 2017. Т. 82. № 3.1. С. 104-109.
9. Каменев Д.Ю., Мошуров И.П., Кравец Б.Б., Коротких Н.В. Брахитерапия - перспективный метод лечения рака предстательной железы. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2017. Т. 10. № 1. С. 79-85.

10. Каменев Д.Ю., Солодкий В.А., Мошуров И.П., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., и др. Брахитерапия высокой и низкой мощности дозы в лечении клинически локализованного рака предстательной железы. // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65. № 3. С. 434-440.
11. Каменев Д.Ю., Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Мошуров И.П., и др. Сравнительная оценка результатов брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в лечении локализованного рака предстательной железы. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020. Т. 9. № 3. С. 10-16.
12. Каприн А.Д., Паньшин Г.А. Внутритканевая лучевая терапия рака предстательной железы с применением источника высокой мощности дозы Ir 192 (медицинская технология) // 2010. С. 18.
13. Каприн А.Д., Паньшин Г.А., Альбицкий И.А., Миленин К.Н., Хмелевский Е.В. Роль брахитерапии в радикальном лечении рака предстательной железы. // Журнал «Вопросы онкологии» том 52, № 5, 2006-С 600-604
14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019г (Заболеваемость и смертность). - Москва 2020:4.
15. Каприн А.Д., Хмелевский Е.В., Семин А.В. Сочетанная лучевая терапия, как альтернатива хирургическому лечению при местнораспространенном раке предстательной железы. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2008. Т. 8. № 1.
16. Костылев В.А. Анализ состояния радиационной онкологии в мире и в России // Медицинская физика. 2009. № 3. С. 5–20.
17. Новиков С.Н, Ощепков В.Н., Канаев С.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание,

17ноября 2016 Москва. // Экспериментальная и клиническая урология.- 2017.- 3.- с 10-22.

18. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. // Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).33, с 561.

19. 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.

20. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В."Ранняя диагностика рака предстательной железы". // Методические рекомендации № 19. С. 7 2015.

21. Семин А.В. Сочетанная лучевая терапия в лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. // Дисс. .... канд.мед.наук. Москва. 2010 \

22. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Кравцов И.Б., Исаев Т.К. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием временных источников в монорежиме. // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 5. С. 611-614.

23. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Эректильная функция после брахитерапии локализованного рака предстательной железы. // Экспериментальная и клиническая урология 2017;(4): 115.

24. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Пчелинцев А.С. Анализ безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы

низкого и промежуточного рисков прогрессирования после брахитерапии микроисточниками 125I. // РМЖ. 2019. Т. 27. № 2. С. 52-55.

25. Сычева И.В., Пасов В.В., Курпешева А.К. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной ж // Сибирский онкологический журнал. 2012. Т. 5. № 53. С. 57–60.

26. Харченко В.П. и др. Брахитерапия – современный метод радикального лечения локализованного рака предстательной железы // Радиология - практика. 2008. № 6. С. 35–39.

27. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 2. С. 6–7.

28. Achard V. и др. Twice- vs. thrice-weekly moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: does overall treatment time matter? // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2019.

29. Ahmed H.U. и др. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study // Lancet. 2017.

30. Anyango R. и др. 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 // JBI Database Syst. Rev. Implement. Reports. 2018.

31. Arcangeli G. и др. Moderate hypofractionation in high-risk, organ-confined prostate cancer: Final results of a phase III randomized trial // J. Clin. Oncol. 2017.

32. Ariotti N. и др. An inverted Caveolin-1 topology defines a novel exosome secreted from prostate cancer cells // bioRxiv. 2020.

33. Bahler C.D. и др. Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Positron

- Emission Tomography of Primary Prostate Cancer: Assessing Accuracy with Whole Mount Pathology // J. Urol. 2020.
34. Bednarova S. и др. Positron emission tomography (PET) in primary prostate cancer staging and risk assessment // Transl. Androl. Urol. 2017.
35. Bell K.J.L. и др. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies // Int. J. Cancer. 2015.
36. Benjamin L.C., Tree A.C., Dearnaley D.P. The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer // Curr. Oncol. Rep. 2017.
37. Boonstra P.S. и др. Alpha/beta (a/b) ratio for prostate cancer derived from external beam radiotherapy and brachytherapy boost // Br. J. Radiol. 2016.
38. Bortolus R. [Radiation therapy in locally advanced and/or relapsed urological tumors]. // Urologia. 2013. Т. 80. № 3. С. 212–24.
39. Bray F. и др. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA. Cancer J. Clin. 2018.
40. Budäus L. и др. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy // Eur. Urol. 2016.
41. Buyyounouski M.K. и др. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // CA. Cancer J. Clin. 2017.
42. Center M.M. и др. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. // Eur. Urol. 2012. Т. 61. № 6. С. 1079–92.
43. Cieřlikowski W.A. и др. Circulating tumor cells as a marker of disseminated disease in patients with newly diagnosed high-risk prostate cancer // Cancers (Basel). 2020.
44. Collin S.M. и др. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004:

an ecological study // *Lancet Oncol.* 2008.

45. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. // *Clin. Med. Res.* 2012. Т. 10. № 3. С. 97–105.

46. Davis B.J. и др. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. // *Brachytherapy.* 2012. Т. 11. № 1. С. 6–19.

47. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer // *Cancer Control.* 2006.

48. Demanes D.J., Ghilezan M.I. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer // *Brachytherapy.* 2014.

49. Dickinson P.D. и др. Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK. // *BJU Int.* 2014. Т. 113. № 5. С. 748–53.

50. Drost F.-J.H. и др. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019.

51. Edwards B.K. и др. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. // *Cancer.* 2010. Т. 116. № 3. С. 544–73.

52. Elliott S.P. и др. Incidence of Urethral Stricture After Primary Treatment for Prostate Cancer: Data From CaPSURE // *J. Urol.* 2007.

53. Falagario U.G. и др. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators // *Eur. Urol. Oncol.* 2019.

54. Fleshner K., Carlsson S. V., Roobol M.J. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA // *Nat. Rev. Urol.* 2017.
55. Fowler J.F. Optimum Overall Times II: Extended Modelling for Head and Neck Radiotherapy // *Clin. Oncol.* 2008.
56. Giberti C. и др. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. // *World J. Urol.* 2009. Т. 27. № 5. С. 607–12.
57. Graziani T. и др. 11C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-centre patient series // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016.
58. Heidenreich A. и др. Рак предстательной железы / под ред. Б.Я. Алексеев, В.Б. Матвеев. : Европейская ассоциация урологов, 2011.
59. Helfand B.T., Catalona W.J. The epidemiology and clinical implications of genetic variation in prostate cancer. // *Urol. Clin. North Am.* 2014. Т. 41. № 2. С. 277–97.
60. Henry AM, Al-Qaisieh B, Gould K, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, Ash D. Outcomes following iodine-125 monotherapy for localized prostate cancer: the results of leeds 10-year single-center brachytherapy experience. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jan 1;76(1):50-6.
61. Hsu I.C. и др. Phase II trial of combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: Preliminary results of RTOG 0321 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010.
62. Ilg A.M. и др. Time-driven activity-based costing of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy for low-risk prostate cancer // *Brachytherapy.* 2016.
63. Incrocci L. и др. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy

results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2016.

64. Jacobs B.L. и др. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. // *Eur. Urol.* 2014. Т. 65. № 1. С. 162–8.

65. Kalmthout L.W.M. van и др. Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer // *J. Urol.* 2020

66. Kang S.K. и др. Acute urinary toxicity following transperineal prostate brachytherapy using a modified Quimby loading method. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Т. 50. № 4. С. 937–45.

67. Keyes M. и др. Predictive Factors for Acute and Late Urinary Toxicity After Permanent Prostate Brachytherapy: Long-Term Outcome in 712 Consecutive Patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009.

68. Keyes M. и др. Treatment options for localized prostate cancer. // *Can. Fam. Physician.* 2013. Т. 59. № 12. С. 1269–74.

69. Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. // *Chin. J. Cancer.* 2012. Т. 31. № 9. С. 421–429.

70. Kovács G. и др. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. // *Strahlenther. Onkol.* 1999. Т. 175 Suppl . С. 87–8.

71. Kovács G., Cosset J.M., Carey B. Focal radiotherapy as focal therapy of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* 2014.

72. Law K.W. и др. Diagnosis of prostate cancer: the implications and proper utilization of PSA and its variants; indications and use of MRI and biomarkers // *Can. J. Urol.* 2020.

73. Lepor H. Management of clinically localized prostate cancer. // Rev. Urol. 2004. T. 6 Suppl 2. С. S3–S12.
74. Li J. и др. Intensity-modulated radiation therapy for pancreatic and prostate cancer using pulsed low-dose rate delivery techniques. // Med. Dosim. 2014.
75. Litwin M.S., Tan H.J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review // JAMA - J. Am. Med. Assoc. 2017.
76. Mabjeesh N.J. и др. Preimplant Predictive Factors of Urinary Retention After Iodine 125 Prostate Brachytherapy // Urology. 2007.
77. MacDougall N.D., Dean C., Muirhead R. Stereotactic Body Radiotherapy in Prostate Cancer: Is Rapidarc a Better Solution than Cyberknife? // Clin. Oncol. 2014.
78. Martinez A.A. и др. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002.
79. Matsunobu A. High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer // Fukuoka Igaku Zasshi. 2010. T. 101. № 4. С. 75–83.
80. Merrick G.S. и др. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures // J. Urol. 2006.
81. Monda S.M., Velter J.M., Andriole G.L., Fowler K.J., Shetty A.S., et al. Cognitive Versus Software Fusion for MRI Targeted Biopsy: Experience Before and After Implementation of Fusion. Urol. 2018.
82. Moran B.J., Braccioforte M.H. Preliminary results of a study on focal low dose rate prostate brachytherapy using Cesium 131 . // J. Clin. Oncol. 2018.
83. Nag S. и др. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. // Int. J. Radiat. Oncol.

Biol. Phys. 1999. Т. 44. № 4. С. 789–99.

84. Nakamura S. и др. After low and high dose-rate interstitial brachytherapy followed by IMRT radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer // BMC Cancer. 2016.

85. NCCN GUIDELINES FOR TREATMENT OF PROSTATE CANCER [Электронный ресурс]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (дата обращения: 26.04.2020).

86. Nicholson J., Kelly P.J. Prospectively collected baseline erectile function (EF) in 1,173 consecutive newly diagnosed prostate cancer patients referred for radiotherapy. // J. Clin. Oncol. 2017.

87. Nordström T. и др. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2018.

88. Ohashi T. и др. Predictive factors of acute urinary retention requiring catheterization following 125I prostate brachytherapy // Jpn. J. Clin. Oncol. 2006.

89. Panos G. Koutrouvelis., Three-dimensional stereotactic posterior ischioanal space computerized tomography guided brachytherapy of prostate cancer: A preliminary report., // The Journal of Urology, vol. 159, 142-145, January 1998.

90. Pellizzon A.C.A. и др. High-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate or high risk prostate cancer: Analysis of short- and medium-term urinary toxicity and biochemical control // Int. J. Clin. Exp. Med. 2011.

91. Pernar C.H. и др. The Epidemiology of Prostate Cancer // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2018.

92. Petasecca M. и др. BrachyView: proof-of-principle of a novel in-body gamma camera for low dose-rate prostate brachytherapy. // Med. Phys. 2013. Т. 40. № 4. С. 041709.

93. Plata Bello A., Concepcion Masip T. Prostate cancer epidemiology. // Arch. españoles Urol. 2014. T. 67. № 5. C. 373–82.
94. Prada PJ, Juan G, González-Suárez H, Fernández J, Jimenez I, Amón J, Cepeda M. Prostate-specific antigen relapse-free survival and side-effects in 734 patients with up to 10 years of follow-up with localized prostate cancer treated by permanent iodine implants. // BJU Int. 2010 Jul;106(1):32-6. Epub 2010 Jan 8.
95. Price J.G., Stone N.N., Stock R.G. Predictive factors and management of rectal bleeding side effects following prostate cancer brachytherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013.
96. Rai S. и др. Can PSA density and free-to-total PSA ratio improve our ability to predict prostate cancer on biopsy? Results from a prospective, multi-institutional, and contemporary cohort. // J. Clin. Oncol. 2016.
97. Rodrigues G. и др. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. // Can. Urol. Assoc. J. 2013b. T. 7. № 11-12. C. 463–70.
98. Rogers CL, Alder SC, Rogers RL, Hopkins SA, Platt ML, Childs LC, Crouch RH, Hansen RS, Hayes JK. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. // J Urol. 2012 Jan;187(1):109-16. Epub 2011 Nov 16.
99. Romero Otero J. и др. Prostate cancer biomarkers: An update // Urol. Oncol. Semin. Orig. Investig. 2014.
100. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers // Cell. Oncol. 2016.
101. Saleh S.A.K., Adly H.M., Nassir A.M. Combination of insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-3, chromogranin A and prostate specific antigen can improve the detection of prostate cancer // J Cancer Metastasis Treat. 2017. T. 3. C. 82–89.

102. Sánchez-Gómez L.M. и др. High-dose rate brachytherapy as monotherapy in prostate cancer: A systematic review of its safety and efficacy // *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2017).
103. Sanda M.G. и др. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors // *N. Engl. J. Med.* 2008.
104. Sanda M.G. и др. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options // *J. Urol.* 2018.
105. Schlussek Markovic E. и др. Outcomes and toxicities in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with brachytherapy alone or brachytherapy and supplemental external beam radiation therapy // *BJU Int.* 2018.
106. Schulze A. и др. Use of the Prostate Health Index and Density in 3 Outpatient Centers to Avoid Unnecessary Prostate Biopsies // *Urol Int.* 2020.
107. Schwartz G.G. Vitamin D, sunlight, and the epidemiology of prostate cancer. // *Anticancer. Agents Med. Chem.* 2013. Т. 13. № 1. С. 45–57.
108. Schwenck J. и др. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017.
109. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016 [Электронный ресурс]. URL: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/browse\\_csr.php?sectionSEL=23&pageSEL=sect\\_23\\_table.10](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/browse_csr.php?sectionSEL=23&pageSEL=sect_23_table.10) (дата обращения: 09.04.2020).
110. Selnaes K.M. и др. 18F-Fluciclovine PET/MRI for preoperative lymph node staging in high-risk prostate cancer patients // *Eur. Radiol.* 2018.
111. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA. Cancer J. Clin.* 2019.
112. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of

prostate cancer - Between options // J. Contemp. Brachytherapy. 2013.

113. Sokoll L.J. и др. A prospective, multicenter, national cancer institute early detection research network study of [-2]proPSA: Improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2010.

114. Stattin P. и др. Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence. // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Т. 106. № 3. С. dju007.

115. 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 Nov-Dec.- 14(6): 818-25. doi: 10.1016.

116. Suzuki H. и др. Diagnostic performance of 18F-fluciclovine PET/CT for regional lymph node metastases in patients with primary prostate cancer: A multicenter phase II clinical trial // Jpn. J. Clin. Oncol. 2019.

117. Szappanos S. и др. [New methods in the treatment of localized prostate cancer: usage of dynamic arc therapy and kV cone-beam CT positioning]. // Orv. Hetil. 2014. Т. 155. № 32. С. 1265–72.

118. Taira A. V и др. Long-term outcomes of prostate cancer patients with Gleason pattern 5 treated with combined brachytherapy and external beam radiotherapy. // Brachytherapy. 2013. Т. 12. № 5. С. 408–14.

119. Taksler G.B., Keating N.L., Cutler D.M. Explaining racial differences in prostate cancer mortality. // Cancer. 2012. Т. 118. № 17. С. 4280–9.

120. Tamponi M. и др. Prostate cancer dose-response, fractionation sensitivity and repopulation parameters evaluation from 25 international radiotherapy outcome data sets // Br. J. Radiol. 2019.

121. Thames H.D. и др. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: An analysis of biochemical failure in 4839 men

treated between 1987 and 1995 // *Radiother. Oncol.* 2010.

122. The Royal College of Radiologists и др. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016 // *Clin. Radiol.* 2016.

123. Tomlins S.A. и др. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment // *Eur. Urol.* 2016.

124. Tward J.D. и др. Time Course and Accumulated Risk of Severe Urinary Adverse Events After High- Versus Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy With or Without External Beam Radiation Therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016.

125. Venderink W. и др. Cost-effectiveness comparison of imaging-guided prostate biopsy techniques: Systematic transrectal ultrasound, direct in-bore MRI, and image fusion // *Am. J. Roentgenol.* 2017.

126. Viani G.A., Silva L.G.B. da, Stefano E.J. High-dose conformal radiotherapy reduces prostate cancer-specific mortality: results of a meta-analysis. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. T. 83. № 5. С. e619–25.

127. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. T. 74. № 5. С. 1405–18.

128. Vlaeminck-Guillem V. и др. Urinary Prostate Cancer 3 Test: Toward the Age of Reason? // *Urology.* 2010.

129. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: Bad news, good news, or no news? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013.

130. Wegelin O. и др. Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique? // *Eur. Urol.* 2017.

131. Werfel T.A. и др. Treatment-induced tumor cell apoptosis and secondary necrosis drive tumor progression in the residual tumor microenvironment through MERTK and IDO1 // *Cancer Res.* 2019.
132. Xu L. и др. Noninvasive Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Circulating Tumor Cells // *J. Urol.* 2020.
133. Yaxley J.W. и др. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with <sup>68</sup>Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology // *J. Urol.* 2019.
134. Yorozu A. и др. Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: Outcomes of 1300 patients. // *Brachytherapy.* 2014.
135. Zaider M. и др. Methodology for biologically-based treatment planning for combined low-dose-rate (permanent implant) and high-dose-rate (fractionated) treatment of prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005.
136. Zamboglou N., Tselis N., Baltas D. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results [Журнал] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . - 2012 г. - Т. 85(3). - стр. 672–678.
137. Zhang L.-L. и др. [(125)I versus (103)Pd brachytherapy for low risk prostate cancer: a systematic review]. // *Ai Zheng.* 2009. Т. 28. № 8. С. 872–8.
138. Zhu Z. и др. Efficacy and toxicity of external-beam radiation therapy for localised prostate cancer: A network meta-analysis // *Br. J. Cancer.* 2014.