

Цыбульский Алексей Дмитриевич

**ВНУТРИКАНЕВАЯ РАДИОТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2021

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

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Павлов Андрей Юрьевич

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН **Матвеев Всеволод Борисович**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной работе, хирургическое отделение № 4 (онкоурологии), заведующий отделением

- доктор медицинских наук, профессор, **Мартов Алексей Георгиевич**, МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедра урологии и андрологии, заведующий кафедрой.

- доктор медицинских наук, профессор **Черниченко Андрей Вадимович**, центр лучевой терапии рака МНИОИ имени П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), отделение высоких технологий лучевой терапии, заведующий отделением.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « 25 « октябрь 2021г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86. и на сайте www.rncrr.ru.

Автореферат разослан «_____» сентября 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Растущая заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) и изменчивый характер течения этого заболевания представляют собой важную проблему для специалистов-онкологов. Клинические и научные представления о РПЖ постепенно меняются, а вместе с этим меняются и методы лечения этого заболевания [Oh W.K., Logue J. 2007.].

На сегодняшний день варианты современного лечения локализованного РПЖ включают радикальную простатэктомию (РПЭ) [Велиев Е.И. Соколов Е.А., Лоран О.Б. и соавт. 2014] и радиотерапию, которая может быть реализована или в виде дистанционного облучения (дистанционная радиотерапия (ДРТ)), либо в виде внутритканевой радиотерапии - брахитерапии (БТ) [Демешко П.Д., Красный С.А., Степанович Е.А. и соавт. 2019].

В настоящее время в радиотерапии злокачественных новообразований предстательной железы возможность эскалации дозы с целью повышения эффективности проведения специального лечения достигается за счет применения конформного облучения с 3D-планированием, позволяющим подводить к запланированному объему облучаемых тканей суммарную очаговую дозу в пределах 76- 80 Гр [Hoshina R.M., Matsuura T., Umegaki K. at all. 2019]. Именно эскалация дозы при 3D-конформной дистанционной радиотерапии (3D-КДРТ) при локализованном РПЖ способствует достижению более выраженного контроля над опухолью [Zelefsky MJ, Kollmeier M, McBride S. at al . 2019].

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

Вместе с тем вопросы о практической возможности применения различных вариантов фракционирования ДРТ, в том числе и гипофракционной дистанционной радиотерапии и стереотаксической радиохирургии, а также брахитерапии в сочетании с дистанционной радиотерапией при нелокализованном РПЖ до настоящего времени не нашли своего окончательного решения в клинической практике [Shirotake S, Makino S, Suzuki K. at al. 2019].

Необходимо особо подчеркнуть и тот факт, что относительно недавно внедренная в клиническую практику технология высокоомощностной брахитерапии (HDR-БТ), предложенная в качестве улучшения распределения дозы и терапевтического соотношения в органе-мишени, набирает все большую популярность в своем практическом применении и успешно

используется, в том числе, в комбинации с 3D-КДРТ. Однако, несмотря на свои, в определенной мере, уникальные радиотерапевтические возможности, применение этой методики может сопровождаться развитием ряда отрицательных явлений со стороны близ расположенных органов и тканей, по сравнению с другими вариантами специального лечения.

Следует отметить, что успехи проведения низкоэнергетической брахитерапии микроисточниками ^{125}I (LDR-БТ) у больных РПЖ групп низкого и промежуточного риска прогрессирования, а так же рекомендации к применению метода, опубликованные в EAU и NCCN, потенцировали исследователей к началу применения HDR-БТ в самостоятельном режиме. Однако проведение полномасштабного сравнения двух методов лечения РПЖ с применением брахитерапии источниками низкой и высокой мощности дозы до настоящего времени не проводилось.

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

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

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

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

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

Практическая значимость работы

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

Определены основные клинические и дозиметрические предикторы развития токсических реакций брахитерапии, позволяющих прогнозировать развитие осложнений как в раннем, так и в позднем периодах после проведения радиотерапии с применением технологий внутритканевой радиотерапии.

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту

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

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

Инфильтрация зон сосудисто-нервных пучков предстательной железы физиологическим раствором непосредственно перед проведением сеанса

HDR-БТ снижает риск развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции у больных РПЖ.

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

Внедрение результатов работы

Результаты диссертации внедрены в работу ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ. Кроме того, в 2016 и 2017 годах совместно с ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ», Воронежский областной клинический онкологический диспансер, Медицинский Радиологический Научный центр им. А.Ф. Цыба. Филиал НМИРЦ МЗ РФ, ГБОУ ВПО "Тюменский ГМУ" Минздрава России, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, ГБУЗ СО "Свердловская областная клиническая больница №1" утверждены рекомендации по лечению рака предстательной железы с применением брахитерапии, в основу которых были положены в том числе результаты проведенного исследования в ФГБУ РНЦРР Минздрава России..

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

Апробация работы

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

Апробация работы состоялась 24.12.2020г в ФГБУ РНЦРР Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 21 научная работа, среди которых 20 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК (из них 9 - в журналах, входящих в систему SCOPUS) и 1 зарубежная статья.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов

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

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

- Группа I (n=292) – Брахитерапия с применением источников низкой мощности дозы (^{125}I) в монорежиме (LDR-БТ).
- Группа II (n=158) – Брахитерапия с применением источников высокой мощности дозы (^{192}Ir) в монорежиме (HDR-БТ).
- Группа III (n=74) – Сочетанная радиотерапия с использованием брахитерапии низкой мощности дозы (Брахитерапия ^{125}I + ДРТ).
- Группа IV (n=276) – Сочетанная радиотерапия с использованием брахитерапии высокой мощности дозы (Брахитерапия ^{192}Ir + ДРТ), которая в свою очередь была распределена на 3 подгруппы в зависимости от разовой очаговой дозы при проведении HDR-БТ (10 Гр (n=83), 12 Гр (n=46) и 15 Гр (n=147)).

На втором этапе сочетанной радиотерапии проводилось фотонное облучение всего объема малого таза, с включением зон регионарного лимфооттока, семенных пузырьков или парапростатической клетчатки до суммарной очаговой дозы 44 – 46 Гр за 22 – 24 ежедневных фракции.

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

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка 3-х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость по Каплан-Мейеру в зависимости от группы риска РПЖ и вида лечения.

Вторичной конечной точкой исследования явились: частота развития локальных рецидивов и отдаленного метастазирования, время до развития локальных рецидивов и отдаленного метастазирования, время до развития биохимического рецидива, летальность. Так же в задачи исследования вошли анализ развития генито-уринарных и гастро-интерстициальных токсических реакций, анализ развития эректильной дисфункции.

Критериями отбора больных для исследования явились: гистологически подтвержденный рак предстательной железы, ограниченный капсулой, либо вышедший за капсулу простаты, с метастазами и без в региональные лимфатические узлы, но без отдаленных метастазов.

Все пациенты были разделены на группы риска согласно классификацией National Comprehensive Cancer Network – NCCN.

В зависимости от принадлежности больного к риску прогрессирования, проводилось лечение либо в монорежиме (LDR-БТ или HDR-БТ), либо в режиме комбинации брахитерапии и ДРТ (сочетанная радиотерапия). Пациенты низкого и промежуточного риска вошли в основном в группу монорежима. Пациенты с высоким и крайне-высоким риском прогрессирования РПЖ вошли в группу сочетанной радиотерапии (СРТ).

При проведении обследования, расчете доз для брахитерапии и динамическом наблюдении принимались во внимание рекомендации ABS (2012) и GEC/ESTRO (2012).

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

Биохимический рецидив РПЖ определялся как повышение простатспецифического антигена (ПСА) более 2 нг/мл от надира (наименьшее значение ПСА после радиотерапии) (определение Phoenix).

Обследование перед проведением брахитерапии включало: анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, урофлоуметрию, определение остаточной мочи, осцинтиграфию и/или рентгенографию костей скелета, МРТ органов малого таза, а так же при необходимости компьютерную томографию малого таза и/или ПЭТ/КТ всего тела с ^{11}C -Холином или ^{68}Ga -ПСМА. Контрольное обследование после окончания радиотерапии заключалось в определении уровня ПСА крови 1 раз в 3 мес. в течение первого года наблюдения, далее 1 раз в 3-6 мес. последующие 4 года. При подозрении на рецидив РПЖ проводились МРТ малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфия и при необходимости ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА. При подозрении на локальный рецидив проводилась промежностная биопсия предстательной железы. Всем больным до лечения и

2-4 раза в год после окончания радиотерапии проводилась оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросника IPSS. Нарушения эректильной функции контролировалось в том же режиме с помощью опросника МИЭФ-5.

Методика проведения брахитерапии низкой мощности дозы с применением микроисточников ^{125}I

Имплантиция микроисточников ^{125}I (Isocord, VEBIG) проводилась с помощью ультразвукового аппарата «ВК-Medical» (Дания) с трансректальным датчиком и планирующей компьютерной системы JetSpeed 5 Precision Seed Implant Dynamics (PSID), версия 4.1, Германия. Суммарная предписанная доза составляла 145 Гр (в монорежиме) и 110 Гр (в комбинации с ДРТ). Активность микроисточников составляла 0,2-0,8 мКи.

Методика проведения брахитерапии источником высокой мощности дозы ^{192}Ir

Для обеспечения проведения HDR-БТ использовались аппарат планирования радиотерапии PLATO-oncentra и аппарат контактной радиотерапии модели MICROSELECTRON – HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником Ir-192 со стандартными заданными характеристиками излучения NUCLETRON Голландия. Рабочая активность источника составляла 4-11,42 Ки. Так же для осуществления HDR-БТ использовался УЗ-аппарат ВК-Medical 8848.

Методика проведения дистанционной радиотерапии

ДРТ выполнялась на линейных ускорителях с энергией 6 Мэв. 5 раз в неделю, разовой дозой 2 Гр, суммарной дозой 44-46 Гр. за 22-24 фракции. При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения применяли рекомендации Международной комиссии - ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurement) по определению градаций объемов. В клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запирающие лимфатические узлы).

Статистическая обработка материала

Формирование базы данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel». Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе IBM SPSS Statistics 25 (IBM). Опухолеспецифическая выживаемость исследуемой группы больных была рассчитана путем построения таблиц дожития и графически представлена графиками с помощью метода Каплана-Майера. Различия в выживаемости при разделении по основным прогностическим факторам были определены лог-ранговым методом. Для анализа степени влияния на выживаемость исходных факторов, нами была использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Результаты лечения пациентов групп низкого и промежуточного рисков с применением низкомогностной и высокомогностной брахитерапии в монорежиге

Анализ результатов лечения больных локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного рисков прогрессирувания с применением технологий внутритканевой радиотерапии (LDR-БТ и HDR-БТ) был проведен путем оценки безрецидивной выживаемости и токсичности лечения у 450 больных. Все пациенты, которым была проведена внутритканевая радиотерапия в монорежиге, были разделены на 2 группы по методу брахитерапии. I группу составили 292 пациента. Всем пациентам этой группы проведена брахитерапия низкой мощности дозы (LDR-БТ) с применением микроисточников ^{125}I по стандартной методике до СОД 145 Гр. Во II группу вошли 158 пациентов, получивших лечение в виде брахитерапии высокой мощности дозы (HDR-БТ) с применением микроисточника ^{192}Ir в монорежиге в виде 2-х фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели. Набор пациентов в I группу начал осуществляться с января 2011 года. Во II группу набор пациентов стал осуществляться с января 2015г. Более подробная характеристика групп пациентов представлена в таблице 1.

Обе группы были сопоставимы по основным показателям: возраст, клиническая стадия процесса, группа риска, индекс Глисона, наличие инвазивного роста или перинеуральной инвазии (по данным гистологического исследования биоптатов), максимальному уровню ПСА, объему предстательной железы, проценту больных, которым ранее была проведена ТУР предстательной железы, а так же другим функциональным показателям, отражающих качество мочеиспускания и эректильную функцию. При этом значимо группы различались только по проведению андроген-депривационной терапии. Медиана наблюдения в I и II группах составила $55 \pm 26,2$ и $36 \pm 12,4$ соответственно.

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

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

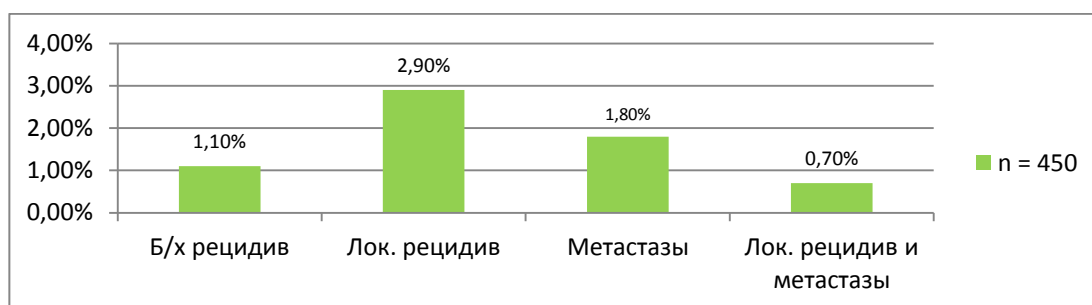
Таблица 1 – Общая характеристика пациентов в I и II группах по основным показателям (n=450).

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

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

Из исследуемых 450 пациентов всего отмечено развитие рецидива заболевания у 29 больных (6,4%) при медиане наблюдения 42 мес. При этом, если разбить случаи рецидива по типу рецидива (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), мы получим следующие данные, представленные на диаграмме 1.

Диаграмма 1 – Развитие рецидива заболевания в общей когорте пациентов в зависимости от типа рецидива.



Б/х – биохимический; Лок. – локальный;

Общая 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость у пациентов группы низкого и промежуточного риска при применении брахитерапии составляет 94,9% и 93,6% соответственно.

За все время наблюдения за пациентами исследуемой группы, от прогрессирования РПЖ не умер ни один больной. При этом безрецидивная 3-х летняя выживаемость в I и II группах составила 92,8% и 98,7%, а 5-ти летняя 90,8% и 98,7% соответственно. Сравнение кривых 5-ти летней выживаемости в I и II группах БТ по непараметрическому критерию log-rank показало достоверное различие в группах ($p = 0,028$) (диаграмма 2).

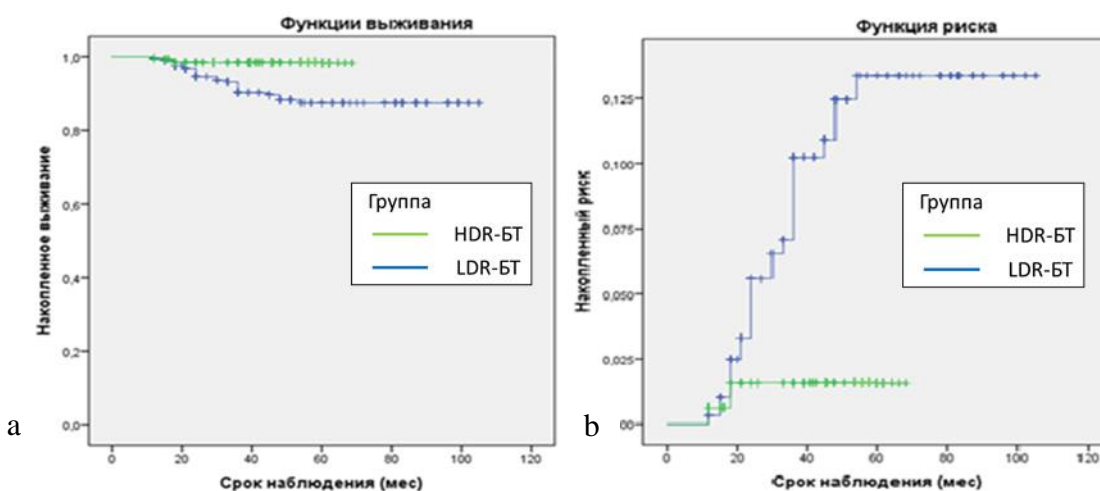


Рисунок 1 – 5-ти летняя выживаемость без биохимического рецидива (а) и риск развития рецидива (b) после брахитерапии в зависимости от вида брахитерапии (LDR/HDR-БТ) (Kaplan-Meier).

При оценке риска развития рецидива в I и II группах (диаграмма 2 b), видно, что данные риски больше связаны с LDR-БТ, чем с HDR-БТ. На графике диаграммы 2b видно, что риск развития рецидива в группе LDR-БТ сохраняется в течение 48 мес, тогда как для HDR-БТ такие риски ограничиваются 20-тью месяцами.

Анализе характера развития прогрессирования РПЖ в группах показал, что в I группе количество рецидивов было значимо больше, чем

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

Таблица 2 – Характер развития рецидива и прогрессирования в I и II группах.

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

Б/х – биохимический; Кол. – количество.

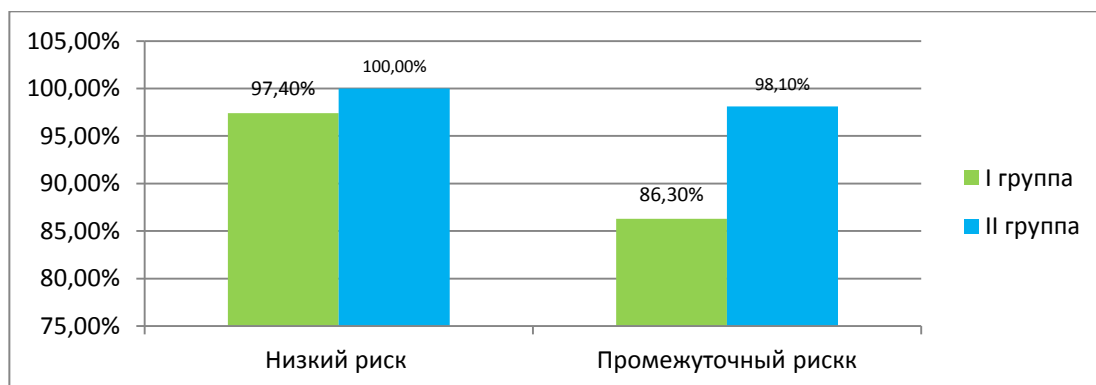
При анализе предикторов развития рецидивов в группах нами выявлено, что рецидив РПЖ в I группе отмечался при всех клинических стадиях T. При cT1a-T2a, T2b и T2c рецидив в I группе отмечен в 3,8%, 3,9% и 31% случаев соответственно. Отмечена достоверная разница в I группе в ПСА-специфической выживаемости между стадиями cT1a-T2b и T2c ($p < 0,0001$). Во II группе рецидив РПЖ отмечен только при стадии cT2c в 5,6% случаев, что достоверно ниже, чем в I группе с такой же клинической стадией заболевания ($p = 0,021$). Так же значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива в I группе стали индекс Глисона ($p = 0,009$), инициальный ПСА более 10 нг/мл ($p < 0,02$), наличие перинеуральной инвазии ($p < 0,05$), объем предстательной железы менее 20 см³ ($p = 0,002$) и количество используемых активностей источников (использование 1 вида активности достоверно повышало развитие рецидива РПЖ в I группе) ($p = 0,032$).

Достоверное преимущество в безрецидивной выживаемости HDR-БТ перед LDR-БТ прослеживалось при анализе следующих переменных критериев: клиническая стадия T2c (рецидивы в I группе 31%, II группе 5,6% ($p < 0,0001$)), принадлежность к промежуточному риску (I группа 86,3%, II группа 98,1% ($p = 0,044$)), наличие 3-х факторов риска (I группа 33,3%, II группа 100% ($p = 0,017$)) и инициальный ПСА более 10 нг/мл (I группа 79,6%, II группа 98% ($p = 0,043$)).

Не показали значимых корреляций с развитием рецидива в I и II группах такие переменные как: объем опухоли в биоптате, уровень ПСА перед брахитерапией, наличие и вид андроген-депривационной терапии, ТУР предстательной железы в анамнезе (у всех $p > 0,05$). Так же в I группе не коррелировали с развитием рецидива такие переменные как активность микроисточников и показатель D90 для предстательной железы.

Анализ 5-летней ПСА-специфической выживаемости в зависимости от группы риска продемонстрировал преимущество HDR-БТ перед LDR-БТ у пациентов промежуточного риска (диаграмма 2).

Диаграмма 2 – 5-ти летняя выживаемость без биохимического рецидива в I и II группах в зависимости от группы риска.



Из диаграммы 2 видно, что при РПЖ низкого риска эффективность LDR и HDR брахитерапии достоверно не различалась. ПСА-специфическая выживаемость в I и II группах при РПЖ низкого риска составила 97,4% и 100% соответственно ($p = 0,304$).

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

Токсичность и осложнения брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме

Анализ развития токсических реакций в группах исследования показал, что обе группы продемонстрировали низкую токсичность как в ранний, так и в отсроченный периоды наблюдения. Нами выявлена достоверная разница в частоте развития ранних генитоуринарных токсических реакций (ГУ ТР) между исследуемыми группами. Так в I группе ранние ГУ ТР I, II и III степени отмечались в 77,1%, 18,5% и 1,7%, во II группе 63,9%, 8,2% и 0% соответственно ($p<0,001$). При этом отсутствие ранних ГУ ТР в I группе встречалось крайне редко (2,7%), в то время как во II группе 27,8% больных ранних ГУ ТР не отмечали.

Анализ предоперационных факторов, влияющих на вероятность развития ГУ ТР в I и II группах показал, что основными факторами развития ранних ГУ ТР явились: наличие учащенного мочеиспускания (в общей когорте пациентов и для I группы) ($p<0,05$), умеренная ИВО по данным урофлоуметрии (для I группы) ($p=0,05$), объем остаточной мочи более 45 мл,

($p=0,009$) и ГУР предстательной железы в общей когорте больных ($p=0,044$). Показатели уровня значимости (p), полученные в рамках анализа влияния различных факторов на развитие ранних и поздних ГУ ТР представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Уровни значимости (p) при анализе ранних и поздних ГУ ТР после брахитерапии в монорежиме в I и II группах ($n=450$).

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

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

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

Анализ причин развития поздней ГУ токсичности в группах позволил нам выделить ряд факторов, имеющих достоверную корреляцию с развитием ГУ токсичности различной степени выраженности. Такими

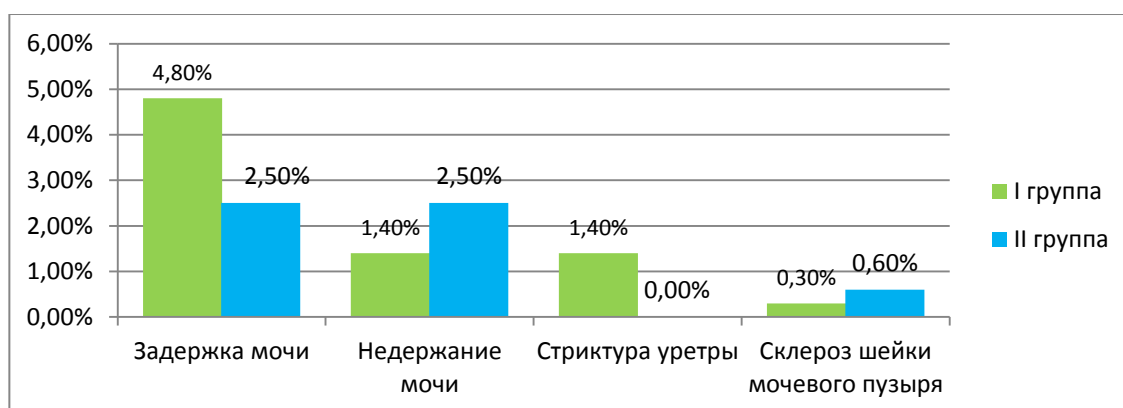
факторами явились: жалобы на учащенное мочеиспускание и объем остаточной мочи более 45 мл. Для HDR-БТ достоверных факторов, влияющих на развитие поздней ГУ токсичности не выявлено. Не оказали влияние на развитие поздней ГУ ТР такие переменные как объем предстательной железы, данные урофлоуметрии, пиковые значения скорости мочи и ТУР предстательной железы в анамнезе. Тем не менее, ТУР предстательной железы в анамнезе оказалась наиболее значимым, но не достоверным предиктором поздней ГУ токсичности. Разница в развитии поздней ГУ токсичности II степени в общей когорте пациентов без ТУР и с ТУР предстательной железы составила 7,7% и 15,2% ($p=0,12$), при этом разница во II группе составила 4% и 14,3% соответственно ($p=0,081$).

Таким образом, необходимо отметить, что HDR-БТ имеет преимущество перед LDR-БТ по развитию поздней ГУ токсичности. Риски развития поздней ГУ токсичности при HDR-БТ достоверно ниже, чем при LDR-БТ (II степень поздних ГУ ТР в I и II группах 10,3% и 4,4% соответственно ($p=0,01$)).

Осложнения брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в монорежиме

Осложнения, возникающие после брахитерапии, носили острый и хронический характер течения. Острые осложнения, как правило, развивались в первые дни после брахитерапии и заключались в задержке мочеиспускания, обусловленной отеком предстательной железы, и развитием внутрипузырного кровотечения. Отдаленные осложнения развивались в течение длительного периода времени после брахитерапии и заключались в развитие склероза шейки мочевого пузыря, формировании стриктур уретры и недержания мочи. На диаграмме 3 представлены данные по частоте осложнений в I и II группах.

Диаграмма 3 – Частота осложнений в I и II группах.



Из диаграммы 3 видно, что развитие задержки мочи в различные периоды после брахитерапии наблюдалось достоверно больше в I группе, чем во II группе и составляла 4,8% (14 пациентов) и 2,5% (4 пациента)

соответственно ($p=0,002$). При этом недержание мочи в различной степени выраженности было больше во II группе, чем в I группе и составляло 2,5% и 1,4% соответственно (по 4 пациента в каждой группе) ($p=0,218$).

Показатели уровней значимости (p), полученные в рамках анализа причин развития осложнений от различных факторов в общей когорте пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Уровни значимости (p) при анализе осложнений после брахитерапии в монорежиме.

Параметр	Осложнения					
	ОЗМ		Недержание мочи		Склероз ш.м.п. или стриктура уретры	
	I Гр	II Гр	I Гр	II Гр	I Гр	II Гр
Возраст	0,538	0,109	0,663	0,968	0,254	0,702
Группа риска	0,827	0,411	0,115	0,714	0,059	0,288
Урофлоуметрия	0,044	0,54	0,849	0,181	0,702	0,255
Конц-я вит. D	0,362	0,308	0,218	0,306	0,417	0,521
Тестостерон	0,151	0,313	0,328	0,475	0,27	0,79
Гормональная терапия	0,877	0,546	0,159	0,657	0,761	0,984
Учащенное мочеиспускание	0,027	0,461	0,254	0,156	0,149	0,282
ТУР простаты	0,469	0,001	0,015	0,0001	0,892	0,06
Объем простаты	0,23	0,247	0,067	0,435	0,025	0,797
Количество источников	0,001	-	0,56	-	0,0001	-
Активность ист.	0,21	-	0,995	-	0,548	-
Количество активн.	0,649	-	0,993	-	0,335	-
D90 prost.		0,221		0,318		0,428
V150 prost.	0,568	0,47	0,228	0,027	0,221	0,345
V200 prost.		0,179		0,044		0,307

ОЗМ – острая задержка мочи; Ш.м.п. – шейка мочевого пузыря; Конц-я вит. D – концентрация витамина D (25(OH)D) в крови; ТУР – трансуретральная резекция; Ист. – источник.; Активн. – активность; D90 prost. – доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы; V150 prost. – объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы; V200 prost. – объем предстательной железы, получающий 200% от предписанной дозы.

ТУР предстательной железы явился единственным значимым предиктором развития недержание мочи в обеих группах. На развитие склероза шейки мочевого пузыря и формирование стриктур уретры в I группе выявлена корреляция с объемом ПЖ и количеством имплантированных микроисточников, в то время как достоверным предиктором развития склероза или структур уретры во II группе явилась только ранее проведенная ТУР ПЖ.

Качество жизни больных после проведения брахитерапии в монорежиме

При анализе качества жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL), значимыми предикторами снижения QoL в период после брахитерапии для I группы явились объем остаточной мочи ($p=0,026$), количество активностей микроисточников, используемых при проведении брахитерапии ($p=0,014$) и уровень QoL до проведения брахитерапии ($p=0,003$). Слабая корреляция отмечена с наличием жалоб на учащенное мочеиспускание в дооперационном периоде ($p=0,065$). Надо отметить, что из числа мужчин, которым применялась LDR-БТ с использованием комбинации 3-х активностей, количество пациентов, охарактеризовавших свое QoL как «прекрасно» и «хорошо» было значимо больше, чем в группах, где применялась 1 или 2 активности и составило 6,9%, 6,6%, 16,7% (прекрасно) и 27,6%, 19,7%, 41,7% (хорошо) для 1, 2 и 3 активностей соответственно ($p=0,014$). Так же отмечена недостоверная связь с применением источников высокой активности и снижением QoL.

Результаты сочетанной радиотерапии с применением брахитерапии низкой и высокой мощности дозы

Группу пациентов, которым проводилось лечение РПЖ в виде комбинации брахитерапии и дистанционной радиотерапии (сочетанная радиотерапия (СРТ)), составили 350 мужчин. Критериями включения в группу явились: гистологически верифицированный РПЖ, высокого и крайне высокого рисков прогрессирования, согласно градации по группам риска NCCN (2010), отсутствие нарушений уродинамики мочевых путей (урофлоуметрия ($Q_{max} \geq 10$ мл/сек), остаточной мочи менее 50 мл, отсутствие расширения чашечно-лоханочной системы), объем предстательной железы менее 50 см^3 , (в отдельных случаях пациенты включались в группы брахитерапии с объемом ПЖ более 50 см^3 , при условии хороших показателей уродинамики). Кроме того, в исследование включались пациенты с или без подозрения на метастазы в регионарные л/у (N1) но без признаков отдаленного метастазирования.

Средний возраст всей когорты пациентов составил $65,8 \text{ лет} \pm 7,1 \text{ лет}$ (мин. 48 лет, макс. 87 лет, медиана 66 лет).

Все пациенты, которым была проведена СРТ (350 мужчин) были разделены на 2 группы по методу брахитерапии. Большую часть из пролеченных больных составили 276 пациентов, которым в качестве внутритканевой радиотерапии был применен метод HDR-БТ в следующих разовых дозах: 10 Гр (83 пациента), 12 Гр (46 пациентов) и 15 Гр (147 пациентов). 74-м пациентам в качестве этапа внутритканевой радиотерапии была использована LDR-БТ в СОД 110 Гр. Таким образом пациенты распределились на 4 группы, представленные в таблице 5.

Таблица 5 – Общая характеристика пациентов в I, II, III и IV группах по основным показателям.

Характеристика	I группа HDR 10 Гр		II группа HDR 12 Гр		III группа HDR 15 Гр		IV группа LDR 110 Гр	
n	83		46		147		74	
Возраст (лет)	66,8 ± 7,1		64,9 ± 6,6		66,2±7,3		64,6±6,6	
Медиана наблюдения (мес.)	72,1 ± 22		55,7 ± 11		37,5 ± 12		59,4 ± 32	
Стадия								
T1a-T2abc	29	35,0%	13	28,3%	76	51,7%	22	29,7%
T3a	27	32,5%	15	32,6%	18	12,2%	22	29,7%
T3b-T4	27	32,5%	18	39,1%	53	36,1%	30	40,5%
N+	1	1,2%	2	4,3%	10	6,8%	4	5,4%
Индекс Глисона (G)								
G1 - Gleason score 5-6	35	42,2%	13	28,3%	33	22,4%	21	28,4%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	14	16,9%	8	17,4%	40	27,2%	26	35,1%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	11	13,3%	9	19,6%	26	17,7%	8	10,8%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	20	24,1%	15	32,6%	41	27,9%	15	20,3%
G5 - Gleason score 9-10	3	3,6%	1	2,2%	7	4,8%	4	5,4%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия								
Нет	64	77,1%	30	65,2%	131	89,1%	60	81,1%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	19	22,9%	16	34,8%	16	10,9%	14	18,9%
Максимальный уровень ПСА до лечения								
Менее 10 нг/мл.	27	32,5%	12	26,1%	31	21,1%	12	16,2%
10-20 нг/мл.	23	27,7%	13	28,3%	41	27,9%	21	28,4%
20-50 нг/мл.	29	34,9%	16	34,8%	54	36,7%	29	39,2%
Более 50 нг/мл.	4	4,9%	5	10,9%	21	14,3%	12	16,2%
Андроген-депривационная терапия								
Не было	0	0	0	0	0	0	1	1,3%
Была	83	100%	46	100%	147	100%	73	98,7%
Группа риска NCCN								
Низкий риск	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Промежуточный риск	2	2,4 %	1	2,2%	18	2,2%	2	2,7%
Высокий риск	54	65,1%	25	54,3%	68	56,3%	35	47,3%
Крайне высокий риск	27	32,5%	20	43,5%	61	41,5%	37	50,0%

Ячейки, отмеченные по цветам - $p < 0,05$; HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ брахитерапия низкой мощности дозы; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN - National Comprehensive Cancer Network.

Из таблицы 5 видно, что группы по большинству параметров были сопоставимы. I и IV группы имели большую медиану наблюдения, чем II и III группы. Учитывая принадлежность пациентов данного исследования к группе высокого риска, все пациенты получали неoadьювантную андроген-депривационную терапию в различных режимах.

Результаты сочетанной радиотерапии

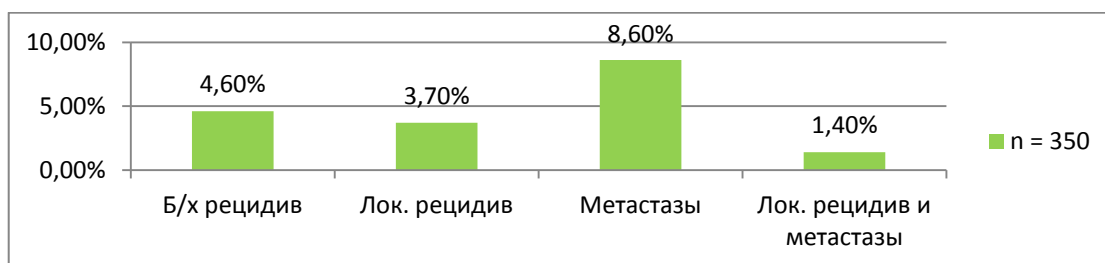
Для проведения полноценного анализа результатов лечения пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ, а также для определения оптимальных параметров внутритканевого облучения при СРТ, нами проведено сравнение исследуемых групп по следующим показателям: развитие рецидива заболевания по факту, развитие метастазов, развитие рецидива заболевания по локализации (биохимический рецидив, локальный рецидив, метастазы, локальный рецидив и метастазы), сроки до появления рецидива. Определение зависимостей развития рецидива заболевания от клинической стадии, степени дифференцировки опухоли (индекс Глисона), инициального ПСА крови, наличия инфильтративного роста и перинеуральной инвазии, группы риска, количества неблагоприятных факторов, ПСА перед брахитерапией, андроген-депривационной терапии, ТУР предстательной железы, объема предстательной железы, изменения интервала между брахитерапией и ДРТ.

Эффективность СРТ, как метода радикального лечения РПЖ групп высокого и крайне высокого риска прогрессирования, определялась показателями выживаемости пациентов в группах наблюдения.

Из исследуемых 350 пациентов за 5-ти летний срок наблюдения всего отмечено развитие рецидива или прогрессирования заболевания у 65 больных (18,6%) (при медиане наблюдения 51,01 мес). 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4% и 81,4% соответственно.

При этом биохимический рецидив отмечен у 4,6% больных, локальный рецидив у 3,7%, метастазы у 8,6%, комбинация локального рецидива и метастазов у 1,4% больных (диаграмма 4).

Диаграмма 4 – Развитие рецидива заболевания в общей когорте пациентов в зависимости от типа рецидива или прогрессирования.



Б/х – биохимический; Лок. – локальный;

При анализе безрецидивной (ПСА-специфической) выживаемости в группах нами выявлено, что 3-х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость в I, II, III и IV группах составила 83,1%, 86%, 91%, 81% и 73,5%, 82,6%, 89,1%, 74,3% соответственно.

Единственная значимая разница выявлена в 5-ти летней ПСА-специфической выживаемости только между III и IV группами, где этот показатель составил 89,1% и 74,3% ($p=0,03$) соответственно. Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ представлена на рисунке 2.

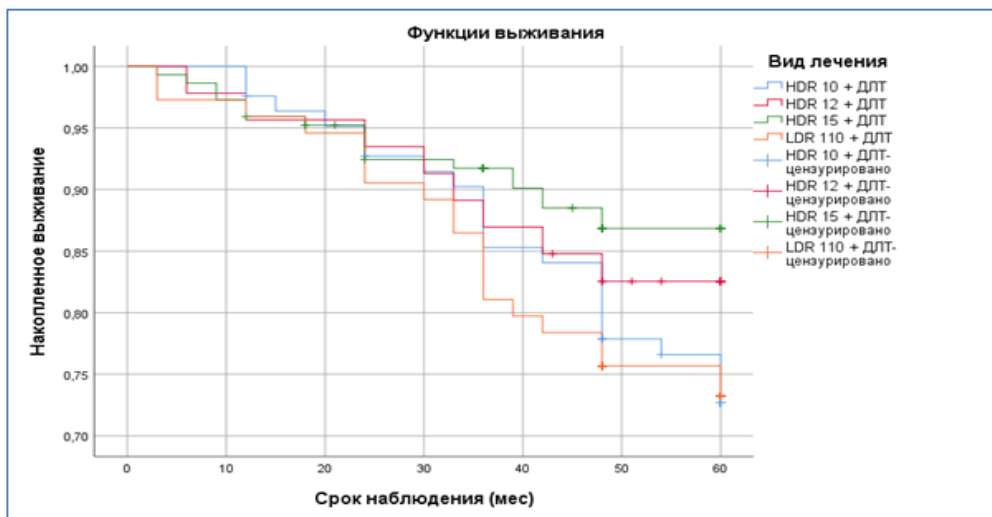
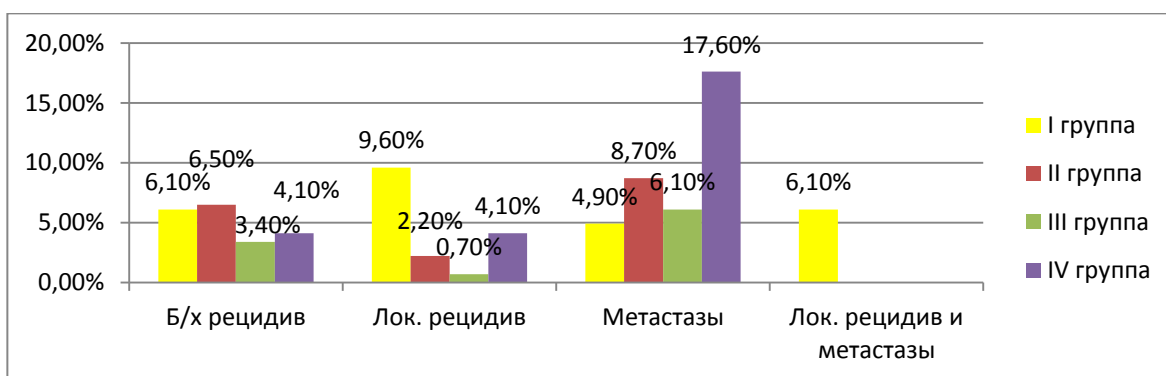


Рисунок 2 – 5-ти летняя выживаемость без биохимического рецидива после СРТ в зависимости от вида брахитерапии и разовой дозы облучения при HDR-БТ (Kaplan-Meier).

При анализе развития типа рецидива по группам нами выявлено, что развитие местного (локального) рецидива в значительно большей степени отмечено в I группе, что составило 9,8% (8 пациентов), а в сочетании с группой, у которых выявлены локальный рецидив и метастазы – 15,7% (13 пациентов) (диаграмма 5).

Диаграмма 5 – Развитие рецидива РПЖ в группах в зависимости от типа рецидива или прогрессирования.



При этом в остальных группах частота развития локальных рецидивов отмечалась в значительно меньшей степени (2,2%, 0,7% и 4,1% в II, III и IV группах соответственно) ($p=0,0001$). Это доказывает, что РОД 10 Гр в качестве «boost» не обладает достаточным опухолюцидным эффектом. При комбинации HDR-БТ в СОД 10 Гр и ДРТ до СОД 44-46 Гр – СОД на предстательную железу равна 54-56 Гр, что эквивалентно 76,9 Гр при

стандартном фракционировании ($EQD_2 = 76,9$ Гр. при $\alpha/\beta = 1,5$). Учитывая наличие 15,6% локальных рецидивов в группе, получивших лечение в указанном режиме, можно предположить о более высоком α/β для РПЖ, равным 3 Гр. и более. При этом увеличение дозы с 10 до 12 Гр за фракцию значительно снижало частоту локальных рецидивов с 15,7% (в I группе) до 2,2% (во II группе) ($p=0,0001$). Однако дальнейшее увеличение дозы (до 15 Гр) не привело к значимому увеличению локального контроля ($p=0,119$).

Значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива в группах, явились следующие переменные: клиническая стадия N+ для III группы ($p=0,032$), индекс Глисона 8 для IV группы ($p=0,019$), максимальный уровень ПСА (более 20 нг/мл) в I и III группах ($p=0,011$ и 0,03 соответственно), количество 3-х и 4-х неблагоприятных факторов в I и IV группах ($p=0,036$ и 0,008 соответственно), уровень ПСА перед брахитерапией (более 4 нг/мл) в I и III группах ($p=0,002$ и 0,0016 соответственно). При этом не достоверная, но видимая зависимость прослеживалась между развитием рецидива РПЖ и клинической стадией T во всех группах (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровень значимости (p) факторов, влияющих на развитие рецидива РПЖ в группах.

Параметр	p			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Клиническая стадия «T»	0,816	0,274	0,065	0,16
Клиническая стадия «N+»	0,094	0,507	0,032	0,252
Индекс Глисона	0,347	0,541	0,693	0,019
Инfiltrат рост/периневр инвазия	0,447	0,818	0,812	0,829
Макс уровень ПСА	0,011	0,193	0,03	0,533
Группа риска	0,649	0,467	0,196	0,338
Количество неблагоприятных факторов	0,036	0,37	0,22	0,008
ПСА перед БТ	0,002	0,889	0,016	0,385
Вид гормональной терапии	0,32	0,277	0,298	0,475
ТУР/аденомэктомия	0,207	0,643	0,543	0,554
Интервал между БТ и ДРТ	0,57	0,348	0,262	0,755
Технология ДРТ	0,57	0,161	0,584	0,14

ПСА – простатспецифический антиген. БТ – брахитерапия. ДРТ – дистанционная радиотерапия. ТУР – трансуретральная резекция.

Токсичность брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией

Оценку ранних и поздних токсических реакций (ТР) радиотерапии проводили по шкале RTOG/EORTC (1995/2009). Частота развития и степень выраженности ранних генитоуринарных токсических реакций (ГУ ТР) в группах в основном не различалась. Единственные достоверные различия

выявлены в I и IV группах в частоте развития ГУ ТР I степени (81,9% и 62,2% соответственно) ($p=0,012$).

При оценке поздних ГУ ТР выявлено, что более половины пациентов (61,1%), прошедших лечение в объеме СРТ не отмечали отсроченных ГУ ТР. 1 и 2 степени ГУ ТР отмечали 23,4% и 12% соответственно от общей когорты пациентов. Тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 3 и 4 степени по градации RTOG/EORTC отмечено у 2,3% и 1,1% соответственно. При этом надо отметить, что наибольшее количество тяжелых ТР (3-4 степени) отмечалось у пациентов в IV группе (9 больных). Наименьшую токсичность показала группа пациентов, в которой в качестве «boost» применялась HDR-БТ с РОД 10 Гр в комбинации с ДРТ (I группа) (Таблица 7).

Таблица 7 – Поздние ГУ токсические реакции после СРТ в группах исследования.

Степень токсичности	I группа		II группа		III группа		IV группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	60	72,3	31	67,4	95	64,6	28	37,8	214	61,1
1 степень	16	19,3	10	21,7	31	21,1	25	33,8	82	23,4
2 степень	7	8,4	5	10,9	18	12,2	12	16,2	42	12
3 степень	-	-	-	-	3	2	5	6,8	8	2,3
4 степень	-	-	-	-	-	-	4	5,4	4	1,1

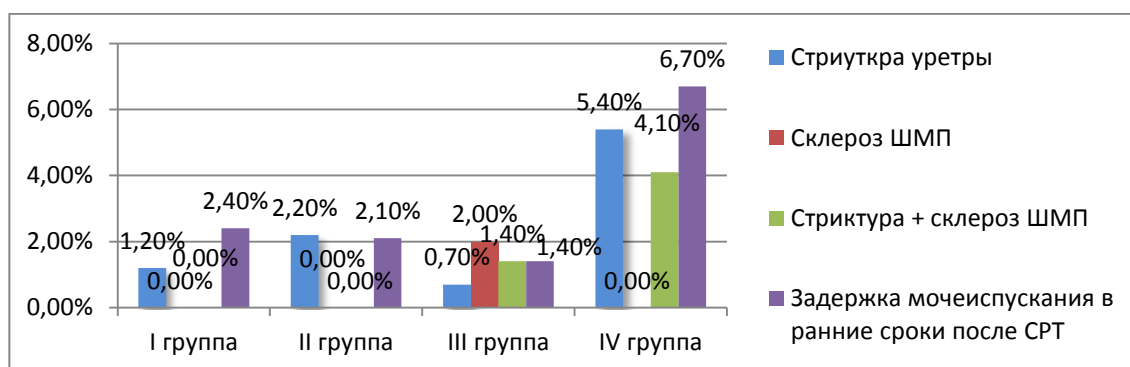
Однако надо отметить, что увеличение дозы при HDR-БТ с 10 Гр до 12 и 15 Гр (II и III группы) в качестве «boost» не привело к значимому увеличению отсроченных ГУ ТР. Всего у 3-х пациентов из III группы (2%) отмечены ГУ ТР 3 степени, проявляющиеся развитием макрогематурии с снижением ёмкости мочевого пузыря. Такую же тенденцию с отсутствием увеличения ТР при увеличении РОД мы получили относительно отсроченных гастроинтерстициальных токсических реакций (ГИ ТР) в группах. При этом в IV группе отмечалось наибольшее количество отсроченных ГИ ТР. 3 из 4-х случаев тяжелой токсичности со стороны прямой кишки, повлекшее необходимость хирургических вмешательств в виде выведения кишечной стомы, отмечались именно в IV группе. Достоверные различия в группах мы получили только между I и IV группами по категории отсутствия ГИ токсичности (85,5% и 67,6% соответственно) ($p<0,05$).

При анализе предикторов развития ТР нами выявлено, что самыми значимыми предикторами, влияющими на развитие как ранних, так и поздних ТР явились объем предстательной железы более 50 см³ ($p=0,0001$) и наличие жалоб на учащенное мочеиспускание до проведения БТ ($p=0,005$).

ТУР предстательной железы или аденомэктомия в анамнезе имели значимую корреляцию только с развитием поздних ГУ ТР ($p=0,018$) и как ни странно с развитием ранних ГИ ТР ($p=0,048$). Вид брахитерапии имел значимую корреляцию с развитием только поздних ГУ ТР ($p=0,0001$).

Оценка выраженности осложнений СРТ в группах проводилась за весь период наблюдения. Надо отметить, что СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost» (IV группа) имела достоверно большее число осложнений как в раннем, так и в отсроченном периодах наблюдения. Частота развития осложнений в I-III группах достоверно не отличалась, и увеличение РОД при HDR-БТ не привело к значимому увеличению осложнений со стороны органов риска. Частота развития осложнений СРТ в группах представлена на диаграмме 6.

Диаграмма 6 – Частота развития осложнений со стороны нижних мочевых путей в группах ($n=350$).



Различия по частоте развития осложнений между I, II и III группами носят не достоверный характер. Напротив, в IV группе частота развития стриктур уретры, а так же стриктур в сочетании со склерозом шейки мочевого пузыря (ШМП) достоверно выше, чем в других группах исследования. При межгрупповом сравнении развития осложнений со стороны нижних мочевых путей мы получили достоверную разницу между IV группой и I,II,III группами ($p=0,017$).

Качество жизни пациентов после проведения сочетанной лучевой терапии

Качество мочеиспускания и качество жизни пациентов после проведения СРТ оценивалось с помощью заполнения пациентами опросников IPSS до БТ, через 3 месяца после окончания курса ДРТ и далее 2 раза в год в течение всего периода наблюдения.

При межгрупповом сравнении групп по баллам IPSS оказалось, что особенностью IV группы стала значимая разница между показателями IPSS до лечения и периодом наблюдения в течение 5 лет после лечения, в то время как в I,II и III группах показатели IPSS до лечения и 2-5 лет наблюдения были сопоставимы. Наглядная динамика средних значений баллов IPSS до и

после СРТ в общей когорте пациентов и по группам представлена на рисунке 3.

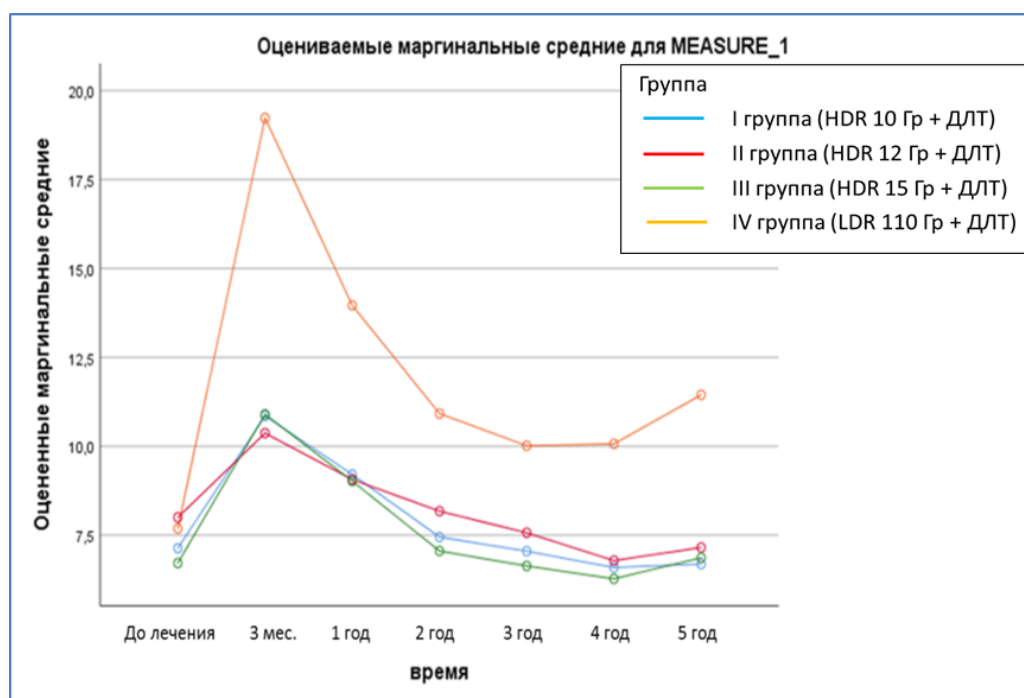


Рисунок 3 – Динамика изменения баллов IPSS до и после СРТ в I,II,III и IV группах.

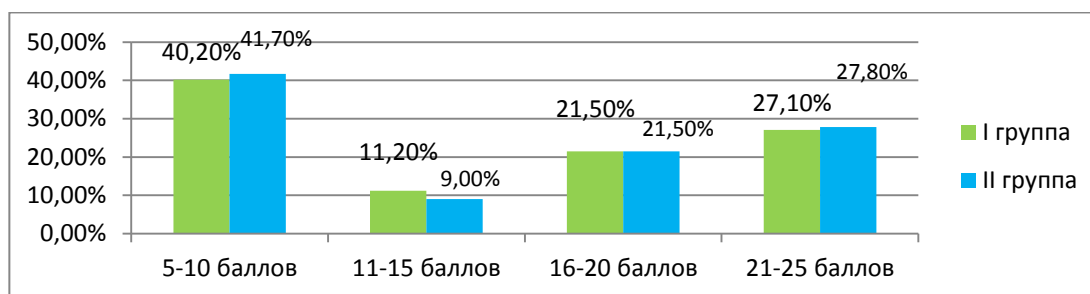
При ранговом корреляционном анализе получена значимая разница по динамике IPSS между IV группой и I,II,III группами ($p < 0,001$), что говорит о более высокой токсичности СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost». При этом увеличение РОД при HDR-БТ не привело к значимым изменениям IPSS и QoL в группах исследования.

С целью снижения GI токсичности в нашем исследовании апробирована технология применения объемобразующего геля для обеспечения протекции прямой кишки. В исследование вошло 18 пациентов из III группы с высоким риском развития GI токсичности за счет прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки. С целью осуществления протекции прямой кишки и создания объемной подушки между предстательной железой и стенкой прямой кишки использовался биорастворимый гель «Коллаген» в основу которого входит бычий коллаген. При введении геля в область фасции Денонвиллье основной задачей было создание пространства между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки более чем на 5 мм. Клинически значимый результат в нашем исследовании принимался за снижение D10 прямой кишки менее 11 Гр и снижение критической дозы на кишку ($V_{crit. rect.}$) менее 10%. Клинически значимый результат был достигнут у 94,5% (17 из 18) больных. У всех пациентов в ранний и поздний периоды наблюдения GI токсические реакции не наблюдались или были незначительными.

Эректильная функция при проведении брахитерапии источниками низкой и высокой мощности дозы

Для проведения анализа влияния брахитерапии на эректильную функцию (ЭФ) в группах, нами применялся опросник МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции). В исследование вошли пациенты с диагнозом РПЖ низкого и промежуточного риска, которым была проведена брахитерапия в монорежиме. Из 450 пациентов, которым была проведена брахитерапия в монорежиме, 251 (55,7%) были заинтересованы в сохранении ЭФ после проведения брахитерапии. Из этого количества пациентов 107 были из группы, которым проводилась LDR-БТ (I группа) и 144 пациента, которым проводилась HDR-БТ (II группа). Согласно опроснику МИЭФ-5 группы были сопоставимы (диаграмма 7).

Диаграмма 7 – Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах до проведения брахитерапии (n=251).



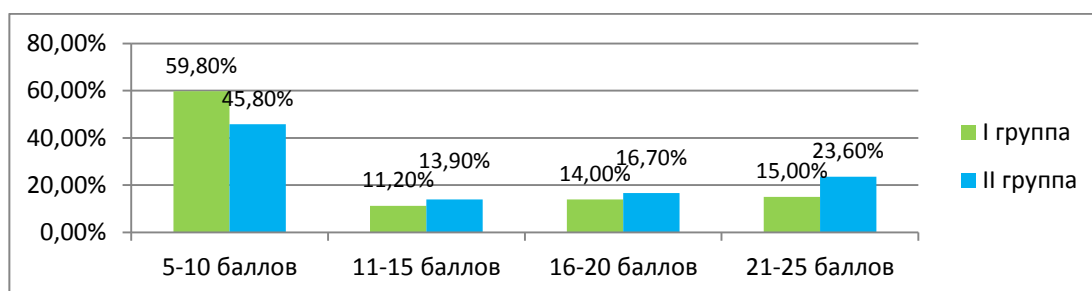
21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

Из диаграммы 7 видно, что согласно опросникам МИЭФ-5 примерно 40% больных в каждой группе имели выраженные нарушения ЭФ к моменту начала лечения. Около 10% имели эректильную дисфункцию (ЭД) умеренной степени, около 21 и 27% имели ЭД легкой степени и отсутствие нарушений ЭФ.

Степень нарушения ЭФ определялась у пациентов не раньше чем через год после проведения брахитерапии. Данные опросников МИЭФ-5 по группам через год после проведения БТ представлены на диаграмме 8.

По результатам опросников МИЭФ-5 через год после проведения брахитерапии мы выявили, что в I группе нарушения потенции носило более выраженный характер, чем во II группе. Однако значимой разницы между группами по уровню ЭД через год и более после БТ мы не выявили ($p=0,382$).

Диаграмма 8 – Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах через год после проведения брахитерапии (n=251).



21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

Влияние дозы облучения на сосудисто-нервные пучки

В нашем исследовании мы оценивали потенциальную связь между дозой облучения сосудисто-нервных пучков (СНП) и развитием ЭД после HDR-БТ. Пациентов, которым проводилась LDR-БТ не включались в исследование, так как оценить дозу, приходящуюся на зону СНП в течение длительного времени работы имплантированных микроисточников не представляется возможным. При HDR-БТ облучение проводится в течение короткого времени (10-30 минут), что дает нам возможность оценить точную дозу, приходящуюся на СНП и тем самым определить радиационно индуцированную этиологию развития ЭД у больных после БТ.

Для оценки расположения СНП ПЖ мы использовали ТРУЗИ с применением цветового доплеровского и энергетического картирования. Далее в процессе стандартного оконтуривания при дозиметрическом планировании на аппарате планирования радиотерапии PLATO-oncentra NUCLETRON (Голландия), с учетом данных доплеровского картирования и анатомических особенностей расположения СНП, проводилось оконтуривание последних с последующим расчетом дозы, приходящейся на эту область.

Оцениваемые параметры включали гистограммы доза-объем для предстательной железы, простатического отдела уретры, передней стенки прямой кишки, левого и правого СНП, корня полового члена. Так же для СНП и корня полового члена были рассчитаны средняя доза, приходящаяся на объем СНП ($D_{ср}$ СНП) корень полового члена ($D_{ср}$ КПЧ) и доза, приходящаяся на 10% от объема СНП (D_{10} СНП) и корня полового члена (D_{10} КПЧ) (таблица 8).

Таблица 8 – Дозиметрические параметры (среднее значение и стандартное отклонение) HDR-БТ с учетом распределения дозы на ПЖ, СНП и корень полового члена.

Параметр	Предстательная железа (мин – макс).	СНП (мин – макс).	Корень полового члена (мин – макс).
V 100 (%)	97,5 ± 7,5 (95,2-99,5)	44,5 ± 11,3 (13,6-61)	19,1 ± 5,1 (9,3-29,9)
D 10 (Гр).	-	22,5 ± 3,5 (15,0-25,6)	17,1 ± 3,4 (14,0 – 20,1)
D mean (Гр).	20,5 ± 1,1 (19,9-21,8)	16,2 ± 2,3 (15,5-17,6)	11,5 ± 2,5 (9,9 – 13,2)

V 100 prost. – Объем ткани (органа), получающий 100% от предписанной дозы; D 10 – доза, приходящаяся на 10% объема ткани; D mean – среднее значение дозы, приходящееся на весь объем органа.

Из таблицы видно, что объем, получающий 100% изодозу, для СНП составляет $44,5 \pm 11,3\%$, при средней дозе $16,2 \pm 2,3$ Гр. Корень полового члена получал значительно меньшую дозу, чем зона СНП – $19,1 \pm 5,1\%$ при средней дозе $11,5 \pm 2,5$ Гр ($p < 0,05$). При этом надо отметить, что у части пациентов (31% наблюдаемых) V100 для СНП составлял более 50% и средняя доза превышала 21 Гр.

Технология профилактики эректильной дисфункции при проведении брахитерапии высокой мощности дозы в монорежиме

Для оценки влияния дозы, приходящейся на СНП, на степень развития ЭД после проведения БТ, из общей группы пациентов, получивших HDR-БТ в монорежиме, нами отобрано 26 человек. Значимых отличий этой группы от пациентов I и II групп по МИЭФ-5 до проведения БТ выявлено не было. Всем пациентам непосредственно перед проведением каждого сеанса облучения, трансперинеально под контролем ТРУЗИ с доплерографией в зону между СНП и ПЖ с 2-х сторон вводилось 20 мл физиологического раствора таким образом, чтобы создать гидро-подушку между латеральным краем ПЖ и СНП и максимально отвести СНП из зоны высокого облучения (рисунок 4).

При инфильтрации зон СНП, помимо создаваемой гидро-подушки, отводящей СНП латерально от ПЖ, за счет образующегося повышенного давления достигается эффект временной гипоксии этой зоны, что в свою очередь снижает радиочувствительность тканей за счет временно достигнутого эффекта снижения оксигенации. Деформации ПЖ при создании инфильтрации зон СНП не происходило, так как ПЖ перед проведением сеанса облучения уже зафиксирована с помощью 14-16 интрастатов, введенных трансперинеально и зафиксированных к координатной решетке и системе позиционирования датчика УЗИ. Учитывая, что зона инфильтрации достаточно не стабильна, сразу после инфильтрации зон СНП пациенту незамедлительно проводился намеченный сеанс облучения РОД 15 Гр.

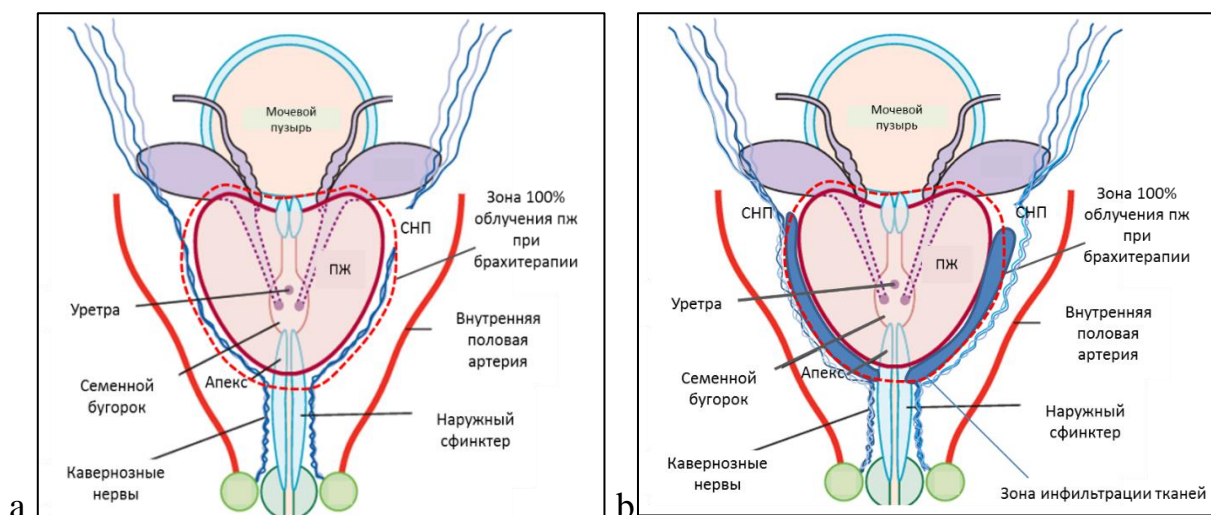
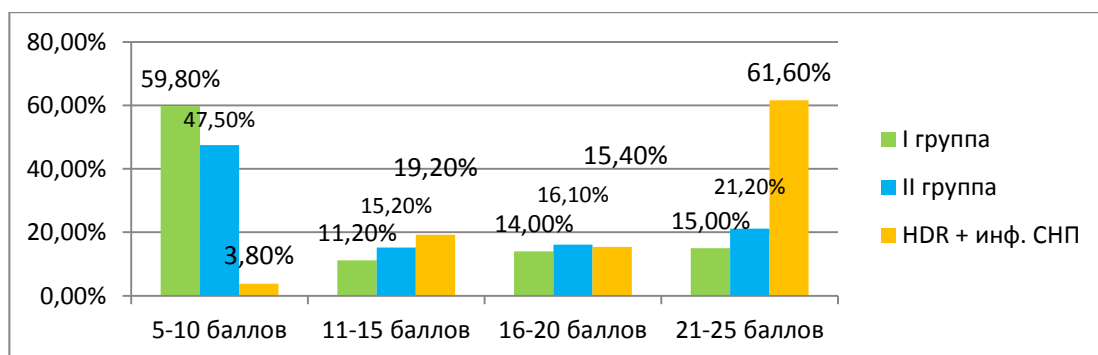


Рисунок 4 – а. Схема расположения предстательной железы и СНП, входящих в поле облучения при проведении БТ. б. Схема расположения предстательной железы и СНП, входящих в поле облучения при проведении БТ после инфильтрации зоны СНП.

Исследуемая группа в количестве 26 пациентов наблюдалась так же, как и все остальные пациенты, получившие лечение в объеме БТ высокой или низкой мощности дозы. 1 раз в 3 мес. пациенты заполняли опросники МИЭФ-5. Результат ЭФ оценивался через год и более после проведения БТ.

Данные опросников МИЭФ-5 спустя год наблюдения после проведения БТ представлен на диаграмме 9.

Диаграмма 9 – Данные опросников МИЭФ-5 в I и II группах и в группе HDR-БТ с инфильтрацией СНП через год после проведения брахитерапии (n=251).



21-25 баллов - эректильная дисфункция отсутствует; 16-20 баллов - эректильная дисфункция легкой степени; 11-15 баллов - эректильная дисфункция умеренной степени; 5-10 баллов - выраженная эректильная дисфункция.

Из диаграммы 9 видно, что спустя год и более после проведения брахитерапии в I группе 29% (14% и 15%) больных отметили свое состояние ЭФ как нарушения легкой степени или отсутствие нарушений (16-25 баллов по МИЭФ-5), во II группе 37,3% (16-20 баллов – 16,1%, 21-25 баллов –

21,2%) больных отметили отсутствие нарушений ЭФ или наличие легких нарушений. Между I и II группами мы не получили значимой разницы по сумме баллов МИЭФ-5 после БТ ($p > 0,05$). При этом в каждой группе мы отметили значимое снижение ЭФ до и после БТ с учетом фактора времени ($p < 0,001$). В группе, где проводилась инфильтрация СНП мы отметили противоположную динамику. 20 (77%) пациентов (15,4% и 61,6%) из этой группы отметили отсутствие нарушений ЭФ или наличие легких нарушений. Только у 1 пациента (3,8%) была отмечена стойкая ЭД, не отвечающая на прием ингибиторов ФДЭ-5 типа. 5 пациентов (19,2%) отметили нарушение ЭФ на уровне 11-15 баллов. Разница между I, II группами и группой HDR-БТ с инфильтрацией СНП оказалась значимой ($p = 0,0001$).

Спасительная (сальважная) брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных вариантов первичного лечения

В исследование, посвященное применению HDR-БТ в лечении локальных рецидивов РПЖ вошло 28 больных. Всем больным, вошедшим в исследование, ранее проводилось лечение по поводу РПЖ различными методами.

Применение спасительной (сальважной) HDR-БТ было выбрано для больных, отвечающих следующим критериям: 1. Гистологически подтвержденный рецидив РПЖ. 2. Отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования, подтвержденного данными остеосцинтиграфии, МРТ малого таза с контрастированием, ПЭТ-КТ с Ga+PSMA; 3. Отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции по данным УЗИ, урофлоуметрии и опросникам IPSS. 4. Согласие на проведение лечения в условиях ФГБУ РНЦРР методом HDR-БТ с предварительным разъяснением возможных токсических реакций и ожидаемых результатов предстоящего лечения. Данные о пациентах, вошедших в исследование, представлены в таблице 9.

В ходе исследования разработан алгоритм диагностики и тактики предоперационного ведения пациентов. Показано, что сатурационная промежностная биопсия предстательной железы является неотъемлемой частью диагностического алгоритма локальных рецидивов, позволяющая не только наиболее точно определить локализацию опухолевого очага, но и обеспечить возможность проведения фокальных методов брахитерапии с целью минимизации токсических реакций со стороны органов риска. HDR-БТ проводилась пациентам с локальным рецидивом РПЖ после лучевых методов лечения в режиме 2-х фракций по 12,5 Гр с интервалом в 2 недели. В таком же режиме пролечен 1 пациент после Hi-FU. Пациентам, у которых рецидив развился после РПЭ, режим облучения был в виде 2-х фракций по 15 Гр с тем же интервалом между фракциями.

Таблица 9 – Общая характеристика пациентов по основным показателям.

Характеристика	Значение	Процент
n	28	100%
Возраст (лет)	67 ± 7,25	
Медиана наблюдения (мес.)	24,1 ± 9,5	
Вид основного лечения.		
ДРТ	5	17,9%
LDR-БТ	11	39,4%
Радикальная простатэктомия	4	14,3%
LDR-БТ + ДРТ	1	3,6%
HDR-БТ + ДРТ	5	17,9%
Радикальная простатэктомия + ДРТ	1	3,6%
Hi-FU	1	3,6%
Стадия перед основным видом лечения		
T1a-T2a	4	14,3%
T2b	8	28,6%
T2c	7	25%
T3a	4	14,3%
T3b	5	17,9%
Индекс Глисона (G) перед первым лечением		
G1 - Gleason score 5-6	14	50%
G2 - Gleason score 7 (3+4)	8	28,6%
G3 - Gleason score 7 (4+3)	1	3,6%
G4 - Gleason score 8 (4+4)	5	17,9%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия		
Нет	23	82,1%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	5	17,9%
Максимальный уровень ПСА до лечения		
Менее 10 нг/мл.	11	39,3%
10-20 нг/мл.	9	32,1%
Более 20 нг/мл.	8	28,6%
Группа риска NCCN		
Низкий риск	3	10,7 %
Промежуточный риск	12	42,9 %
Высокий риск	8	28,6%
Крайне высокий риск	5	17,9%

HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДРТ – дистанционная радиотерапия; Hi-FU – высокодозный сфокусированный ультразвук; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*.

За время наблюдения случаев летального исхода в группе не зафиксировано. Общая трехлетняя ПСА-специфическая выживаемость составила 82,1%. У 23 из 28 больных был достигнут биохимический контроль опухоли. У 5 больных при динамическом наблюдении отмечался

биохимический рецидив в виде роста ПСА. При этом у 4-х из 5ти больных, признаки биохимического рецидива по ПСА отмечены в первый год после сальважной БТ. При обследовании по данным ПЭТ-КТ с Ga+PSMA во всех 4-х случаях рецидива отмечены метастазы в лимфоузлах и костях скелета. В 1-м случае подтвержден локальный рецидив опухоли (на 16-м месяце наблюдения). Надо отметить, что локальный рецидив развился у пациента после ранее проведенной LDR брахитерапии со стадией Т3b.

Для определения факторов, значимо влияющих на развитие рецидива или прогрессирования РПЖ у пациентов, которым была проведена сальважная HDR-БТ, нами проведён анализ зависимостей ПСА-специфической выживаемости от различных исходных данных: группа риска, время до развития биохимического рецидива, максимальный уровень ПСА до проведения основного лечения, максимальный уровень ПСА после основного вида лечения, индекс Глисона при повторной биопсии, объем поражения ПЖ при рецидиве (1 или 2 доли). Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от первичной группы риска РПЖ и времени развития рецидива РПЖ после основного вида лечения представлена на рисунке 5.

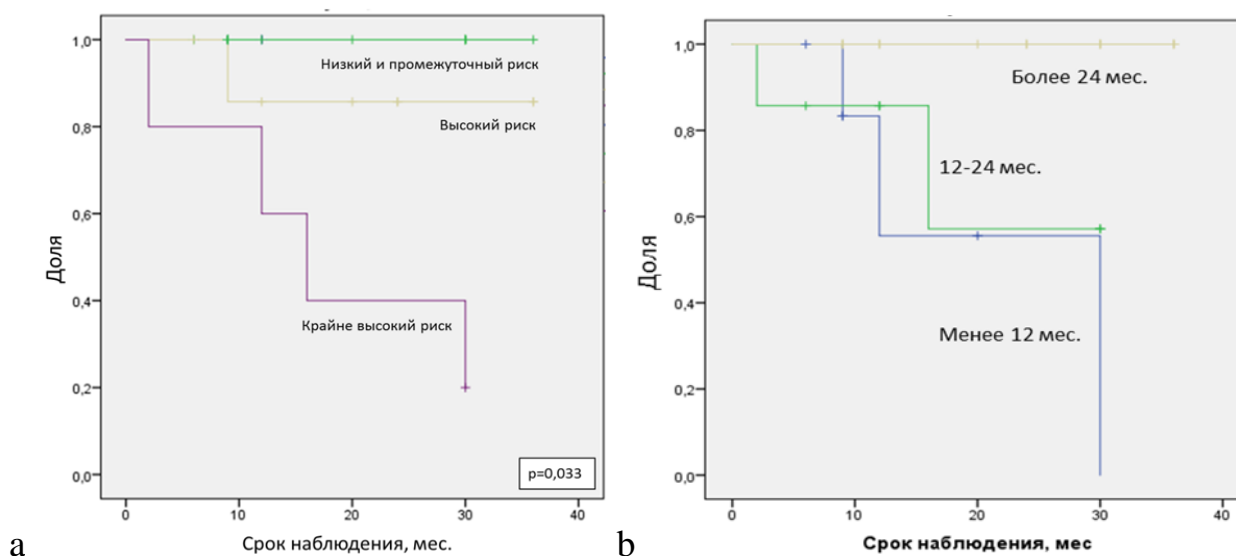


Рисунок 5 – 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость после сальважной БТ в зависимости от: а. группы риска по NCCN (2010). б. времени развития рецидива РПЖ после основного вида лечения.

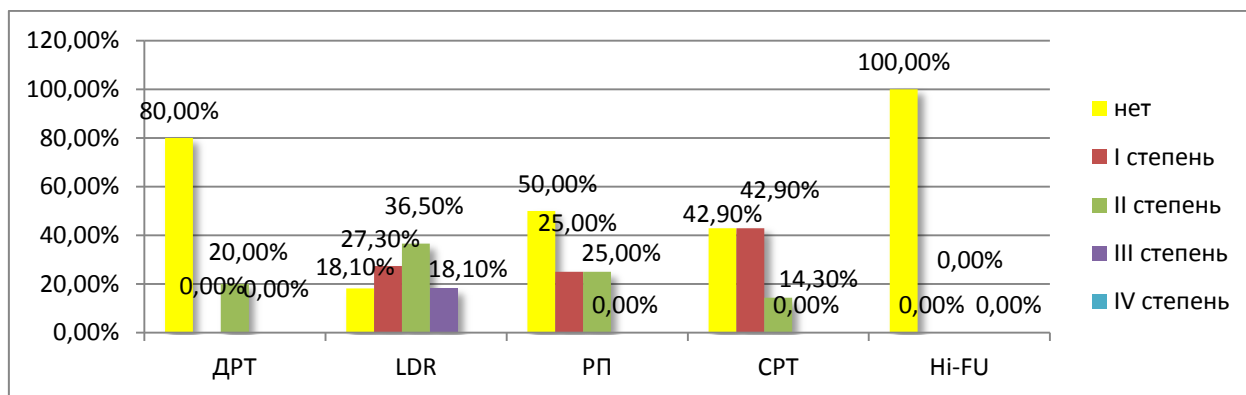
Исходя из проведенного анализа мы выявили, что у пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами развития прогрессирования и рецидива заболевания явились: наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ($p=0,003$), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 месяцев после основного лечения ($p=0,001$) и подъем уровня ПСА крови выше 10 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ($p=0,002$). Вид основного лечения,

инициальный уровень ПСА, индекс Глисона и объем поражения ПЖ значительно не коррелировали с эффективностью сальважной HDR-БТ.

При анализе токсичности сальважной HDR-БТ было выявлено, что большинство пациентов (57% от общего числа) после проведения сальважной брахитерапии имели незначительные ранние ГУ ТР 1-2 степени. Ранние тяжелые осложнения 3 степени зафиксированы только в группе с ранее проведенной LDR-БТ в качестве основного вида лечения и наблюдались у 2-х из 11-ти пациентов (18,1%). У остальных пациентов, которым проводились другие варианты первичного лечения (ДРТ, РП, СРТ, Hi-Fu) тяжелых ранних осложнений 3-4 степени выявлено не было.

При оценке поздних ГУ ТР отмечено, что наихудшие результаты относительно токсичности сальважной брахитерапии отмечались в группе с LDR-БТ. В этой группе у 2-х пациентов наблюдались поздние ГУ ТР 3 степени. После проведения сальважной HDR-БТ 6 пациентов (4 после LDR-БТ и 2 после СРТ) стали отмечать тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие 20-35 баллам по шкале IPSS, в то время как до лечения такой симптоматики у пациентов не отмечалось. При этом качество жизни по шкале QoL те же 6 пациентов отметили как не «удовлетворительно или плохо». Частота развития поздних ГУ ТР представлена на диаграмме 10.

Диаграмма 10 – Частота развития поздних ГУ ТР в группе (n=28).



У 2-х пациентов, у которых ранее была проведена LDR-БТ и СРТ (LDR-БТ + ДРТ), в течение первого года наблюдения отмечено развитие стриктуры мембранозного отдела уретры.

Фокальная сальважная брахитерапия

Для определения дозиметрических преимуществ фокальной HDR-БТ мы сопоставили данные дозиметрии при проведении фокальной HDR-БТ (3 пациента) с остальными пациентами (22 пациента), которым была проведена сальважная HDR-БТ. Данные по дозному распределению при фокальной и стандартной сальважной HDR-БТ представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Распределение дозы при планировании фокальной и стандартной сальважной HDR-БТ.

Показатель	Средние показатели	
	Стандартное лечение	Фокальная терапия
D 90Гр prost.	13,2 Гр	13,7 Гр
V100%	97,8 %	97,8 %
V 150% prost.	22,9 %	46,9 %
D 10 ur	14,1 Гр	12,5 Гр
Vcrit.ur.	241 мм	31 мм
D 10 rect.	14,1 Гр	8 Гр
Vcrit.rect.	255 мм	95 мм

D 90% prost. (доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы); V100% (объем органа мишени, получающий 100% от заданной дозы облучения); V 150% prost. (объем предстательной железы, получающий 150% от предписанной дозы); Vcrit.ur. (объем уретры, получающий критическую дозу); D 10 ur. (доза, приходящаяся на 10% от объема уретры), Vcrit.rect. (объем прямой кишки, получающий критическую дозу); D 10 rect. (доза, приходящаяся на 10% от объема стенки прямой кишки);

Основными преимуществами фокальной БТ по данным нашего анализа явились снижение критических доз на органы риска и увеличение дозы на зону выявленного очага. Однако за счет небольшого количества пациентов говорить о достоверности этих данных в настоящее время не представляется возможным.

Алгоритм лечения больных РПЖ с применением брахитерапии

С учетом вышеизложенного анализа данных нами разработан лечебно-диагностический алгоритм лечения больных локализованным и местнораспространенным РПЖ с применением брахитерапии. Данный алгоритм отражает особенности тактики ведения пациентов с учетом их индивидуальных характеристик, полученных в результате первичной диагностики (схема 1).

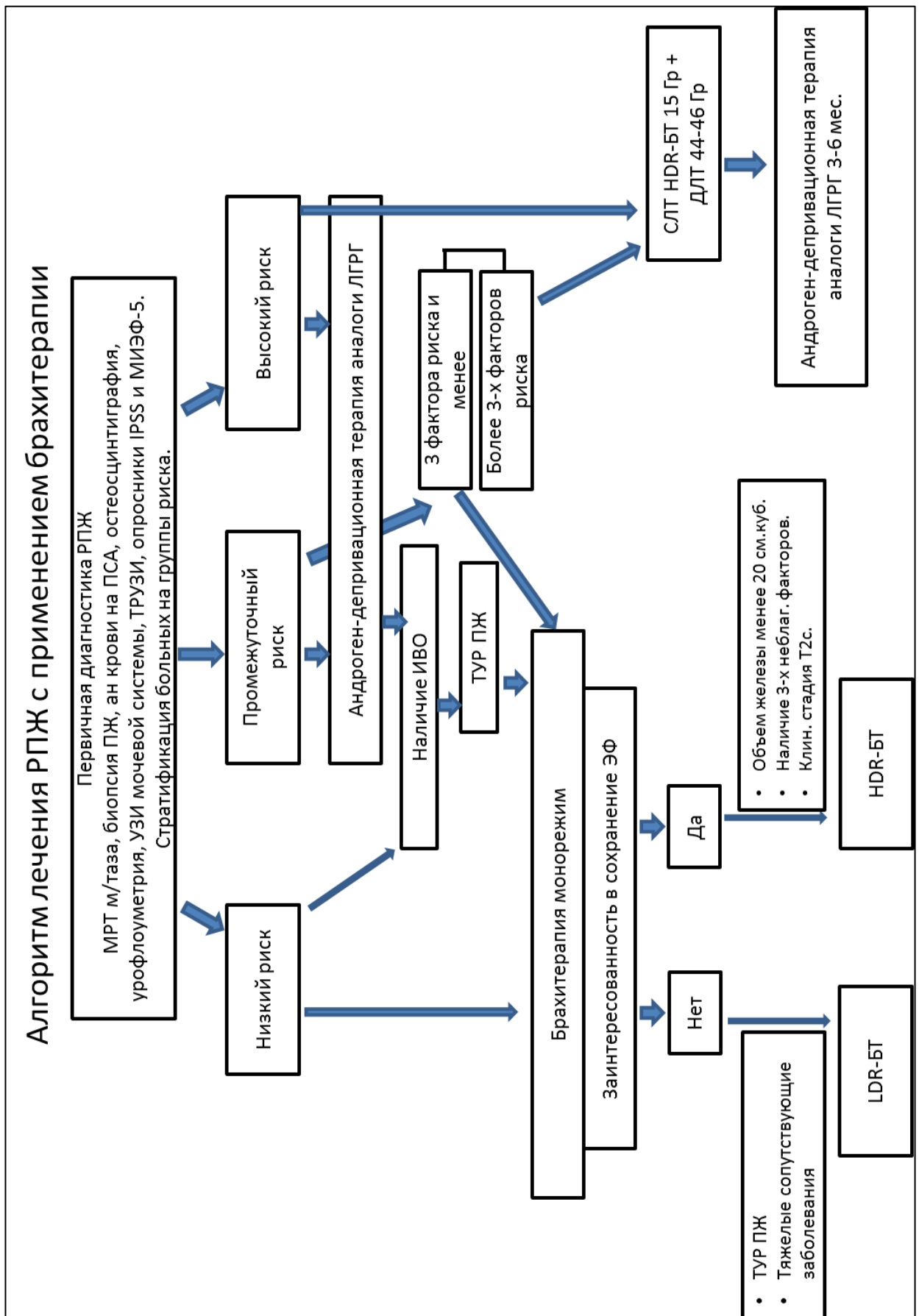


Схема 1 – Алгоритм лечения больных РПЖ с применением брахитерапии.

ВЫВОДЫ

1. Анализ результатов применения LDR и HDR-БТ в монорежиме при лечении РПЖ низкого и промежуточного рисков прогрессирования показал, что общая 3-х и 5-ти летняя безрецидивная выживаемость составила 94,9% и 93,6% соответственно. Наиболее эффективной и менее токсичной показала себя технология HDR-БТ в монорежиме. 3-х летняя безрецидивная выживаемость в группах LDR и HDR-БТ в монорежиме достоверно не отличалась и составила 92,8% и 98,8% соответственно ($p=0,18$). 5-ти летняя безрецидивная выживаемость была достоверно больше в группе HDR-БТ по сравнению с группой LDR-БТ (98,8% и 90,8% соответственно ($p=0,028$)).

В общей когорте больных локальный рецидив отмечен в 2,9% случаев. При этом выявлено достоверное преимущество HDR-БТ в достижении локального контроля. Частота развития локальных рецидивов при LDR-БТ составила 4,5%, при применении HDR-БТ локальных рецидивов не зафиксировано ($p=0,014$).

У пациентов РПЖ групп высокого и крайне высокого риска, которым была проведена СРТ, 3-х и 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4% и 81,4% соответственно. 3-х летняя ПСА-специфическая выживаемость в группах СРТ достоверно не отличалась. 5-ти летняя ПСА-специфическая выживаемость была выше в III группе, где применялась HDR-БТ с РОД 15 Гр и имела достоверное преимущество по сравнению с IV группой, где применялась LDR-БТ (89,8% и 74,2% соответственно ($p = 0,03$)).

2. Критериями эффективности радиотерапии следует считать безрецидивную выживаемость, основанную на показателях уровня ПСА крови, наличие ранних и поздних ГУ и ГИ токсических реакций, а также качество жизни, связанное с процессом мочеиспускания и половой жизнью пациента.

Основными факторами прогрессирования РПЖ у пациентов группы низкого и промежуточного риска, получивших лечение в объеме LDR-БТ являются: клиническая стадия T2c ($p<0,0001$), индекс Глисона 7 ($p=0,009$), инициальный ПСА более 10 нг/мл ($p=0,02$), наличие перинеуральной инвазии ($p=0,001$) и объем предстательной железы менее 20 см³ ($p=0,002$). Для HDR-БТ значимые факторы развития рецидива не выявлены.

Значимыми факторами, влияющими на развитие рецидива у пациентов высокого и крайне высокого риска прогрессирования в группах СРТ, являются: клиническая стадия T3 ($p<0,003$), N+ ($p<0,03$), индекс Глисона ($p<0,02$), максимальный уровень ПСА ($p<0,03$), количество неблагоприятных факторов (3 и более) ($p<0,03$), уровень ПСА перед брахитерапией (более 4 нг/мл) ($p<0,008$).

3. Анализ причин развития токсических реакций брахитерапии показал, что наиболее значимыми предикторами генито-уринарных токсических реакций как в раннем, так и в позднем периоде наблюдения являются наличие учащенного мочеиспускания в анамнезе ($p=0,005$), объем предстательной железы (более 50 см^3) ($p=0,034$), наличие объема остаточной мочи более 45 мл ($p=0,01$) и ТУР предстательной железы в анамнезе ($p=0,018$).
- Для LDR-БТ значимыми предикторами развития токсических реакций 2 степени явились: количество микроисточников (более 70 шт) ($p=0,002$), высокая активность микроисточников более $0,5 \text{ мКи}$ ($p=0,016$), доза, приходящаяся на 90% объема предстательной железы (более 175 Гр) ($p=0,004$) и объем прямой кишки более 1 см^3 , который попал в изодозу 145 Гр . ($p=0,02$)
- Для HDR-БТ значимыми предикторами развития токсических реакций 2 степени являются: $V \text{ crit. uretra}$, приходящаяся на более чем $0,5 \text{ см}^3$ ($p=0,023$), $D 10 \text{ uretra}$ более 16 Гр ($p=0,0001$) и $V \text{ crit. rectum}$ более 1 см^3 ($p<0,0001$).
- Наиболее эффективными способами профилактики токсических реакций является соблюдение критических доз для уретры (менее $0,5 \text{ см}^3$) и прямой кишки (менее 1 см^3). Методом профилактики гастроинтерстициальных токсических реакций является использование технологии введения объемообразующего геля между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки. Методом профилактики развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции является технология инфильтрации сосудисто-нервных пучков непосредственно перед проведением сеанса внутритканевой радиотерапии.
4. Анализ режимов фракционирования HDR-БТ при проведении СРТ больным РПЖ высокого риска показал, что наиболее оптимальна комбинация HDR-БТ РОД 15 Гр в качестве «boost» с последующим проведением курса ДРТ. Увеличение РОД с 10 до 15 Гр при HDR-БТ обеспечивает увеличение локального контроля РПЖ [снижение частоты локальных рецидивов с $15,7\%$ до $0,7\%$ ($p=0,0001$)], при этом не приводит к значимому увеличению осложнений со стороны органов риска. В целом, СРТ с применением LDR-БТ в качестве «boost» менее эффективна и более токсична по сравнению с лечением РПЖ с применением «boost» в виде HDR-БТ.
5. Андроген-депривационную терапию в различных режимах у пациентов группы низкого риска стоит использовать исключительно с целью снижения объема предстательной железы. При этом одним из значимых факторов развития эректильной дисфункции у этой категории больных явился низкий уровень тестостерона в крови, который достигался посредством применения аналогов ЛГРГ ($p=0,041$).

Андроген-депривационная терапия в режиме максимальной андрогенной блокады менее эффективна в достижении биохимического контроля по срокам развития рецидива РПЖ. В то же время у пациентов высокого и крайне высокого риска РПЖ, которые получали андроген-депривационную терапию в режиме максимальной андрогенной блокады, сроки развития рецидива достоверно меньше, чем у пациентов, получающие аналоги ЛГРГ в монорежиме ($p=0,02$).

6. Разработанный алгоритм лечения больных РПЖ методами, в состав которых входят технологии внутритканевой радиотерапии, отражает особенности тактики ведения пациентов с учетом их индивидуальных характеристик, полученных в результате первичной диагностики. Суть его заключается в адаптивном подборе применения технологий внутритканевой радиотерапии с учетом группы риска РПЖ, анатомических особенностей предстательной железы и желания больного сохранить эректильную функцию.
7. Разработанный лечебно-диагностический алгоритм терапии локальных рецидивов РПЖ с применением HDR-БТ после различных видов первичного специального лечения, в том числе и после повторной HDR-БТ позволил добиться 3-х летней безрецидивной выживаемости у 82,1% больных, что указывает о весьма высокой эффективности данного метода специального лечения у столь тяжелой категории онкоурологических больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с локализованным РПЖ группы низкого и промежуточного риска прогрессирования, заинтересованных в сохранении эректильной функции, целесообразно проводить HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций с интервалом в 2 недели с использованием технологии инфильтрации сосудисто-нервных пучков без предварительной андроген-депривационной терапии.
2. У пациентов с РПЖ, которым ранее проводились хирургические вмешательства (ТУР или аденомэктомия) целесообразно проведение LDR-БТ в связи с менее выраженными ранними токсическими реакциями.
3. Пациентам с клинической стадией T2c и/или индексом Глисона 7, и/или ПСА более 10 нг/мл, и/или наличием перинеуральной инвазии предпочтительно выполнение HDR-БТ в монорежиме в виде 2-х фракций по 15 Гр. При наличии всех 4-х перечисленных неблагоприятных факторов, рекомендовано проведение сочетанной радиотерапии (на 1 этапе HDR-БТ с РОД 15 Гр, на 2 этапе ДРТ СОД 44-46 Гр).
4. У пациентов группы высокого и крайне высокого рисков прогрессирования наиболее оптимальным режимом радиотерапии

является HDR-БТ в 1 фракцию 12-15 Гр с последующей ДРТ на зону регионарного лимфооттока до СОД 44-46 Гр. с 2-3-х недельным перерывом между ними и с обязательным проведением неоадьювантной и адьювантной андроген-депривационной терапией аналогами ЛГРГ. Проведение HDR-БТ в качестве «boost» с РОД 10 Гр является недостаточной и ведет к высокому риску развития локальных рецидивов.

5. При подозрении на локальный рецидив РПЖ в качестве гистологической верификации рекомендовано проведение промежуточной сатурационной биопсии предстательной железы (или ложа предстательной железы в случае ранее проведенной РПЭ) с целью определения более точного расположения доминантного очага опухоли, а также с целью перевода пациента на фокальный режим HDR-БТ.
6. При гистологическом подтверждении локального рецидива РПЖ целесообразно применение HDR-БТ в монорежиме с РОД 12,5 Гр в 2 фракции с интервалом в 2 недели.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бирюков В.А., Коротков В.А., Вишнинский А.А., Горелов В.П., Гуспанов Р.И., Дадашев Э.О., Заболотнов К.Ю., Загидуллин А.А., Зайцев А.В., Зуев О.В., Иванов В.Ю., Карнаух П.А., Корякин А.В., Мороз О.В., Петровский А.В., Пономарев А.В., Цыбульский А.Д. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) экспертное совещание объединения брахитерапевтов России (ОБР), 4.10.2014, МОСКВА// Экспериментальная и клиническая урология. 2015. № 2. С. 37-47.
2. Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Гафанов Р.А., Исаев Т.К., Фастовец С.В., Кравцов И.Б. Сравнительная характеристика пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы после сочетанной радиотерапии и радикальной простатэктомии с послеоперационной радиотерапией// Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2015. Т. 15, № 2. С. 4.
3. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Исаев Т.К., Кравцов И.Б. Анализ осложнений и эффективности лечения пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы после сочетанной радиотерапии и радикальной простатэктомии с послеоперационной радиотерапией// Вопросы онкологии. 2015. № 1. С. 145-148.

4. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Гармаш С.В., Ивашин А.К., Исаев Т.К. Результаты применения брахитерапии высокой мощности дозы источником ir192 в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки// Экспериментальная и клиническая урология. 2016. № 3. С. 26-31.
5. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения// Онкоурология. 2016. Т. 12, № 4. С. 81-86.
6. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Панышин 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.
7. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В., Цыбульский А.Д. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). экспертное совещание, 17 ноября 2016г. Москва // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 3. С 10-22.
8. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Кравцов И.Б. Высокоэнергетическая брахитерапия в монорежиме у больных раком предстательной железы низкой группы риска прогрессирования // Вопросы урологии и андрологии. 2017. Т 5, № 3. С 5-9.
9. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2017. № 4. С. 114-115.
10. 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. С. 115.
11. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечении больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64, № 1. С. 79-83.
12. Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., Ивашин А.К. Эректильная дисфункция у пациентов с локализованным раком предстательной железы после различных вариантов радикального лечения // В сборнике: XVIII Конгресс российского общества урологов и российско-китайский форум по урологии. Материалы конгресса. 2018. С. 230.
13. Solodkiy VA, Pavlov AY, Tsybul'skiy AD, Dzidzaria AG, Pchelintsev AS. Salvage High Dose Rate Brachytherapy For Locally Recurrent Prostate

Cancer. Biomed J Sci & Tech Res 13(2)-2019. BJSTR. MS.ID.002379. DOI: 10.26717/ BJSTR.2019.13.002379.

14. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. анализ безрецидивной выживаемости больных ракомпредстательной железы после брахитерапии микроисточниками I-125 // Урологические ведомости. 2019. Т. 9, № S. С. 89.
15. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., Кравцов И.Б. Комбинация высокомогностной брахитерапии и дистанционной радиотерапии у больных раком предстательной железы группы высокого риска с поражением семенных пузырьков // Урологические ведомости. 2019. Т. 9, № S. С. 88-89.
16. 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 йода 125 // Клиническая и экспериментальная урология. 2019. N 2. С. 44-49
17. Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивагин 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 // Клиническая и экспериментальная урология. 2019. N 2. С. 50-53
18. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., Пчелинцев А.С. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения // Онкоурология. 2019. 15(2). С. 73-76.
19. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Пчелинцев А.С., Мошуров И.П, Коротких Н.В., Каменев Д.Ю. Брахитерапия высокой и низкой мощности дозы в лечении клинически локализованного рака предстательной железы // Вопросы онкологии. 2019. N 3. С 434-440.
20. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Мошуров И.П., Кравец Б.Б., Коротких Н.В., Каменев Д.Ю., Поварков С.М., Малев С.С.. Сравнительная оценка результатов брахитерапии высокой и низкой мощности дозы в лечении локализованного рака предстательной железы // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020. 9(3). С. 10-16
21. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Панышин Г.А., Дзидзария А.Г., Мирзаханов Р.И. Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска // Онкоурология. 2021. 17(2). С. 19-29.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БТ – Брахитерапия.

Гр – Грей.

ГУ ТР – Гастроинтерстициальные токсические реакции.

ГУ ТР – Генито-уринарные токсические реакции.

ДРТ – Дистанционная радиотерапия.

ИВО – Инфровезикальная обструкция.

КПЧ – Корень полового члена.

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

ПЖ – Предстательная железа.

ПСА – Простатспецифический антиген.

РОД – Разовая очаговая доза

РПЖ – Рак предстательной железы.

РП – Радикальная простатэктомия.

СНП – Сосудисто-нервные пучки.

СОД – Суммарная очаговая доза.

СРТ – Сочетанная радиотерапия.

ТР – Токсические реакции

ТУР – Трансуретральная резекция.

ЭД – Эректильная дисфункция.

ЭФ – Эректильная функция.

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

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

EAU – Европейская ассоциация урологов (European Association Urology).

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

Hi-FU – Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук.

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

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

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

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

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

V100 – Процент предписанной дозы на орган-мишень.

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

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

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