

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ имени Н.Н. ПЕТРОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НОВИКОВ

Роман Владимирович

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный врач РФ Канаев С.В.

доктор медицинских наук Гафтон Г.И.

Санкт-Петербург

2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	16
1.1. Определение и история клинического применения сатурационной биопсии предстательной железы.....	16
1.2. Показания к сатурационной биопсии предстательной железы.....	17
1.3. Эффективность, частота и структура осложнений сатурационной биопсии предстательной железы.....	18
1.4. Методики сатурационной биопсии предстательной железы и ее роль в планировании лечения.....	24
1.5. История брахитерапии рака предстательной железы.....	28
1.6. Показания и противопоказания к брахитерапии рака простаты.....	31
1.7. Фокальная брахитерапия рака предстательной железы.....	33
1.8. Дозиметрического обеспечение брахитерапии рака предстательной железы.....	37
1.9. Результаты брахитерапии рака предстательной железы.....	41
1.10. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы.....	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1. Характеристика материалов исследования.....	56
2.2. Характеристика методов исследования.....	56
2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования.....	57
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	61
2.3. Методика промежностной сатурационной биопсии предстательной железы.....	64
2.4. Методика трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы.....	68
2.5. Патоморфологическое исследование ткани предстательной железы...	69
2.6. Методика гормональной терапии.....	71
2.7. Методика брахитерапии источником высокой мощности дозы.....	71

2.8. Методика дистанционной лучевой терапии.....	76
2.9. Методика динамического наблюдения и оценки токсичности лучевой терапии.....	78
2.10. Методы статистической обработки материала.....	79
ГЛАВА 3. РОЛЬ САТУРАЦИОННОЙ ПРОМЕЖНОСТНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЛАНИРОВАНИИ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.....	81
3.1. Клиническая характеристика пациентов.....	81
3.2. Результаты биопсии предстательной железы.....	85
3.3. Роль сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы в планировании брахитерапии источником высокой мощности дозы.....	91
3.4. Связь результатов биопсии предстательной железы с основными клиническими показателями.....	96
3.5. Частота и структура осложнений биопсии предстательной железы.....	98
ГЛАВА 4. РОЛЬ ПОВТОРНОЙ КОРРЕКТИРОВКИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА ПРИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ.....	102
4.1. Дизайн исследования.....	102
4.2. Характеристика материалов исследования.....	106
4.3. Сравнительный анализ соответствия дозиметрического плана до и после его корректировки.....	108
4.4. Оценка факторов, оказывающее влияние на дозиметрическое обеспечение брахитерапии источником высокой мощности дозы.....	116
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ.....	118
5.1. Клиническая характеристика пациентов.....	118
5.2. Осложнения, обусловленные инвазивностью процедуры брахитерапии	

рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии.....	128
5.3. Ранние лучевые осложнения брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии.....	132
5.4. Поздние лучевые осложнения брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии.....	139
5.5. Эффективность брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии.....	154
ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ	164
6.1. Клиническая характеристика пациентов.....	164
6.2. Осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы, обусловленные инвазивностью процедуры брахитерапии источником высокой мощности дозы	174
6.3. Ранние лучевые осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы	176
6.4. Поздние лучевые осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы	184
6.5. Эффективность сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы.....	199
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	207
ВЫВОДЫ.....	222
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	224
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	226
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	233

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Новое тысячелетие ознаменовано важными достижениями в вопросах лечения онкологических больных. Активное внедрение в клиническую практику современных методов диагностики, в первую очередь в виде скрининговых программ, позволяет выявлять заболевания на ранних стадиях. В полной мере это относится к раку предстательной железы (РПЖ) [128].

По данным многочисленных исследований, проведенных на больших выборках пациентов, число первичных случаев обнаружения аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) неуклонно растет [106, 135, 156, 160, 206, 302]. В 2015 году рак простаты был диагностирован приблизительно у 220 800 человек, составив одну четвертую часть всей онкологической заболеваемости в США [275]. В России за последние десять лет (2006-2016 гг.) показатель заболеваемости РПЖ в расчете на 100 000 населения увеличился с 47,8 до 138,4 случаев [8]. В Санкт-Петербурге величина «грубого» показателя заболеваемости РПЖ с 1990 г. по 2016 г. возросла больше чем в шесть раз (с 10,4 до 64,9), стандартизованного – с 9,6 до 43,2, то есть более чем в четыре раза [12].

С тех пор как Hodge К.К. соавт. (1989) описали стандартную методику биопсии предстательной железы (БПЖ) из шести точек, она стала обязательным этапом верификации диагноза [133]. Недостаточная диагностическая эффективность секстанной биопсии и, возросший за последнее время интерес к органосохраняющим методам лечения больных РПЖ, предъявляют новые требования к процедуре. В этой связи особое внимание заслуживает сатурационная биопсия предстательной железы (СБПЖ) [17, 84, 278]. Подавляющее большинство урологических и онкологических сообществ не рассматривают СБПЖ в качестве первичной процедуры [18, 193]. Вместе с тем, ряд исследований, демонстрируют превосходящую выявляемость РПЖ при первичной СБПЖ по сравнению со

стандартными и расширенными методиками при схожей частоте и структуре осложнений [13, 27, 153, 251, 296]. Проведение органосохраняющей фокальной терапии (ФТ) локализованных форм РПЖ требуют четкого представления о распространенности опухолевого процесса в пределах железы, что возможно только при современных методах визуализации и стандартизованном системном заборе биопсийных образцов в ходе СБПЖ [242, 278]. К органосохраняющим методам лечения РПЖ относится и брахитерапия (БТ). В последнее время появляются интерес к дальнейшему развитию БТ в вопросах снижения частоты осложнений, а именно разработки методик фокальной брахитерапии (ФБТ) [31, 42, 170, 203]. Таким образом, имеется насущная потребность в дальнейшем изучении применения СБПЖ не только в качестве диагностической процедуры, но и ее роли в планировании современных методов лучевого лечения РПЖ.

На сегодняшний день, БТ представляет собой новый подход в лечении РПЖ, позволяющий реализовывать основной принцип эффективной лучевой терапии (ЛТ) – максимальной локальной эскалации поглощенной дозы при достаточно низком показателе частоты и выраженности осложнений [21, 80, 140, 280, 326]. Первоначально, брахитерапия РПЖ источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) (^{60}Co , ^{198}Ir) применялась в качестве вспомогательной методики, дополняя дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) области таза [23, 287]. С конца прошлого столетия были сделаны первые попытки использования высокомоментной внутритканевой терапии в качестве самостоятельного вида лечения [329]. Уровень локального контроля над опухолевым процессом, обеспечиваемый БТ-ВМД в режиме монотерапии, сопоставим с таковым при радикальной простатэктомии (РПЭ), которая до последнего времени рассматривалась в качестве «золотого стандарта» лечения локализованных форм заболевания [1, 6, 22, 36, 240, 241, 330]. При этом, показатели качества жизни пациентов после внутритканевого лучевого воздействия выше по сравнению с

оперативным вмешательством [201, 217, 325]. Вместе с тем БТ-ВМД, как и любой метод лечения, сопровождается рядом специфических для ЛТ осложнений. Наиболее значимыми из них являются изменения со стороны нижних мочевыводящих путей, эректильная дисфункция (ЭД) и нарушения работы нижних отделов желудочно-кишечного тракта [88]. Обладая очевидными техническими преимуществами, ВТ-ВМД демонстрирует более низкий уровень осложнений по сравнению с брахитерапией источником низкой мощности дозы (БТ-НМД), особенно со стороны мочеполовой системы [7, 123, 227].

Первоначально, реализация лечебного плана при монотерапии БТ-ВМД осуществлялась посредством относительно большого числа фракций – умеренное гипофракционирование (от четырех до девяти) в ходе одной или нескольких имплантаций [303]. Накопленный опыт в области радиобиологии РПЖ и применения БТ-ВМД в различных режимах монотерапии, дающий обнадеживающие результаты, привели к изменению подходов ее применения – снижение числа фракций облучения, то есть реализация концепции ультра-гипофракционирования (три и менее) вплоть до лечения посредством одной фракции в дозе 19-21 грей (Гр) [30, 41, 171, 205, 303]. При многоэтапном лечении – в составе СЛТ, многофракционная БТ-ВМД, субоптимальное дозиметрическое планирование может быть скорректировано за счет последующих лечебных сессий. Очевидно, что при однократном облучении такая возможность отсутствует. В отличие от БТ-НМД, применение источника высокой мощности дозы наряду с современным программным обеспечением и технологией автоматического «afterloading» дает возможность интраоперационной оптимизации в режиме реального времени дозного распределения и определяет настоятельную необходимость всестороннего анализа дозиметрического обеспечения процедуры [7].

Степень разработанности темы

Анализ отечественной научно-практической литературы показывает,

что имеется ряд работ, посвященных вопросам диагностики, лечения осложнений, возникающих после проведения БТ как в монорежиме, так и в составе сочетанной лучевой терапии (СЛТ) и оценки качества жизни в сравнении с другими методами радикального лечения [4, 5, 9, 15, 20]. Однако, во всех этих работах использовалась БТ-НМД с ^{125}I . Информация относительно безопасности клинического применения сравнительно нового для нашей страны метода лечения, которым является БТ-ВМД, практически отсутствует. Имеются единичные работы о результатах СЛТ в лечении больных разных групп риска с использованием источника высокой мощности (^{192}Ir), что недостаточно для всесторонней оценки данного вида внутритканевой ЛТ, особенно в режиме монотерапии [3, 14, 23]. Не меньшее значение имеет решение вопроса о выборе величины суммарной очаговой дозы (СОД) и оптимальной схемы ее подведения (разовая очаговая доза (РОД), число фракций облучения) при различном риске рецидива заболевания в ходе проведения БТ-ВМД.

Таким образом, недостаточное освещение в литературе целого ряда проблемных вопросов лучевого лечения больных РПЖ посредством БТ-ВМД в режиме монотерапии и в сочетании с конформной ДЛТ, а также большая распространенность РПЖ послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оптимизация методов лучевого лечения РПЖ различных групп риска с использованием БТ-ВМД, конформной ДЛТ и их сочетания.

Задачи исследования

1. Разработать способ планирования БТ-ВМД на основе усовершенствованной методики сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы (СПБПЖ). Оценить эффективность СПБПЖ в диагностике РПЖ и частоту наблюдающихся при ней осложнений.

2. Установить необходима или нет повторная корректировка

дозиметрического плана (ДП) при БТ-ВМД РПЖ, обусловленная изменением формы ПЖ и топографии критических органов (organs at risk (OAR)), возникающих после имплантации игл-интрастатов.

3. Оценить эффективность, а также частоту ранних и поздних лучевых осложнений БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии при различных режимах фракционирования.

4. Изучить эффективность, частоту ранних и поздних лучевых осложнений при сочетании БТ-ВМД и конформной ДЛТ РПЖ при различных режимах фракционирования внутритканевой БТ-ВМД.

Научная новизна исследования

Разработан способ планирования БТ-ВМД РПЖ (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы») (приложение 4) у пациентов групп низкого и промежуточного риска, при котором требуется обязательное применение СПБПЖ.

Оценена эффективность, а также структура и частота осложнений предложенной процедуры СПБПЖ.

Обоснована необходимость повторной корректировки дозой нагрузки при проведении процедуры БТ-ВМД у больных РПЖ после введения игл-интрастатов, с целью разработки наиболее рационального плана облучения в каждом конкретном случае.

Проанализированы эффективность, частота, структура ранних и поздних лучевых осложнений монотерапии БТ-ВМД РПЖ, при различных режимах подведения дозы. Оценены клинические и патоморфологические факторы, влияющие на показатели выживаемости и выраженность лучевой токсичности после БТ-ВМД.

Изучены эффективность, частота, структура ранних и поздних лучевых осложнений сочетания конформной ДЛТ с СОД 46-50 Гр и БТ-ВМД РПЖ, при различных режимах подведения дополнительной дозой нагрузки на ПЖ. Оценены факторы, влияющие на показатели выживаемости и

выраженность лучевой токсичности после СЛТ.

Научно-практическая значимость исследования

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ планирования процедуры БТ-ВМД (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы») вполне доступный для клинического применения, позволяющий при отсутствии поражения парауретральной зоны (ПУЗ), снижать лучевую нагрузку на уретру приблизительно на 30%. Благодаря этому обеспечивается уменьшение дозной нагрузки на мочеиспускательный канал примерно у трети пациентов.

Установлено, что СПБПЖ в предложенном нами варианте является эффективным методом диагностики РПЖ, дающим возможность обнаруживать опухолевый процесс более чем в 60% наблюдений при наличии в анамнезе негативных стандартных биопсий и сопровождающимся сопоставимым с ними уровнем значимых осложнений.

Обоснована необходимость обязательной повторной корректировки ДП при проведении БТ-ВМД, обусловленная изменением формы ПЖ и топографии ОАР, возникающих после имплантации игл-интрастатов.

Апробирована методика БТ-ВМД РПЖ в виде монотерапии посредством двух режимов подведения дозы (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели). Установлено, что эти режимы БТ-ВМД имеют схожую эффективность и безопасность у пациентов групп низкого и промежуточного риска.

Осуществлен сравнительный анализ сочетания конформной ДЛТ (СОД 46-50 Гр) и БТ-ВМД в виде двух режимов фракционирования (одна фракция в 15 Гр или две фракции по 10 Гр со средним межфракционным интервалом три недели), используемой для подведения дополнительной дозой нагрузки на ПЖ у пациентов групп высокого и крайне высокого риска РПЖ. Показана сопоставимая эффективность этих режимов, а также схожие уровни ранней и поздней лучевой токсичности со стороны мочеполовой

системы и желудочно-кишечного тракта.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне проспективного исследования. В соответствии с поставленными задачами исследования выделялись четыре группы: группу оценки эффективности СПБПЖ (первичной – 1 и повторной – 2) и ее роли в планировании БТ-ВМД, группы изучения дозиметрического планирования процедуры БТ-ВМД (корректировка дозиметрического плана), группу оценки результатов внутритканевой высокомогностной БТ в монорежиме и группу оценки результатов сочетания БТ-ВМД с конформной ЛТ (СЛТ). При проведении данной работы учитывались рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций.

Личное участие автора в получении результатов

Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы. Осуществлено планирование исследования и разработан его дизайн, проведена оценка медицинской документации, а также ее ведение в ходе лечения наблюдаемых пациентов. Лично разработал дневник для оценки нарушений функции желудочно-кишечного тракта после внутритканевой брахитерапии и конформной ДЛТ. Непосредственно участвовал в обследовании пациентов (выполнял уродинамические, ультразвуковые исследования). Осуществлял все виды биопсии ПЖ, вел наблюдение пациентов в послеоперационном периоде. В составе операционной бригады выполнял БТ-ВМД РПЖ. В соответствии с разработанной картой обследования проводил комплексное обследование пациентов в рамках последующего динамического наблюдения. С участием автора составлена программа математико-статистической обработки данных и осуществлен статистический анализ полученных результатов исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработан метод планирования БТ-ВМД РПЖ у пациентов групп

низкого и промежуточного риска, позволяющий реализовывать концепцию «тоннеля низкой мощности дозы» при отсутствии вовлечения в опухолевый процесс ПУЗ, благодаря чему удается снизить суммарную лучевую нагрузку на уретру приблизительно на 30% у трети пациентов, что способствует индивидуализации лучевого лечения.

2. Доказано, что повторная интраоперационная коррекция ДП привнутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы обязательно должна выполняться из-за изменений формы ПЖ и нарушения ее топографических взаимоотношений с прилежащими к ней ОАР после имплантации игл-интрататов.

3. Установлено, что монотерапия БТ-ВМД РПЖ по схемам две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели в группах низкого и промежуточного риска имеет практически схожую эффективность, а также частоту и структуру ранних и поздних лучевых осложнений.

4. Добавление к конформной ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 ГР) двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр со средним межфракционным интервалом три недели или одной фракции в 15 Гр для усиления радиационной нагрузки на ПЖ способствует повышению уровня локального контроля опухоли при схожей частоте ранних и поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

Связь с планом научных работ ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России.

Работа выполнена по основному плану научно-исследовательских работ института. Научные изыскания проводились в рамках следующих исследований:

1. «Научное обоснование совершенствования стандартов оказания медицинской помощи при злокачественных опухолях шеи, органов грудной и брюшной полости и малого таза посредством оптимизации методов диагностики и комбинированного и комплексного лечения» (разработка

методики диагностики фокального рака предстательной железы и фокальных методов его лечения) РК 01201251491;

2. «Разработка новых технологий лучевой терапии (высокодозной брахитерапии и стереотаксической лучевой терапии) рака предстательной железы» РК 115031920006.

Степень достоверности, апробация и публикация материалов работы

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается достаточным числом включенных в исследование пациентов, а также длительностью наблюдения за ними. Статистические расчеты выполнены в соответствии с общепринятыми стандартами.

Апробация состоялась на совместной конференции научных отделений радиационной онкологии и ядерной медицины, общей онкологии и урологии, а также диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 3 сентября 2020 г.

Материалы диссертации доложены на конференции Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе (СПб., 2015 г.), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 г.), IV Невском урологическом форуме (СПб., 2018 г.), I-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии» (СПб., 2015 г.), I, II, III и IV Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (СПб., 2015 г., 2016 г., 2017 г., 2018 г., 2019 г.), IV, V и VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2017 г., 2018 г., 2019 г.), III Всероссийском конгрессе Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, 2019 г.), конференциях European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Турин, 2016 г., Вена, 2017 г., Милан, 2019 г.).

По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе 16 статей, в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также в материалах конгрессов и конференций: российских – 8, российских с международным участием – 16 и международных – три. Подготовлено два учебно-методических пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования (СПб., 2016 г., 2018 г.).

Получен патент на изобретение: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы» (№ 2576875 от 10.02.2016 г.).

Реализация и внедрение результатов исследования

Проведенные исследования позволили получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным РПЖ и имеющих необходимую для этого аппаратуру.

На основе полученных данных, разработаны и опубликованы рекомендации (Москва, 2016) по клиническому применению БТ-ВМД в лечении РПЖ, созданные совместно с представителями ведущих онкологических и радиотерапевтических учреждений России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ), а также сотрудниками других онкологических организаций (кафедра онкологии ГБОУ ВПО ТюмГМУ, ГБУЗ СО «СООД», БУЗ ВО «ВОКОД», КГБУЗ «ККЦО»).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы,

описанные в диссертационной работе, соответствуют пп. 3,5 паспорта специальности 14.01.12 Онкология (разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики; совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии.) и п. 2 паспорта специальности 14.01.13 Лучевая диагностика, лучевая терапия (различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения; использование различных сочетаний наружного, интраоперационного, внутрисполостного, внутритканевого, аппликационного способов подведения дозы ионизирующего излучения при условии обеспечения гарантии качества лучевой терапии по клиническим, радиобиологическими дозиметрическим позициям).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, шести глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, четырех глав с результатами собственных наблюдений), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы.

Диссертация изложена на 270 страницах машинописного текста, иллюстрирована 119 таблицами, 26 диаграммами, 13 графиками и 12 рисунками. Библиографический указатель включает 338 работ, из них 25 отечественных и 313 зарубежных публикаций.

Проведение представленного научно-диссертационного исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, как соответствующее международным и этическим нормам.

Глава 1

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение и история клинического применения сатурационной биопсии предстательной железы

Получение ткани ПЖ посредством тонкоигольной биопсии впервые осуществлено в 1922 году промежностным доступом [49]. Несколькими годами позже, Ferguson R. модифицировал ранее описанную методику и сообщил о 280 пациентах, которым была выполнена аспирационная тонкоигольная промежностная биопсия [105]. Автору удалось получить адекватное количество материала для морфологической оценки в 86% случаев. Более распространенная в наше время трансректальная биопсия первоначально применена в клинических условиях в 1937 году [40]. Дальнейшее совершенствование техники БПЖ как промежностным, так и трансректальным доступом связано с попытками использовать ультразвук для визуализации ПЖ [297, 317]. Holm H. и Gammelgaard J. в 1981 году первыми осуществили промежностную БПЖ под ультразвуковым наведением [136].

Важной вехой в развитии БПЖ стала работа Hodge K. и соавт., которые в 1989 году разработали методику забора материала из шести стандартных точек [133]. Этому, в немалой степени, способствовали предшествующие исследования американского патоморфолога McNeal J. (1968), послужившие основой современных представлений о зональном строении ПЖ [207]. Секстантная БПЖ долгое время оставалась стандартом диагностики РПЖ. Однако, дальнейшие исследования продемонстрировали ее недостаточную эффективность в выявлении РПЖ, что послужило поводом к поиску новых подходов к выполнению БПЖ [41, 51, 103, 186, 257, 281].

Техника СБПЖ была описана для трансректального доступа в самом начале XXI века [56]. Vorboroglu P. обозначил представленную процедуру

как «расширенная биопсия». Первенство в использовании термина «сатурационная биопсия предстательной железы» связано с именем Stewart С., который в 2001 году сообщил о результатах СБПЖ у 224 пациентов с предшествующими негативными секстанными биопсиями со средним числом полученных образцов ткани равном 23 [283]. Название «сатурационная» произошло от англ. «saturation» – насыщение, описывающего феномен отсутствия значимого повышения выявляемости РПЖ при дальнейшем увеличении числа биоптатов. В настоящее время существует достаточно точное определение термина «сатурационной биопсии», как вмешательства, в ходе которого осуществляется забор не менее 20 биоптатов [66, 128, 221]. Получение меньшего числа образцов ткани (более 12, но менее 20) представляет собой «расширенную» методику БПЖ.

Широкое применение СПБПЖ связано с использованием оборудования для БТ РПЖ, позволившее стандартизировать процедуру и придать ей системный характер [58, 97, 144, 148, 250]. Было предложено разделять два вида СПБПЖ: темплейт-картированную СПБПЖ и теплейт-СПБПЖ (от англ. template – решетка, шаблон) [173]. В обоих случаях получение столбиков ткани производится через брахи(крио)терапевтическую решетку с шагом в пять миллиметров. «Темплейт-картирование» подразумевает выполнение как минимум одного вкола через каждое отверстие, в то время как при стандартной темплейт-биопсии забор биоптатов осуществляется в произвольной форме, при условии превышения их числа более 20 и адекватной оценки всех зон ПЖ.

1.2. Показания к сатурационной биопсии предстательной железы

Стандартные показания для БПЖ как таковой хорошо известны и достаточно четко сформулированы [128]. В зависимости от кратности, СБПЖ может быть первичной и повторной. Massagnano С. и соавт. (2012), проанализировав рекомендации ведущих онкоурологических ассоциаций, считают целесообразным выполнение СБПЖ в следующих клинических

ситуациях: при первичных негативных биопсиях и сохраняющемся подозрении на РПЖ; присутствие множественных очагов (три и более) простатической интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени или атипичной мелкоацинарной пролиферации в материале предшествующих биопсий; пациентам, находящимся под активным наблюдением; при отборе пациентов для ФТ РПЖ [193].

Особый интерес представляет первичная СБПЖ, что обусловлено двумя основными причинами. Во-первых, в соответствии с современными представлениями о чрезмерности диагностики и лечения больных РПЖ отмечается увеличение числа случаев выбора в качестве терапевтической опции методики активного наблюдения, во-вторых – широкое внедрение в клиническую практику ФТ [121, 127, 167, 199, 215, 224, 307, 319]. Li Y. и соавт. (2014), проанализировав результаты БПЖ у 561 пациента, установили, что выполнение СБПЖ по первичным показаниям ведет к резкому снижению вероятности обнаружения опухоли при необходимости повторных процедур, который, как правило, является клинически незначимым РПЖ (КНРПЖ) [187]. Vuas L. и соавт. (2014), формулируя показания к СБПЖ у 634 пациентов, выделяют группу из 153 человек, которым она была выполнена в качестве первичной процедуры [310]. Основным критерий отбора – высокий риск инфекционных осложнений: иммуносупрессивные состояния, длительный прием антимикробных препаратов в предшествующий год. Противопоказания к МРТ у пациентов с подозрением РПЖ и, как следствие невозможность выполнения МР-таргетной биопсии, делает СБПЖ методом выбора у данной категории больных [202].

1.3. Эффективность, частота и структура осложнений сатурационной биопсии предстательной железы

Частота обнаружения РПЖ при стандартной (10- и 12-польной) трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы (ТМБПЖ) в современных сериях исследований составляет 20-35% и

возрастает до 35-40% при СБПЖ [272]. В случае промежуточной темплейт- и темплейт-картированных БПЖ этот показатель лежит в интервале 35-68% и 42-73,3%, соответственно [46, 53, 54, 68, 249]. Эффективность СПБПЖ зависит от кратности ее выполнения: при первичных показаниях РПЖ диагностируются у 73-76% пациентов, а наличие в анамнезе негативных стандартных БПЖ снижает этот уровень до 46-68% [233, 279, 296]. Можно предположить, что забор большого числа биоптатов при СПБПЖ может вести к чрезмерной диагностике КНРПЖ. Классическое определение КНРПЖ основано на лабораторно-патоморфологических критериях Epstein J. и соавт. (1994): плотность простатспецифического антигена (ПСА) (ППСА) менее 0,15 нг/мл, сумма Gleason 6, присутствие карциномы не более чем в двух биоптатах и максимальный объем опухолевого поражения столбика ткани до 50% [100]. Эти критерии были разработаны на основании шестипольной биопсии, что ограничивало их применение в дальнейшем, когда в клиническую практику вошли 10- и 12-полные методики БПЖ. Для большей воспроизводимости критериев Epstein J. в современных условиях они были модифицированы путем добавления таких показателей, как объем ПЖ и процент позитивных биоптатов [50]. Kerper G. и Kerper J. (2010) показали, что уровень обнаружения РПЖ с объемом более 0,125 см³ составляет 95%, а не диагностированные случаи были отнесены к КНРПЖ [163]. Для изучения возможности СПБПЖ в определении биологической агрессивности РПЖ Ogola G. и соавт. (2017) разработали диагностический алгоритм, на основе аутопсийного материала ПЖ, позволяющий предположить у пациента клинически значимый РПЖ (КЗРПЖ) [238]. Чувствительность, специфичность и точность предложенной прогностической модели составили 83-100%, 62-100% и 78-100%, соответственно.

Говоря о гипердиагностике КНРПЖ при СПБПЖ, необходимо остановиться на мета-анализе, проведенном Jiang X. и соавт. (2013) (11 997 пациентов) [153]. Была продемонстрирована более высокая диагностическая

эффективность первичной СБПЖ по сравнению со стандартными и расширенными методиками, при сопоставимой частоте осложнений и диагностики КНРПЖ. Наиболее значимые различия были получены у пациентов, соответствующих следующим критериям: ПСА <10 нг/мл, объем ПЖ >40 мл и ППСА <0,25 нг/мл/см³.

Ploussard G. и соавт. (2014) осуществили проспективную оценку 21-польной первичной СБПЖ у 2753 пациентов [251]. Частота обнаружения РПЖ в группах 6-, 12- и 21-польной биопсий составили 32,5%, 40,4% и 43,3%, соответственно. СБПЖ улучшила уровень диагностики РПЖ на 6,7% относительно других методик ($p < 0,001$). Это различие было более ощутимым (>10%) при объеме ПЖ >70 см³, уровне ПСА <4 нг/мл и ППСА <0,20 нг/мл/см³. Исследователи сделали вывод, что СБПЖ существенно повышает частоту обнаружения РПЖ, подходящего для активного наблюдения по сравнению с 12-польной биопсией (62,5% против 48,4%; $p = 0,036$) при статистически незначимом повышении диагностики КНРПЖ ($p = 0,503$).

Isbarn H. и соавт. (2015), провели анализ работ, опубликованных с 2010 по 2013 г. и посвящённых СБПЖ [148]. Было сделано заключение, что при относительно больших размерах ПЖ, уровне ПСА «серой зоны» и первичной СБПЖ частота обнаружения КНРПЖ существенно не отличается от ТМБПЖ. В случае повторной СБПЖ, когда в анамнезе имеется одна негативная БПЖ, выполненная по стандартной методике, частота КНРПЖ также не имеет значимого отличия. Однако, при двух и более негативных БПЖ вероятность его обнаружения повышается пропорционально числу биопсий.

Оценка степени злокачественности РПЖ имеет важнейшее значение при выборе лечебной тактики. Onik G. и Barzell W. (2008) показали, что по данным СБПЖ существует повышение суммы Gleason в 23% случаев по сравнению с ТМБПЖ, относительно степени дифференцировки опухоли по данным РПЭ [239]. Chung P. и соавт. (2015) проанализировали результаты

лечения 362 пациентов, которым была выполнена СБПЖ [72]. Из этого числа 31 (9%) пациент был определен в группу активного наблюдения (очень низкий риск). При последующем наблюдении 20 (64%) больным была выполнена РПЭ, двум (7%) проведена ДЛТ и девять (29%) остались под наблюдением. Среднее время с момента постановки диагноза до выполнения РПЭ составило три (1-46) месяца. Увеличение суммы Gleason (≥ 7) было отмечено у 40% (n=8) пациентов: Gleason 3+4 (n=7) и Gleason 4+3 (n=1). Sivaraman A. и соавт. (2015) в своем обзоре говорят о том, что частота расхождения значений суммы Gleason по данным ТМБПЖ и трансректальной СБПЖ составляет 20-50%, как в сторону увеличения, так и уменьшения, в то время как в случае темплейт-картированной СБПЖ этот показатель существенно ниже – 8-10% [279].

Большой интерес представляют данные относительно частоты обнаружения РПЖ в передней зоне простаты. Рере Р. и соавт. (2015) опубликовали материалы 400 пациентов, которым выполнялась СБПЖ [248]. РПЖ был верифицирован у 180 (45%) человек: 135 (47,4%) и 45 (36%) наблюдаемых в группах с первичными и повторными показаниями, соответственно. Изолированно, в передней зоне ПЖ аденокарцинома обнаружена в 8,9% (первичная СБПЖ) и 13,3% (повторная СБПЖ) наблюдений. Монофокальный характер процесса выявлен в 61,2% случаев передней локализации опухоли. КЗРПЖ был определен у двух (28,5%) и пяти (71,5%) человек при первичной и повторной биопсиях соответственно. Mabjeesh N. и коллеги (2012) выполнили СБПЖ 92 пациентам, у которых в анамнезе были, по меньшей мере, две негативные ТМБПЖ [192]. РПЖ был обнаружен в 26% случаев. Наличие опухоли более чем в двух биоптатах отмечено в 58,5%, а сумма Gleason ≥ 7 в 46% случаев. Большинство аденокарцином локализовалось в передней зоне ПЖ – 83,3% при значительно большем числе позитивных столбиков по сравнению с заднебоковой зоной (в среднем 4,9 против 1,5; p=0,015). Thompson J. и соавт. (2015) провели сравнительный анализ трансректального и

промежностного доступов СБПЖ в отборе кандидатов для активного наблюдения [300]. В исследование было включено 650 пациентов. Канцерспецифическая, безметастатическая и биохимическая выживаемость составили 100%, 100% и 99%, соответственно. Отсутствие необходимости в радикальном лечении при 5- и 10-летнем периоде наблюдения отмечены у 57% и 45% пациентов. В группе 179 человек, подвергнутых РПЭ из-за признаков прогрессии заболевания, промежностный доступ ассоциировался с более низким уровнем неблагоприятных послеоперационных патоморфологических находок ($p=0,03$). Исследователи делают вывод о явных преимуществах СПБПЖ при определении истинной топографии РПЖ, в первую очередь, за счет ранней диагностики переднего РПЖ. Преимущества СПБПЖ в оценке передней зоны ПЖ демонстрируются и в других сериях наблюдений: 34 пациента, имеющих в среднем $3,7 \pm 1,6$ (от 2 до 8) предшествующих негативных ТМБПЖ, включая трансуретральную резекцию предстательной железы (ТУРПЖ) у шести (17,6%) человек были подвергнуты темплейт-картированной СПБПЖ [116]. У 14 (82,4%) наблюдаемых РПЖ был обнаружен в передней зоне, девяти (52,9%) – в апексе и 16 (94,1%) имели опухолевые узлы в апикальной и передней зонах железы.

Borghesi M. и соавт. (2017) провели сравнительный анализ частоты и выраженности осложнений при выполнении различных вариантов БПЖ. Наиболее частым осложнением промежностного доступа является геморрагия в виде гематурии или гемоспермии [57]. У 3 000 пациентов после промежностной БПЖ Рере Р. и Aragona F. (2013) обнаружили гематурию в 10,4% случаев, независимо от числа биоптатов [246]. Другие исследователи приводят цифры в 73,4%. При этом многофакторный анализ не выявил значимых фактора риска [191, 235, 304]. Наличие примеси крови в сперме после БПЖ отмечается в широком интервале от 1,1% до 92,6% [57]. Было показано, что выраженность этого состояния напрямую зависит от числа получаемых биоптатов: при промежностной биопсии

гематоспермия наблюдалась в 30,4% против 10,7% в группах пациентов где забиралось 24 и 12 столбиков ткани, соответственно ($p=0,001$) [246]. Необходимо отметить, что наличие гемоспермии зачастую оказывает существенное влияние на половую активность пациентов, вызывая чувство тревоги [57, 191].

Частота острой задержки мочи (ОЗМ) при СПБПЖ достигает 17% и превышает аналогичный показатель при трансректальной БПЖ [27, 57, 120, 191, 304, 310]. Merrick G.S. и соавт. (2008) показали, что потребность в уретральном катетере после СПБПЖ составила 39,4%, 7,1% и 1,6% на 0, 3 и 6 день соответственно [212]. Namekawa T. и соавт. (2015) представили результаты выполнения первичной СПБПЖ 2086 пациентам под спинальной анестезией [235]. В их исследовании уровень ПСА, объем ПЖ, наличие очаговых изменений при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ), прием α -блокаторов в анамнезе были независимыми факторами прогноза ОЗМ. Объем ПЖ, в особенности, транзиторной зоны представляет собой хорошо подтвержденный прогностический фактор риска этого осложнения [120]. Symons J. и соавт. (2013) определили в качестве значимого, объем ПЖ более 68 см³ [295]. По аналогии с гематоспермией Рере Р. и Aragona F. (2013) выявили, что частота ОЗМ коррелирует с числом биоптатов, составляя 11,1% [246]. Так как в ходе СПБПЖ осуществляется забор большого числа столбиков ткани, после процедуры пациенты могут испытывать более интенсивный дискомфорт в области промежности по сравнению с стандартной БПЖ. Эти явления связаны с отеком ПЖ и, как правило, купируются в течение одного месяца [27, 279].

Такое осложнение БПЖ, как ЭД, как правило, носит временный характер и проходит в интервале от одного до шести месяцев после процедуры [129]. Более высокий уровень ЭД при сатурационной биопсии позволил предположить, что увеличение числа биоптатов напрямую связано с частотой транзиторных нарушений в половой сфере. Однако, проведенные

на основании опросника оценки международного индекса эректильной функции-5 (International Index of Erectile Function (IIEF-5)) исследования, показали отсутствие достоверной связи ЭД и объема БПЖ [28, 112]. Было выдвинуто несколько предположений, объясняющих ЭД органическими причинами: сдавление сосудисто-нервных пучков (СНП) отеком (гематомой) или парез кавернозных нервов вследствие латерального введения игл в зонах их локализации [120, 129]. Выраженное беспокойство пациентов, обусловленное ожиданием возможного обнаружения опухоли, так же может быть ее причиной. В исследовании Glaser A. и соавт. (2012) было продемонстрировано значимое снижение частоты ЭД по данным IIEF-5 у пациентов с диагностированным РПЖ, в то время как при негативных БПЖ и сохраняющемся подозрении на опухолевый процесс, такого снижения не наблюдалось [120]. Необходимо отметить, что точно не установлено, является ли транзиторная ЭД при БПЖ следствием изменений, возникающих в ПЖ в ходе самой процедуры или носит преимущественно психогенный характер [57].

Инфекция мочевыводящих путей (уриногенный сепсис) при СПБПЖ встречается редко – 0-1% случаев, что существенно меньше по сравнению с трансректальным доступом и, по всей видимости, во многом обусловлена необходимостью катетеризации мочевого пузыря [191, 279, 304, 310]. Число получаемых биоптатов не имеет значимой корреляции с вероятностью развития инфекционных осложнений, что подтверждается исследованиями промежуточных МР-таргетных БПЖ, где число столбиков ткани значительно меньше при схожем уровне осложнений [57].

1.4. Методики сатурационной биопсии предстательной железы и ее роль в планировании лечения

В 2010 году экспертами согласительной комиссии по ФТ СПБПЖ рассматривалась в качестве оптимального метода, дающего всю необходимую информацию при выборе лечебной тактики [83]. Успехи применения мультипараметрического МРТ (мпМРТ), изменили эти

представления, определив его в качестве наилучшего диагностического подхода [43, 232]. Проводимые исследования клинического использования мпМРТ дали неоднозначные результаты: высокая эффективность в диагностике агрессивных образований вне зависимости от их объема при недостаточном уровне выявляемости хорошо дифференцированных опухолей небольших и средних размеров [59, 113, 119, 247, 270, 305]. мпМРТ имеет ряд ограничений, имеющих определяющее значение при планировании ФТ [113, 119, 261]. Cornud F. и соавт. (2014) показали, что мпМРТ неадекватно оценивает реальный объем опухоли по результатам морфологического анализа в 49% случаев [74]. Расхождение между данными составляет в среднем на 0,56 см³, как в сторону недооценки, так и переоценки объема поражения. Вторая проблема – высокий процент обнаружения ложных опухолевых очагов в транзиторной зоне, что объясняется одновременной локализацией в этой области узлов доброкачественной гиперплазии [85, 134]. Это находит свое отражение при определении показаний к МР-таргетной биопсии и методики ее выполнения. До сих пор окончательно не определена роль систематического забора биоптатов наряду с прицельными. Исследования показали, что в 3-20% случаев имеется КЗРПЖ, диагностированный по данным систематического забора материала, при отсутствии предварительных данных о поражении на мпМРТ или негативных МР-таргетных биопсиях [172, 260, 261, 274]. Наиболее критическое значение это имеет при больших объемах железы [82, 313]. На сегодняшний день оба подхода рассматриваются в качестве равнозначных, а принятие решения о проведении ФТ только по результатам мпМРТ рекомендовано при условии, что исследование выполнено опытными специалистами по лучевой диагностике [92].

Фундаментальное понятие ФТ РПЖ – интрапростатический доминантный очаг (ИДО). Основываясь на данных мпМРТ, ИДО определяется как очаг, имеющий максимальный бал по системе Prostate

Imaging – Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v.2) – Визуализация Простаты – Заключение и Система Данных 2 версия [318]. В случае, если несколько очагов имеют равнозначное значение этого бала, в качестве ИДО определяется очаг, ассоциирующийся с экстракапсулярной экстензией (ЭКЭ) в независимости от его размера. При отсутствии признаков ЭКЭ и равном значении баллов доминантным является наибольший по размерам очаг. В соответствии с рекомендациями терминологического консенсуса специалистов по ФТ, выработанного на основе дельфийского метода, ИДО определяется как единственный очаг наибольшего размера и максимальной степени злокачественности по Gleason [254]. Исследования показали, что ИДО является основным источником рецидивов после ЛТ [258, 321]. Наиболее важным показателем, определяющим вероятность прогрессии РПЖ, определен объем ИДО с пороговым значением в 0,5 см³ [143, 196].

Разработаны четыре основные стратегии ФТ РПЖ: воздействие на единственный очаг в железе; воздействие на несколько очагов с одинаковым ИДО при мультифокальном характере процесса и их локализации в разных долях простаты; воздействие только на ИДО при мультифокальном характере поражения и локализации опухолевых узлов в разных долях ПЖ; одновременное воздействие на несколько очагов в пределах одной доли (гемиабляция) [159]. Традиционно, в понятие ФТ входят первый и четвертый варианты из выше перечисленных из-за того, что только 13-67% пациентов имеют монофокальный или унилатеральный характер заболевания [230].

Эффективность СБПЖ в качестве инструмента по отбору пациентов для ФТ зависит от вида доступа. Abdollah F. и соавт. (2011) продемонстрировали очень низкие возможности трансректальной СБПЖ в определении распространенности опухолевого процесса: из 115 пациентов, у которых по данным биопсии процесс был определен как унилатеральный, при дальнейшем патоморфологическом исследовании препарата после РПЭ одностороннее поражение железы подтверждено только в 26 (22,6%)

случаях [26]. Исследователи сделали вывод, что трансректальная СБПЖ не может быть рекомендована в качестве адекватного инструмента по отбору пациентов для гемиаблятивных методов лечения РПЖ. Kanthabalan A. и соавт. (2014) осуществив обзор различных доступов при БПЖ, делают вывод, что промежностная темплейт-БПЖ имеет явные преимущества над другими методиками [158]. Crawford E. и соавт. (2013) используя компьютерное 3D-моделирование данных морфологического исследования макропрепарата ПЖ, выявили их корреляцию с исходными результатами, полученными при СПБПЖ: соответствие стороны поражения обнаружено в 80% случаев, переоценка и недооценка степени местной распространенности процесса отмечена в 4% и 16%, соответственно [77]. Схожие результаты выявлены и при оценке агрессивности РПЖ по Gleason – соответствие, переоценка и недооценка в 72%, 12% и 16%, соответственно. Onik G. и Barzell W. (2008) изучили роль 3D-темплейт-картированной СПБПЖ в планировании органосохраняющего РПЖ [239]. 110 пациентов, у которых диагноз был верифицирован на основании стандартной 12-польной трансректальной биопсии, перед ФТ РПЖ (криотерапия) были подвергнуты БПЖ по предложенной им методике. Среднее число получаемых биоптатов составило 46. Билатеральный РПЖ был определен у 60 пациентов, из которых у 55% он имел унилатеральный характер по данным стандартной первичной биопсии. Повышение суммы Gleason наблюдалось у 25 (23%) пациентов.

Bott S. соавт. (2004) первыми предложили СПБПЖ с использованием брахитерапевтической решетки и делением ПЖ на сектора (зоны) [58]. Этот подход получил дальнейшее развитие и в настоящее время большинство методик темплейт и темплейт-картированной СБПЖ основаны на таком разделении (от 8 до 32 зон), позволяющем более точно определять интрапростатическую локализацию опухолевых узлов [18, 19, 27, 278, 279].

Vuys L. и соавт. (2014) разработали секторальную СПБПЖ при которой особое внимание сосредоточено на периферической зоне ПЖ, сочетающую

высокую эффективность и низкую частоту осложнений [310]. Исследователи разделили периферическую зону железы на переднюю, среднюю и заднюю части. Забор биоптатов из транзиторной зоны максимально минимизировался, что позволяло существенно снизить вероятность ОЗМ. Частота обнаружения РПЖ в зависимости от кратности выполнения СПБПЖ была следующей: повторная – в 36%, первичная – 54% случаев при низком уровне осложнений - эпизоды ОЗМ на 634 наблюдения составили всего 1,7%.

Patel V. соавт. (2011) осуществили анализ результатов обследования 539 пациентов, которым была выполнена промежуточная темплейт-картированная БПЖ [244]. Согласно предложенной ими методике ПЖ была разделена на 24 зоны. Средний объем транзиторной зоны составил 20,1 см³, медиана забираемых биоптатов – 58. РПЖ был диагностирован в 287 (53,2%) случаях. Изолированно аденокарцинома была обнаружена в транзиторной зоне у шести (4,6%) пациентов. У 130 (45,3%) человек РПЖ распространялся в транзиторную зону из смежных участков ПЖ. По сравнению со стандартной 12-польной БПЖ повышение значения максимального патерна суммы Gleason наблюдалось в 24,6%. В соответствии с критериями Epstein КНРПЖ был определен в четырех (3,1%) случаях, когда в процесс вовлекалась транзиторная зона. Авторы делают вывод о том, что, несмотря на бытующее мнение о относительно редкой локализации опухоли в этой зоне ПЖ реальная частота значительно выше, что необходимо учитывать при планировании ФТ РПЖ.

1.5. История брахитерапии рака предстательной железы

Термин «брахитерапия» произошел от древнегреческого слова βραχυς – «короткий», что подчеркивает сущность метода – минимальное расстояние между источником облучения и опухолевой тканью. Использование этого названия связано с именем радиолога Forssell G. (1931) и в первоначальном варианте он звучал, как «Brachiradium», так как открытый в 1898 году П. Кюри и М. Складовской-Кюри ²²⁶Ra в тот период был основным

терапевтическим нуклидом [109]. Заслуги известных французских физиков в развитии радиологии оценены по достоинству – в зарубежной литературе наряду с общепризнанным термином «брахитерапия» часто встречается термин «kurie-therapy» или «endo-kurie-therapy».

История клинического применения БТ в лечении РПЖ началась в 1909 году [34]. Практически одновременно несколько исследователей осуществили попытки подвести ^{226}Ra к пораженной простате через уретру [89, 216, 243]. Описанная ими методика во многом была схожей, однако применялась она так же по поводу доброкачественной гиперплазии ПЖ. Предложенный метод у ряда больных позволял достичь удовлетворительного клинического эффекта (циторедукция опухоли), однако выраженные осложнения ограничили его широкое использование.

Важным этапом в развитии БТ РПЖ является работа Barringer В., выполненная в Мемориальном Раковом Центре Слоун-Кеттеринга в 1915 году [48]. Он описал разработанный способ введения радиоактивных веществ и представил первые результаты лечения больных. Принципиальным моментом методики, предложенной Barringer В. было введение ^{226}Ra в ткань ПЖ при помощи специальных полых внутри игл (троакаров) трансперинеально под контролем пальца, введенного в прямую кишку.

Создание новых источников облучения дало дальнейший толчок в развитии БТ, так как характеристики ^{226}Ra не в полной мере удовлетворяют требованиям проведения внутритканевой ЛТ. В 1917 году впервые с этой целью был использован ^{222}Rn [94]. ^{222}Rn имеет более высокую удельную активность, что, по сравнению с радием, позволило применять его в виде тонких игл и, следовательно, с меньшей травматизацией тканей. Используя ^{222}Rn , в 1920 году Barringer В. впервые предложил два принципиально отличных способа введения этого изотопа: временное (на несколько часов) и постоянное – в виде стеклянных запаянных капсул, что, по сути, явилось прообразом двух видов БТ – низкоэнергетической и

высокомощностной [33]. Необходимо отметить, что ^{222}Rn в качестве радионуклида для БТ использовался достаточно долго, вплоть до 1981 года. Flocks (1960) предпринимал попытки применить изотопы золота ^{198}Au в виде коллоидного раствора, вводимого непосредственно в ПЖ [108]. Несмотря на низкую частоту осложнений методика не нашла широкого распространения. В первой половине 60-х годов прошлого столетия были введены в клиническую практику препараты, разработанные на основе ^{125}I и ^{192}Ir – двух основных радионуклидов, которые используются в современной БТ РПЖ [177, 276].

Whitmore W. и соавт. (1972) предложили вводить ^{125}I в ткани ПЖ в ходе оперативного вмешательства посредством позадилонного доступа [322]. Помимо травматичности самого доступа, существенным недостатком метода явилось ручная установка радиоактивных зерен, что вело к неравномерному распределению дозы и обуславливало большую частоту осложнений.

Появление трансректального ультразвукового исследования (УЗИ) привело к дальнейшему росту интереса клиницистов к БТ. В начале 80-х годов прошлого столетия Holm H. и соавт. первыми осуществили перманентное введение зерен с ^{125}I в ПЖ [136, 137]. Несколькими годами позже методика, предложенная Holm H. и соавт., была усовершенствована и разработана техника БТ, основные этапы которой существенно не претерпели изменений до настоящего времени [55].

Дальнейшие успехи в развитии БТ связаны с разработкой новых методов диагностики (УЗИ высокого разрешения, КТ), созданием программного обеспечения дозиметрического планирования и внедрением технологии «afterloading» (от англ. – после введения), послуживших основой для появления БТ-ВМД РПЖ [35]. Говоря об этапах развития БТ-ВМД нельзя не упомянуть Walstam R. (1962), который первым разработал аппарат для автоматического «afterloading», что в отличие от обычного

(ручного) «afterloading», предложенного ранее, позволило существенно снизить лучевую нагрузку на медицинский персонал [312].

Исторически БТ-ВМД в лечении РПЖ разрабатывалась в качестве способа подведения дополнительной дозы излучения или «boost» (добавка) при проведении ДЛТ [114]. Период применения метода в качестве монотерапии насчитывает немногим более 20 лет. Yoshioka Y. и соавт. (2000) первыми опубликовали результаты лечения 22 больных посредством БТ-ВМД в монорежиме, начавшееся с 1995 года [329]. Накопленный на сегодняшний день опыт клинического использования БТ-ВМД РПЖ свидетельствует о все возрастающей роли методики в сравнении с БТ-НМД [88, 115, 299, 303, 330].

1.6. Показания и противопоказания к брахитерапии рака простаты

На протяжении последних 15-ти лет делались неоднократные попытки стандартизовать критерии отбора пациентов для БТ и процедуру ее проведения [38, 102, 169, 175, 266, 267, 324]. Наибольшее практическое применение получили рекомендации Американской ассоциации брахитерапевтов (ABS) и Европейской группы брахитерапии (Кюри-терапии) – Европейского общества терапевтической радиоонкологии (GEC/ESTRO), регламентирующие как БТ-НМД, так и БТ-ВМД (таб. 1). [80, 140, 326].

Таблица 1

Критерии отбора пациентов для лечения при помощи БТ

ABS (БТ-ВМД)	ABS (БТ-НМД)	GEC-ESTRO (БТ-НМД, БТ-ВМД)
В режиме монотерапии		
Клиническая стадия Т1в-Т2в и сумма Gleason ≤ 7 и ПСА ≤ 10	Клиническая стадия Т1в-Т2в и сумма Gleason ≤ 6 и ПСА ≤ 10	Клиническая стадия Т1в-Т2а и сумма Gleason ≤ 6 и ПСА ≤ 10
В режиме «boost» (СЛТ)		
Клиническая стадия Т3-Т4 сумма Gleason 7-10 и/или ПСА > 10	Клиническая стадия $\geq T2c$ сумма Gleason ≥ 7 и/или ПСА > 10	Клиническая стадия Т1в-Т3в сумма Gleason 6-10 любой уровень ПСА отсутствие отдаленных метастазов

В 2012 году предложены критерии отбора пациентов для фокальной БТ-НМД: ожидаемая продолжительность жизни более 10 лет; уровень ПСА не более 15 нг/мл; выполнение мпМРТ перед биопсией; картирование очагов поражения путем СПБПЖ с шагом забора биоптатов 5 мм; поражение одной доли, объем поражения не более 0,5 см³ (соответствует протяженности опухоли в биоптате не более 10 мм) с (без) КНРПЖ в противоположной доле ПЖ; сумма Gleason 6-7; стадия менее cT2в; объем ПЖ не более 60 см³ [175].

Противопоказания к БТ носят абсолютный и относительный характер. Среди абсолютных противопоказаний выделяются следующие клинические ситуации: предполагаемая продолжительность жизни пациента менее пяти лет, наличие свища прямой кишки, отдаленные метастазы, невозможность проведения анестезиологического пособия [80, 140, 280, 326]. Наиболее частыми относительными противопоказаниями определяются выраженные нарушения мочеиспускания (International prostate syndrome system (Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей) (IPSS)>20, объем остаточной мочи (ООМ) более 50 см³, максимальная скорость мочеиспускания менее 10 мл/с) [4, 326]. Среди других относительных противопоказаний указываются: объем ПЖ, более 60 см³, выраженная средняя доля простаты, ТУРПЖ в сроки менее 6 месяцев до запланированной БТ, воспалительные заболевания прямой кишки, низко расположенная нижняя дуга лобкового симфиза, коллагенозы, предшествующая лучевая терапия органов малого таза [280].

ТУРПЖ может стать причиной достаточно серьезных осложнений со стороны прямой кишки, особенно при наличии значительного по своим размерам дефекта ткани железы. Так, Wallner К. и соавт. (1997) сообщают о возможности формирования простато-прямокишечной фистулы у пациентов после БТ-НМД и ТУРПЖ в анамнезе [311]. Толщина оставшейся хирургической капсулы ПЖ $\geq 0,5$ см рассматривалась ими в качестве фактора риска развития этого осложнения. Толщина ткани ПЖ в

дорсальном и латеральных направлениях после ее резекции не менее 1,0 см является обязательным условием безопасной, с точки зрения возможного формирования свища, БТ [140, 326].

В целом, анализ противопоказаний, приводимый в различных рекомендациях показывает, что в случае БТ-ВМД по сравнению с БТ-НМД они чаще носят относительный характер [280].

1.7. Фокальная брахитерапия рака предстательной железы

В последние годы отмечается существенный рост интереса к вопросам разработки и внедрения в рутинную практику методик ФБТ [152, 237, 245]. Несмотря на то, что ведущие радиотерапевтические сообщества не рекомендуют ФБТ в качестве стандартного метода, руководствуясь отсутствием достаточного опыта, делаются попытки обосновать ее применение в определенных клинических ситуациях [152, 175]. По аналогии с общепринятыми методами ФТ РПЖ выделяют таргетную (ультрафокальную) и гемиаблативную (геми-гланд) БТ (облучение одной доли ПЖ) [31, 42, 170, 203]. Некоторые исследователи, помимо классической ФБТ, относят к этому виду лечения и так называемую, фокусированную БТ – облучение всего объема ПЖ, но с использованием зон более высокой поглощенной дозы – «boost» на видимые опухолевые очаги (gross tumor volume (GTV)). Технически, реализация этой идеи возможна как при БТ-НМД, так и при БТ-ВМД [99, 122, 203, 204, 301]. Необходимость подведения более высокой дозы в области ИДО объясняется достаточно высокой радиорезистентностью этих, более агрессивных и значительных по размерам опухолевых узлов, в первую очередь, за счет внутритканевой гипоксии по сравнению с остальными очагами, часто КНРПЖ [197].

С учетом разработки технологий БТ, направленных на снижение лучевой нагрузки на здоровые ткани, большой интерес представляет работа Cunha J.A. и соавт. (2012), предложивших концепцию «low dose tunnel»-брахитерапии (тоннеля низкой дозы) [78]. Возможность точно и

гибко изменять заданные параметры при дозиметрическом планировании, реализованная в БТ-ВМД, позволяет создавать объемы облучения практически любой пространственной конфигурации. Эта особенность дала возможность существенно редуцировать дозу на уретру: по $V_{100(\text{urethra})}$ со стандартных 88% до 58% и по V_{125} с 3,3% до 0,2%. Аналогичный подход продемонстрировали Zilli T. и соавт. (2011), использовав БТ-НМД с источником ^{125}I [338]. При периферической локализации фокусов аденокарциномы расстановка радиоактивных «зерен» и дозиметрическое планирование осуществлялось таким образом, чтобы $V_{150(\text{urethra})}$ стремилось к нулю. Реальные значения основных показателей составили: $V_{150(\text{urethra})} - 0,018 \pm 0,08\%$, $D_{90} - 158,0 \pm 27,0\%$ и $V_{100} - 92,1 \pm 7,2\%$. Полное отсутствие ранней лучевой токсичности со стороны нижних мочевыводящих путей отмечено у 86,8% больных. Трехлетний уровень отсутствия поздней мочеполовой токсичности составил $86,1 \pm 3,2\%$. При этом за указанный период наблюдений не выявлено ни одного пациента с более значимыми нарушениями (≥ 2 степени). Необходимо отметить, что реализации идеи сохранения уретры при БТ-НМД и БТ-ВМД существенно отличаются в техническом плане: если в первом случае это достигается преимущественно периферической имплантацией, то при использовании источника высокой мощности места введения интрастатов имеют относительное значение, так как трехмерная модель пространственного распределения предписанной дозы формируется в том числе посредством задания ограничений на уретру (констрейтов) на основе компьютерного моделирования [7, 170].

Особенности и технические возможности БТ-ВМД предполагают преимущества над БТ-НМД как самой по себе, так и применительно к условиям ФТ [189]. Исследования последних лет показали, что клетки аденокарциномы ПЖ относятся к новообразованиям с низким коэффициентом α/β , который по разным данным варьирует от 1,2 до 5. Это свидетельствует о невысокой скорости репопуляции и низком потенциале репарации лучевых повреждений [268, 309]. При облучении опухолей с

подобными характеристиками наиболее выгодное соотношение между тумороцидным эффектом ЛТ и повреждающим воздействием на нормальные ткани достигается при использовании облучения крупными фракциями с уменьшением их числа, аналогом которого является БТ-ВМД [64, 183, 268].

Изодозное распределение относительно клинического объема облучения (clinical target volume (CTV)) может быть оптимизировано посредством методики инверсного (обратного) планирования, а в ряде случаев, и при помощи последующей графической оптимизации [7, 60, 142, 151]. Это позволяет компенсировать субоптимальное введение игл-интрататов. В случае БТ-НМД оптимизация дозного распределения возможна только с помощью изменения геометрии вводимых радиоактивных источников.

В БТ-ВМД заложена возможность существенной эскалации влечены поглощенной энергии, что ведет к повышению биологической эффективной дозы и улучшению исхода лечения [164]. Важным дозиметрическим аспектом, отличающим БТ-ВМД от БТ-НМД является не только величина поглощенной дозы, но и ее гомогенность. Использование источника высокой мощности при начальных расчетах изначально создает менее гомогенное, по сравнению с БТ-НМД, распределение в области CTV, то есть имеет более высокие значения V_{150} и V_{200} [280]. Однако, за счет использования гибкого программного обеспечения эта неоднородность нивелируется и может использоваться с целью создания существенного градиента дозы, обеспечивающего высокие ее значения в зоне облучения (периферия ПЖ и видимые очаги опухоли) с резким падением в области критических органов [164, 183]. Эти представления подтверждаются работой Major T. и соавт. (2017), в которой был проведен сравнительный анализ дозиметрических планов БТ-НМД и БТ-ВМД в виде единственной фракции (19 Гр) [194]. Высокомощностная БТ показала большую гомогенность и конформность по сравнению с низкоомощностной: индекс

гомогенности дозы и индекс конформности составили 0,67 и 0,80 против 0,39 и 0,65, соответственно. Уретра и прямая кишка получили значительно меньшие дозы при БТ-ВМД: D_{10} , D_{30} для уретры и $D_{2\text{cm}^3}$ для прямой кишки составили 133%, 128%, 68% при БТ-НМД и 114%, 111%, 55% при БТ-ВМД, соответственно. Высокая гибкость в дозном распределении при БТ-ВМД так же обуславливает ее преимущественное применение у пациентов в качестве спасительной процедуры [245, 333].

Миграция зерен еще одна причина возможных неудач при БТ-НМД. Реальное смещение источников может достигать 8-13 мм и наблюдается в 5-20% случаев [52, 98, 315]. Другими важными причинами значительной вариабельности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при БТ-НМД является изменения объема ПЖ в различные сроки после введения источника, а также существенное изменение взаимной топографии железы, прямой кишки и мочевого пузыря в течении длительного времени облучения после введения радиоактивных зерен, обусловленное физиологическими процессами [229, 320].

Kamrava M. и соавт. (2013) представили результаты планирования БТ-ВМД по двум методикам: геми-гланд БТ и облучение всего объема ПЖ в режиме 6 фракций по 7,25 Гр [157]. Анализ показал, что облучение половины железы позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на OAR при адекватном покрытии зоны CTV. Mason J. и соавт. (2014) сравнили дозиметрические показатели стандартной БТ-ВМД в дозе 19 Гр за одну фракцию с геми-гланд и ультрафокальной БТ-ВМД [203]. Исследователи продемонстрировали прогрессивное снижение лучевого воздействия на OAR при уменьшении объема облучения. Аналогичные результаты представлены Banerjee R. и соавт. (2015) изучавшими фокальную БТ-ВМД в режимах облучения геми-гланд, одна треть и одна шестая часть ткани железы [42]. Peach M.S. и соавт. (2016) провели анализ большого числа ДП, представленных в исследованиях, посвященных применению ФБТ РПЖ в различных клинических ситуациях [245]. Был

сделан вывод, что такой подход позволяет осуществлять лечение пациентов в условиях достижения гарантированно тумороцидных доз в зоне GTV при существенном снижении лучевой нагрузки на OAR.

1.8. Дозиметрическое обеспечение брахитерапии рака предстательной железы

Несмотря на тесную анатомическую связь с мочевым пузырем и простатическим отделом уретры, а также наличие выраженного связочного аппарата (пубо-простатические связки и так называемые «ножки простаты»), ПЖ обладает достаточной степенью подвижности. Этот факт необходимо учитывать при проведении БТ, так как существенные изменения размеров и формы железы могут наблюдаться в различные этапы БТ. Так, Stone N.N. и соавт. (2002) показали, что среднее смещение границы базальной части ПЖ до и после введения игл-интрастатов составило 1,5 см (от 0 до 3,0 см; $p=0,0034$), а значения средних изменений продольных и поперечных размеров органа – 7,9 мм (4,3-8,1 мм) и 3,3 миллиметров (1,0-5,5 мм), соответственно [290]. В другом исследовании было установлено, что максимальный угол ротации – $13,8^{\circ}$ имел место в коронарной плоскости и определялся при введении игл без использования фиксирующих игл-якорей [174]. Была отмечена значимая корреляция ($p<0,01$; $OR=0.637$) между объемом вращения и точкой введения игл с источником. Анализ полученных результатов позволил сделать вывод, что использование фиксирующих устройств существенно ($p<0,001$) влияет на смещение органа в коронарной плоскости, в то время как в сагитальной плоскости аналогичные изменения проявляются в меньшей степени (от $-8,5^{\circ}$ до $+10,2^{\circ}$) и не имеют четкой связи с местом введения интрастатов и использования фиксирующих игл.

Для фиксации ПЖ используются иглы-якоря – устройства, в основе которых лежит схожий принцип действия [174, 273, 252]. Исследователи приводят данные, говорящие о различной эффективности фиксирующих устройств. Dattoli M. и Wallery K. (1997) установили снижение

максимального латерального смещения с 1,0 см до 0,2 см при использовании игл-якорей [79]. Feygelman V. и соавт. (1996) сравнили методики использования двух и трех игл-якорей при БТ-НМД и обнаружили более адекватное дозное покрытие при использовании большего числа фиксаторов: значения V_{100} составили 94% и 85%, соответственно [107]. Taschereau R. и соавт. (2000) показали незначительный эффект от применения фиксирующих игл, заключающийся в снижении угла ротации с $6,6^{\circ}$ до $6,2^{\circ}$ [298].

Учет изменения формы ПЖ во время имплантации радиоактивных источников имеет большое значение для БТ, так как может быть причиной серьезных проблем, связанных как с подведением чрезмерной дозы, так и недооблучением определенных участков железы [7]. Введение в практику нового подхода – секторальной (мультисекторальной) дозиметрии позволяет определять распределение поглощенной дозы не только в целом органе, но и в различных отделах ПЖ [213, 214, 219, 236]. Наиболее изучены эти особенности при проведении БТ-НМД. Так, после введения радиоактивных источников низкой мощности снижение значений D_{90} ниже рекомендованных 100% наблюдается в 20,0%-48,5% [29, 255]. Kirshner A.N. и соавт. (2014) показали, что после имплантации источников ^{125}I отмечаются выраженные отклонения дозиметрических показателей, что наиболее значимо в ранние сроки после процедуры [165]. Чаще эти изменения регистрируются в базальных отделах ПЖ: средние значения снижения запланированной дозы по сравнению с основной частью железы составили 17,2% и 22,7% для V_{100} , а также 44,6 Гр и 31,7 Гр для D_{90} , соответственно. Схожие результаты приводят Merrick G. и соавт. (2014), которые на основе анализа результатов лечения 4567 пациентов посредством БТ-НМД с источниками ^{125}I , ^{131}Cs и ^{103}Pd получили существенное ($V_{100} < 80\%$) несоответствие между запланированной и реальной дозой облучения в базальных отделах ПЖ в 30% и в области апекса в 10,5% случаев [213]. По данным Mesko S. и соавт. (2015)

детальный дозиметрический анализ выявил значительную неоднородность зонального распределения поглощенной дозы при БТ-ВМД: 62% разница (21,9-83,9%) по показателю V_{130} и 19,9% (1,9-20,8%) по V_{200} [214]. Исследователи определили секторами максимальной эскалации дозы латеральные периферические отделы и базальную часть простаты.

Специалисты, выполняющие БТ-НМД, связывают неудачи в создании адекватного ДП в основном с миграцией радиоактивных зерен в постимплантационном периоде, отеком железы и, в меньшей степени, учитывают такой фактор, как изменение ее формы в момент введения игл [70, 161, 162, 218, 320]. С целью снижения негативного влияния на исход лечения возможных дозиметрических ошибок при БТ-НМД в настоящее время рекомендуется выполнение обязательной постимплантационной дозиметрии, основанной на КТ или КТ/МРТ [39, 80, 289, 337]. Наиболее оправданно осуществлять контрольную КТ в первый после операции день, что обеспечивало бы раннюю коррекцию лечебного плана. Однако на практике из-за развития постимплантационного отека ПЖ этот подход является мало реализуемым, и адекватная оценка качества имплантации источников низкой мощности возможна через определенное время и зависит от вида изотопа: через 16 ± 4 дней для ^{103}Pd и 30 ± 7 дней для ^{125}I [80]. По сути, единственным способом корректировки несоответствия дозного распределения при БТ-НМД является реимплантация источника [63]. Ряд исследователей указывают на то, что при помощи реимплантации удастся в большинстве случаев достичь желаемого финального распределения дозы [93, 259]. Вместе с тем, Marcu L. и Lawson J. (2013) выявили значительные трудности при попытке адаптации исходного и окончательного планов, обусловленные различной активностью источников, что неизбежно ведет к превышению допустимых значений для OAR [195].

Высокая степень конформности при БТ РПЖ дает возможность рассматривать в качестве основного OAR мочеиспускательный канал, уделяя меньше внимания прямой кишке, что отличает ее от других

вариантов ЛТ [80, 326]. В обзоре Moltzahn F. и соавт. (2016) показано, что величина поглощенной дозы является основным фактором риска, формирования стриктуры уретры, а ее наиболее частая локализация – мембранозный отдел (около 80%) [222]. Таким образом, дозиметрия в области уретры и апекса ПЖ представляет особый интерес. Используя метод секторальной дозиметрии, Nasser N. и соавт. (2014) показали, что при БТ-НМД через месяц после имплантации значения D_{90} были значительно ниже в области базиса и существенно выше в области апекса простаты ($p < 0,001$) [236]. Так же интересна работа Nakamura R. и соавт. (2011), в которой на примере БТ-НМД продемонстрировано, что эллипсоидная деформация ПЖ в ходе имплантации источника имеет значимую корреляцию с повышенной лучевой нагрузкой на уретру и в меньшей степени на прямую кишку [234].

Современные системы планирования позволяют оценивать значения дозиметрических показателей непосредственно после введения источников излучения и вносить коррективы в лечебный план в режиме реального времени [7]. Подтверждение преимуществ БТ-ВМД в возможностях корректировки реальной дозой нагрузки представили Wang Y. и соавт. (2006) [314]. Исследователи провели сравнительный анализ показателей ДП БТ-ВМД у 56 пациентов и 72 больных после БТ-НМД РПЖ. Оценке подлежали как предварительные, так и окончательные (после корректировки) планы. В случае БТ-ВМД такие показатели, как D_{90} и V_{100} изначально были ниже в сравнении с БТ-НМД: 111,5% против 120,2% и 97,2% против 99,6%, соответственно ($p < 0,001$). После корректировки соотношение этих показателей изменилось: БТ-ВМД (D_{90} и V_{100}) – 111,5% и 97,2% против 86,7% и 82% при БТ-НМД, соответственно ($p < 0,001$). Такие важные показатели как индексы конформности и гомогенности в случае БТ-ВМД были выше как до корректировки, так и после нее: конформность – 0,69 против 0,62 (0,69 против 0,53), гетерогенность – 0,63 против 0,52 (0,63 против 0,42), соответственно.

При выполнении БТ-НМД в отличие от БТ-ВМД необходимо учитывать еще один вид деформации ПЖ – различие размеров и формы органа при расчете дозного распределения и последующем длительном (несколько месяцев) облучении, обусловленное использованием брахитерапевтического баллона и трансректального датчика [188, 271, 320].

1.9. Результаты брахитерапии рака предстательной железы

De Bari В. и соавт. (2015) представили обзор данных, посвященных эффективности лечения РПЖ в различных группах риска рецидива (таб. 2) [81].

Таблица 2

Результаты проведения БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии

Автор	Доза за 1 фракцию, Гр	Количество фракций/ имплантаций	СОД, Гр	Длительность наблюдения, лет	Число пациентов	Биохимический контроль, %
Ghadjar P. et al., 2009 [117]	9,5	4/1	38	3	36	100 (низкий и промежуточный риск)
Martinez A. et al., 2010 [200]	9,5	6/2	38	4,8	248	88 (низкий и промежуточный риск)
Demanes D.J. et al., 2011 [87]	7	6/2	42	8	298	97 (низкий и промежуточный риск)
Rogers C.L. et al., 2012 [264]	6,5	6/2	39	2,7	284	94 (промежуточный риск)
Hoskin P. et al., 2012 [139]	8,5	4/1	34	4,5	197	99 (промежуточный риск) 91 (высокий риск)
Barkati M. et al., 2012 [44]	11,5	3/1	34	5	79	85,1 (низкий и промежуточный риск)
Prada P.J. et al., 2012 [256]	19	1/1	19	2,7	40	100% (низкий риск) 88% (промежуточный риск)
Komiya A. et al., 2013 [168]	6,5	7/1	45,5	3	51	100 (низкий)
Zamboglou N. et al., 2013 [332]	9,5	4/1	38	4,4	718	95 (низкий риск) 93 (промежуточный) 93 (высокий)
Yoshioka Y. et al., 2014 [330]	6	9/1	54	5,4	112	85 (низкий риск) 93 (промежуточный) 79 (высокий)

Hauswald H. и соавт. (2016) оценили результаты лечения 448 пациентов низкого (n=288) и промежуточного (n=160) риска [126]. СОД составила 43,5 Гр за шесть фракций и две имплантации с недельным интервалом. Актуриальная 6- и 10-летняя выживаемость без биохимической прогрессии составила 98,6% и 97,8%, соответственно, а общая 10-летняя выживаемость составила 76,7%. Локальный контроль, наличие отдаленных метастазов и канцер-специфическая выживаемость были определены в 99,7%, 98,9% и 99,1%, соответственно. Авторы сделали вывод, что стадия Т, исходный уровень ПСА, сумма Gleason, группа риска по классификации Национальной всесторонней раковой сети (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)) и андрогенная депривация не имели статистической связи с частотой рецидивов и выживаемостью. В исследование Yoshioka Y. и соавт. (2016) было включено 190 пациентов: 79 промежуточного и 111 высокого риска рецидива [331]. Лечебные режимы были представлены следующими вариантами: 48 Гр за восемь фракций, 54 Гр за 9 фракций и 45,5 Гр за семь фракций с интервалов в четыре-пять дней. Неoadъювантная гормональная терапия (НГТ) с (без) адъювантной гормональной терапии была проведена 139 наблюдаемым: 35 промежуточного и 104 высокого риска. Средний срок наблюдения составил 92 месяца (от 10 до 227 месяцев). За восемь лет наблюдений канцер-специфическая, общая, безметастатическая и биохимическая выживаемость в группе промежуточного прогноза составили 100%, 96%, 91% и 91%, а аналогичные показатели в группе высокого риска – 93%, 81%, 74% и 77%, соответственно.

Оценка лучевой токсичности при БТ-ВМД осуществляется в соответствии с общепринятыми критериями Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) [76]. Выделяют мочеполовую и прямокишечно-интестинальную лучевую токсичность (МПЛТ и ПИЛТ), которая в зависимости от сроков появления бывает ранней (острой) (первые три

месяца после ЛТ) и поздней. В таблице 3 представлены суммарные данные о частоте выраженных (3 степень и более) осложнений при БТ-ВМД.

Таблица 3

Лучевая токсичность БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии

Автор	Доза за 1 фракцию, Гр	Количество фракций/ имплантаций	СОД Гр	Сроки наблюдения лет	Число больных	Ранняя/ поздняя лучевая токсичность (≥ 3 степени), %
Ghadjar P. et al., 2009 [117]	9,5	4/1	38	3	36	Острая МПЛТ - 3% Поздняя МПЛТ - 11% Острая и поздняя ПИЛТ - 0%
Martinez A. et al., 2010 [200]	9,5	6/2	38	4,8	248	Острая МПЛТ – 4,5% Поздняя МПЛТ - 9% Острая ПИЛТ -0% Поздняя ПИЛТ – 0,5%
Demanes D.J. et al., 2011 [87]	7	6/2	42	8	298	Острая и поздняя МПЛТ - 3% Острая и поздняя ПИЛТ - 1%
Rogers C.L. et al., 2012 [264]	6,5	6/2	39	2,7	284	Поздняя МПЛТ – 0,7% Острая и поздняя ПИЛТ - 0% Недержание мочи – 2,5%
Hoskin P. et al., 2012 [139]	8,5	4/1	34	4,5	197	Острая и поздняя МПЛТ – 0-7% Острая и поздняя ПИЛТ - 0% Стриктура уретры 3-7%, требующая хирургической коррекции
Barkati M. et al., 2012 [44]	11,5	3/1	34	5	79	Острая МПЛТ – 1,3% Поздняя МПЛТ - 20,6% Острая и поздняя ПИЛТ - 0%
Prada P.J. et al., 2012 [256]	19	1/1	19	2,7	40	Острая и поздняя МПЛТ - 0% Острая и поздняя ПИЛТ - 0%
Komiya A. et al., 2013 [168]	6,5	7/1	45,5	3	51	Острая МПЛТ - 2% Поздняя МПЛТ - 0% Острая и поздняя ПИЛТ - 0%
Zamboglou N. et al., 2013 [332]	9,5	4/1	38	4,4	718	Острая МПЛТ – 4-9% Поздняя МПЛТ - 0,2-2% Острая и поздняя ПИЛТ – 0,5-1,1%
Yoshioka Y. et	6	9/1	54	5,4	112	Острая и поздняя

al., 2014 [330]						МПЛТ - 0% Острая и поздняя ПИЛТ - 0%
-----------------	--	--	--	--	--	--

Анализ этих результатов свидетельствует, что значимая ранняя и поздняя ПИЛТ редко превышает 1%. Нарушения со стороны органов мочеполовой системы встречаются значительно чаще, однако в большинстве случаев они носят незначительный или умеренный характер (1-2 степени) [81]. Jawad M.S. и соавт. (2016), оценили уровень токсичности при различных режимах подведения дозы при БТ-ВМД [150]. В исследование вошло 494 пациента ($T \leq T2b$, сумма Gleason ≤ 7 и ПСА ≤ 15 ng/mL). В зависимости от режима БТ-ВМД наблюдаемые были разделены на группы: 319 человек – 38 Гр за четыре фракции, 79 человек – 24 Гр за две фракции и 96 получили 27 Гр за две фракции. Общая медиана наблюдения составила четыре года (5,5, 3,5 и 2,5 года для 38 Гр, 24 Гр и 27 Гр, соответственно). Острая и хроническая МПЛТ и ПИЛТ (≥ 2 степени) в исследуемых группах были схожими. Приемлемые уровни токсичности (≥ 2 степени) в виде острой/хронической учащенности мочеиспускания (ургентности), дизурии, задержки мочеиспускания, инконтиненции и гематурии наблюдались в 14/20%, 6/7%, 7/4%, 1,5/2% и 1,5/7%, соответственно. Частота формирования стриктуры уретры составила 0,3%, 2% и 1%, соответственно. Общий уровень ПИЛТ при различных режимах был схожим. Острая/хроническая ПИЛТ (≥ 2 степени) в виде диареи, болей в прямой кишке (тенезмов), прямокишечных кровотечений и проктитов наблюдалась в 1/1%, $<1/0,5\%$, 0/2% и $<1/1\%$, соответственно. Ни одного случая тяжелой лучевой токсичности ($3 \geq$ степени) со стороны органов желудочно-кишечного тракта зарегистрировано не было.

ТРУПЖ в анамнезе является значимым фактором прогноза более выраженного нарушения функции со стороны нижних мочевыводящих путей, как в раннем, так и в позднем периоде: общая мочеполовая токсичность 2 степени по RTOG/EORTC в группах без и с резекций ПЖ составляет 1-28,5% и 3-80%, соответственно [149]. Аналогичные данные

были получены и относительно частоты недержания мочи: ТУРПЖ сочеталась с инконтиненцией после ЛТ от 0% до 83% случаев, в то время как при ее отсутствии неконтролируемая потеря мочи наблюдалась от 0% до 39% пациентов [149].

Формирование стриктуры уретры относится к числу наиболее серьезных поздних осложнений БТ РПЖ [222]. Herschorn S. и соавт. (2014) приводят данные, позволяющие сравнить частоту возникновения стриктуры после существующих видов радикального лечения РПЖ: РПЭ – в среднем 5-10% (от 1,4% до 29%), различные виды БТ – 4-9% и 1-13% после ДЛТ [131]. СЛТ дает более высокие показатели, которые достигают максимального значения, около 40%, при спасительной РПЭ, выполненной по поводу рецидива после ЛТ.

В основе формирования стриктуры уретры лежат типовые патологические процессы, наблюдающие и в других тканях и органах при воздействии на них ионизирующего излучения. В первую очередь – это атрофия сосудов и развивающаяся гипоксия, которая приводит к отложению депозитов коллагена и формированию рубцовой ткани [291]. Вместе с тем, у данной локализации имеется особенность, существенно осложняющая течение индуцированных радиацией процессов: повреждение уротелия, выстилающего уретру изнутри, приводит к экстравазации мочи, которая поддерживает воспалительный процесс, ведущий к пролиферации миофибробластов, гибели гладкомышечных клеток и микрососудов и дополнительному синтезу коллагена [277].

Основным фактором риска формирования стриктуры уретры после БТ является величина поглощенной дозы [90, 95, 118, 132, 149, 211]. В исследовании Merrick G.S. и соавт. (2006), посвященном оценке риска возникновения стриктуры уретры при БТ-НМД, было показано, что это осложнение имеет значимую корреляцию с дозой, полученной мембранозным отделом уретры (20 мм дистальнее апекса) [211]. Схожие результаты были получены Earley J. и соавт. (2012): показатели,

характеризующие величину поглощенной дозы, в области пери/апикального отдела уретры в группе пациентов со стриктурой уретры были значимо выше по сравнению с контрольной группой – V_{150} (объем уретры, получающий $\geq 150\%$ предписанной дозы) 1,1 против 0,8 см³ ($p=0,02$) и средняя доза 200 против 174 Гр ($p=0,01$), соответственно [95]. В заключение исследователи сделали вывод о том, что расстояние между апексом и изодозными линиями является независимым прогностическим фактором развития сужения мембранозного отдела уретры. В исследовании, посвященном БТ-ВМД, произведен анализ трех различных схем подведения дозы [132]. Более высокий 2-х летний риск формирования стриктуры – 31,6% был определен у больных, которым суммарная доза в 19 Гр подводилась в две фракции по сравнению с группами по 18 Гр в три и 20 Гр в четыре фракции, где за аналогичный период стриктура развивалась в 3,4% и 2,3%, соответственно. При оценке поздней токсичности со стороны мочеполовой системы в группе пациентов, которым осуществлялась монотерапия БТ-ВМД в режиме четыре фракции по 9,5 Гр в пределах 48 часов был показан очень высокий уровень осложнений [118]. Число наблюдений в течение пяти лет, в которых была диагностирована выраженная поздняя мочеполовая токсичность составило 17,7%, у шести из 36 пациентов имелась стриктура бульбо-мембранозного отдела уретры, требующая коррекции. Основным дозиметрическим показателем, имеющим достоверную связь с поздней (3 степени) токсичностью был определен уретральный V_{120} ($p=0,0005$).

К числу других факторов, ведущих к появлению инфравезикальной обструкции после БТ относят ТУРПЖ в анамнезе и артериальную гипертензию в сочетании с сахарным диабетом [71, 222]. По данным Ishiyama H. и соавт. (2014) частота формирования стриктуры уретры после различных вариантов ЛТ и предшествующей резекции ПЖ составила от 4% до 16%, в то время как без нее – от 0% до 7,8% [149]. Влияние обоих условий на частоту формирования стриктуры уретры, по-видимому,

обусловлено избыточным образованием рубцовой ткани в зоне предшествующей операции и диабетической микроангиопатией (ишемией), снижающих способность тканей к регенерации после облучения [222].

Наиболее частой локализацией сужения уретры после БТ является мембранозный отдел – более 90% [118, 131, 132, 220, 292]. Mohammed N. и соавт. (2012) объясняют этот феномен цилиндрической формой СТᵛ при проведении БТ-ВМД, обуславливающей наличие «горячего» пятна высокой дозы в области булбозно-мембранозного отдела уретры [220]. После 2004 года, когда была осуществлена замена программного обеспечения на современную версию, позволяющего создавать более адекватную трехмерную модель СТᵛ, по данным этих исследователей частота стриктуры существенно снизилась: с 9% до 0% ($p=0,04$).

Основными причинами развития ЭД при ЛТ являются повреждение СНП, сосудов полового члена и ткани кавернозных тел. Эти процессы во много схожи с теми, что имеют место при развитии ЭД после РПЭ [223]. Ведущим фактором послеоперационного нарушения потенции является острое (пересечение) или хроническое (послеоперационное воспаление, рубцевание) повреждение кавернозных нервов, которое ведет к снижению выработки нейротрансмиттеров и недостаточной релаксации пещеристых тел [282]. Возникающая вследствие этого гипоперфузия полового члена, в конечном итоге, приводит к снижению эластичности кавернозной ткани, что представляет собой одну из причин развития недостаточности вено-окклюзионного механизма или, так называемой «венозной утечки», хорошо продемонстрированной на животных моделях [185, 306]. Mulhall J. и соавт. (2002) показал, что частота венозной утечки с 30% через восемь месяцев после РПЭ возрастает до 50% через один год, что объясняется прогрессирующим фиброзом кавернозных тел [231]. При ЛТ на первую роль в патогенезе нарушений эрекции выходит повреждение сосудов полового члена [146, 210]. Эндотелий, выстилающий синусоиды, формирующие кавернозную ткань, капилляры и мелкие внутриорганные

артерии высокочувствительны к воздействию радиации. Лучевое повреждение ведет к их стенозу, тромбозу и облитерации, которые могут прогрессировать длительное время после воздействия [104]. Лучевое повреждение кавернозных нервов играет относительно меньшую роль в патогенезе ЭД по сравнению с РПЭ. Zelefsky M. и Eid J. (1998) показали достаточно низкий процент ЭД – 3%, обусловленной повреждением кавернозных нервов при ЛТ по сравнению с 12% после РПЭ [336]. Так же было продемонстрировано отсутствие четкой корреляции между вероятностью развития ЭД и величиной поглощённой дозы на СНП [209].

Stember D. и Mulhall J. (2012) проанализировав результаты более чем 20 исследований, проведенных в период с 1995 по 2010 годы, приводят данные, что ЭД после БТ лежит в интервале от 6% до 51%, а после СЛТ – 25-89% [282]. По данным обзора, проведенном Incrocci L. (2015) частота ЭД возрастает в течение первых двух лет после ЛТ и остается относительно неизменной после трех лет наблюдений [146]. Tselis N. и соавт. (2017), анализируя результаты БТ-ВМД в режиме монотерапии приводят данные о сохранении потенции на удовлетворительном уровне в 60-90% случаев [303]. Представляет интерес сравнение частоты ЭД при различных вариантах БТ. Grills I. и соавт. (2004) подтвердили наличие достаточной эректильной функции у 83% против 55% пациентов в течение 35 месяцев наблюдения, леченных при помощи БТ-ВМД (^{198}Ir) и БТ-НМД (^{103}Pd), соответственно [123]. По данным Martinez A. и соавт. (2010), которые провели всестороннюю сравнительную оценку токсичности у 248 (БТ-ВМД) и 206 (БТ-НМД) больных, в течение 5-ти летнего периода после лечения потенция сохранялась у 80% против 70% случаев, соответственно [200].

Помимо ЭД расстройства в сексуальной сфере после ЛТ могут быть обусловлены нарушением процесса эякуляции, снижением либидо и интенсивности оргазма. Проявления эякуляторной дисфункции у данной категории больных весьма различны и встречаются в широких пределах: отсутствие или снижение объема спермы (2-56%), дискомфорт и

болезненность (3-26%) и длительная гематоспермия (5-15%) [2, 146, 293]. Неудовлетворенность качеством половой жизни (снижение интенсивности оргазма, частоты и продолжительности эрекции) отмечено в 25-60%, уменьшение либидо – 8-53% и снижение полового влечения в 12-58% случаев после различных вариантов ЛТ [145].

Говоря об ЭД после ЛТ нельзя не сказать о набирающем в последние годы популярность новом лечебном подходе – концепции профилактики сохранения эректильной функции или «пенильной реабилитации» [32, 282]. Предложенная концепция включает в себя три основных компонента: достаточная оксигенация, сохранение эндотелиальной выстилки сосудов и синусоидов, а также предотвращение повреждения гладкомышечных элементов кавернозной ткани. Все это сводится к одному – предотвращению прогрессирующего фиброза, вследствие достаточно длительного нахождения полового члена в расслабленном состоянии. Основное место в практической реализации идеи сохранения эректильной функции принадлежит препаратам группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа [125].

Логичным дополнением концепции «пенильной реабилитации», определяющей в качестве основного патогенетического механизма развития ЭД после воздействия ионизирующего излучения повреждение элементов сосудистой системы, стало развитие «сосудо-сберегающей ЛТ» [181]. В ее основе лежит анатомо-функциональный подход, реализованный посредством МРТ, позволяющих дополнительно к имеющимся ОАР визуализировать и оконтуривать проксимальные отделы ножек кавернозных тел и внутренние половые артерии. Spratt D.E. и соавт. (2017) представили результаты наблюдения за 135 пациентов после модулированной по интенсивности ЛТ и СЛТ, проведенных по предложенной ими «сосудо-сберегающей» методике [286]. Исследователи показали, что в течение двух лет наблюдения удовлетворительный уровень сексуальной активности был зарегистрирован у 87% наблюдаемых, в то время как средние значения

этого показателя после стандартной ЛТ и нерво-сберегающей РПЭ составляют 45-69% и 33-43%, соответственно.

Barret E. и соавт. (2013) представили сравнительные данные о ранней токсичности при различных вариантах ФТ РПЖ [47]. В группе больных 106 человек 12 получили в качестве лечебной опции фокальную БТ-НМД, 50 – криотерапию, 21 – терапию высоко сфокусированным ультразвуком и 23 – фотодинамическую терапию. В период наблюдения составивший в среднем девять месяцев, осложнения были отмечены в 13% (11% – 2 и 2% – 3 степени). При этом в случае ФБТ не было зарегистрировано ни одного случая осложнений. Парижская группа исследователей также осуществила попытку оценить раннюю лучевую токсичность при фокальной БТ-НМД [75]. Средний объем СТВ составил 34% (20-48%), средние значения D_{90} and V_{100} для фокального объема облучения были 183,2 Гр (176-188 Гр) и 99,3% (98,8-100%), соответственно. У наблюдаемых пациентов не было отмечено ни одного случая недержания мочи и токсичности со стороны прямой кишки. Показатели IPSS и ПЕФ-5 после шести месяцев наблюдения оказались статистически выше по сравнению с группой пациентов, где осуществлялось облучение всего объема ПЖ. Исследований, посвящённых анализу лучевой токсичности при фокальной БТ-ВМД в настоящий момент не опубликовано.

1.10. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы

Выбор СЛТ в качестве лечебной опции основывается на определении величины риска вовлечения региональных лимфатических узлов (РЛУ) в опухолевый процесс. В радиационной онкологии наибольшее распространение получили алгоритмы прогноза, предложенные Roach M. и Briganti A. [62, 262]. В действующей научно-практической литературе отсутствуют четкие критерии, указывающие на необходимость проводить профилактическое облучение таза при отсутствии данных об увеличении РЛУ [10]. Общепринятым подходом считается представление о

необходимости облучать внутритазовые пути лимфоотока при риске поражения РЛУ, превышающий 15% [10, 179].

Принцип локальной эскалации дозы с облучением остального объема таза с профилактической СОД в 45-50 Гр может быть реализован посредством как БТ-НМД, так и БТ-ВМД [287, 294]. Учитывая преимущества высокомогностной БТ, более распространенным является СЛТ на ее основе [140, 228, 326]. Считавшийся долгое время стандартом брахитерапевтический «boost» в режиме две фракции по 10 Гр в последнее время уступает схеме, в которой эскалация дозы осуществляется посредством единственной фракции в 15 Гр [130, 176, 226]. Такой вариант демонстрирует сравнимые с общепринятым подходом онкологические результаты и уровень осложнений. В настоящее СЛТ с БТ-ВМД в 15 Гр получает распространение в центрах США, Великобритании и Канады, где проводятся два исследования – RTOG 0924 и RTOG 1115, посвященные окончательной оценке этой методики [228].

Zaorsky N. и соавт. (2013) описывают три возможных временных сочетания БТ-ВМД и ДЛТ: ДЛТ проводится за 1-6 недель до брахитерапии, через 1-3 недели после БТ-ВМД и «boost» может быть интегрирован между сеансами наружного облучения [334]. Первые два подхода имеют потенциальные преимущества при расчете доз. Кроме того, подведение «boost» перед ДЛТ снижает выраженность радиационно-индуцированного отека ПЖ и симптомов со стороны органов мочеполовой системы.

Говоря об эффективности СЛТ с профилактической СОД (46-50 Гр) при отсутствии клинических данных поражения РЛУ (сN0) нельзя не отметить, что целый ряд широко известных исследований, проведенных в конце прошлого столетия и начале нынешнего, не показали преимуществ такого подхода по сравнению с облучением только ПЖ [37, 179, 184, 253]. Несмотря на это СЛТ рассматривается в качестве стандартного подхода у пациентов группы высокого риска [287]. Проводимое в настоящее время

рандомизированное проспективное исследование RTOG 0924 вероятно позволит окончательно ответить на этот вопрос.

У пациентов, имеющих данные за поражение РЛУ (сN+) применение только ЛТ не позволяет достигнуть желаемых результатов. Так, в рандомизированном исследовании III фазы RTOG 85-31 со средним периодом наблюдения 6,5 лет, показано, что 95 из 173 пациентов (pN1), получавших ДЛТ области таза с длительной гормональной терапией, имели лучший пятилетний (54%) и девятилетний (10%) уровень выживаемости без биохимической прогрессии (ПСА<1,5 нг/мл) против 33% и 4%, соответственно ($p<0,001$) [178]. Мультивариантный анализ также показал значимые различия в уровнях общей выживаемости наблюдаемых групп. В случае СЛТ результаты не столь однозначны. Demanes D.J. и соавт. (2009) показали отсутствие эффекта от гормональной депривации и СЛТ на основе БТ-ВМД [86]. Требуется проведение проспективных исследований, позволивших дать ответ о необходимости и длительности гормональной терапии при сочетанном подходе. В условиях отсутствия таких данных, специалисты ABS (2017) рекомендуют рутинное назначение гормонов по меньшей мере в течение одного года при СЛТ, так как это позволяет снижать частоту обнаружения живых опухолевых клеток в ПЖ при биопсиях после лечения на 50% по сравнению с использованием их отдельно [155, 182, 287, 288, 316]. Работа Spratt D. и соавт. (2015) показала, что назначение гормональных препаратов приводит к блокаде ферментов и субстанций, участвующих в пострадиационной репарации ДНК [285].

Morton G. и соавт. (2014) провели обзор 22 исследований, посвященных СЛТ РПЖ, включающий в себя почти 5 000 пациентов и среднюю продолжительность наблюдения не менее 10-ти лет [228]. Величины СОД и варианты сочетания внутритканевой и ДЛТ были различными, однако во всех в качестве «boost» применялась БТ-ВМД. Выживаемость без биохимической прогрессии составила 95%, 91% и 82% в группах низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно. Исследователи

приводят данные, свидетельствующие о хорошей переносимости лечения: выраженная поздняя лучевая токсичность (3 степени) со стороны прямой кишки отмечена в 0-3% и мочеполовой систем – 1-14% случаев. Схожие результаты относительно эффективности СЛТ на основе БТ-ВМД приводят De Bari В. и соавт (2015): отсутствие роста ПСА после лечения отмечено у 90-100%, 69-97% и 63-97% для групп низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно [81]. Большой интерес представляет исследование Spratt D. и соавт. (2014), в котором представлены результаты лечения 870 пациентов группы промежуточного риска [284]. Лечение осуществлялось по одной из методик – модулированная по интенсивности ДЛТ с СОД 86,4 Гр и СЛТ в виде модулированной по интенсивности ДЛТ с СОД 50,4 Гр и БТ (БТ-НМД или БТ-ВМД). Медиана наблюдения составила 5,3 года. Оба показателя выживаемости – отсутствие биохимической прогрессии и появление отдаленных метастазов были значительно выше в группе СЛТ: 92% против 81% и 97% против 93%, соответственно.

Liss A.L. и соавт. (2015) сообщили о преимуществах СЛТ в группе пациентов, имеющих паттерн суммы Gleason – 5, который рассматривается как один из наиболее значимых неблагоприятных прогностических факторов [190]. Исследователи установили, что пятилетняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии, безметастатическая, канцер-специфическая и общая выживаемость составили 89%, 89% 93% и 88% по сравнению с 65%, 67%, 78% и 67% при стандартной ДЛТ, соответственно.

Осуществлен сравнительный анализ эффективности СЛТ по сравнению с ДЛТ и РПЭ по результатам исследований, опубликованных с 2005 по 2016 гг. [288]. Сроки наблюдения составили от восьми до 16 лет. В группе СЛТ на основе БТ-НМД (10 исследований) все пациенты получали гормональную терапию. Показатели выживаемости без биохимической прогрессии составили от 64% до 93%. В случае СЛТ, где эскалация дозы осуществляется посредством БТ-ВМД (6 исследований) на фоне длительной гормональной депривации значения этого показателя лежат в интервале от

54% до 84%. Отсутствие роста ПСА после лечения в группах ДЛТ (+гормональная терапия) (5 исследований) и РПЭ (11 исследований) наблюдалось значительно реже: 37-69% и 27-68%, соответственно. Kishan A. и соавт. (2017) провели ретроспективный анализ результатов лечения 487 пациентов с суммой Gleason 9-10 (230 – ДЛТ, 87 – СЛТ и 170 – РПЭ) [166]. Большинство наблюдаемых, получивших радиотерапию, одновременно принимали гормональные препараты. Средняя длительность наблюдения составила 4,6 лет. Наиболее часто местная и системная спасительная терапия требовалась в группе РПЭ – 49% и 30,1%, по сравнению с ДЛТ (0,9% и 19,7%) и СЛТ (1,2% и 16,1%), соответственно ($p < 0,0001$). Уровни пяти- и 10-летней выживаемости без появления отдаленных метастазов были существенно выше при СЛТ (94,6% и 89,8%). Аналогичные показатели при ДЛТ и РПЭ составили 78,7% и 66,7% ($p = 0,0005$) и 79,1% и 61,5% ($p < 0,0001$), соответственно. Общая и канцер-специфическая выживаемость статистически не различались.

В настоящее время опубликованы результаты трех проспективных исследований III фазы, посвященных сравнению СЛТ и ДЛТ РПЖ [138, 225, 269]. Во всех работах продемонстрировано превосходство СЛТ над ДЛТ. В самом большом исследовании ASCENDE-RT 398 (276 группы высокого риска) пациентов были рандомизированы в две группы: первые получали ДЛТ в СОД 78 Гр, вторые – СЛТ (46 Гр на область малого таза + БТ-НМД (^{125}I) в качестве «boost») [269]. Все пациенты принимали гормональную терапию длительностью один год. Оценивалась выживаемость без биохимической прогрессии по двум критериям рецидива – хирургическому (ПСА $> 0,2$ нг/мл) и радиотерапевтическому (nadir + 2 нг/мл) для возможности сравнения с группами пациентов, получающих различные виды радикального лечения. В соответствии с хирургическим критерием после девяти лет наблюдения преимущество СЛТ составило 51% (82,2% против 31,5%; $p < 0,0001$). У 276 пациентов группы высокого риска при той же длительности наблюдения разница в показателях выживаемости

на основе определения Phoenix составила 20-78% против 58% ($p=0,05$) при сочетанном подходе и ДЛТ, соответственно.

В исследовании ASCENDE-RT представлен достаточно высокий кумулятивный уровень осложнений со стороны мочеполовой системы (3 степени) – 18,4% при СЛТ в сравнении с ДЛТ (5,2%) ($p<0,0001$) [269]. Половину этих осложнений составила стриктура уретры. Существенная часть лучевой токсичности с периодом времени в пять лет разрешилась самостоятельно или при помощи медикаментозной терапии и в конечном итоге составила 8,6% (СЛТ) и 2,2% (ДЛТ). Chan E. и соавт. (2014) показали, что при проведении СЛТ уровень осложнений значительно снижается с приобретением опыта [67]. На группе 2011 пациентов (ДЛТ+БТ-НМД(¹²⁵I)) исследователи показали, что у первых 500 человек МПЛТ (3 степени) отмечена в 16,8%, в то время как у последних 500 – в 2,8% случаев. Marshall R. и соавт. (2014) опубликовали результаты одной из самых больших серий пациентов, лечившихся посредством БТ – 2495 человек, из которых 943 в качестве дополнения получали ДЛТ на область малого таза [198]. Согласно их данным 56% наблюдаемых отмечали острую МПЛТ с повышением средних значений IPSS на 1,9 пунктов в течение первых 12 месяцев наблюдения. Только 10% пациентов отмечали значимые расстройства мочеиспускания в период более одного года. В работе Spratt D. и соавт. (2014), о которой говорилось выше, 7-летние актуриальные уровни поздней ПИЛТ (2 степени) составили 4,6% (ДЛТ, СОД 86,4 Гр) и 4,1% (СЛТ (БТ-НМД или БТ-ВМД)) ($p=0,89$), 3 степени – 0,4% и 1,4% ($p=0,36$), соответственно. Аналогичные уровни осложнений со стороны мочевыводящих путей составили 19,4% и 21,2% (2 степени) ($p=0,14$), а также 3,1% и 1,4% (3 степени) ($p=0,74$). Сохранность эректильной функции в наблюдаемых группах была схожей и составила 57,8% и 55%, соответственно.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Характеристика материалов исследования

В основу исследования положен анализ результатов обследования и лечения 355 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу подозрения на РПЖ или его наличия в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 1 июля 2012 года по 1 декабря 2019 года.

В соответствии с поставленными задачами исследования выделялись четыре группы: группу оценки эффективности СПБПЖ (первичной – 1 и повторной – 2) и ее роли в планировании БТ-ВМД, группы изучения дозиметрического планирования процедуры БТ-ВМД (корректировка ДП), группу оценки результатов внутритканевой высокомощностной БТ в

Группы	Число пациентов
--------	-----------------

монорежиме и группу оценки результатов сочетания БТ-ВМД с конформной ЛТ (СЛТ). Ряд пациентов одновременно входил в несколько групп. Количественная характеристика групп представлена в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика материалов исследования

	абс.	%
Оценка роли СПБПЖ в планировании БТ-ВМД РПЖ	132	25,9
Оценка роли повторной коррективы ДП при БТ-ВМД РПЖ	81	15,9
Оценка результатов БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии	198	38,9
Оценка результатов БТ-ВМД РПЖ в сочетании с ДЛТ	98	19,3
Всего	509	100

2.2. Характеристика методов исследования

Обследование больных осуществлялось в соответствии с рекомендациями ведущих профессиональных медицинских ассоциаций:

- стандартное урологическое и онкоурологическое обследование проводили в соответствии с рекомендациями European Association Urology (EAU, 2012-2017);

- клиническую стадию заболевания устанавливали в соответствии с предложенной Международным Противораковым Союзом классификацией TNM восьмого издания (2017) [61];

- степень дифференцировки опухоли определяли на основании рекомендаций International Society of Urological Pathology – Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma (ISUP, 2005) [101];

- выбор метода радикального лечения и предоперационное определение риска рецидива осуществляли в соответствии с классификацией National Comprehensive Cancer Network – NCCN (2010) [221];

- при обследовании, дозиметрическом планировании, лечении и последующем наблюдении пациентов, которым выполнялась БТ-ВМД, так же учитывались рекомендации ABS (2012) и GEC/ESTRO (2012) [140, 326];

- планирование дистанционного этапа лечения осуществлялось в соответствии с рекомендациями RTOG (2009) [180].

2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования

При выяснении жалоб и сборе анамнеза основное внимание уделяли выраженности и длительности симптомов нижних мочевых путей. В ходе сбора анамнеза так же выяснялся факт проведения неoadъвантной

гормональной терапии (НГТ), ее продолжительность и препарат (их комбинация), используемые для предоперационной андрогенной депривации. Выделялись пациенты с нарушениями эректильной функции и недержанием мочи, обращалось внимание на травмы и предшествующие хирургические вмешательства на органах таза. Производился учет сопутствующей соматической патологии. Учитывая вероятность развития специфических трудно поддающихся коррекции осложнений лучевой терапии, важное внимание уделяли оценке социально-психологического статуса пациентов.

Оценка функции нижних мочевыводящих путей начиналась с заполнения дневника мочеиспускания. Нами использовался собственный дневник, разработанный на основе существующих и адаптированный к данной клинической ситуации (приложение 1). При его заполнении учитывались следующие показатели: время мочеиспускания (в 24-часовом формате); объем выделенной мочи при мочеиспускании (мл); наличие эпизодов непроизвольной потери мочи (да/нет) с указанием времени; объем теряемой мочи (в баллах); боль и жжение при мочеиспускании (в том числе над лонем, усиливающаяся при мочеиспускании) (в баллах); наличие императивных позывов (ургентности) (да/нет) с указанием времени; степень выраженности ургентности (в баллах); необходимость напрягать мышцы передней брюшной стенки для совершения акта мочеиспускания; объем выпитой жидкости (мл). При описании объема теряемой мочи использовались следующие градации: 1 балл - маленький (несколько капель), 2 балла - средний (мокрое нижнее белье или средняя прокладка), 3 балла - большой (мокрый памперс или верхняя одежда). Регистрация болевых ощущений основывалась на субъективном ощущении пациента с учетом его болевого порога чувствительности: 1 балл – незначительная боль (жжение), 2 балла – умеренная и 3 балла – выраженная боль. Оценка степени выраженности ургентности осуществлялась по шкале ургентности IUSS (Indevus Urgency Severity Scale): 1 балл – "легкая степень" (пациент может

легко переносить возникший императивный позыв, не прерывая своих занятий), 2 балла – "средняя степень" (возникший императивный позыв причиняет дискомфорт и заставляет быстрее завершить начатое занятие, чтобы посетить туалет), 3 балла – "тяжелая степень" (императивный позыв причиняет выраженный дискомфорт и заставляет немедленно прекратить начатое занятие, чтобы посетить туалет) [111]. Заполнение дневника мочеиспускания проводилось в течение 2-3 суток.

Для оценки нарушений функции желудочно-кишечного тракта использовался разработанный нами дневник дефекаций (приложение 2). При заполнении дневника учитывались следующие показатели: время дефекации (в 24-часовом формате); наличие жидкого стула (да/нет); наличие эпизодов непроизвольного отделения кала (да/нет); наличие эпизодов примеси крови в кале (да/нет); наличие эпизодов примеси слизи в кале (да/нет). Регистрация болевых ощущений осуществлялась во время дефекации и вне ее и основывалась на субъективном ощущении пациента с учетом его болевого порога чувствительности: 1 балл – незначительная боль, 2 балла – умеренная и 3 балла – выраженная боль. Заполнение дневника дефекации так же производилось в течение 2-3 суток.

Для изучения качества мочеиспускания использовался опросник IPSS. Данный опросник состоит из семи вопросов, три из которых описывают ирритативные симптомы, а четыре – обструктивные. Суммарная оценка всех симптомов позволяла распределить пациентов на три группы: 0 – 7 баллов (легкая), 8 – 19 (умеренная) и 20 – 35 (выраженная степень нарушений). Определение суммы баллов IPSS осуществлялось до начала лечения, что имело важное значение при определении противопоказаний к проведению БТ-ВМД и после него (выраженность осложнений).

Качество жизни определялось при помощи стандартного опросника QoL представленного семью вопросами.

Оценка эректильной функции осуществлялась при помощи опросника IIEF-5, включающий в себя пять вопросов [265]. В зависимости от

количества баллов выделяли ЭД легкой степени тяжести (16-20 баллов), средней (11-15) и тяжелой (5-10). В случае, когда индекс соответствовал 21-25 баллам, делалось заключение об отсутствии ЭД и менее 5 баллов – отсутствии эректильной функции.

При ПРИ учитывались: тонус анального сфинктера, наличие образований в прямой кишке и геморроидальных узлов, размер, форма, консистенция, симметричность предстательной железы, её плотность, четкость контуров, однородность тканей, степень сглаживания срединной бороздки, доступность пальпации семенных пузырьков. Особое внимание уделялось таким симптомам, как болезненность и подвижность стенки прямой кишки над железой, а также наличие очаговых изменений ее ткани в виде пальпируемых узлов «хрящевидной» плотности и их локализации.

В нашем исследовании определение сывороточного уровня общей фракции ПСА проводилось с помощью радиоиммунного анализа. Использовался тест IMX PSA Abbot Laboratories, нижний предел чувствительности которого составлял 0,01 нг/мл. В качестве верхней границей нормы мы определили уровни ПСА, соответствующие возрастным значениям у каждого конкретного больного.

Учитывая значительные различия в объеме предстательной железы, а также то, что у ряда пациентов уровень ПСА попадал в диапазон значений так называемой «серой зоны» (4 – 10 нг/мл), для повышения точности интерпретации результатов исследования концентрации ПСА вычисляли показатель ППСА. ППСА определяли, как отношение концентрации общего ПСА в нг/мл к объёму предстательной железы в см³, вычисленному при ТРУЗИ. Показатель ППСА считался нормальным, если он не превышал 0,15 нг/мл/см³.

Биохимический рецидив после проведенного радиотерапевтического лечения (БТ-ВМД или СЛТ) определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции Американского общества лечебной радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and

Oncology (ASTRO)), проведенной в 2005 году в американском Фениксе: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения [263].

Феномен «биохимического скачка ПСА» («bounce») определяли, как его повышение равное или более 0,3 нг/мл на фоне прогрессивного снижения, достигнутого после лечения и самостоятельно снижающегося до исходных или меньших значений самостоятельно или на фоне противовоспалительной терапии [65].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

При ультразвуковом исследовании использовались ультразвуковые аппараты «TOSHIBA-220A» (Япония), «Siemens Sonoline G 60s» (Германия) и «АЛОКА» (Япония). При трансабдоминальном УЗИ исследовали органы брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза при помощи линейного (секторального) датчика с рабочей частотой 5,2 МГц. ТРУЗИ в диагностическом плане имело ограниченное применение и, как правило, использовалось только при биопсии и процедуре БТ-ВМД.

При оценке почек отмечалось отсутствие (наличие) гидронефроза, новообразований, конкрементов и состояние верхних мочевыводящих путей (верхняя треть мочеточника), мочевого пузыря, объем остаточной мочи и предстательную железу.

Исследование мочевого пузыря включало в себя: определение контуров, толщины стенки (воспаление, инфравезикальная обструкция), наличие конкрементов, новообразований. Определение объема остаточной мочи (ООМ) имело большое значение, как на диагностическом этапе при формулировании показаний к БТ-ВМД и СЛТ, так и в рамках последующего динамического наблюдения. Учитывая тот факт, что ООМ в значительной степени зависит от психоэмоционального состояния,

обследуемого данный показатель определялся не менее двух раз, рассчитывалось среднее значение.

При исследовании ПЖ определяли объём (см³), размеры, четкость контура, однородность структуры, наличие средней доли и ее размеры, оценивали перипростатические ткани, семенные пузырьки.

МРТ малого таза осуществлялось для оценки местной распространенности опухолевого процесса и состояния регионарных ЛУ (категория T и N). Исследование проводилось на аппаратах «GE Signa Excite HD» (США) и «MAGNETOM Aera 24 CH» Siemens (Германия). Оба аппарата имели напряженность магнитного поля 1,5 Т. Помимо стандартных T1 и T2-взвешенных изображений томограф «MAGNETOM Aera 24 CH» позволял получать диффузионно-взвешенные изображения и реализовывать методику динамического контрастирования. В ходе исследования оценивалось состояние парапростатической клетчатки и венозных сплетений, толщина стенки прямой кишки и ее интактность по отношению к ПЖ, размеры, форма и структура семенных пузырьков. Определяли форму и размеры ПЖ, ее отношение к близлежащими органами и сосудисто-нервным пучкам. При описании структуры простаты обращали внимание на толщину и целостность капсулы железы, наличие кальцинатов, выраженность и объем аденоматозной ткани, сохранность зональной анатомии. Информация об подозрительных на опухолевое поражение очагах включала в себя число очагов, их размеры (объем) и локализацию. При использовании мпМРТ заключение давалось в соответствии с общепринятыми рекомендациями PI-RADS v. 2 и обязательно включало в себя графический шаблон ПЖ (картирование по зонам) (рис. 1).

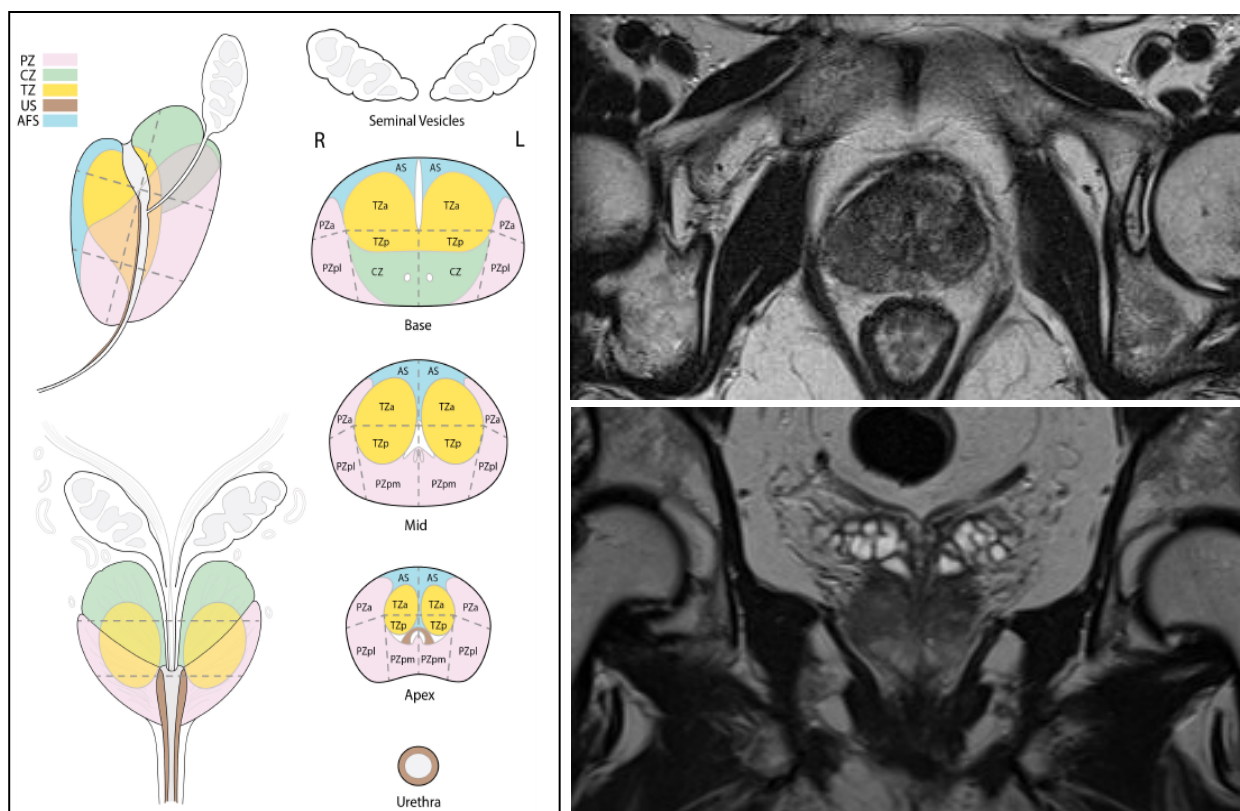


Рисунок 1. мпМРТ таза пациента Г. 65 лет: а) картирование очагов поражения предстательной железы (по PI-RADS v. 2); б) поперечный МР-скан; в) коронарный МР-скан. Опухолевые узлы отмечены красными стрелками.

Определение опухолевой инвазии в РЛУ (категория N) основывалось, в первую очередь, на измерении диаметра ЛУ с учетом его формы: подозрительным считался размер более 8 мм по короткой его оси в случае округлой формы, при овальной – более 10 мм. Помимо размера во внимание принимались особенности морфологии и изменение контрастности при введении контрастного препарата.

При наличии противопоказаний к МРТ (металлоконструкции, кардиостимуляторы) выполнялась рентгеновская КТ органов таза.

Остеосцинтиграфия выполнялась всем пациентам с верифицированным РПЖ для стадирования онкологического процесса (категория M). В качестве РФП использовался пирфотех Tc^{99m} . Интенсивность радиоактивного излучения регистрировались двумя однофотонно-эмиссионными компьютерными томографами (ОФЭКТ) (гамма-камерами), работающими в планарном и томографическом режимах, «Forte Jet

STREAM» Philips (Нидерланды) и «SYMBIA T16» Siemens (Германия). В комплексе «SYMBIA T16» реализована возможность мультимодального подхода – одновременное получение сцинтиграфического и рентгеновского КТ-изображения (ОФЭКТ/КТ).

Оценка накопительной и эвакуаторной функции нижних мочевыводящих путей проводилась при помощи урофлоуметра Urocar III Laborie (Канада). Данный уродинамический тест использовался как при первичном обследовании и оценке возможных противопоказаний к проведению внутритканевой или дистанционной лучевой терапии, так и при последующем динамическом наблюдении с целью диагностики осложнений проведенного лечения. Во время исследования регистрировали следующие показатели: время мочеиспускания (t , сек), максимальная объёмная скорость потока мочи (Q_{\max} , мл/сек), средняя скорость потока мочи (Q_{average} , мл/сек), объём выделенной мочи (мл).

Результаты исследования считались достоверными, если объём выделенной мочи был не менее 150 мл и не более 350 мл. С целью снижения влияния на результат урофлоуметрии психоэмоционального компонента исследование проводилось дважды и рассчитывалось среднее значение каждого из представленных выше показателей.

Помимо числовых величин так же оценивали характер кривой мочеиспускания, что позволяло определить показания для проведения более углубленного обследования – комплексного уродинамического исследования (цистометрия наполнения, определение профиля внутриуретрального давления, электромиография). Завершалось проведение урофлоуметрии определением объема остаточной мочи при помощи аппарата аппарата ультразвуковой диагностики «Siemens Sonoline G 60s» (Германия).

2.3.Методика сатурационной промежностной биопсии предстательной железы

В соответствии с положениями МКБ 10-го издания пациентам выставлялся диагноз: новообразование предстательной железы неопределенного характера (D 40.0) за исключением небольшого числа больных с верифицированным процессом. При формулировании показаний к проведению трансректальной биопсии и СПБПЖ они были разделены на первичные и вторичные (повторные).

Первичные показания:

- повышение уровня ПСА выше возрастной нормы;
- превышение скорости ежегодного прироста ПСА более 0,75 нг/мл;
- превышение плотности ПСА более 0,15 нг/мл/см³;
- наличие плотного образования в ткани железы, нечеткость ее контуров или асимметрия при пальцевом ректальном исследовании;
- наличие гипэхогенных участков в тканях железы, прерывистость капсулярного эха, асимметрия предстательной железы при ультразвуковом исследовании;
- аналогичные изменения (очаговые изменения, прерывистость капсулы), выявленные при выполнении лучевых методов диагностики других модальностей (КТ, МРТ);
- необходимость более точного определения распространенности опухолевого процесса, выявленного при патоморфологическом исследовании, полученном при трансуретральной резекции простаты или аденомэктомии.

В нашем исследовании обязательным условием включения в группу пациентов, которым выполнялась первичная трансректальная и первичная СПБПЖ, являлось наличие одного или нескольких вышеперечисленных признаков при уровне ПСА не превышающем 10 нг/мл.

При формулировании первичных показаний учитывалась так же возможность выполнения данной категории пациентов органосохраняющих лучевых (БТ-ВМД) методов лечения.

Вторичные показания:

- при первичных негативных биопсиях: сохранение повышенного уровня ПСА, либо продолжающийся рост, а также его дериватов;
- сохраняющиеся подозрительные пальпаторные изменения ПЖ;
- присутствие множественных очагов (три и более) простатической интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени и атипичной мелкоацинарной пролиферации в материале предшествующих биопсий;
- необходимость определения объема поражения после аспирационной или другого варианта немультифокальной биопсии; необходимость оценки эффективности предшествующего фокального лечения;
- сомнительные результаты предшествующей биопсии (отсутствие данных за опухолевый процесс при консультативном пересмотре патоморфологического материала).

Противопоказаниями к выполнению биопсии являлись: выраженные геморроидальные узлы, затрудняющие проведение ультразвукового датчика в прямую кишку; воспалительные заболевания кожных покровов промежности; тяжелое общее состояние пациента; обострение инфекционных заболеваний; лихорадка; прием препаратов, снижающих свертываемость крови; состояния, делающие невозможным проведение анестезиологического пособия.

Пациентам, имевшим вышеперечисленные противопоказания, биопсия откладывалась до момента устранения этих нарушений.

Стандартная подготовка пациентов к выполнению СПБПЖ предусматривала выполнение следующих мероприятий: разъяснительная беседа и получение информированного письменного согласия на биопсию; отказ от приема препаратов оказывающих влияние на свертывающую систему не менее чем за неделю до предполагаемой процедуры; стандартное лабораторно-инструментальное обследование, включающее в себя обще клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, посев мочи на флору, электрокардиографию. По показаниям выполнялась дополнительные методы диагностики; предоперационный осмотр анестезиолога и получение информированного письменного

согласия на проведение спинальной (эпидуральной) анестезии; очистительная клизма накануне вечера и утром в день операции для оптимальной визуализации при ТРУЗИ; бритье операционного поля (мошонка, промежность, перианальная область) утром в день проведения биопсии; голод в течение 12 часов до предполагаемой биопсии.

Для выполнения СПБПЖ мы использовали специализированный комплекс фирмы «В-К Medical» (Дания) позволяющего проводить трехмерное трансректальное сканирование предстательной железы при помощи датчика с частотой 7,4 МГц, помещенного на подставку («степпер»).

Навигация введения биопсийной иглы осуществлялась при помощи откалиброванной брахитерапевтической решетки (Nucletron), которая наряду с УЗИ-датчиком крепилась на «степпере». Забор биоптатов осуществлялся при помощи биопсийного пистолета фирмы «Bard» (США). Используемые биопсийные иглы имели следующие характеристики: диаметр иглы – 18G, диаметр столбика ткани – 1 мм и глубина выстрела – 22 мм.

Биопсия выполнялась под спинальной анестезией по стандартной методике. После выполнения анестезии пациент укладывался на операционный стол в литотомическую позицию, осуществлялось сгибание и максимальное разведение нижних конечностей. В мочеиспускательный канал вводился уретральный двух-ходовый катетер Foley Ch 16. Заполнение баллончика катетера осуществлялось при помощи вспененного раствора «Categel», позволяющего более четко визуализировать базальные отделы железы и ход катетера (границы уретры) в ее пределах. Далее в прямую кишку вводился трансректальный ультразвуковой датчик. Выполнялось двухмерное сканирование ПЖ. Наибольший размер простаты определялся при сканировании в поперечной плоскости. Полученное изображение совмещалось с откалиброванным изображением (расстояние между

ближайшими точками 5 мм), соответствующим брахитерапевтической решетке.

Область операции (промежность, мошонку и заднюю поверхность бёдер) обрабатывалась раствором антисептика (бетадина).

После определения границ железы и уретры при поперечном сканировании осуществлялась графическая фиксация этих структур на схеме брахитерапевтической решетки, представленной в печатном виде и являющейся необходимым для последующей документальной регистрации места забора биоптатов. Изображение простатической уретры для стандартизации выполнения биопсии, как правило, устанавливалось в центр решетки и соответствовало сагиттальной плоскости, имеющей буквенное значение D. Далее осуществлялся забор биоптатов. В основе схемы забора лежала необходимость максимально полного покрытия вколами всего объема железы с шагом между ними в 5 мм. Необходимо отметить, что методика первичной и повторной СПБПЖ была одинаковой.

Контроль введения иглы в ткань простаты производился при сканировании в продольной плоскости в режиме реального времени. При больших размерах железы (базально-каудальное расстояние превышает 20 мм) получение ткани из одной точки осуществлялось в два этапа: первый вкол – забор ткани из апикальных отделов железы, второй вкол осуществлялся из той же точки после предварительного введения иглы до дистальной границы предшествующего входа иглы в ткань простаты. Подобная методика позволяла получать материал для патоморфологического исследования на всем протяжении ПЖ, в том числе из ее базальных, труднодостижимых отделов.

Определяющим этапом в проведении биопсии по представленной методике являлось получение биоптатов из парауретральной зоны (ПУЗ) – сбоку и снизу от уретры (рис. 2).

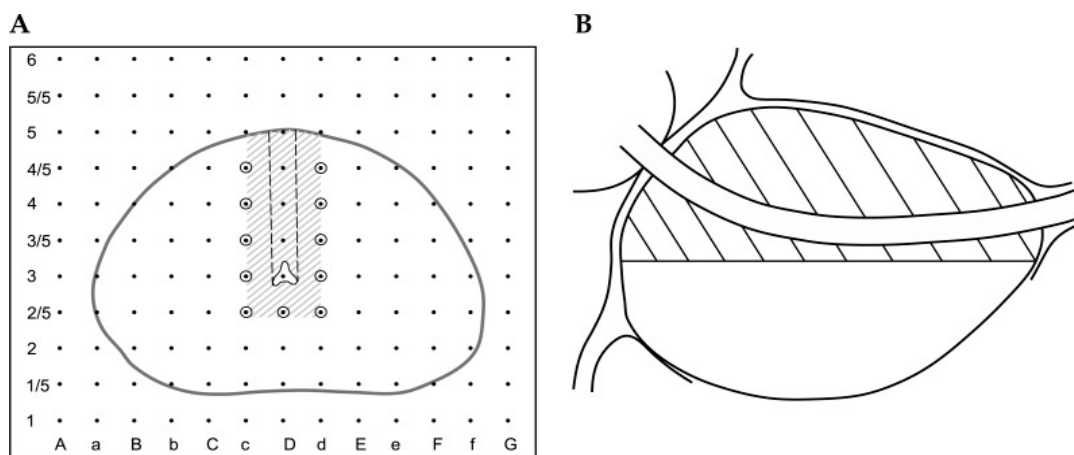


Рисунок 2. Схема забора биоптатов из ПУЗ: а) схема забора парауретральных биоптатов (отмечены кружками). Отверстие мочеиспускательного канала соответствует D3, проекция уретры на поперечный скан обозначена штриховой линией; б) продольный скан ПЖ: границы ПУЗ соответствуют заштрихованной области.

Все полученные биоптаты подвергались маркировке: сторона получения, апикальная или базальная локализация, ПУЗ.

2.4. Методика трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы

В исследование были включены только случаи выполнения трансректальной мультифокальной биопсии простаты по первичным показаниям, аналогичным для СПБПЖ при сывороточном уровне ПСА менее 10 нг/мл.

Методика подготовки, включая антибактериальную профилактику, к проведению процедуры была схожей с вышеописанной.

При пункционной биопсии простаты под ультразвуковым наведением использовались аппараты «АЛОКА» (Япония) и «TOSHIBA» (Япония) с ректальными датчиками и рабочей частотой 6,2 МГц. Биопсийная игла имела стандартные характеристики: диаметр 18G, позволяющий осуществлять вырезание кусочков ткани в форме столбика диаметром 1 – 2 мм и длиной 17 – 20 мм при глубине выстрела 22 мм. Техника ТМБПЖ подразумевала во всех случаях забор 12 биоптатов. При получении морфологического материала реализовывался принцип латерализации вколов.

С целью снижения частоты инфекционных осложнений осуществлялось введение бетадина в прямую кишку в объеме 20 мл. В дополнение к этому вводился препарат «Categel», обладающий местно-анестезирующими свойствами. Незначительная болезненность отмечалась, лишь при выполнении биопсийных вколов в апикальной части простаты, близко к анальному сфинктеру. После удаления ультразвукового датчика выполняли повторную обработку операционного поля раствором антисептика и в прямую кишку на 2 часа с целью гемостаза устанавливали стерильный тампон с водорастворимой мазью.

2.5. Морфологическое исследование ткани предстательной железы

Биопсийный материал из 12 – 81 столбиков ткани ПЖ длиной до 18 мм помещался в отдельные контейнеры, заполненных 10% раствором нейтрального формалина. Маркировка биопсийных столбиков осуществлялась в соответствии со стороной забора и локализацией вкола. Отдельно маркировался край столбика, обращенный к капсуле железы. Приготовление микропрепаратов осуществлялось по стандартной методике. Выполнялась световая микроскопия. В случае затруднения верификации процесса (степени дифференцировки опухоли) из-за незначительного объема поражения проводилось иммуно-гистохимическое исследование.

Гистологическое заключение по каждому биоптату давалось отдельно. Это позволяло оценить не только наличие патологического процесса в образце, но и его протяженность, а также зональное распространение в пределах простаты.

При наличии аденокарциномы оценке подлежали: сторона взятия биопсийного образца (доля простаты – ТМБПЖ, зона простаты – СПБПЖ); количество позитивных столбиков; объем опухолевой ткани в каждом биоптате в процентах; характер, степень дифференцировки и распространенность опухоли; характер и выраженность сопутствующих патологических изменений.

Во всех случаях опухоль была представлена ацинарной аденокарциномой. Для определения степени гистологической дифференцировки использовался полуколичественный метод – система оценок Gleason с вычислением суммарного коэффициента – суммы Gleason. Распределение пациентов по группам исходя из значений суммы Gleason определяли на основании рекомендаций ISUP (2005). Оценивалось наличие в образцах перинеуральной инвазии (ПНИ) и инвазия рака в капсулу. Наличие опухолевых клеток среди элементов капсулы без их выхода в парапростатический жир определялось как локализованный процесс.

Распространенность аденокарциномы в биоптатах определялась в процентах от площади каждого столбика ткани, где выявлялись опухолевые структуры – максимальное количество опухоли в биоптате (МКОБ). Учитывая большой разброс в числе получаемых биоптатов и необходимость адаптации результатов патоморфологического исследования применительно к существующим критериям КНРПЖ, при подсчете числа позитивных столбиков их выражали относительным показателем положительных столбиков (ОППС). В соответствии с критериями Epstein к КНРПЖ по данному показателю относили случаи, когда значение ОППС было не более 30%.

2.6. Методика гормональной терапии

Всем пациентам, отнесенным к группе высокого риска рецидива, было рекомендована гормональная терапия. Начало гормональной терапии совпадало с проведением первого этапа СЛТ или попадало в промежуток от трех до 12 месяцев (НГТ). Длительность приема препаратов составляла не менее двух лет. Как правило, гормональная депривация достигалась назначением агонистов (гозерелин, лейпрорелид, трипторелин или бусерелин) и антагонистов (дегареликс) гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) в режиме монотерапии. Реже НГТ проводилась при помощи антиандрогенов или в режиме максимальной андрогенной блокады.

2.7. Методика брахитерапии источником высокой мощности дозы

Отбор пациентов проводился в соответствии с рекомендациями ABS 2012 года и GEC/ESTRO 2012 года.

Стандартными критериями включения для лечения посредством БТ-ВМД в режиме монотерапии являлись: клинически локализованный РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN (2010), отсутствие выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи не более 50 см³, IPSS не менее 10 баллов).

Противопоказания к проведению БТ-ВМД: предшествующая ТУРПЖ (аденомэктомия, фокальные операции) при сроках проведения процедуры менее, чем за шесть (оптимально – не менее девяти) месяцев до планируемой БТ-ВМД; злокачественные новообразования, воспалительные и инфекционные заболевания прямой кишки и мочевого пузыря; отсутствие прямой кишки (предшествующие оперативные вмешательства); невозможность укладки пациента в литотомическую позицию; анестезиологические противопоказания.

У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся один сеанс БТ-ВМД по схеме – одна фракция за одну имплантацию. Средний межфракционный интервал составлял три (2-4) недели.

Лечение осуществлялось при помощи закрытого радионуклидного источника ¹⁹²Ir на аппарате «Microselectron» (рабочая активность источника 4-11,42 Ки). Дозиметрическое планирование проводилось с использованием планирующей системы «Oncentra Prostate» Nucletron (США).

При осуществлении планирования и контроля введения интрастатов использовался трансректальный ультразвук или рентгеновская компьютерная томография. Наиболее часто использовалась УЗ-навигация при помощи трехмерного (3D) УЗ-аппарата «ВК-Medical» (Дания), входящего в состав брахитерапевтического комплекса и оснащенного биплановым эндоректальным датчиком с возможностью поперечного и

продольного автоматического сканирования с частотой 6,3 и 7,4 МГц, соответственно.

Методика укладки больного, его подготовки к выполнению БТ-ВМД и анестезиологическое пособие практически не отличалась от подготовки к СПБПЖ (см. п. 2.3.). В состав операционной бригады входили два специалиста: радиотерапевт и уролог (радиотерапевт).

Катетеризация мочевого пузыря осуществлялась при помощи уретрального катетера Foley (16 Ch). Аналогично процедуре биопсии баллончика катетера заполнялся вспененным раствором «Categel» объемом 10 мл. После введения эндоректального датчика в прямую кишку на степпере устанавливалась брахитерапевтическая решетка-шаблон.

При наличии показаний, осуществлялся забор биоптатов из ПУЗ (см. п. 2.3.). Для уменьшения смещения предстательной железы в ходе имплантации эндостатов перед ее началом устанавливались фиксирующие иглы-якоря.

Выполнялось трансректальное сканирование ПЖ. Полученное изображение передалось в трехмерную планирующую систему, позволяющую восстанавливать 3D УЗ-изображения железы и окружающих ее нормальных тканей. После этого выполнялось оконтуривание простаты и прилежащих к ней анатомических структур – органов риска. Оконтуривание осуществлялось в соответствии с рекомендациями GEC/ESTRO: отступ от капсулы ПЖ составлял 3-5 мм с учетом риска микроскопической ЭКЭ (сТ3а). В СТВ₁ помимо железы во всех случаях включалась проксимальная треть семенных пузырьков. При наличии данных о распространении процесса на семенные пузырьки (сТ3б) они включались в объем облучения на всем протяжении. В качестве OAR рассматривались: уретра, прямая кишка и мочевой пузырь. При отсутствии данных локализации опухолевых очагов в непосредственной близости от сосудисто-нервных пучков, наличия удовлетворительной эректильной функции оконтуривание производилось с

учетом локализации кавернозных нервов (5 и 7 часов условного циферблата).

При необходимости осуществлялось выделение в пределах STV_1 зоны повышенной лучевой нагрузки – «boost» (STV_2), что позволяло подвести дополнительные 30% к запланированной СОД. Локализация и границы «boost» определялись на основе следующей информации:

- видимые на МРТ очаги, подозрительные на опухолевый процесс;
- очаги поражения, верифицированные при СПБПЖ;
- периферическая зона ПЖ, как место наиболее частой локализации РПЖ, при отсутствии четких клинических данных о топографии поражения.

На следующем этапе, по предлагаемым системой алгоритмам, выполнялся расчет дозиметрического плана. Важным достоинством системы планирования БТ-ВМД «Oncentra Prostate» (Nucletron) является возможность корректировки основных параметров, используемых при расчете дозиметрического плана (топографии игл-интрататов, контуров ПЖ и критических органов), в режиме реального времени. Это позволяет провести повторное планирование (оптимизацию дозного распределения) непосредственно перед сеансом облучения с учетом изменившихся после введения игл-интрататов анатомо-топографических показателей, что обеспечивает обязательное условие удовлетворительного лечебного плана – сохранение установленных ограничений радиационной нагрузки на OAR. Основные дозиметрические переменные, их значения и критерии адекватности лечебного плана представлены ниже (см. п. 4.2.).

Оценивались результаты четырех схем подведения дозы посредством БТ-ВМД: две в режиме монотерапии (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр) и две при ее сочетании с конформной ДЛТ (две фракции по 10 Гр или 1 фракция в 15 Гр + 46-50 Гр на ПЖ и пути регионарного лимфоотока посредством ДЛТ).

Для перевода доз, которые давались нами при БТ-ВМД, в эквивалентные дозы (equi-effective dose – EQD_2), подводимые при ДЛТ в

режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр), мы использовали предложенное Withers H.R. и соавт. (1983) понятие о конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект [323]. EQD₂ – суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной в другом режиме фракционирования. При расчете EQD₂ по формуле Withers H.R. и соавт. (1983) важное значение имеет соотношение α/β , выраженное в греях. Это соотношение фактически отражает реакцию тканей и органов на радиационное воздействие. Есть ткани, быстро реагирующие на ионизирующее излучение, в которых лучевые повреждения возникают в период от нескольких дней или недель после радиационного воздействия. В таких случаях α/β колеблется в пределах от 7 до 20 Гр. Но есть органы и ткани (медленно реагирующего типа) где лучевые повреждения выявляются в пределах от нескольких месяцев до нескольких лет. Для этих тканей соотношение α/β варьирует в пределах от 0,5 до 6 Гр [154]. В случае предстательной железы при пересчете подводимых при БТ-ВМД доз для расчета EQD₂ на основе многочисленных клинических исследований [110, 308, 309] соотношение α/β берется равным 1,5 Гр не только для монотерапии, но и тогда, когда БТ-ВМД используется в качестве так называемого «boost» (добавка) при дистанционном облучении [335]. В нашем исследовании расчеты также осуществлялись исходя из величины отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли (таб. 5).

Таблица 5

Значения EQD₂ при различных режимах монотерапии БТ-ВМД

Число фракций БТ-ВМД	3	2
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	11,5	13
EQD ₂ (за фракцию), Гр	42,7	53,9
EQD ₂ (суммарно за курс лечения), Гр	128,1	107,7

Далее под УЗИ-контролем в режиме реального времени (продольное сканирование), с помощью решетки-шаблона выполнялось введение игл-интрататов. После введения игл-интрататов на трехмерных УЗИ изображениях, реконструированных в планирующей системе, в режиме реального времени устанавливались координаты введенных игл по отношению к плоскости решетки. На следующем этапе выполнялось повторное трехмерное сканирование, которое позволяло внести коррективы в изменившиеся контуры предстательной железы, уретры, прямой кишки и мочевого пузыря. Таким образом, расчет основных дозиметрических показателей проводится дважды: до введения игл-интрататов и непосредственно после их введения (до начала облучения). Далее, откорректированный лечебный план пересылался на рабочую станцию, соединенную с аппаратом, содержащим источник ^{192}Ir «MicroSelectron HDR» (Нидерланды). Иглы-интрататы соединялись гибкими транспортировочными шлангами с аппаратом. Длительность сеанса облучения зависела от активности источника и объема ПЖ и составляла в среднем 30 (15-45) минут.

По завершении облучения интрататы удалялись. Производился контроль наличия примеси крови в оттекающей по катетеру моче. В случае интенсивной гематурии (присутствие сгустков) производилось промывание полости мочевого пузыря стерильным изотоническим раствором. При необходимости, двухходовый катетер Foley заменялся на трехходовый большего диаметра (18-20 Ch) с целью более эффективного промывания пузыря и предотвращения его тампонады сгустками крови. Для остановки кровотечения из шейки мочевого пузыря использовался следующий прием: баллон катетера заполнялся жидкостью до максимально допустимого объема (30-40 мл), после чего осуществлялась тракция катетера за павильон для создания умеренного натяжения в течение 10-15 минут. С целью профилактики поздних кровотечений назначались парентеральные гемостатики (транексамовая кислота).

Удаление уретрального катетера производилось на следующие сутки. В послеоперационном периоде назначалась терапия альфа-блокаторами. Накануне выписки пациента из стационара определяли ООМ.

2.8. Методика дистанционной лучевой терапии

Оценка риска поражения РЛУ осуществлялась в соответствии с подходом, предложенным Roach, M^{3rd} и соавт. (1994), как наиболее распространенного в радиационной онкологии: риск поражения РЛУ (%) = $2/3 \times \text{ПСА} + ((\text{сумма Gleason} - 6) \times 10)$ [262].

Пороговым значением был определен риск поражения РЛУ более 15%. Критериями отбора пациентов для проведения СЛТ были следующие: пациенты промежуточного риска рецидива по NCCN (2010), у которых риск поражения регионарных ЛУ превышает 15% вне зависимости от визуализации увеличенных или метаболически активных регионарных ЛУ (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ); всем пациентам группы высокого риска вне зависимости от визуализации увеличенных (активных) РЛУ; всем пациентам с увеличенными (активных) РЛУ вне зависимости от группы риска по NCCN (2010). Подведение «boost» в виде одного или двух сеансов БТ-ВМД осуществлялось по завершению конформной ДЛТ. Средний интервал между этапами лучевого лечения составлял три (2-4) недели.

Предварительно выполнялась компьютерная топометрия таза на рентгеновском компьютерном томографе «Somaton Definition AS» Siemens (Германия) по стандартной методике. На основании полученных 3D-КТ-изображений посредством планирующей системы «Varian Medical System» осуществлялось дозиметрическое планирование лечения. В СТВ включалась предстательная железа с семенными пузырьками и зоны регионарного метастазирования (внутритазовые ЛУ). В качестве критических структур определялись: прямая кишка, мочевого пузырь и головки бедренных костей. Стандартные отступы от границ СТВ – планируемый объем облучения (planning target volume (PTV)) составляли: в направлении прямой кишки – 0,5 см, в остальных направлениях – 1 см.

Подведение дозы, как правило, осуществлялось последовательно через четыре прямых поля 0°, 90°, 180° и 270°, соответственно. Границы облучения определялись в соответствии с рекомендациями RTOG GU (2009).

Для проведения ДЛТ использовался линейный ускоритель «Novalis Tx» Varian (США) с энергией тормозного рентгеновского излучения 18 мегаэлектронвольт, позволяющий в полной мере реализовывать принципы конформной ЛТ. Пациентам выполнялся один из наиболее современных вариантов конформной ДЛТ – модулированная по интенсивности лучевая терапия (Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)).

Облучение осуществлялось до суммарной очаговой дозы 46-50 Гр. Фракционирование дозы было стандартным и предполагало подведение РОД в 2 Гр 5 раз в неделю. Значения эквивалентных доз при изучаемых режимах фракционирования СЛТ представлено в таблице 6.

Таблица 6

Значения доз при различных режимах СЛТ

Число фракций БТ-ВМД	2	1
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	10	15
EQD ₂ (за фракцию), Гр	32,9	70,7
EQD ₂ (суммарная доза «boost»), Гр	65,7	70,7
EQD ₂ (суммарно за курс лечения), Гр	111,7- 115,7	116,7-120,7

Пациентам, у которых имелись данные за поражение РЛУ по данным МРТ, КТ или ПЭТ/КТ, в ходе проведения дистанционного этапа облучения в стандартной поглощенной дозе на увеличенные ЛУ подводилась дополнительная доза по схеме: четыре фракции по 3 Гр (эффективная биологическая эквивалентная доза относительно стандартных 2 Гр за фракцию (equi-effective dose (EQD₂) – 18,9 Гр) до СОД 65,4 Гр.

2.9. Методика динамического наблюдения, оценки результатов и токсичности лучевой терапии

Комплекс мероприятий по наблюдению пациентов после проведения различных вариантов лучевой терапии представлен на рисунке 3.

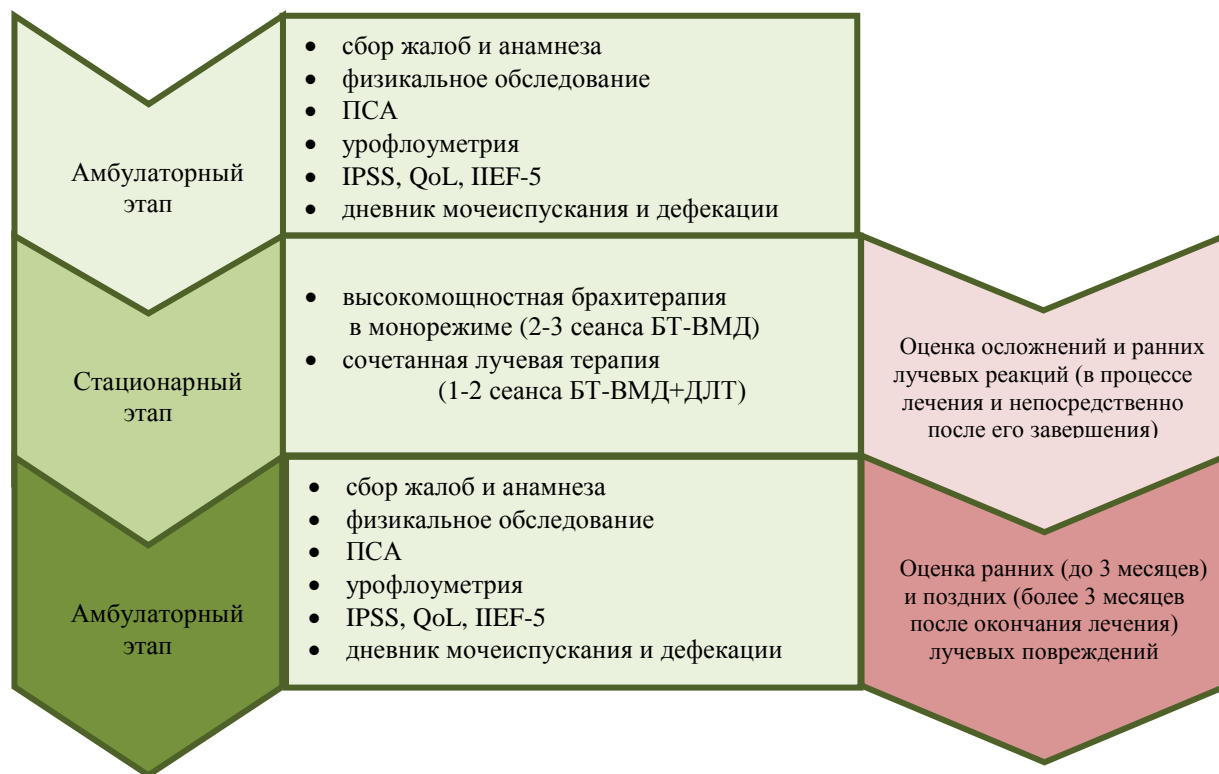


Рисунок 3. Наблюдение за пациентами после лучевого лечения.

Лучевые осложнения разделялись на лучевые реакции и повреждения [24]: лучевые реакции – изменения (функциональные или морфологические), возникающие в процессе ЛТ, которые имеют обратимый характер (в последующие 2-3 месяца после окончания лечения проходят самостоятельно). Лучевые повреждения – морфологические изменения, возникающие после ЛТ, обычно через 3-6 месяцев, которые имеют необратимый характер и требуют специального лечения.

Оценка лучевых осложнений (токсичности) осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer – RTOG/EORTC (1995) (приложение № 3) и с учетом терминологических рекомендаций Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 – CTCAE v 4.0 (2009) (далее – RTOG/CTCAE, 1995/2009) [73, 76, 328]. Выделяли раннюю мочеполовую лучевую токсичность (лучевые реакции и повреждения) (Р-МПЛТ) и раннюю прямокишечно-

интестинальную лучевую токсичность (Р-ПИЛТ), а также позднюю мочеполовую лучевую токсичность (лучевые повреждения) (П-МПЛТ) и позднюю прямокишечно-интестинальную лучевую токсичность (П-ПИЛТ). При количественной оценке повреждений нормальных тканей учитывались рекомендации проекта QUANTEC (QUantitative ANalysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [25].

Кратность контрольных осмотров при наблюдении у больных была следующей: в первые три года каждые три месяца, после трех лет наблюдений каждые шесть месяцев. В рамках проводимого исследования для анализа и статистической обработки учитывались данные, полученные при шести визитах: первичный осмотр на амбулаторном этапе, оценка осложнений и ранних лучевых реакций, возникающих в процессе лечения и непосредственно после его завершения, повторные осмотры через три месяца (ранние лучевые повреждения), 12, 24, и 36 месяцев (поздние лучевые повреждения).

2.10. Статистическая обработка результатов исследования.

Статистический анализ и обработка полученных данных выполнен с использованием пакета стандартных прикладных программ STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. Для непрерывных величин рассчитывались среднеарифметические значения (M) и величина среднего стандартного отклонения (s) при условии, что распределение не отличалось от нормального. При отличающемся от нормального распределения указывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентиля) [$Q_{25}; Q_{75}$]. Дополнительно указывались минимальные и максимальные значения переменной (min. – max.) [16].

Основная масса показателей имела значимые отклонения от нормальности (Shapiro-Wilk's W -тест ($p < 0,05$)). Поэтому для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования. Для проверки статистической гипотезы о наличии значимых различий выборочных средних нами использовался W -критерий Wilcoxon для

зависимых выборок. Для категорированных данных рассчитывались их частотные характеристики. С целью проверки статистической гипотезы о значимости различий среди категорированных (качественных) переменных в группах использовался критерий χ^2 Pearson. Для сравнения независимых групп использовали непараметрические методы: ранговые критерии Mann-Whitney W-тест и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis H-тест (для сравнения количественных признаков), метод χ^2 Pearson и точный критерий Fisher (для сравнения качественных признаков). Различия, как для непрерывных, так и для категорированных величин, считались достоверными, если рассчитанные критерии (W-критерий Wilcoxon, χ^2 -Pearson или Fisher) были меньше табличных значений или равны им для уровня значимости $\alpha \leq 0,05$. Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований, определялась на основании оценки корреляционного анализа. При расчетах использовался непараметрический коэффициент корреляции ρ -Спирмена.

Оценка показателей выживаемости осуществлялась в соответствии с основными принципами подобного вида исследований [11]. Для анализа показателей выживаемости и возникновения биохимической прогрессии РПЖ, изучения частоты возникновения рецидивов на всем протяжении наблюдения в зависимости от конкретных значений факторов, оценки влияния нескольких факторов на выживаемость больных использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест и регрессионную модель пропорциональных рисков Cox (пакет приложений survival analysis).

Глава 3.

РОЛЬ САТУРАЦИОННОЙ ПРОМЕЖНОСТНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЛАНИРОВАНИИ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ

3.1. Клиническая характеристика пациентов

Целью исследования явились разработка методики СПБПЖ, позволяющей осуществлять планирование БТ-ВМД РПЖ, а также оценка ее

эффективности и безопасности при выполнении по первичным и повторным показаниям. В качестве контрольной группы использовались пациенты, которым выполнялась первичная ТМБПЖ при уровне ПСА до 10 нг/мл. Всего в исследование включено 132 пациента (таблица № 7).

Таблица 7

Распределение пациентов по группам

Вид биопсии	Абс.	%
Первичная СПБПЖ (СПБПЖ-1)	44	33,3
Повторная СПБПЖ (СПБПЖ-2)	43	32,6
Первичная ТМБПЖ	45	34,1
Всего	132	100

В случае СПБПЖ-2 в анамнезе у каждого пациента имелись негативные ТМБПЖ, выполненные по стандартной методике: у 27 (62,8%) одна, у 14 (32,6%) две и в двух (4,6%) случаях три биопсии.

Возраст и масса тела. Медианы возраста наблюдаемых пациентов составили: ТМБПЖ – 64,0 [60,0;73,0] (50-86) лет, СПБПЖ-1 – 63,0 [59,0;65,5] (46-77) лет и СПБПЖ-2 – 64,0 [59,0;67,0] (46-78) лет ($p=0,25$). Значение медиан индекса массы тела (ИМТ) в группах ТМБПЖ, СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 было 27,0 [25,5;29,3] (22,2-36,7), 26,2 [24,7;29,3] (19,1-43,9) и 26,3 [24,4;29,4] (21,2-35,8), соответственно ($p=0,36$). Распределение больных в соответствии с возрастными группами и величиной ИМТ представлено на диаграммах 1 и 2. Обращает на себя внимание относительно большое число пациентов, которым выполнялась ТМБПЖ (22,2%), попавших в третью возрастную группу, что объясняется меньшей инвазивностью процедуры.

Диаграмма 1

Распределение пациентов в зависимости от возраста

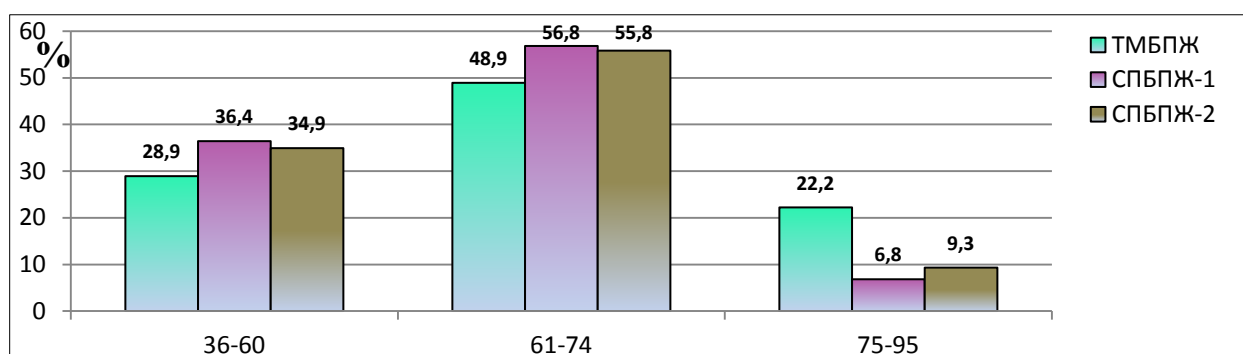
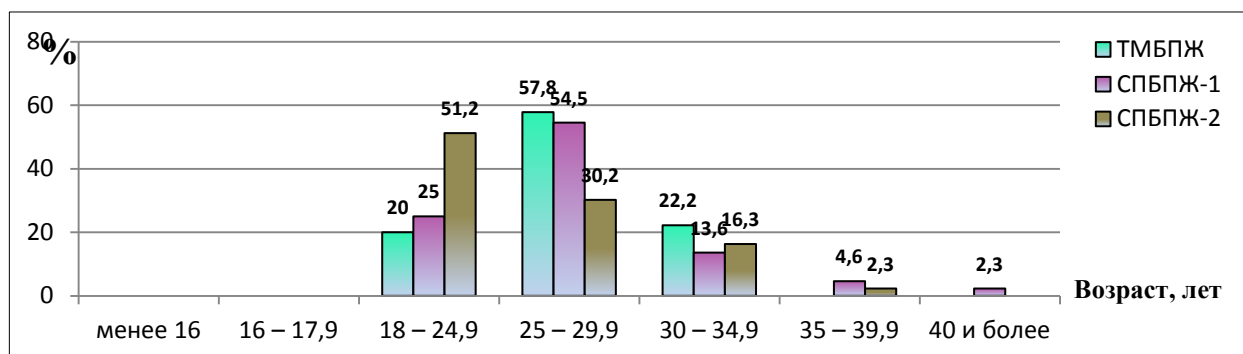


Диаграмма 2

Распределение пациентов в зависимости от величины ИМТ



Основное число наблюдаемых, независимо от вида БПЖ, попадали в группы избыточной массы тела (предожирение) и ожирения I степени.

Жалобы и анамнез. Для адекватной оценки частоты и структуры осложнений, возникающих после выполнения различных видов биопсий, большое значение уделялось изучению исходной информации: детализация жалоб, их длительность и интегральные показатели, полученные при помощи стандартных опросников. Длительность жалоб в группах ТМБПЖ, СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 составили 12,0 [0;24,0] (0-120,0), 17,0 [0;36,0] (0-96,0) и 24,0 [12,0;24,0] (0-120,0) месяцев, соответственно ($p=0,22$). Эпизоды ОЗМ в анамнезе отмечены у двух (4,4%) пациентов с ТМБПЖ, у двух (4,5%) человек при СПБПЖ-1 и у трех (6,9%) при СПБПЖ-2. Характеристика предъявляемых на момент выполнения биопсии жалоб представлена в таблице 8. Наиболее часто встречались жалобы на учащенное мочеиспускание – 25,7-34,1%, а также их сочетание – 11,3-22,8% вне

Таблица 8

Жалобы пациентов, предъявляемые на момент выполнения биопсии

Жалоба	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие жалоб	14	31,1	15	34,1	7	16,4
Затрудненное мочеиспускание	4	8,9	4	9,1	8	18,7
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	5	11,1	3	6,8	4	9,4
Учащенное мочеиспускание	12	26,7	15	34,1	11	25,7
Болезненное	2	4,4	1	2,3	2	4,7

мочеиспускание						
Невозможность мочеиспускания	-	-	1	2,3	1	2,3
Сочетание жалоб	8	17,8	5	11,3	10	22,8
Всего	45	100	44	100	43	100

зависимости от вида БПЖ. Обращает на себя внимание более выраженная симптоматика в группе пациентов СПБПЖ-2: отсутствие каких-либо жалоб отмечается в 16,4% случаев, в то время как при ТМБПЖ и СПБПЖ-1 этот показатель составляет 31,1% и 34,1%, соответственно.

В случае СПБПЖ оценка IPSS производилась дважды – до биопсии и через две недели после нее (таб. 9).

Таблица 9

Результаты анкетирования на момент выполнения биопсии

Показатель	ТМБПЖ	СПБПЖ-1	СПБПЖ-2
IPSS (бал)	8,0 [5,0;10,0] (0-16,0)	6,0 [4,0;9,0](0-22,0)	8,0 [5,0;12,0] (3,0-28,0)
QoL (бал)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0)	2,0 [2,0;3,0](1,0-4,0)	2,5[2,0;3,0] (1,0-6,0)

У двух пациентов заполнение опросников IPSS и QoL не проводилось в связи с отсутствием самостоятельного мочеиспускания. Статистический анализ не показал различий в группах по медиане показателя IPSS ($p=0,06$). При парном сравнении в группе СПБПЖ-2 по аналогии с жалобами наблюдалась более выраженное нарушение уродинамики нижних мочевыводящих путей: медиана IPSS было статистически выше по сравнению с аналогичным показателем в группе СПБПЖ-1 ($p=0,02$). Различия в группах по показателю QoL были статистически незначимыми ($p=0,18$). Результаты повторной оценки IPSS и QoL в группе СПБПЖ представлены в п. 3.5.

ПРИ. Изменения в виде очагов «хрящевидной» плотности обнаружены у 34 (25,6%) пациентов из 132 пациентов: в группе ТМБПЖ пальпаторные изменения выявлены в 11 (24,4%), СПБПЖ-1 – 9 (20,5%) и СПБПЖ-2 – 14 (32,6%) случаев ($p=0,6$) (таб. 10).

Таблица 10

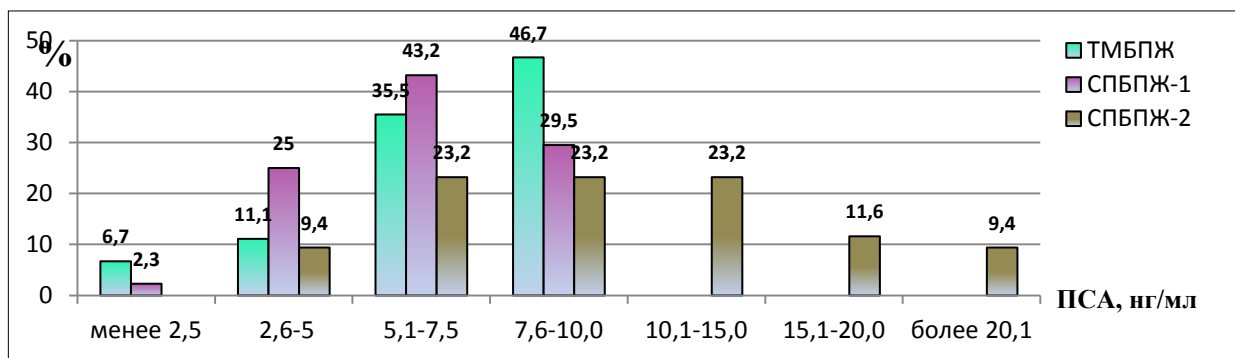
Локализация пальпируемых уплотнений в предстательной железе

Локализация	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Апекс	1	9,1	2	22,3	2	14,3
Правая доля	5	45,6	4	44,4	5	35,7
Левая доля	2	18,1	1	11,1	6	42,9
Базис	1	9,1	1	11,1	1	7,1
Сочетание	2	18,1	1	11,1	-	-
Всего	11	100	9	100	14	100

ПСА, ППСА. Медианы значений уровня общего ПСА и ППСА у наблюдаемых пациентов, а также распределение их по группам представлены на диаграмме 3, таблицах 11 и 12.

Диаграмма 3

Распределение пациентов в зависимости от величины ПСА



Отметим, что в группе СПБПЖ-1 и ТМБПЖ медианы ПСА были статистически различными ($p=0,04$) с наибольшим числом пациентов в интервалах от 5,1 до 7,5 нг/мл (46,7%) и от 7,6 до 10,0 нг/мл (43,2%), соответственно. Аналогичных изменений по величине показателя плотности ПСА получено не было ($p=0,5$).

Таблица 11

Средние значения ПСА, плотности ПСА на момент выполнения биопсии

Показатель	ТМБПЖ	СПБПЖ-1	СПБПЖ-2
ПСА (нг/мл)	7,4 [5,6;8,6] (0,8-10,0)	6,0 [4,8;7,7] (1,9-9,4)	9,5 [6,7;14,0] (3,9-33,0)
ППСА (нг/мл/см ³)	0,1 [0,1;0,19] (0,02-0,7)	0,1 [0,1;0,18] (0,04-0,3)	0,2 [0,16;0,35] (0,08-0,8)

Таблица 12

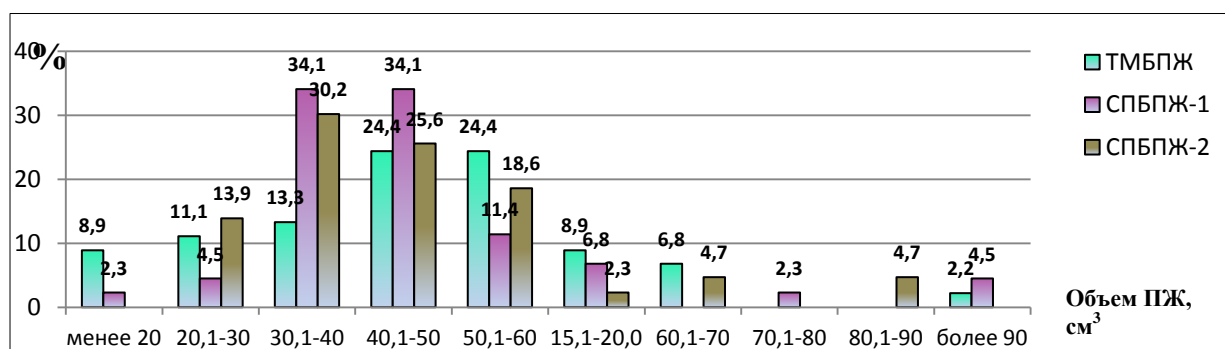
Распределение пациентов по группам в зависимости от плотности ПСА

ППСА (нг/мл/см ³)	ТМБПЖ	СПБПЖ-1	СПБПЖ-2
до 0,15	25(55,6%)	27 (61,4%)	11 (25,6%)
более 0,15	20(44,4%)	17 (38,6%)	32 (74,4%)

Объем ПЖ. Медиана значения этого показателя в наблюдаемых группах составила: ТМБПЖ – 44,9 [35,0;57,9] (14,0-103,0) см³, СПБПЖ-1 – 43,2 [34,9;48,7] (17,9-113,9) см³ и СПБПЖ-2 – 41,5 [32,5;53,2] (20,2-96,8) см³ (p=0,51). Наибольшее число пациентов не зависимо от вида биопсии имели объем ПЖ от 30 до 60 см³ (диаг. 4).

Диаграмма 4

Распределение пациентов в зависимости от объема ПЖ

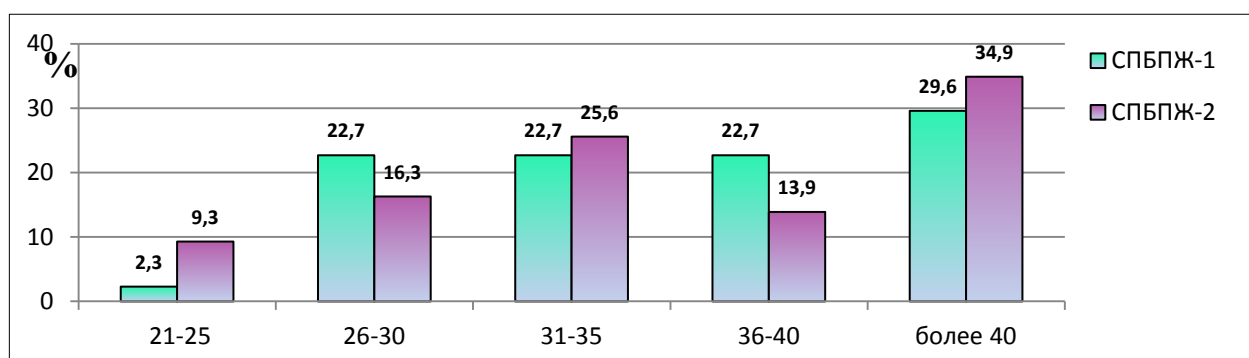


3.2. Результаты биопсии предстательной железы

Число биоптатов, получаемых в ходе ТМБПЖ было стандартным и во всех случаях равнялось 12. Медианы значений, взятых образцов ткани при промежуточном доступе, составили: в группе СПБПЖ-1 – 36,0 [31,0;42,5] (25-78) и СПБПЖ-2 – 35,0 [30,0;43,0] (21-81) биоптатов (p=0,78). Распределение пациентов по данному показателю представлено на диаграмме 5.

Диаграмма 5

Распределение пациентов в зависимости от числа биоптатов



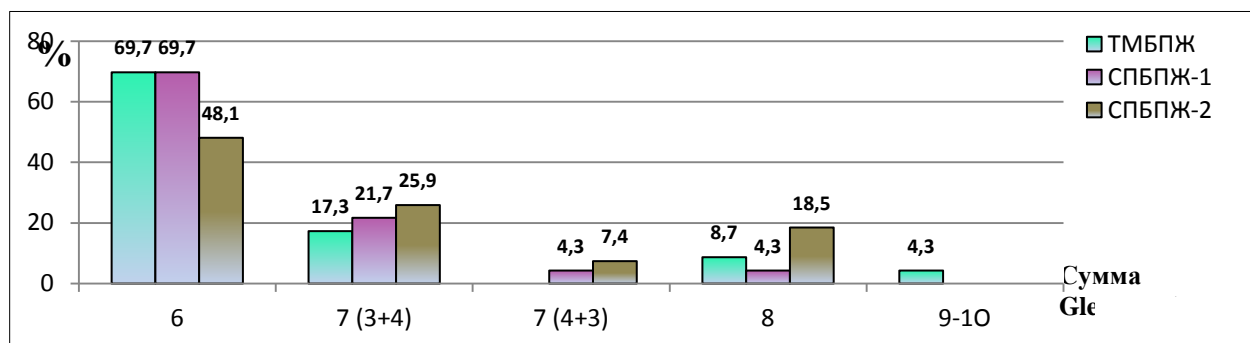
Расчет числа получаемых в ходе промежуточной биопсии биоптатов относительно объема ПЖ показал, что в среднем на 1 см³ ткани железы приходилось 1,1 и 1,2 биоптата для СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно.

Характеристика биопсийного материала. Ацинарная аденокарцинома обнаружена у 73 (55,3%) из 132 пациентов: СПБПЖ-1 – 23 (52,3%), СПБПЖ-2 – 27(62,8%), ТМБПЖ – 23 (51,1%) человека (p=0,48). Таким образом, выполнение СПБПЖ по первичным показаниям не демонстрирует значимого различия в частоте выявляемости РПЖ по сравнению как с 12-польной ТМБПЖ при исходном уровне ПСА до 10 нг/мл, так и СПБПЖ-2.

Сумма Gleason. У подавляющего числа больных аденокарцинома ПЖ была представлена высоко дифференцированной опухолью (ISUP grade group 1) – 48,1% (СПБПЖ-2) и 69,7% (ТМБПЖ, СПБПЖ-1) (диаг. 6).

Диаграмма 6

Распределение пациентов в зависимости от значения суммы Gleason

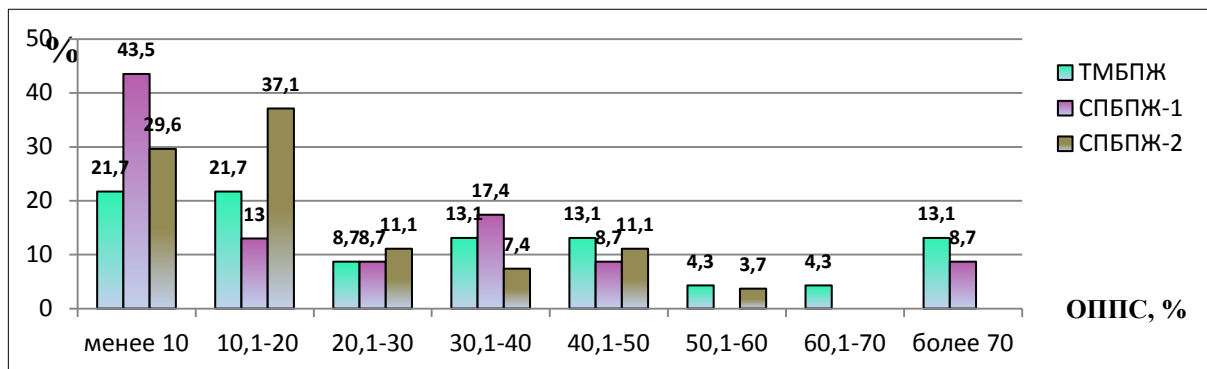


При СПБПЖ-2 относительно часто выявлялись агрессивные опухоли (ISUP grade group 4) по сравнению с первичными биопсиями – 18,5%, что, по-видимому, может быть объяснено более высокими значениями уровня ПСА у данной группы больных. В целом, различия по степени дифференцировки опухоли в группах носили несущественный характер (p=0,18).

Объем поражения ПЖ. Медиана ОППС в группе СПБПЖ-1 составила 11,4 [4,7;34,8] (1,9-86,7)%, в группе СПБПЖ-2 – 15,6 [9,0;27,3] (2,5-55,2) % и ТМБПЖ – 25 [16,7;50,0] (8,3-100) (p=0,07) (диаг. 7).

Диаграмма 7

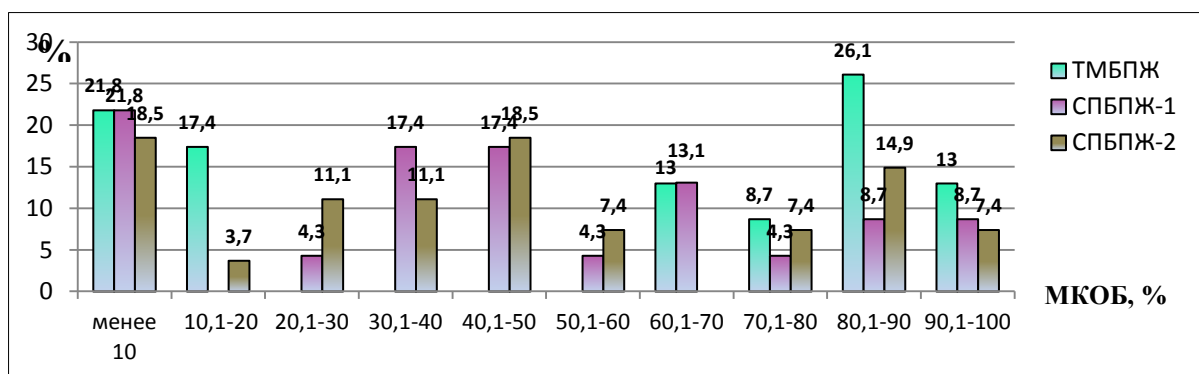
Распределение пациентов в зависимости от значений ОППС



Медианы МКОБ в группах СПБПЖ-1, СПБПЖ-2 и ТМБПЖ составили 50,0 [30,0;70,0] (5,-100,0)%, 50,0 [22,0;80,0] (5,0-100,0)% и 70,0 [20,0;90,0] (2,0-100,0)%, соответственно ($p=0,7$) (диаг. 8).

Диаграмма 8

Распределение пациентов в зависимости от значений МКОБ



Фокальность и локализация РПЖ. Характеристика опухолевого процесса в зависимости от числа фокусов аденокарциномы проанализирована в группах СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 (таб. 13). Различий в частоте выявления фокального РПЖ при оцениваемых биопсиях получено не было ($p=0,7$).

Таблица 13

Распределение пациентов в зависимости от числа фокусов РПЖ

Число фокусов РПЖ	СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%
Фокальный	6	26,1	8	29,6
Два фокуса	8	34,8	9	33,4
Три фокуса	5	21,7	8	29,6
Четыре фокуса и более	4	17,4	2	7,4
Всего	23	100	27	100

Локализация РПЖ в передней зоне ПЖ составила 17,4% и 13,1% при СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно ($p=0,7$) (таб. 14).

Таблица 14

Распределение пациентов в зависимости от локализации РПЖ

Зоны ПЖ	СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%
Периферическая	6	26,1	8	29,6
Передняя	4	17,4	3	13,1
Центральная	1	4,3	3	13,1
Сочетание	12	52,2	13	48,2
Всего	23	100	27	100

Клиническая значимость РПЖ, клиническая стадия заболевания и группа риска рецидива. В соответствии адаптированными критериями Epstein КНРПЖ определен в 15 (20,5%) из 73 наблюдений, у которых биопсия осуществлена с положительным результатом: ТМБПЖ - 5 (21,7%) из 23, СПБПЖ-1 – 8 (34,8%) из 23 и в 2 (7,4%) из 27 случаях СПБПЖ-2 ($p=0,05$). При попарном сравнении различий по рассматриваемому показателю в группах СПБПЖ-1 и ТМБПЖ не продемонстрировано ($p=0,32$), в то время как при сравнении СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 по точному критерию Fisher различие носило существенный характер ($p=0,02$). Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте (более трети) диагностики КНРПЖ при СПБПЖ-1. Вместе с тем, первичная промежуточная биопсия дает очевидные преимущества пациенту, позволяя предложить в качестве лечебной опции методики активного наблюдения и адекватной ФТ РПЖ в случае последующего прогрессирования процесса. Наиболее часто КЗРПЖ диагностировался при СПБПЖ-2 – у 25 (92,6%) пациентов. У 14 (56%) из них клиническая значимость определялась степенью дифференцировки (ISUP grade group 2-5), а у 11 (44%) – объемом поражения (превышение пороговых значений ОППС и МКОБ).

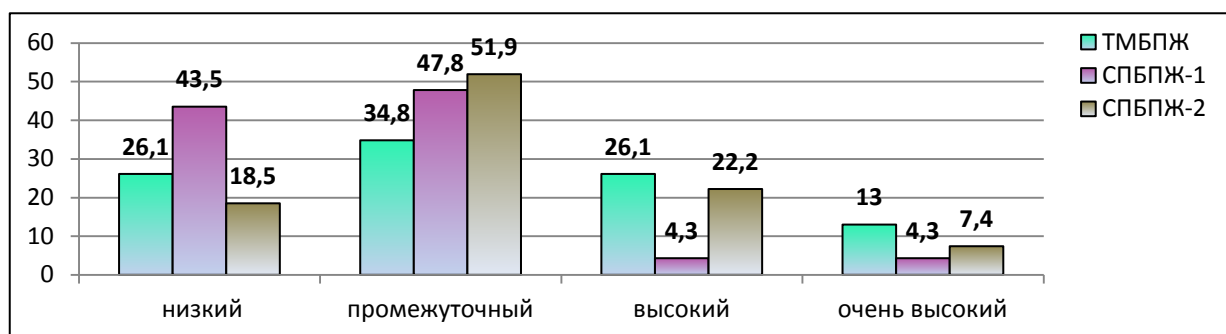
Дальнейшее стадирование позволило распределить пациентов в группы распространенности процесса (сТ) и группы риска рецидива по NCCN (таб. 15, диаг. 9).

Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии

Клиническая стадия (сТ)	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
сТ1с	7	30,4	9	39,1	9	33,3
сТ2а	3	13,1	1	4,3	2	7,4
сТ2в	3	13,1	1	4,3	2	7,4
сТ2с	5	21,7	10	43,6	13	48,2
сТ3а	4	17,4	2	8,7	1	3,7
сТ3в	1	4,3	-	-	-	-
Всего	23	100	23	100	27	100

Диаграмма 9

Распределение пациентов в зависимости от группы риска NCCN



По одному пациенту групп ТМБПЖ (4,3%) и СПБПЖ-2 (3,7%) имело увеличение регионарных лимфатических узлов (сN1), у двух в группе СПБПЖ-2 (7,4%) – отмечены скинтиграфические признаки патологической гиперфиксации РФП, подозрительная на метастатическое поражение костей (сM1в).

МРТ. Очаговые изменения, подозрительные на опухолевые узлы в периферической и транзиторной зонах ПЖ при МРТ, выявлены у 48 (65,7%) из 73 пациентов: ТМБПЖ – 13 (56,5%), СПБПЖ-1 – 16 (69,5%) и СПБПЖ-2 – 19 (70,4%) случаев (таб. 16).

Таблица 16

Локализация очаговых изменений в ПЖ, выявленных при МРТ

Очаговые изменения при МРТ	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Правая доля	3	23,1	3	18,8	4	21,1

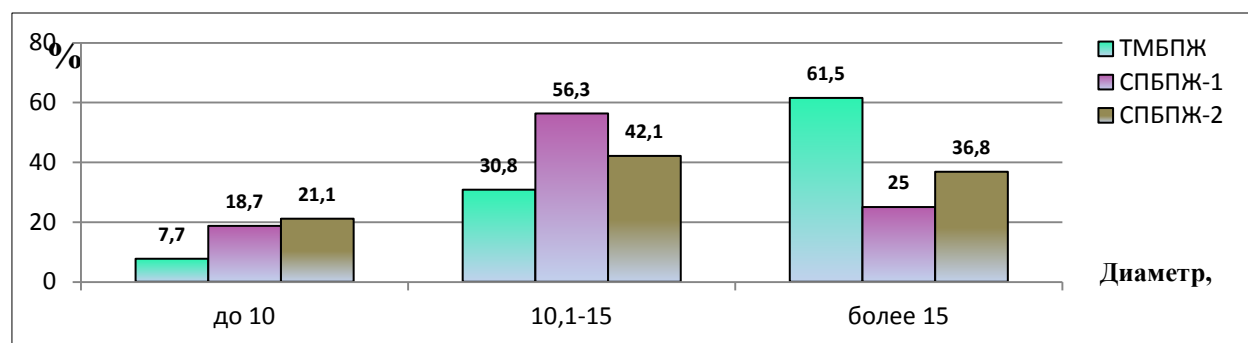
Левая доля	2	15,4	4	25,0	4	21,1
Базис	1	7,7	2	12,5	3	15,8
Апекс	3	23,1	2	12,5	3	15,8
Сочетание	4	30,7	5	31,2	5	26,2
Всего	13	100	16	100	19	100

В группах первичной и повторной СПБПЖ частота подозрительных находок по данным МРТ была выше на 13,0% и 13,9% по сравнению с трансректальным доступом, соответственно ($p=0,32$). Наиболее часто наблюдалось сочетание нескольких локализаций: 30,7%, 31,2% и 26,2% в группах ТМБПЖ, СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно.

Медианы максимальных размеров опухолевых узлов (величина наибольшего измерения при одиночном узле или наибольшее измерение наибольшего узла при множественном характере процесса) составили: ТМБПЖ – 16,0 [13,0; 21,0] (1,0-29,0) мм, СПБПЖ-1 – 12,0 [10,0; 16,0] (1,0-28,0) мм и СПБПЖ-2 – 14,0 [9,4; 21,0] (1,0-26,0) мм ($p=0,28$) (диаг. 10).

Диаграмма 10

Размеры очаговых изменений в ПЖ, выявленных при МРТ



Очевидный интерес представляет информация относительно соответствия локализации позитивных биоптатов, взятых в ходе СПБПЖ и данных МРТ. В случае первичных показаний процент совпадения составил 81,3% (13 из 16 пациентов), при повторной – 84,2% (16 из 19 пациентов) ($p<0,05$).

3.3. Роль сатурационной промежностной биопсии предстательной железы в планировании брахитерапии источником высокой мощности дозы

С целью максимального снижения лучевой нагрузки на основной ОАР при внутритканевой лучевой терапии РПЖ – уретру была предложена и внедрена в клиническую практику методика планирования БТ-ВМД на основании данных модифицированной СПБПЖ (патент на изобретение № 2576875, приоритет изобретения от 15.12.2014 г.). Способ выполнения СПБПЖ подробно изложен в п. 2.2.8.1.

Отсутствие опухолевых клеток в биоптатах из ПУЗ давало основание снижать лучевую нагрузку на уретру в среднем на 30% у пациентов групп низкого и промежуточного риска (концепция «туннеля низкой мощности дозы»).

В реальной клинической практике реализация предложенной идеи применительно ко всему курсу лечения могла осуществляться двумя путями:

1. проведение всего курса лечения (2-3 сеанса БТ-ВМД) пациентам, которым диагноз установлен посредством предложенной методики СПБПЖ со снижением нагрузки на уретру;

2. при отсутствии данных о вовлечении ПУЗ на момент начала лечения (диагноз установлен посредством стандартной ТМБПЖ) в ходе выполнения первого сеанса БТ-ВМД осуществлялся забор биоптатов из ПУЗ. Далее осуществлялась процедура внутритканевой БТ по стандартной методике. Оставшиеся 1-2 сеанса выполнялись с учетом результатов патоморфологического исследования (рис. 4).

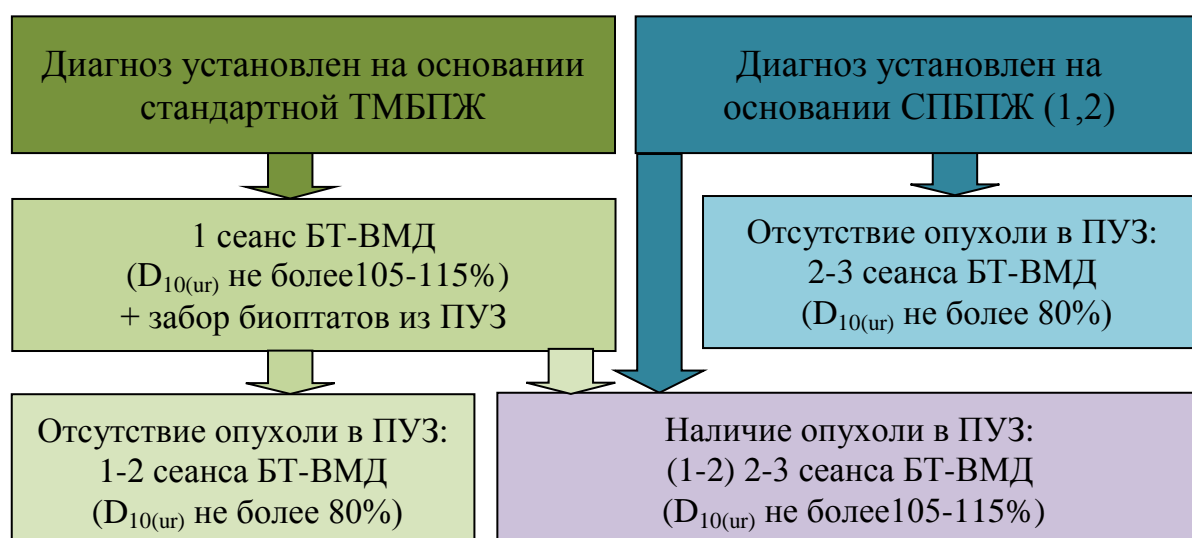


Рисунок 4. Реализация концепции планирования БТ-ВМД по результатам СПБПЖ.

Применение разработанной нами методики может быть проиллюстрировано следующими клиническими примерами:

Пример 1. Больной П. 46 лет поступил в клинику с диагнозом «новообразование предстательной железы неопределенного характера». В анамнезе две негативные трансректальные мультифокальные биопсии (одна под МРТ-наведением). Предоперационный уровень простатспецифического антигена (ПСА) – 7,8 нг/мл. Рекомендовано выполнение сатурационной биопсии предстательной железы промежностным доступом. В ходе выполнения биопсии был осуществлен забор 21 биоптатов в том числе из ПУЗ (9 биоптатов). Последующее патоморфологическое исследование показало наличие ацинарной аденокарциномы предстательной железы в 1 столбике ткани, сумма Gleason 7 (4+3). Биоптат, содержащий аденокарциному был получен из правой доли ближе к передней зоне и входил в состав ПУЗ. При дальнейшем клинико-инструментальном обследовании данных за распространение опухолевого процесса за пределы органа не получено. Поставлен клинический диагноз cT1cN0M0G2. Сформулированы показания для проведения БТ-ВМД в монорежиме (3 фракции по 11,5 Гр). Планирование лучевой нагрузки осуществлено с учетом локализации опухоли (рис. 5).

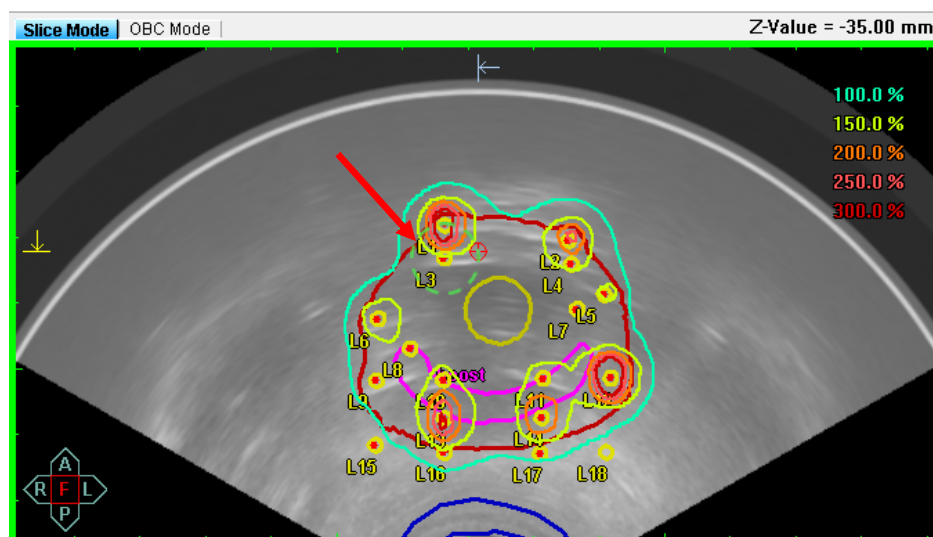


Рисунок 5. Схематическое расположение игл-интрататов, наложенное на поперечный УЗИ-скан предстательной железы: интрататы справа от уретры расположены рядом с мочеиспускательным каналом (зеленая пунктирная линия и красная стрелка). Их расположение соответствует топографии позитивного парауретрального столбика (отмечена зеленой пунктирной линией). 100% изодоза полностью включает в себя мочеиспускательный канал ($D_{10(ur)} - 104,3\%$).

Пример 2. Больной П. 62 лет так же поступил в клинику с диагнозом «новообразование предстательной железы неопределенного характера». Предоперационный уровень ПСА – 4,28 нг/мл. Рекомендовано выполнение сатурационной биопсии предстательной железы промежностным доступом по первичным показаниям. В ходе выполнения биопсии был осуществлен забор 31 биопта (из парауретральной зоны – 11 биоптатов). Выявлена ацинарная аденокарцинома в 4 столбиках ткани, сумма Глисона 6 (3+3). Биоптаты, содержащие опухолевые клетки получены из правой и левой доли в периферической зоне. В ПУЗ аденокарцинома не выявлена. Дальнейшее обследование позволило сформулировать клинический диагноз T1cN0M0G1. Предложено проведение брахитерапии в монорежиме (2 фракции по 13 Гр). В ходе проведения сеанса БТ-ВМД введение игл-интрататов осуществлялось с учетом отсутствия вовлеченности в процесс парауретральной зоны с целью снижения вероятности лучевого поражения уретры (рис. 6).

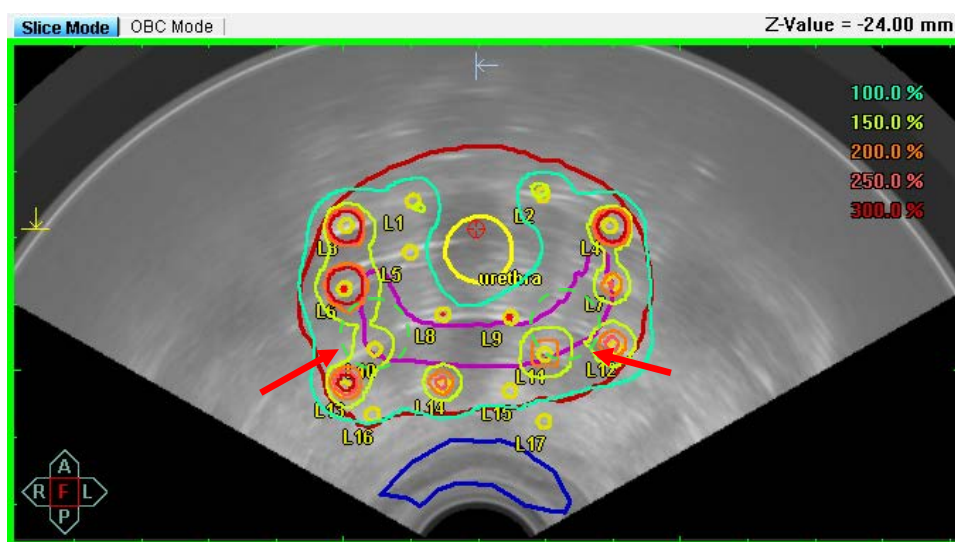


Рисунок 6. *Схема типичное расположение игл-интрататов, наложенное на поперечный УЗИ-скан ПЖ: зоны локализации опухоли отмечены зеленой пунктирной линией и красными стрелками. Интрататы расположены на достаточном расстоянии от мочеиспускательного канала. 100% изодоза не включает в себя уретру, формируя «туннель низкой мощности дозы» ($D_{10(ur)} - 79,1\%$).*

Программное ограничение лучевой нагрузки до 80% при используемых нами режимах фракционирования в пересчете на EQD₂ дает реальное снижение величины поглощенной дозы на область уретры до цифры, незначительно превышающей 80 Гр. При таких дозах значимая лучевая токсичность со стороны нижних мочевыводящих путей, как правило, отсутствует. Вместе с тем, этого достаточно для гарантированного тумороцидного воздействия на вероятные микрофокусы РПЖ, локализующиеся в пространстве между соседними вколами иглы и, таким образом, не выявленные при биопсии.

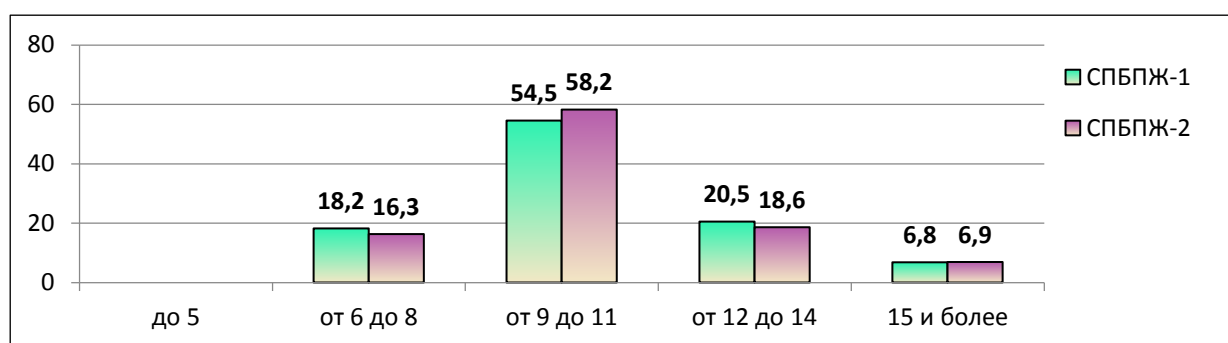
Ацинарная аденокарцинома обнаружена в ПУЗ у 33 (66,0%) из 50 больных, которым выполнена СПБПЖ с положительным результатом. Из них 14 (60,9%) человек в группе СПБПЖ-1 и 19 (70,4%) – СПБПЖ-2 ($p=0,48$). Более частое обнаружение опухолевых клеток при повторной процедуре (различие более чем в 15%) может быть объяснено центральной локализацией опухоли, что подтверждается наличием у этой группы в анамнезе негативных ТМБПЖ, при которых реализуется принцип максимальной латерализации вколов. Обращает на себя внимание достаточно большой процент выявления РПЖ в ПУЗ. Необходимо отметить, что введенное нами понятие ПУЗ описывает интегральную структуру, включающую в себя помимо транзитной зоны, где частота обнаружения опухолевых клеток относительно невысока, часть апекса, базиса, передней и частично периферической зоны ПЖ (рис. 4. п. 2.3). По

сути, ПУЗ – это сектор ткани простаты шириной 1 см, непосредственно прилежащий к уретре.

Медиана числа биоптатов из ПУЗ в группах первичной и повторной СПБПЖ составила 10,0 [9,0;12,0] (7,0-20,0) и 11,0 [9,0;12,0] (6,0-17,0), соответственно ($p=0,48$). Распределение пациентов в зависимости от числа получаемых образцов ткани из ПУЗ представлено на диаграмме 11.

Диаграмма 11

Распределение пациентов в зависимости от числа биоптатов из ПУЗ

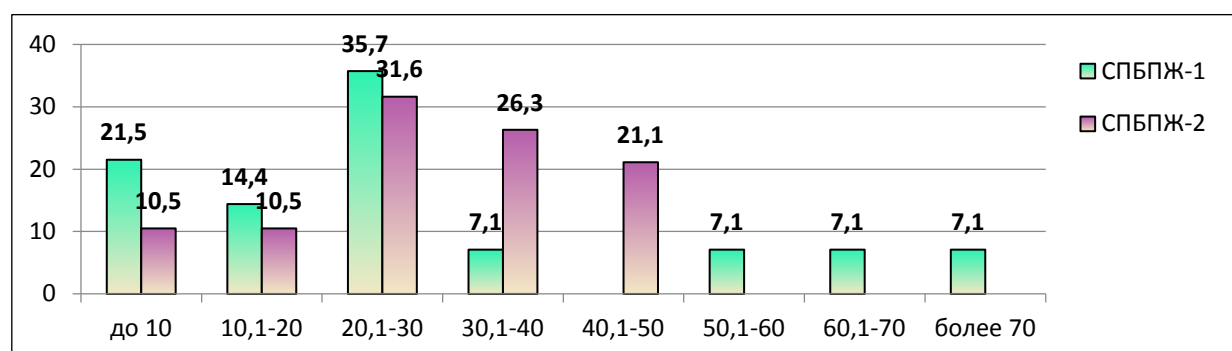


Большинству пациентов в обеих группах осуществлялся забор 9-11 биоптатов: 54,5% – СПБПЖ-1 и 58,2% – СПБПЖ-2.

Число позитивных биоптатов из ПУЗ по аналогии с общим числом образцов ткани выражалось относительным показателем – ОППС ПУЗ. Медианы его значения в наблюдаемых группах составили: СПБПЖ-1 – 22,2 [12,5;81,8] (6,3-81,8) % и СПБПЖ-2 – 30,0 [30,0;46,1] (1,4-46,1) % ($p=0,36$). Распределение пациентов в зависимости от величины ОППС ПУЗ представлено на диаграмме 12. Представленные результаты свидетельствуют, о том, что при СПБПЖ-2 чаще выявляются РПЖ не позволяющий реализовать концепцию «тоннеля низкой дозы» для уретры.

Диаграмма 12

Распределение пациентов в зависимости от величины ОППС ПУЗ



Эти ограничения проявляются как в частоте обнаружения опухоли в ПУЗ, так и в ее объеме (более высокие значения ОППС ПУЗ).

3.4. Связь результатов биопсии предстательной железы с основными клиническими показателями

В рамках данной работы был осуществлен отбор ряда предоперационных показателей и изучена их связь с тремя основными исходами в зависимости от вида биопсии: наличие РПЖ, его клиническая значимость и вовлеченность в опухолевый процесс ПУЗ.

Были отобраны следующие признаки: «возраст», «ИМТ», «ПСА», «объем ПЖ», «ППСА», «кратность СПБПЖ-2», «общее число биоптатов» и «биоптатов из ПУЗ» при промежностном доступе. Для оценки наличия ранговых связей применялся непараметрический метод корреляционного анализа – ранговые корреляции Spearman.

В таблицах 17-19 представлены значения коэффициентов корреляции Spearman (ρ) и уровни значимости (p) с частотой обнаружения РПЖ, его клинической значимостью и частотой вовлечения в опухолевый процесс ПУЗ при различных вариантах БПЖ.

Представленные данные свидетельствуют о наличии умеренной обратной корреляции объема ПЖ, а также общего числа биоптатов и биоптатов из ПУЗ с частотой обнаружения РПЖ в группе СПБПЖ-2.

Выявление КЗРПЖ характеризовалось умеренной обратной корреляци-

Таблица 17

Корреляция выбранных показателей с частотой обнаружения РПЖ

Показатель	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Возраст	0,24	0,11	0,24	0,11	-0,003	0,98
ИМТ	0,22	0,13	-0,007	0,96	-0,2	0,18
Объем ПЖ	-0,08	0,59	-0,16	0,27	-0,36	0,02
ПСА	0,15	0,32	-0,27	0,78	-0,01	0,92
ППСА	0,26	0,08	0,15	0,32	0,19	0,2
Кратность СПБПЖ-2	-	-	-	-	-0,23	0,12

Общее число биоптатов	-	-	-0,007	0,96	-0,52	0,000
Число биоптатов из ПУЗ	-	-	0,001	0,99	-0,46	0,001

Таблица 18

Корреляция выбранных показателей с частотой обнаружения КЗРПЖ

Показатель	ТМБПЖ		СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p
Возраст	-0,41	0,05	0,13	0,53	-0,21	0,27
ИМТ	0,18	0,4	-0,07	0,73	0,38	0,05
Объем ПЖ	0,31	0,14	0,24	0,25	0,13	0,53
ПСА	-0,29	0,17	-0,42	0,05	-0,27	0,17
ППСА	-0,46	0,02	-0,52	0,01	-0,39	0,04
Кратность СПБПЖ-2	-	-	-	-	0,12	0,53
Общее число биоптатов	-	-	0,53	0,009	0,18	0,36
Число биоптатов из ПУЗ	-	-	0,21	0,32	0,36	0,06

Таблица 19

Корреляция выбранных показателей с частотой поражения ПУЗ

Показатель	СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	ρ	p	ρ	p
Возраст	0,02	0,92	-0,04	0,82
ИМТ	0,38	0,07	0,33	0,09
Объем ПЖ	-0,12	0,58	-0,41	0,03
ПСА	0,09	0,53	0,09	0,64
ППСА	0,09	0,66	0,28	0,16
Кратность СПБПЖ-2	-	-	-0,11	0,57
Общее число биоптатов	-0,27	0,2	-0,35	0,07
Число биоптатов из ПУЗ	0,02	0,93	-0,17	0,38

онной связью с величиной ППСА во всех группах, в то время как уровень ПСА оказывал влияние на клиническую значимость РПЖ только в группе СПБПЖ-1.

Наличие опухолевых клеток в ПУЗ, имело обратную корреляционную связь с объемом ПЖ у пациентов в группе СПБПЖ-2. Остальные изученные показатели достоверного влияния на величину этого показателя не оказывали.

3.5. Частота и структура осложнений биопсии предстательной железы

Выполнение БПЖ, как инвазивной процедуры, сопровождалось рядом осложнений. Некоторые из них наблюдались вне зависимости от методики биопсии, то есть носили общий характер. Появление других было обусловлено особенностями доступа к ПЖ.

С учетом сроков, осложнения были разделены на ранние и поздние. Ранние осложнения возникали в ходе выполнения биопсии или ближайшие часы после нее (до суток). К их числу относились: уретроррагия, гематурия, ректоррагия, формирование промежностной гематомы, коллаптоидные состояния, выраженный болевой синдром. Среди поздних осложнений наблюдались: воспалительные (простатит, эпидидимит), гематоспермия. Нарушения мочеиспускания относились, как к ранним осложнениям (острая задержка мочи), так и к поздним – длительно сохраняющиеся дизурические явления.

С целью профилактики воспалительных осложнений, перед проведением биопсии, осуществлялась антибактериальная профилактика. Методика ее проведения отличалась при ТМБПЖ и СПБПЖ. В первом случае, в соответствии с рекомендациями, утром, в день биопсии назначались пероральные фторхинолоны. В случае промежностной биопсии, учитывая большую инвазивность процедуры и необходимость установки уретрального катетера, при осуществлении спинальной анестезии внутривенно вводился один грамм препарата цефалоспоринового ряда II - III поколения. В последующем, в обоих случаях пациентам рекомендовался прием пероральных фторхинолонов в течение пяти дней. Прием α -адреноблокаторов рекомендовался лишь тем пациентам, у которых после биопсии наблюдался эпизод ОЗМ или были отмечены дизурические явления.

Отсутствие каких-либо жалоб в группе пациентов ТМБПЖ отмечено в 17 (37,8%), СПБПЖ-1 – в 4 (9,1%) и СПБПЖ-2 – в 4 (9,3%) случаях

($p < 0,001$). Столь значимая разница по частоте наблюдаемых осложнений обусловлена большей травматичностью СПБПЖ (большее число биоптатов), а также необходимостью катетеризации мочевыводящих путей уретральным катетером.

Наличие примеси крови в моче в той или иной степени наблюдалось у большинства пациентов при промежностном доступе – 68 (78,2%) из 87 человек и рассматривалось нами, как критерий адекватности забора материала из базальных отделов ПЖ. Гематурия в группе ТМБПЖ после процедуры отмечена у 10 (22,2%) человек и во всех случаях носила кратковременный характер. Более длительная гематурия (следующие после СПБПЖ сутки) отмечалась у 9 (20,5%) и 7 (16,3%) наблюдаемых в группах СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно. Случаев тампонады мочевого пузыря сгустками крови отмечено не было. Ни в одном из наблюдений длительной гематурии не потребовалось проведения консервативной гемостатической терапии. В связи с хорошей визуализацией границ уретры за счет установки уретрального катетера уретроррагии, свидетельствующей о повреждении мочеиспускательного канала в ходе забора биоптатов из ПУЗ не наблюдалось, в то время как в группе ТМБПЖ таких наблюдений было два (4,4%).

Проколы кожи промежности сопровождались образованием петехий у 32 (72,7%) пациентов в группе СПБПЖ-1 и у 29 (67,4%) человек при СПБПЖ-2. Степень имбибиции кровью кожи и подкожной клетчатки во всех случаях носила незначительный или умеренный характер и не требовала какой-либо коррекции.

Ректоррагия наблюдалась в двух (4,4%) случаях в группе ТМБПЖ.

Гемоспермия отмечалась у всех сексуально активных пациентов вне зависимости от вида БПЖ. Необходимо отметить, что степень и длительность наличия примеси крови в сперме были больше при промежностном доступе.

ОЗМ после удаления уретрального катетера развилась у трех из 87 (3,4%) пациентов или в одном (2,3%) и двух (4,7%) случаях при СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно. Необходимо отметить, что двух из этих пациентов в анамнезе уже имелись ОЗМ в связи с гиперплазией ПЖ. Во всех случаях удалось восстановить самостоятельное мочеиспускание консервативными методами (повторная катетеризация на фоне противовоспалительной и антибактериальной терапии).

Оценка характеристик мочеиспускания до и после (через 14 дней) выполнения промежуточной биопсии представлена в таблице 20.

Таблица 20

Влияние СПБПЖ на качество мочеиспускания

Показатель	СПБПЖ-1		
	До биопсии	После биопсии	p
IPSS (бал)	6,0 [4,0;9,0] (0-22,0)	6,0 [4,0;10,0] (2,0-25,0)	0,01
QoL (бал)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0)	0,02
Показатель	СПБПЖ-2		
	До биопсии	После биопсии	p
IPSS (бал)	8,0 [5,0;12,0] (3,0-28,0)	9,0 [7,0;14,0] (3,0-29,0)	<0,001
QoL (бал)	2,5[2,0;3,0] (1,0-6,0)	2,5[2,0;3,0] (1,0-6,0)	0,11

Длительный (более суток) болевой синдром (дискомфорт) в области предстательной железы в группах ТМБПЖ, СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 отмечен в четырех (8,9%), шести (13,6%) и восьми (18,6%) случаях, соответственно.

Воспалительные осложнения так же встречались относительно редко. В группе пациентов СПБПЖ-2 отмечен один случай острого простатита (2,3%) и острого эпидидимита (2,3%). В лечении острого эпидидимита потребовалось хирургическое вмешательство – ревизия органов мошонки и эпидидимэктомия. В группе ТМБПЖ также отмечен один случай острого простатита (2,2%).

Анализ представленных данных свидетельствует о значимо более высокой частоте осложнений при промежуточном варианте биопсии ($p < 0,001$). Их степень выраженности при (гематурия, гемоспермия и болевой синдром) также была выше при СПБПЖ. Однако, клинически

значимых осложнений при промежуточном варианте биопсии по разработанной нами методике практически не наблюдалось.

Глава 4

РОЛЬ ПОВТОРНОЙ КОРРЕКТИРОВКИ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОГО ПЛАНА ПРИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ

4.1. Дизайн исследования

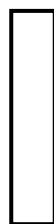
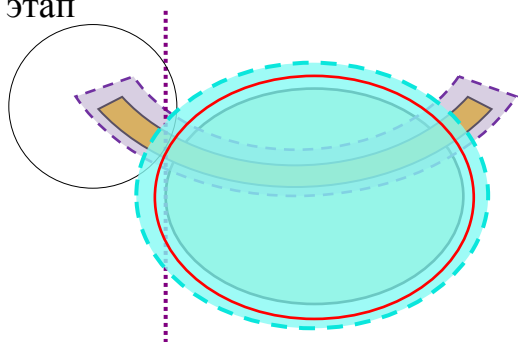
Целью данной части работы явилось изучение влияния изменения размеров и формы ПЖ, возникающие в момент имплантации в нее игл-интрастатов на основные дозиметрические показатели для улучшения результатов лечения с помощью БТ-ВМД. Для достижения цели исследования, нами были сформулированы следующие задачи:

- оценка предполагаемого распределения дозы, в тех случаях, когда коррекция изодозного распределения из-за изменений контуров ПЖ и OAR не выполняется, посредством моделирования виртуального ДП;

- выявление основных факторов, оказывающих влияние на степень смещения контуров ПЖ и OAR после имплантации в железу игл-интрастатов.

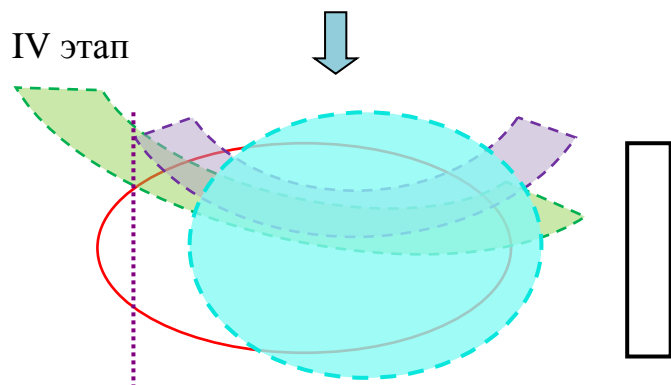
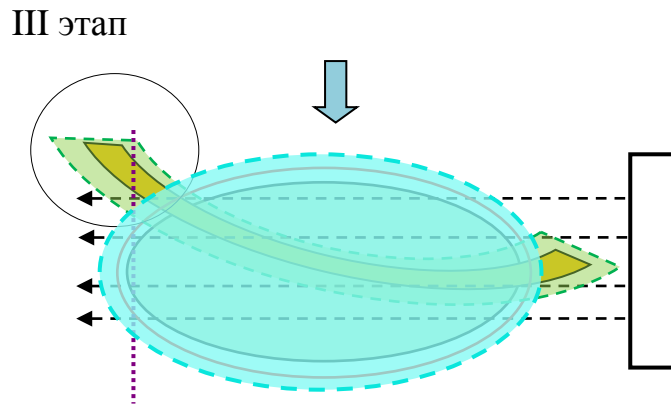
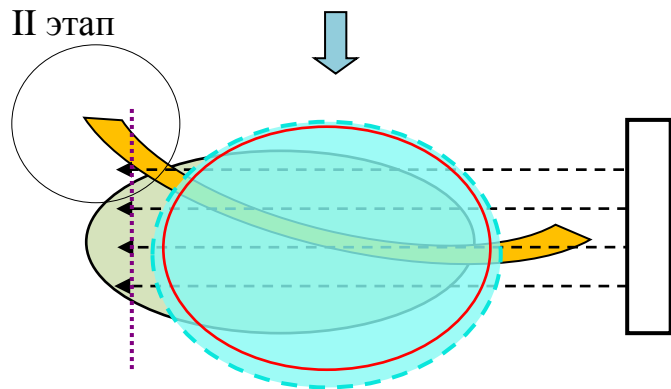
В рамках исследования в стандартную методику дозиметрического планирования, включающую в себя три основных этапа, был внесен дополнительный этап – моделирование некорректированного плана. В реальной практике он отсутствует и использован нами с целью изучения особенностей процедуры БТ-ВМД РПЖ. Посредством планирующей системы «Oncentra prostate» осуществлялось наложение контуров ПЖ и OAR, сформированных после введения игл, на первоначальный лечебный план, созданный перед началом имплантации. Таким образом, мы имели возможность оценить предполагаемое изодозное распределение в тех случаях, когда коррекция дозной нагрузки из-за изменений контуров ПЖ и OAR не выполняется. Для большей наглядности идеи исследования его этапы представлены рисунках 7 и 8.

I этап



**СОЗДАНИЕ ИСХОДНОГО
(ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО) ПЛАНА**

- первичное сканирование ПЖ
- оконтуривание CTV_1 (CTV_2)и OAR
- предварительная оптимизация дозиметрического плана методом «inverse planning» HIPO



- простата
- CTV₁
- 100% изодоза
- уретра
- первичный контур уретры
- окончательный контур уретры
- баллон катетера Foley
- base-plan
- игла-интратат

ИМПЛАТАЦИЯ ИНТРАСТАТОВ
<ul style="list-style-type: none"> введение игл-интрататов эллипсоидная деформация предстательной железы и ее смещение в краниальном направлении изменение исходного хода уретры смещение base-plan
СОЗДАНИЕ КОРРЕКТИРОВАННОГО (ЛЕЧЕБНОГО) ПЛАНА
<ul style="list-style-type: none"> корректировка base-plan корректировка введения игл-интрататов повторное сканирование ПЖ корректировка CTV₁ (CTV₂) и OAR окончательная оптимизация дозиметрического плана методом «inverse planning» HIPO
МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕКОРРЕКТИРОВАННОГО ПЛАНА
<ul style="list-style-type: none"> компьютерное (програмное) наложение предварительного дозиметрического плана на откорректированные CTV₁(CTV₂) и OAR расчет показателей виртуального дозиметрического плана методом «inverse planning» HIPO

Рисунок 7. Дизайн исследования.

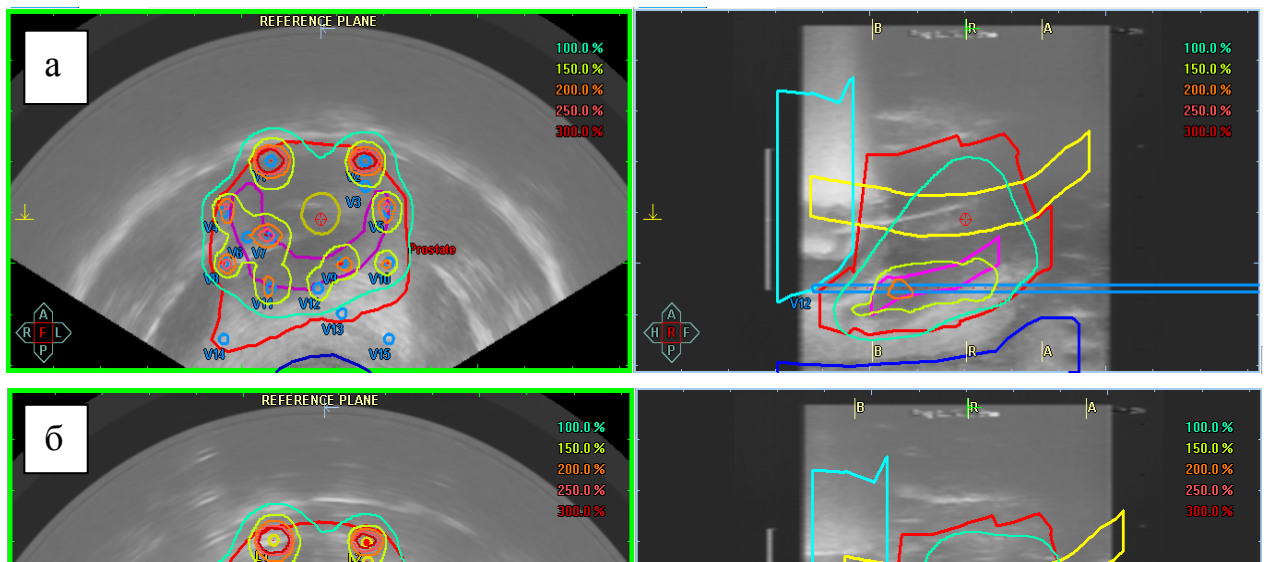


Рисунок 8. Изодозное распределение БТ-ВМД-планов пациента П.: а. изображение ПЖ, полученное после имплантации игл-интрастатов, наложенное на первичный ДП (некорректированный план). Отмечается субоптимальное покрытие 100%-изодозой CTV_1 и смещение контура уретры; б. изображение ПЖ, полученное после имплантации игл-интрастатов, с корректированным ДП (лечебный план).

Методика БТ-ВМД подробно описана выше (см. п. 2.7). В плане исследуемого вопроса необходимо отметить несколько имеющих практическое значение моментов:

- при каждом сеансе БТ-ВМД использовали две фиксирующие иглы-якоря со стандартными точками введения – С 2/2.5 и Е 2/2.5 (соответственно маркировке брахитерапевтической решетки);

- введение в ткани игл-интрастатов осуществлялось с одновременным их вращением против часовой стрелки. Это позволяло добиться двух целей: во-первых, срезанные под углом к друг другу кромки на конце иглы в момент вращения дают более четкий акустический сигнал, что помогает его точно визуализировать и, соответственно, определять дистальную границу имплантации; во-вторых, при вращении иглы реализуется механизм резания тканей, который облегчает ее введение и вызывает существенно меньшее смещение органа;

- глубина введения игл-интрастатов определялась таким образом, чтобы дистальнее (краниально) base-plan имелось 2-3 свободные позиции для возможности последующей корректировки контуров.

Использовалась планирующая система Oncentra Prostate Nucletron версии 4.0 (Нидерланды). Представленное программное обеспечение дает возможность использовать нескольких алгоритмов оптимизации дозы:

ручной, графический, геометрический, обратной оптимизации вслепую и обратной (инверсной) оптимизации. В нашей практике во всех случаях применялся гибридный обратный алгоритм планирования и оптимизации (hybrid inverse treatment planning and optimization (HIPO)).

Учет и представление основных дозиметрических показателей осуществлялось в соответствии с докладом № 58 Международной комиссии по радиационным частицам и измерениям (International Commission on Radiation Units & Measurements (ICRU)) 1997 года и рекомендациями ABS (2012) и GEC-ESTRO (2013) [140, 147, 326].

Регистрировались следующие обязательные и дополнительные показатели:

- поглощенная доза (D) (Гр); EQD₂ (Гр);
- CTV₁: ПЖ и проксимальная треть семенных пузырьков: объем CTV₁ (см³), D₉₀ (%), V₁₀₀ (%);
- подведение дополнительной дозы (boost) (CTV₂), объем CTV₂ (см³);
- уретра (OAR_{priority1}): D_{max(ur)} (%), D_{10(ur)} (%), D_{30(ur)} (%), D_{0,1cc(ur)} (%), V_{100(ur)} (%);
- прямая кишка (OAR_{priority2}): (%), D_{max(rec)} (%), V_{crit(rec)} (%), D_{2cc(rec)} (%), D_{0,1cc} (%).

Основные дозиметрические показатели, полученные при расчете гистограмм доза-объем, имели следующие значения:

D₉₀ – (доза, которую получает 90% объема ПЖ (CTV₁)) – не менее 100%;

V₁₀₀ – (объем ПЖ (CTV₁), получивший дозу не менее 100% от запланированной) – не менее 90%;

D_{max(ur)} (уретра) – (максимальная разрешенная доза на уретру) – менее 125% предписанной дозы;

D_{10(ur)} (уретра) – (максимальная разрешенная доза на 10% от объема уретры) – менее 115% предписанной дозы;

$D_{30(ur)}$ (уретра) – (максимальная разрешенная доза на 30% от объема ретры) – менее 110% предписанной дозы;

$D_{0.1cc(ur)}$ – (максимальная разрешенная доза, поглощенная в 0,1см³ уретры) – менее 110% от предписанной дозы;

$D_{0.1cc(rec)}$ (прямая кишка) – (максимальная разрешенная доза, поглощенная в 0,1 см³ прямой кишки) – менее 80% предписанной дозы;

$D_{2cc(rec)}$ (прямая кишка) – (максимальная разрешенная доза, поглощенная в 2 см³ прямой кишки) – менее 70% предписанной дозы.

При планировании и оптимизации посредством НПРО нами рекомендовалось выставлять следующие параметры (таб. 21):

Таблица 21

Средние значения параметров оптимизации БТ-ВМД (НПРО)

Показатель	Лимит дозы, %	Импакт-фактор
Простата (low)	100	70
Простата (high)	150	5
Уретра	105-115	10-30
Прямая кишка	70-75	10-30
Нормальные ткани	120	8
Boost (low)	130-150	10-30

ДП считается удовлетворительным в том случае, если доза, подводимая к 90% объема предстательной железы (D_{90}), превышает 100% предписанной дозы, а объем ПЖ, получающий 100% предписанной дозы (V_{100}), выше 90% при условии отсутствия превышения максимально допустимых значений на OAR.

4.2. Характеристика материалов исследования

Учитывались только первые сеансы БТ-ВМД в случае нескольких фракций облучения. Всего проанализировано 162 плана: 81 скорректированных (лечебных) и 81 нескорректированных (моделированных).

Исследования показали, что масса тела является независимым фактором прогноза у больных РПЖ. При этом величина ИМТ может оказывать влияние не только на прогноз лечения, но и на особенности дозиметрического планирования при проведении ЛТ и выраженность ее

токсичности [91, 96]. В нашем исследовании медиана ИМТ составило 27,6 [25,3;29,8] (19,5-44,2). Более 50% наблюдаемых имели избыточную массу тела (таб. 22).

Таблица 22

Распределение пациентов в соответствии с величиной ИМТ

Группа	ИМТ	Абс.	%
Выраженный дефицит массы тела	менее 16	-	-
Недостаточная (дефицит) масса тела	16 – 17,9	-	-
Норма	18 – 24,9	19	23,5
Избыточная масса тела (предожирение)	25 – 29,9	42	51,9
Ожирение I степени	30 – 34,9	17	21,0
Ожирение II степени	35 – 39,9	1	1,2
Ожирение III степени (морбидное)	40 и более	2	2,5
Всего		81	100

Величина поглощенной дозы (D) за один сеанс в зависимости от лечебных режимов имела следующие значения: монотерапия – 11,5 Гр (3 сеанса) и 13 Гр (2 сеанса) БТ-ВМД, в сочетании с ДЛТ – 15 Гр (1 сеанс) и 10 Гр (2 сеанса) БТ-ВМД. На периферическую зону ПЖ (визуализируемые по данным МРТ или СПБПЖ очаги опухолевого поражения) осуществлялось подведение дополнительной дозы облучения в размере дополнительных 30% к запланированной D на ПЖ – «boost» (CTV₂). В зависимости от величины поглощенной дозы пациенты имели следующее распределение: 10 Гр – 21 (25,9%), 11,5 – 35 (43,2%), 13 Гр – 22 (27,2%) и 15 Гр – 3 (3,7%) человека. Проведение сеанса БТ-ВМД с использованием интрапростатического «boost» осуществлено у 65 (80,2%) пациентов, без него – у оставшихся 16 (19,8%) человек. Среднее значение объема CTV₁ составило 45,9±16,1 (14,6-102,0) см³. Распределение пациентов по группам в зависимости от объема CTV₁ представлено в таблице 23.

Таблица 23

Распределение пациентов в соответствии с объемом CTV₁

CTV ₁ (см ³)	Абс.	%	CTV ₁ (см ³)	Абс.	%
до 20	6	7,4	от 60,1 до 70	8	9,9
от 20,1 до 30	8	9,9	от 70,1 до 80	2	2,5

от 30,1 до 40	13	16,0	от 80,1 до 90	1	1,2
от 40,1 до 50	19	23,5	от 90,1 до 100	-	-
от 50,1 до 60	23	28,4	более 100	1	1,2

Более половины всех наблюдаемых пациентов имели объем STV_1 в интервале от 40 до 60 $см^3$. У шести (7,4%) человек объем STV_1 был менее 20 $см^3$. Небольшой объем ПЖ часто сопровождается техническими сложностями при имплантации, что выражается в субоптимальных показателях финального (лечебного) ДП [208].

Медиана показателя объема STV_2 составил 8,5 [6,1;11,9] (1,2-22,8) $см^3$.

В среднем за сеанс БТ-ВМД вводилось 18,0 [16,0;18,0] (12,0-20,0) игл-интрастатов. Наиболее часто подведение дозы к ПЖ осуществлялось посредством 18 интрастатов (34,6%), что достаточно для создания равномерного дозного покрытия среднего по объему STV_1 (около 45 $см^3$) (таб. 24). Очевидно, что этот показатель напрямую коррелирует с STV_1 .

Таблица 24

Распределение пациентов в соответствии с числом игл-интрастатов

Число игл-интрастатов (шт.)	Абс.	%
до 14	14	17,3
15	5	6,2
16	12	14,8
17	8	9,9
18	28	34,6
19	10	12,3
20	4	4,9
Всего	81	100

4.3. Сравнительный анализ соответствия дозиметрического плана до и после его корректировки

Анализ ДП, рассчитанных с учетом изменившихся, после имплантации игл, формы и контуров ПЖ и окружающих нормальных тканей (лечебных), показывает, что в абсолютном большинстве случаев они соответствовали заданным пороговым дозиметрическим показателям. Оценка адекватности покрытия объёма STV_1 100%-изодозой осуществлялась на основе двух основных показателей – D_{90} и V_{100} .

Медиана показателя D_{90} в корректированных планах составила 105,0 [103,0;106,0] (96,1-108,0)%, а в некорректированных (моделированных) – 89,0 [80,1;98,7] (39,7-110,0)%. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в случае корректированного плана только у 5 (6,2%) пациентов D_{90} был менее требуемого и находился в интервале от 96,6% до 97,6% (таб. 25).

Таблица 25

Значения D_{90} в корректированных и некорректированных планах

D_{90} (%)	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 80%	-	-	20	24,7
от 80,1% до 90%	-	-	25	30,9
от 90,1% до 100%	5	6,2	20	24,7
от 100,1% до 105%	43	53,1	14	17,3
от 105,1% до 110%	33	40,7	1	1,2
более 110%	-	-	1	1,2
Всего	81	100	81	100

Во всех этих случаях был отмечен небольшой объем ПЖ (менее 20 см³) и нетипичное расположение простатического отдела уретры (ТУРПЖ в анамнезе, косой ход уретры), что не позволило достигнуть пороговых значений при планировании. У остальных 93,8% человек значение показателя превысило требуемый минимум. При моделировании некорректированного ДП это соотношение имеет иную пропорцию: у 65 (80,2%) больных D_{90} не достигал запланированных минимальных значений, а у 20 (24,7%) были ниже 80%. Анализ показал наличие статистически значимой корреляции показателя в рассматриваемых группах ДП ($p < 0,001$).

Медиана V_{100} в корректированных планах составила 94,3 [92,6; 95,1] (87,6-97,7)%, в некорректированных – 82,6 [75,4; 89,1] (55,7-94,6)%. По аналогии с D_{90} показатель V_{100} в случае корректированного плана имел субоптимальные значения у тех же 5 (6,2%) пациентов (интервал от 87,6% до 88,7%) (таб. 26).

Таблица 26

Значения V_{100} в корректированных и некорректированных планах

V_{100} (%)	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 80%	-	-	32	39,5
от 80,1% до 90%	5	6,2	33	40,7
от 90,1% до 95%	57	70,4	16	19,8
от 95,1% до 105%	19	23,4	-	-
Всего	81	100	81	100

У остальных 93,8% человек значение показателя соответствовало заданным критериям, а у 19 (23,4%) находилось в интервале от 95,1% до 105%. Отсутствие корректировки плана приведет к тому, что у 65 (80,2%) наблюдаемых отсутствует гарантированное покрытие всего объема CTV_1 100%-изодозой. Различия по данному показателю также носят существенный характер ($p < 0,001$).

Таким образом, при проведении БТ-ВМД процесс имплантации игл-интрататов вызывает существенные изменения формы и, как следствие, размеров ПЖ. Описываемые погрешности оказывают значимое влияние на окончательное распределение запланированной дозы, что может стать причиной снижения эффективности БТ-ВМД (недооблучение) в 80,2% случаев, а у 24,7% иметь критическое значение.

При оценке лучевой нагрузки на уретру нами был проанализирован ряд дозиметрических показателей: $D_{\max(ur)}$, $D_{10(ur)}$, $D_{30(ur)}$ и $D_{0,1cc(ur)}$.

Медианы значений максимальной дозы на уретру, выраженное в процентах от предписанной дозы в случае корректированного и некорректированного планов составили 117,0 [113,0;122,0] (102,0-195,0)% и 130,0 [120,0;165,0] (107,0-545,0)% или в абсолютных значениях – 13,8 [12,7; 14,7] (11,14-25,3) Гр и 15,4 [13,64; 20,2] (11,1-62,6) Гр, соответственно. Распределение пациентов по группам $D_{\max(ur)}$ представлено в таблице 27.

Таблица 27

Значения $D_{\max(ur)}$ корректированных и некорректированных планах

$D_{\max(ur)}$ (%)	Корректированный (лечебный) план	Некорректированный (моделированный) план
--------------------	----------------------------------	--

	Абс.	%	Абс.	%
менее 105%	2	2,5	-	-
от 105,1% до 110%	4	4,9	2	2,5
от 110,1% до 115%	21	25,9	6	7,4
от 115,1% до 120 %	30	37,0	13	16,0
от 120,1% до 125%	13	16,1	15	18,5
свыше 125%	11	13,6	45	55,6
Всего	81	100	81	100

Обращает на себя внимание то, что в корректированных планах превышение допустимых значений по $D_{\max(ur)}$ имело место в 11(13,6%) случаев, в то время как в случае некорректированного плана число таких наблюдений составило свыше половины – 45 (55,6%) человек. Подавляющее большинство значений максимальной дозы на уретру в группе лечебных планов находилось в интервале от 110% до 125% – 64(79,0%) случаев. Расчет ДП без корректировки контуров $CTV_{1(2)}$ и OAR дал существенно меньшее число наблюдений – 34(41,9%) в том же интервале (110,0-125,0%). Изменения по $D_{\max(ur)}$ в наблюдаемых группах планов были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Следующий показатель, как правило, используемый большинством авторов при описании дозиметрии уретры – $D_{10(ur)}$. В соответствии с общепринятыми рекомендациями в качестве максимально допустимого значения в данном исследовании определен порог в 115,0%. В практической деятельности, по мере накопления опыта мы снижали этот показатель и в настоящее время руководствуемся значением в 105% при стандартном планировании. Медианы $D_{10(ur)}$, при рассмотрении корректированного и некорректированного ДП составили: 109,0 [108,0;113,0] (99,6-122,0)% и 110,0 [108,0;114,0] (103,0-189,0)% или 12,6 [11,9; 13,9] (10,5-15,7) Гр и 12,8 [11,9; 14,3] (10,4-21,7) Гр, соответственно ($p = 0,002$). Распределение больных в зависимости от величины $D_{10(ur)}$ представлено в таблице 28.

Таблица 28

Значения $D_{10(ur)}$ корректированных и некорректированных планах

D _{10(ur)} (%)	Откорректированный (лечебный) план		Неоткорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 105%	12	14,8	10	12,3
от 105,1% до 110%	37	45,7	28	34,6
от 110,1% до 115%	29	35,8	29	35,8
более 115 %	3	3,7	14	17,3
Всего	81	100	81	100

Однако, в том случае, когда корректировка изменившихся контуров уретры и ПЖ не выполнялась, у 17,3% больных величина D_{10(ur)} превышала пограничные 115,0%, и могла увеличиваться до критических 189,0%. В то же время, при пересчете ДП с учетом изменений в геометрии уретры, вызванных имплантацией в ПЖ полых игл, только у трех пациентов (3,7%) с небольшим объемом железы и косым ходом уретрального канала отмечалось превышение допустимых значений D_{10(ur)}.

Средние значения D_{30(ur)} в корректированных планах составили 106,0(97,6-116,0)±3,6% или 12,34(10,2-15,3)±1,2 Гр, в случае некорректированного плана – 106,0 [102,0; 108,0] (95,4-165,0)% или 12,3 [11,2; 13,4] (9,5-19,0) Гр (p=0,89) (p=0,01) (таб. 29).

Таблица 29

Значения D_{30(ur)} в корректированных и некорректированных планах

D _{30(ur)} (%)	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 105%	31	38,3	35	43,2
от 105,1% до 110%	37	45,7	31	38,3
от 110,1% до 115%	12	14,8	11	13,6
более 115 %	1	1,2	4	4,9
Всего	81	100	81	100

Показатель D_{0.1cc(ur)} составил: корректированный план – 105,0 [103,0; 108,0] (59,6-114,0)%, некорректированный – 105,0 [102,0; 108,0] (63,3-158,0)%. Соответствующие значения этих показателей в абсолютных

значения величины поглощенной дозы составили 12,0 [11,1; 13,4] (6,9-15,4) Гр и 12,0 [10,6; 13,4] (1,1-18,2) Гр (таб. 30).

Таблица 30

Значения $D_{0.1cc(ur)}$ в корректированных и некорректированных планах

$D_{0.1(ur)}(\%)$	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 105%	43	53,1	43	53,1
от 105,1% до 110%	29	35,8	24	29,6
от 110,1% до 115%	9	11,1	12	14,8
более 115 %	-	-	2	2,5
Всего	81	100	81	100

По показателю $D_{0.1cc(ur)}$ в наблюдаемых группах статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,73$). Обращает на себя внимание тот факт, что при виртуальном планировании превышение критических значений наблюдалось в 14 (17,3%) случаев, что соответствовало аналогичным значениям $D_{10(ur)}$ в той же группе наблюдаемых. Повторная корректура контуров уретры позволяла снизить частоту субоптимального дозиметрического планирования по $D_{0.1cc(ur)}$ до 11,1%.

Таким образом, возникающее в ходе имплантации смещение контуров уретры, которое не корректируется путем повторного расчета плана с его оптимизацией после переоконтурирования, может привести к значительным погрешностям по основным дозиметрическим показателям ($D_{max(ur)}$ и $D_{10(ur)}$).

Переоблучение уретры, обусловленное ее смещением, может наблюдаться более чем в половине (55,6%) случаев при отсутствии повторной оптимизации ДП.

Нами был осуществлен анализ влияния изменений топографии прямой кишки и ПЖ, наблюдаемое в момент имплантации на финальное распределение дозы. Медианы ряда показателей представлены в таблице 31. Обращает на себя внимание парадоксально более низкие значения медиан большинства представленных показателей в моделированных планах по

Таблица 31

Значения $D_{\max(\text{rec})}$, $V_{\text{crit}(\text{rec})}$, $D_{0.1\text{cc}(\text{rec})}$ и $D_{2\text{cc}(\text{rec})}$ в корректированных и некорректированных планах

Показатель	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	%	Абс.	%	Абс.
$D_{\max(\text{rec})}$	76,9 [75,3; 80,8] (52,1-94,9)	8,9 [8,3; 9,8] (6,8,-11,7) Гр	76,9 [72,2;80,8] (48,8-118,0)	8,9 [7,9; 9,7] (3,1-13,5) Гр
$V_{\text{crit}(\text{rec})}$	0,3 [0,02;1,3] (0,0-10,4)	0,02 [0,0; 0,1] (0,0-1,0) см ³	0,2 [0,0; 1,2] (0,0-44,5)	0,01[0,0; 0,1] (0,0-102,0) см ³
$D_{0.1\text{cc}(\text{rec})}$	72,9 [69,3; 74,8] (49,5-87,5)	8,5 [7,5; 9,0] (6,1-10,6) Гр	70,2 [64,9; 94,1] (48,2-94,1)	8,0 [7,3; 9,1] (4,9-10,8) Гр
$D_{2\text{cc}(\text{rec})}$	58,1[52,2; 60,3] (39,4-69,4)	6,6 [5,9; 7,3] (4,0-8,8) Гр	54,5 [48,0; 58,8] (35,4-71,4)	6,2 [5,4; 7,1] (3,5-8,8) Гр

по сравнению с корректированными. При этом изменения статистически значимы: $D_{\max(\text{rec})}$ ($p=0,03$), $D_{0.1\text{cc}(\text{rec})}$ ($p=0,001$) и $D_{2\text{cc}(\text{rec})}$ ($p<0,001$). Корреляция по $V_{\text{crit}(\text{rec})}$ не значима ($p=0,16$). Причин, объясняющих этот феномен, по нашему мнению, может быть три. Во-первых, имплантация игл-интрастатов в подавляющем большинстве случаев вызывает существенную эллипсоидную деформацию ПЖ, что учитывается при финальной коррективке контуров CTV_1 . Увеличение продольного размера CTV_1 , совпадающее с ходом прямой кишки может способствовать повышению лучевой нагрузки на этот критический орган. Вторая – часто наблюдаемое на практике поджатие ПЖ, фиксированной и иммобилизованной на интрастатах в сторону передней стенки кишки, что ведет к сокращению расстояния между ними. Этот эффект обусловлен особенностями введения игл в ПЖ: процесс имплантации начинается с периферии (передняя часть ПЖ), максимально удаленной от УЗИ-датчика, введенного в прямую кишку. Такой алгоритм ведет к ротации (запрокидыванию) органа в краниальном направлении и одновременному смещению в сторону прямой кишки. И, наконец, третьей вероятной причиной может быть незначительное увеличение финального объема CTV_1 , обусловленное необходимым компромиссом между потребностью адекватного покрытия всего объема облучения и худшей, по сравнению с первоначальным сканированием зоны

лучевого воздействия, возникающее вследствие акустической интерференции от введенных игл-интрататов.

Более подробно остановимся на двух основных показателях по прямой кишке – $D_{0.1cc(rec)}$ и $D_{2cc(rec)}$, рекомендованных большинством исследователей (таб. 32, 33).

Таблица 32

Значения $D_{0.1cc(rec)}$ в корректированных и некорректированных планах

$D_{0.1cc(rec)}(\%)$	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 60%	1	1,2	7	8,7
от 60,1% до 70%	25	30,9	33	40,7
от 70,1% до 80%	52	64,2	33	40,7
более 80 %	3	3,7	8	9,9
Всего	81	100	81	100

Таблица 33

Значения $D_{2cc(rec)}$ в корректированных и некорректированных планах

$D_{2cc(rec)}(\%)$	Корректированный (лечебный) план		Некорректированный (моделированный) план	
	Абс.	%	Абс.	%
менее 50%	12	14,8	29	35,8
от 50,1% до 60%	47	58,0	37	45,7
от 60,1% до 70%	22	27,2	14	17,3
более 70 %	-	-	1	1,2
Всего	81	100	81	100

В случае корректированных планов превышение критического значения – 80% наблюдалось в трех (3,7%) случаях. При этом все три пациента имели низкий ИМТ, что коррелировало с небольшим объемом парапростатической клетчатки и вело к техническим трудностям при дозиметрическом планировании процедуры БТ-ВМД. Моделирование плана показало увеличение числа подобных случаев практически в три раза – 8 (9,9%) наблюдений. Почти все пациенты по значению $D_{2cc(rec)}$ попадали в допустимый интервал вне зависимости от вида плана.

Можно констатировать, что существенных отличий в величине радиационной нагрузки на прямую кишку, при сравнении первоначального и скорректированного ДП, аналогичных уретре нами не найдено.

4.4. Оценка факторов, оказывающее влияние на дозиметрическое обеспечение БТ-ВМД

В соответствии с основными задачами работы необходимо было установить значимость отдельных клинических признаков и дозиметрических показателей у больных, перенесших БТ-ВМД по поводу локализованных и местно-распространенных форм РПЖ. Отбор переменных, по которым можно было судить о степени смещения контуров первоначального ДП в момент введения игл-интрататов осуществлялся на основании данных обзора литературы и логического анализа.

Всего было отбраню четыре признака: «ИМТ», величина «D», «объем STV_1 », и число вводимых игл-интрататов. Необходимо было изучить возможное влияние вышеперечисленных переменных на степень изменения (уменьшение-увеличение) между парами аналогичных дозиметрических показателей в сопоставляемых планах. Для оценки наличия ранговых корреляционных связей применялся непараметрический метод корреляционного анализа Spearman.

Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии значимых корреляций. Наблюдалась единственная слабая обратная связь между величиной поглощенной дозы (D) за сеанс БТ-ВМД и разностью значений $D_{0.1cc(ur)}$ в моделированных и лечебных планах ($\rho = -0,22$; $p = 0,04$). Предположительно, наибольшее влияние на степень смещения ПЖ при введении игл-интрататов может оказывать число интрататов, объем ПЖ и выраженность парапростатической клетчатки (ИМТ). Объем ПЖ соответствует STV_1 и прямо пропорционален числу интрататов ($p < 0,001$). Отсутствие статистически значимой корреляции величин этих показателей на наблюдаемые изменения в ДП, по всей видимости, может быть объяснено тем фактом, что уже при введении первых игл наблюдается

максимальное смещение анатомических структур и фиксация ПЖ, то есть увеличение числа вводимых игл-нтрастатов (CTV_1) не оказывает значимого воздействия на топографию органов.

Подавляющее число наиболее значимых дозиметрических показателей имеют выраженную статистическую разницу значений в сравниваемых планах ($p < 0,001$). Продемонстрированное отсутствие корреляций между этими различиями и возможными факторами влияния свидетельствует о том, что данные изменения носят устойчивый характер, что подтверждает необходимость проведения обязательной корректировки ДП перед началом облучения во всех клинических ситуациях.

Глава 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ В РЕЖИМЕ МОНОТЕРАПИИ

5.1. Клиническая характеристика пациентов

Критериями включения в группу БТ-ВМД в режиме монотерапии являлись: РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN (2010); отсутствие противопоказаний в виде выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ООМ) не более 50 см³, максимальная скорость при урофлоуметрии (Q_{max}) ≥ 10 мл/сек и IPSS ≤ 20 баллов).

Всего в исследование включено 198 больных РПЖ, разделенных на две группы. Распределение пациентов на группы основывалось на различии в схеме монотерапии БТ-ВМД: в первую (I) группу вошло 67 (33,8%) больных, у которых лучевое лечение было представлено двумя сеанса по 13 Гр, во вторую (II) – 131 (66,2%) человек с тремя сеансами по 11,5 Гр.

Медиана наблюдения за пациентами в группах монотерапии БТ-ВМД составила: I группа – 59,2 [49,8; 67,0] (41,4-90,3) месяцев, II группа – 56,1 [49,8; 66,3] (39,4-86,4) ($p=0,45$) месяцев (таб. 34).

Таблица 34

Длительность наблюдения за пациентами после БТ-ВМД РПЖ в монорежиме

Вариант БТ-ВМД	Длительность наблюдения, месяцев					
	60 и более		от 48 до 60		от 36 до 48	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа	32	34,8	60	37,0	67	33,8
II группа	60	65,2	102	63,0	131	66,2
Всего пациентов	92	100	162	100	198	100

Ранние лучевые осложнения оценены у всех ($n=198$) пациентов. Поздние лучевые повреждения изучены у большей части больных: в I и II группах в 12 месяцев ($n=190$) – 66 (34,7%) и 124 (66,3%), 24 месяца ($n=175$)

– 61 (34,9%) и 114 (65,1%), 36 месяцев (n=161) – 53 (32,9%) и 108 (67,1%), соответственно.

Возраст и масса тела. Медиана возраста пациентов в наблюдаемых группах составила: I группа – 67 [63,0;74,0] (50,0-82,0) лет, II группа – 67 [61,0;74,0] (47,0-82,0) лет ($p=0,67$) (таб. 35), ИМТ: I группа – 27,3 [24,6;29,1] (20,7-35,6), II группа – 26,4 [24,4;29,8] (18,8-46,1) ($p=0,73$). Подавляющее число больных (55,2% и 42,7%) имели ИМТ от 25-29,9 (диаг. 13).

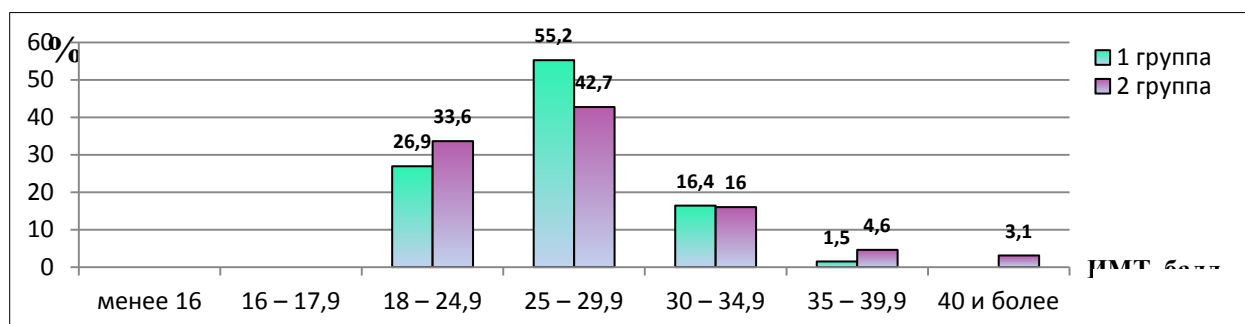
Таблица 35

Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст, лет	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
второй период зрелого возраста (36 – 60)	11	16,4	29	22,1
пожилой возраст (61 – 74)	42	62,7	75	57,3
старческий возраст (75 – 95)	14	20,9	27	20,6
Всего	67	100	131	100

Диаграмма 13

Распределение пациентов в зависимости от величины ИМТ



Жалобы, анамнез и анкетирование. Медианы продолжительности жалоб в наблюдаемых группах составили: I – 24,0 [6,0; 36,0] (0,0-64,0) и II – 24,0 [12,0; 36,0] (0,0-120,0) месяцев ($p=0,14$). Распределение пациентов в зависимости от длительности жалоб и их детализация представлены в таблицах 36 и 37. Наиболее часто встречалось учащенное мочеиспускание – 40,3% и 45,0%, а также сочетание симптомов – 10,4% и 12,9%, соответственно. Обращает на себя внимание, что отсутствие каких-либо жалоб отмечено в 23,9% случаев в I группе, в то время как во II-й этот показатель составил 17,6%. Схожие пропорции наблюдаются и при

Таблица 36

Распределение пациентов в зависимости от длительности жалоб

Длительность жалоб, месяцев	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	16	23,9	23	17,6
до 12 месяцев	11	16,4	14	10,7
от 12 до 24 месяцев	21	31,4	50	38,1
более 24 месяцев	19	29,3	44	33,6
Всего	67	100	131	100

Таблица 37

Жалобы пациентов, предъявляемые на момент начала лечения

Жалоба	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	16	23,9	23	17,6
учащенное мочеиспускание	27	40,3	59	45,0
затрудненное мочеиспускание и чувство неполного опорожнения МП	12	17,9	24	18,3
болезненное мочеиспускание	5	7,5	8	6,1
сочетание жалоб	7	10,4	17	12,9
Всего	67	100	131	100

распределении пациентов в зависимости от длительности жалоб. Это может быть объяснено тем, что в I группу преимущественно вошли пациенты низкого риска рецидива по NCCN (2010), характеризующиеся меньшей клинической стадия заболевания. По частоте жалоб исследуемые группы статистически не различались ($p=0,9$).

ОЗМ в анамнезе отмечена у пяти (1,7%) из 198 больных: у трех (4,5%) в первой группе, у двух (1,5%) во второй.

Важный фактор развития осложнений после лучевого лечения РПЖ – наличие операций на ПЖ в анамнезе (таб. 38). По числу оперативных вмешательств в анамнезе исследуемые группы статистически не различались ($p=0,6$). У всех пациентов I группы БТ-ВМД проведена в сроки, превышающие 12 месяцев после предшествующего хирургического лечения, во II группе: от 6 до 9 месяцев – один (0,7%), от 9 до 12 месяцев –

Оперативные вмешательства в анамнезе

Вид вмешательства	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ТУРПЖ	1	1,6	6	4,6
аденомэктомия	2	2,9	3	2,3
фокальная терапия	-	-	1	0,7
отсутствие вмешательств	64	95,5	121	92,4
Всего	67	100	131	100

два (1,5%) и более 12 месяцев – семь (5,3%) человек. Наличие операции в период менее шести месяцев являлось противопоказанием к лучевому лечению.

Значения общего числа мочеиспусканий в сутки у пациентов наблюдаемых групп были практически одинаковыми и составили 7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0) ($p=0,3$). В таблице 39 представлено распределение пациентов в зависимости от степени ночной поллакиурии.

Ночная поллакиурия у пациентов перед БТ-ВМД

Ночная поллакиурия	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
нет	16	23,9	30	22,9
1 раз	24	35,8	47	35,9
2 раза	24	35,8	42	32,1
3 и более раз	3	4,5	12	9,1
всего	67	100	131	100

Вне зависимости от группы наиболее часто наблюдалась ночная поллакиурия с частотой 1-2 раза (от 32,1% до 35,9%) ($p=0,6$). Эпизоды недержания мочи легкой степени отмечены у одного пациента (1,5%) I группы и у одного (0,8%) II группы, которое характеризовалось как средней степени тяжести. Случаи ургентности наблюдались только у пациентов II группы: легкой степени – 3 (2,3%), умеренной – 2 (1,5%) человека.

Медианы значений IPSS и QoL до начала лечения в I группе составили: 6,0 [5,0;10,0] (1,0-24,0) и 2,0 [2,0;2,0](1,0-3,0) баллов, а во II группе – 8,0

[4,0; 12,0] (0,0-21,0) и 2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0) баллов, соответственно. Существенной разницы среди наблюдаемых пациентов по значению исходного IPSS получено не было ($p=0,2$), в то время как показатель QoL во II группе был значимо выше ($p=0,01$) (таб. 40).

Таблица 40

Значения IPSS и QoL пациентов перед началом лечения

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
IPSS (балл)	от 0 до 7 (легкая)	41	61,2	62	47,3
	от 8 до 19 (умеренная)	25	37,3	68	51,9
	от 20 до 35 (выраженная)	1	1,5	1	0,8
Всего		67	100	131	100
QoL (балл)	очень хорошо (0)	-	-	-	-
	хорошо (1)	7	10,5	8	6,1
	удовлетворительно (2)	51	76,1	85	64,9
	смешанное чувство (3)	9	13,4	37	28,2
	неудовлетворительно (4)	-	-	1	0,8
	плохо (5)	-	-	-	-
	очень плохо (6)	-	-	-	-
Всего		67	100	131	100

Для оценки работы нижних отделов ЖКТ с целью изучения ранней и поздней ПИЛТ использовался предложенный нами дневник дефекаций (приложение 2). Ни у одного из пациентов перед проведением лучевого лечения не отмечалось значимых наращений со стороны прямой кишки.

Определение сохранности ЭФ до и после лечения осуществлялась на основе заполнения опросника ПЕФ-5 (таб. 41).

Таблица 41

Значения ПЕФ-5 пациентов перед началом лечения

ПЕФ-5, балл	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	13	19,4	23	17,6
ЭД легкой степени (16-20)	19	28,4	38	29,0
умеренная ЭД (11-15)	16	23,9	32	24,4
выраженная ЭД (5-10)	9	13,4	21	16,0
отсутствие ЭФ (менее 5)	10	14,9	17	12,9
Всего	67	100	131	100

Медиана значений показателя в группах составила: I группа – 15,0 [8,0;20,0] (1,0-24,0) баллов, II группа – 15,0 [10,0;20,0](1,0-25,0) баллов ($p=0,7$). На момент лечения ЭФ отсутствовала у 10 (14,9%) и 17 (12,9%) пациентов в I и II группе.

Урофлоуметрия. При объективной оценке качества мочеиспускания посредством урофлоуметрии оценивались показатели Q_{\max} и ООМ (таб. 42).

Таблица 42

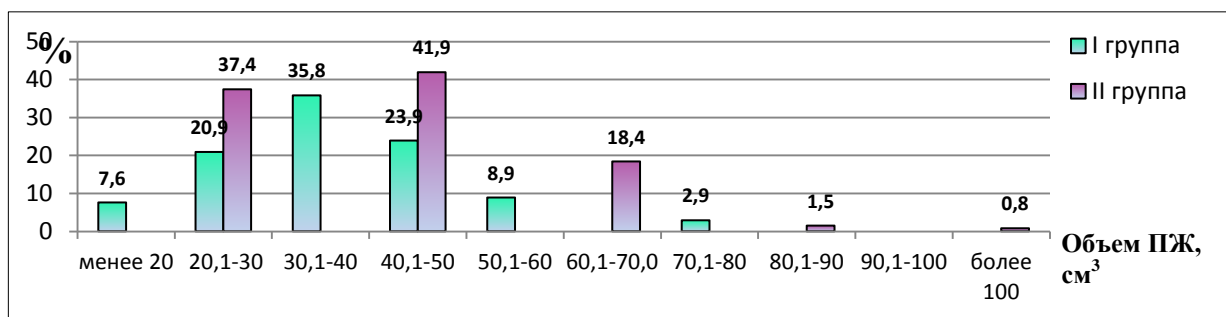
Значения Q_{\max} и ООМ пациентов перед лечением

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
Q_{\max} , мл/сек	до 5 (выраженная)	-	-	-	-
	от 6 до 10 (умеренная)	8	11,9	13	9,9
	от 11 до 15 (легкая)	34	50,8	63	48,2
	более 15 (отсутствует)	25	37,3	55	41,9
	Всего	67	100	131	100
ООМ, мл	нет	23	34,4	40	30,6
	до 30	40	59,7	72	54,9
	от 31 до 50	4	5,9	17	12,9
	от 51 до 100	-	-	2	1,6
	более 100	-	-	-	-
	Всего	67	100	131	100

Медианы этих показателей в I группе составили 14,0 [12,1;17,5] (9,8-37,8) мл/сек и 10,0 [0,0;23,0] (0,0-50,0) см³, во II – 15,0 [12,7;18,0] (9,0-36,0) мл/сек и 15,0 [0,0;26,0] (0,0-57,0) см³, соответственно. Значимых различий по оцениваемым параметрам получено не было ($p=0,6$) и ($p=0,07$). Анализ представленных данных свидетельствует, что большинство больных на момент начала лечения имели легкую степень нарушения мочеиспускания: I группа – 48,2%, II группа – 50,8%. При этом только у двух человек (1,6%) из II группы имелось превышение критического значения ООМ (более 50 см³).

Объем ПЖ. Медиана объема ПЖ в наблюдаемых группах составила: I группа – 34,7 [28,5; 43,4] (10,3-75,7) см³, II группа – 34,9 [26,4; 46,7] (11,8-106,0) см³ ($p=0,9$). Наибольшее число пациентов не зависимо от группы имели объем ПЖ от 20 до 50 см³ (диаг. 14).

Распределение пациентов в зависимости от объема ПЖ



ПРИ. Изменения, подозрительные на опухолевые очаги при пальпации ПЖ обнаружены у 60 (30,3%) из 198 пациентов: в I группе в 15 (22,4%), во II – 45 (34,4%) случаях ($p=0,08$) (таб. 43).

Таблица 43

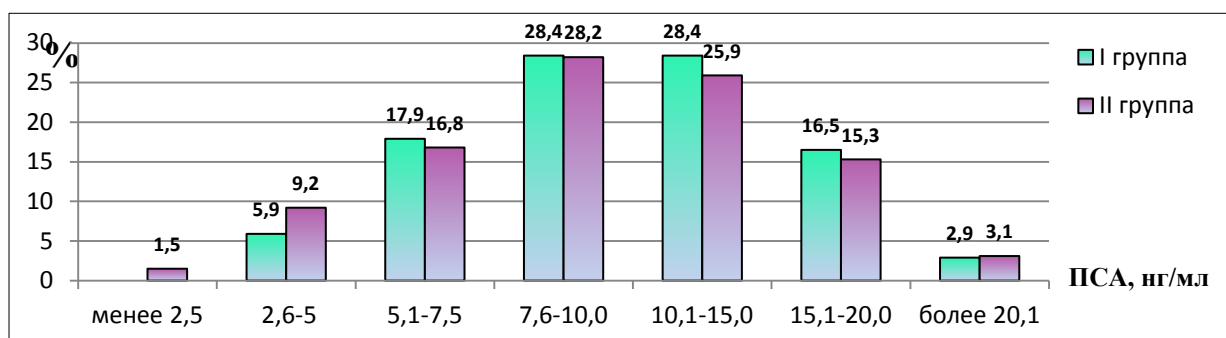
Локализация пальпируемых уплотнений в предстательной железе

Локализация	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
правая доля	5	33,3	10	22,2
левая доля	3	20	12	26,7
базис	1	6,7	3	6,7
апекс	2	13,3	7	15,6
сочетание	4	26,7	13	28,8
Всего	15	100	45	100

ПСА, ППСА. Медианы значений уровня общего ПСА, а также ППСА у пациентов I и II групп составили 10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64) нг/мл, 0,3 [0,2;0,4] (0,1-2,8) нг/мл/см³ и 9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0) нг/мл, 0,3 [0,2; 0,4] (0,02-2,2) нг/мл/см³, соответственно. Распределение больных в зависимости от величины ППСА и ПСА представлены на диаграмме 15 и в таблице 44.

Диаграмма 15

Распределение пациентов в зависимости от величины ПСА



Распределение пациентов в зависимости от величины плотности ПСА

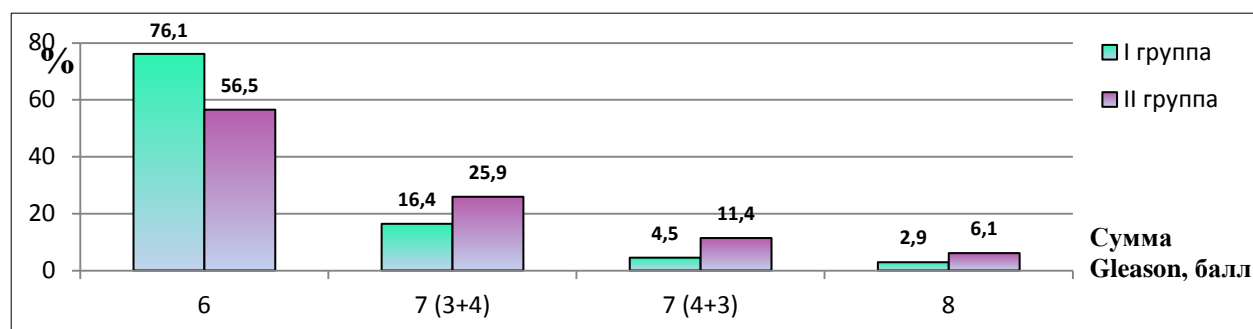
Плотность ПСА (нГ/мл/см ³)	Вариант БТ-ВМД	
	I группа	II группа
до 0,15	7 (10,4%)	29 (22,1%)
более 0,15	60 (89,6%)	102 (77,9%)

Различия по величине ПСА и ППСА в группах были статистически незначимыми ($p=0,4$ и $p=0,5$, соответственно).

Материалы биопсии. Показатель суммы Gleason в I группе составил 6,0 [6,0;6,0] (6,0-8,0) баллов, во II группе – 6,0 [6,0;7,0] (6,-8,0) баллов ($p=0,02$) (диаг. 16).

Диаграмма 16

Распределение пациентов в зависимости от значения суммы Gleason



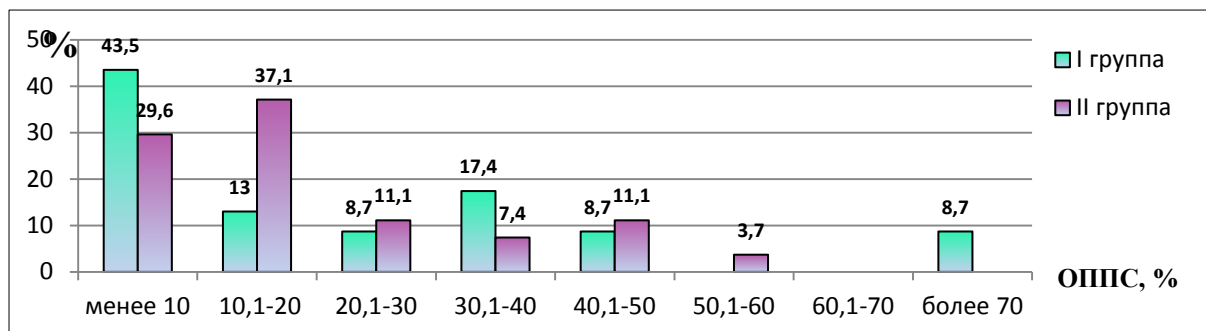
У подавляющего числа пациентов аденокарцинома ПЖ была представлена высоко дифференцированной опухолью (ISUP grade group 1) – 76,1% (I группа) и 56,5% (II группа). Обращает на себя внимание достаточно высокий процент пациентов, имеющих сумму Gleason 7 (3+4) и 7(4+3) – 25,9% и 11,4%, соответственно, которым выполнена БТ-ВМД в виде трех фракций. У 10 (5,1%) человек степень дифференцировки опухоли соответствовала ISUP grade group 4, что относит их группе высокого риска рецидива. Отказ пациентов от ДЛТ привел к включению этих пациентов в группу монотерапии БТ-ВМД.

Распространение аденокарциномы ПЖ по перинеуральным пространствам выявлено в I и II группах в трех (4,5%) и шести (4,6%) случаях, соответственно ($p=0,6$).

Медиана ОППС в изучаемых группах составила: I группа – 16,7 [12,5;33,3] (2,5-100,0)%, II группа – 33,3 [16,7;41,7] (4,8-100,0)% ($p < 0,001$) (диаг. 17).

Диаграмма 17

Распределение пациентов в зависимости от значений ОППС

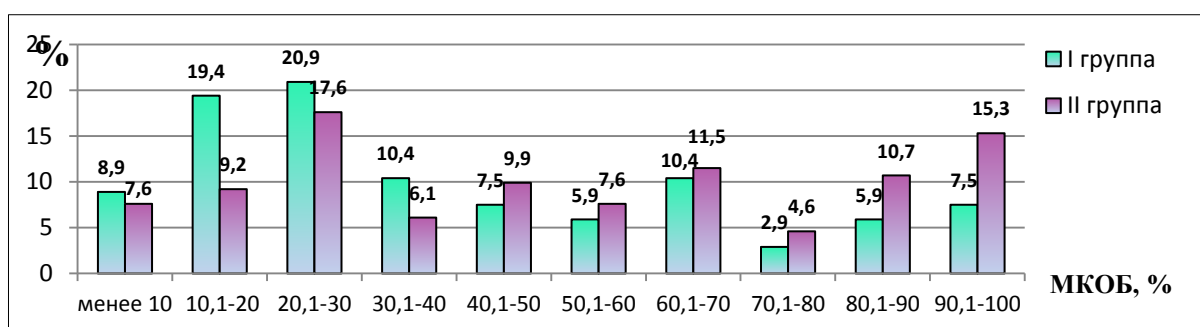


Наибольшее число пациентов I группы (43,5%) имели значение ОППС менее 10%, что коррелирует с меньшей клинической стадией заболевания (преимущественно сT1-сT2в). Во II группе этот показатель у большинства наблюдаемых (37,1%) был в два раза выше (от 10 до 20%).

Медиана МКОБ в I группе составила 40,0 [20,0;70,0] (5,0-100,0)%, во II группе – 50,0 [30,0;90,0] (5,0-100,0)% ($p = 0,01$) (диаг. 18).

Диаграмма 18

Распределение пациентов в зависимости от значений МКОБ



Клиническая стадия и группа риска рецидива по NCCN (2010). У всех пациентов, которым БТ-ВМД выполнялась в режиме монотерапии отсутствовали клинические данные о поражении РЛУ и наличии отдаленных метастазов.

Среди пациентов, которым БТ-ВМД выполнялась в виде двух сеансов по 13 Гр наиболее часто имели категорию сT2а – 36 (53,7%) человек, в то

время как три сеанса по 11,5 Гр преимущественно получали больные, у которых до лечения подразумевалось поражение обеих долей ПЖ без выхода процесса ее пределы (сТ2с) – 55 (41,9%) ($p < 0,001$) (таб. 45).

Таблица 45

Распределение пациентов в зависимости от сТ

сТ	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
сТ1с	11	16,4	16	12,2
сТ2а	36	53,7	18	13,8
сТ2в	4	5,9	35	26,7
сТ2с	13	19,5	55	41,9
сТ3а	3	4,5	7	5,4
Всего	67	100	131	100

Анализ принадлежности наблюдаемых к той или иной группе риска по NCCN (2010) показывает, что в I группу входили пациенты низкого и промежуточного риска практически в равной пропорции – 41,8 и 50,7%, соответственно, а II группа состояла в основном из больных промежуточного риска рецидива – 75,6% ($p < 0,001$) (таб. 46).

Таблица 46

Распределение пациентов в зависимости от группы риска по NCCN

Группа риска по NCCN	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
низкий	28	41,8	16	12,2
промежуточный	34	50,7	99	75,6
высокий	5	7,5	16	12,2
Всего	67	100	131	100

Ряду пациентов ($n=21$) (I группа – 5 (7,5%), II – 16 (12,2%)), несмотря на отнесение к группе высокого риска, была проведена БТ-ВМД в режиме монотерапии, что обусловлено их отказом от конформной ДЛТ. В дальнейшем, учитывая большой интерес к вопросу о том, допустима или нет монотерапия БТ-ВМД пациентам высокого риска, мы решили при учете длительности жизни без биохимического рецидива объединить их в одну группу и рассчитывать данный показатель.

Гормональная терапия. Пациентам групп низкого и промежуточного риска гормональная терапия не назначалась. В случае ее начала до обращения за лучевым лечением после его окончания рекомендовалось прекратить дальнейший прием гормональных препаратов. По частоте назначения НГТ и ее длительности значимых различий в наблюдаемых группах не было ($p=0,1$) и ($p=0,1$), соответственно. Характеристика вариантов НГТ и ее длительности представлены в таблице 47 и на диаграмме 19.

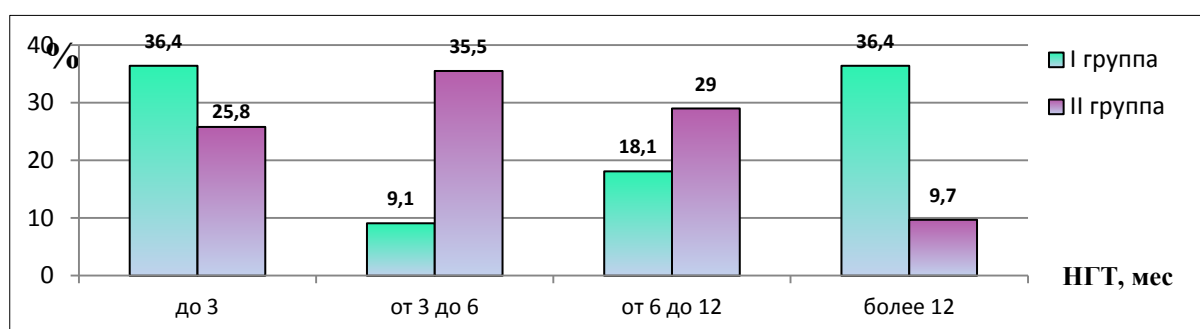
Таблица 47

Распределение пациентов в зависимости от варианта НГТ

Вариант НГТ	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие НГТ	56	83,6	100	76,3
антиандрогены	2	2,9	5	3,8
агонисты ГнРГ	6	8,9	21	16,0
антагонисты ГнРГ	-	-	-	-
МАБ	1	1,5	5	3,8
орхидэктомия	2	2,9	-	-
Всего	67	100	131	100

Диаграмма 19

Распределение пациентов в зависимости от длительности НГТ



5.2. Осложнения, обусловленные инвазивностью процедуры брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

К этой категории были отнесены осложнения, наблюдающиеся во время выполнения процедуры БТ-ВМД и непосредственно после нее (до 3-х суток).

Макрогематурия. Наличие примеси крови в моче в той или иной степени наблюдалось у большинства пациентов: I группа – в 39 (58,2%), II – 83 (63,3%) случаев (таб. 48).

Таблица 48

Распределение пациентов в зависимости от выраженности гематурии

Выраженность гематурии	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
незначительная (розовая моча)	21	53,8	36	43,4
умеренная (красная моча)	11	28,3	35	42,2
выраженная (единичные сгустки)	7	17,9	6	7,2
значительная (множ. сгустки)	-	-	3	3,6
тампонада мочевого пузыря	-	-	3	3,6
Всего	39	100	83	100

Наиболее часто отмечалась незначительная и умеренная примесь крови в моче – совокупно 82,1% и 85,6%, соответственно. Медианы продолжительности макрогематурии в I и II группах составили 8,0 [6,0;10,0] (2,0-24,0) и 8,0 [6,0;10,0] (3,0-30,0) часов, соответственно ($p=0,4$). Продолжительность макрогематурии независимо от схемы БТ-ВМД более чем в 90,0% случаев ограничивалась 12 часами (таб. 49).

Таблица 49

Распределение пациентов в зависимости от длительности макрогематурии

Длительность гематурии, часы	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
до 12	36	92,3	79	95,2
от 12 до 24	3	7,7	3	3,6
более 24	-	-	1	1,2
Всего	39	100	83	100

Крайней степенью проявления макрогематурии являлась тампонада мочевого пузыря сгустками крови, наблюдавшаяся у трех (1,5%) из 198 пациентов (все II группа). В каждом случае купировать состояние удалось консервативными методами (отмывание сгустков через катетер и назначение гемостатической терапии). По нашему опыту основная причина возникновения гемотампонады – недостаточно активное промывание полости мочевого пузыря в течение первых 30-60 минут после окончания

процедуры БТ-ВМД при наличии значимого кровотечения.

Был проведен ранговый анализ корреляций для выявления факторов, влияющих на проявления гематурии при БТ-ВМД. Из отобранных показателей (возраст, ИМТ, сТ, риск по NCCN, объем ПЖ) только объём ПЖ и степень местной распространенности процесса имели достоверную связь с изучаемым признаком. Так, в I и II группах отмечена умеренная прямая связь ($\rho=0,48$; $p<0,001$) и ($\rho=0,57$; $p<0,001$) объема ПЖ со степенью гематурии в то время как при оценке длительности гематурии корреляция не столь очевидна: ($\rho=0,11$; $p=0,47$) и ($\rho=0,26$; $p=0,01$), соответственно. Менее значимая корреляция в группах продемонстрирована относительно сТ ($\rho=0,27$; $p=0,02$) и ($\rho=0,23$; $p=0,008$), соответственно. Причин этому, по всей видимости, две: во-первых, большему объему ПЖ соответствует большее число вводимых игл-интрататов, во-вторых, объем простаты определяет сопутствующая ДГПЖ с выраженной средней долей, пролобирующей в просвет мочевого пузыря, облучение которой гарантированно ведет к перфорации стенки мочевого пузыря. Расчеты показали, что медиана объема ПЖ в группе, где отмечена гематурия составляет 41,0 [32,2; 50,2] (20,2-106,0) в отличие от случаев отсутствия видимой примеси крови в моче 27,4 [20,9; 34,5] (10,3-60,8) ($p<0,001$).

Мы не рассматривали гематурию в качестве истинного осложнения, считая ее признаком адекватности введения игл-интрататов (2-3 свободные позиции дистальнее base-plan). Ни у одного из наблюдаемых пациентов наличие примеси крови в моче не послужило поводом к оставлению катетера на срок более одних суток.

Уретроррагия. В связи с необходимостью ограничения лучевой нагрузки на OAR введение игл-интрататов осуществлялось на максимально допустимом (мин. – 5 мм) расстоянии от контуров уретры, что в совокупности с хорошей визуализацией границ его простатического отдела (уретральный катетер, заполненный вспененным гелем) уретроррагии, свидетельствующей о повреждении мочеиспускательного

канала в ходе БТ-ВМД, отмечено не было.

Ректоррагия. Среди пациентов наблюдаемых групп не отмечено ни одного случая ректоррагии, свидетельствующей о повреждении стенки прямой кишки иглой-интрастатом в момент их имплантации.

Гемоспермия. Наличие примеси крови в сперме отмечалась у всех (100,0%) сексуально активных пациентов после проведенного лечения. Степень ее выраженности и длительности зависела от частоты половых контактов. Необходимо отметить, что гемоспермия оказывала выраженное негативное психологическое воздействие на пациентов, являясь причиной беспокойства.

Инфекционные осложнения. Инфекционные осложнения были представлены эпидидимитами в сочетании с фуникулитами. Всего было отмечено 3 (1,5%) из 198 воспаления придатка: 1 (1,5%) в I группе и 2 (1,5%) во II-ой. Во всех случаях воспалительный процесс был купирован консервативной терапией. Отсутствие у этих больных клинической картины простатита свидетельствует о том, что основной причиной инфекционных осложнений является катетеризация нижних мочевыводящих путей.

Расстройства мочеиспускания. В ближайшие трое суток после БТ-ВМД пациентов изолированно беспокоила болезненность при мочеиспускании (I группа – 19,4%, II группа – 25,2%), сочетание жалоб наблюдалось в 47,9% и 53,4%, соответственно ($p=0,3$) (таб. 50).

Таблица 50

Жалобы пациентов, предъявляемые после БТ-ВМД

Жалоба	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	4	5,9	9	6,8
учащенное мочеиспускание	8	11,9	10	7,6
затрудненное мочеиспускание и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	10	14,9	9	6,9
болезненное мочеиспускание	13	19,4	33	25,2
сочетание жалоб	32	47,9	70	53,4
Всего	67	100	131	100

Крайней степенью дизурических расстройств является ОЗМ. Это осложнение отмечено у пяти (2,5%) из 198 наблюдаемых: I – один (1,5%), II – четыре (3,1%) человека. Во всех случаях имела место однократная ОЗМ, которая диагностировалась в пределах первых суток после удаления уретрального катетера. Повторная катетеризация мочевого пузыря на срок 2-3 суток с одновременным назначением α -блокаторов и противовоспалительной терапии позволила восстановить самостоятельное мочеиспускание у всех пациентов. В связи с незначительной частотой ОЗМ корреляционный анализ по выявлению ее прогностических факторов прогноза не проводился.

Прочие осложнения. У двух пациентов (1,0%) (по одному в каждой группе) в раннем послеоперационном периоде отмечено гипостезия нижних конечностей, обусловленный длительной компрессионной ишемией нервных стволов в области подколенной ямки. В обоих случаях на фоне проводимой консервативной нейротропной терапии наблюдалось полное восстановление функции нижних конечностей в течение трех месяцев. Причиной возникновения данного осложнения является неадекватная укладка больного на операционном столе. Профилактика появления подобных негативных случаев в перспективе была полностью решена за счет использования держателей для ног с газовыми пружинами и сапогами с гелевой накладкой для стопы и голени, переставляемые во всех направлениях (Schmitz).

5.3. Ранние лучевые осложнения брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

Ранние лучевые осложнения БТ-ВМД (возникающие в пределах трёх месяцев после окончания лечения) были оценены у всех 198 пациентов.

Ранняя мочеполовая лучевая токсичность. Для оценки выраженности Р-МПЛТ использовались данные, полученные при заполнении дневника мочеиспускания (таб. 51), опросников IPSS (таб. 52) и QoL и урофлоуметрии (таб. 53).

Дневник мочеиспускания пациентов через три месяца после БТ-ВМД

Жалоба		I группа		II группа		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Ночная поллакиурия	нет	16	23,9	30	22,9	0,37
	1 раз	24	35,8	47	35,9	
	2 раза	24	35,8	42	32,1	
	3 и более раз	3	4,5	12	9,2	
Всего		67	100	131	100	
Ургентность	нет	36	53,7	51	38,9	0,02
	1 балл	14	20,9	40	30,5	
	2 балла	16	23,9	25	19,1	
	3 балла	1	1,5	15	11,5	
Всего		67	100	131	100	
Боль при мочеиспускании	нет	42	62,7	64	48,9	0,22
	1 балл	17	25,4	52	39,7	
	2 балла	7	10,4	12	9,2	
	3 балла	1	1,5	3	2,3	
Всего		67	100	131	100	
Недержание мочи	нет	63	94,0	115	87,8	0,5
	1 балл	3	4,5	12	9,1	
	2 балла	1	1,5	3	2,3	
	3 балла	-	-	1	0,8	
Всего		67	100	131	100	
Макрогематурия	нет	58	86,6	113	86,3	0,9
	реже 1 раза в месяц	4	5,9	10	7,6	
	ежемесячно	3	4,6	6	4,6	
	еженедельно	2	2,9	2	1,5	
Всего		67	100	131	100	

Значения общего числа мочеиспусканий в сутки у пациентов, наблюдаемых I и II групп через три месяца после БТ-ВМД составили 9,0 [8,0; 10,0] (6,0-14,0) и 9,0 [8,0; 10,0] (5,0-15,0), соответственно (p=0,2). Сравнение этого показателя с исходным (до лечения) показывает, в медиана числа мочеиспусканий в сутки увеличилось с семи до девяти раз (p<0,001).

Макрогематурия оценивалась через месяц после окончания курса БТ-ВМД, так как появление видимый примеси крови в моче в более ранние сроки могли быть связаны с повреждением стенки мочевого пузыря интрастатами.

По всем показателям дневника мочеиспускания имеется превышение значений в группе, где БТ-ВМД выполнялась в виде трех фракций (II группа). При этом, только по частоте и выраженности ургентности это различие существенно. Сравнение с исходными значениями также выявило значимое увеличение по всем переменным в обеих группах ($p < 0,001$).

Медианы значений IPSS через три месяца после БТ-ВМД в I группе составили 10,0 [7,0;14,0] (5,0-28,0), во II – 12,0 [9,0; 16,0] (1,0-25,0) баллов ($p=0,04$). По показателю QoL изменения в сравниваемых группах были незначимыми: 3,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0) и 3,0 [3,0;4,0] (1,0-5,0) баллов, соответственно ($p=0,17$). Сравнение исходных значений IPSS и QoL с полученными через три месяца после лечения показало значимое их увеличение ($p < 0,001$). Распределение пациентов в зависимости от значения показателей IPSS и QoL представлено в таблице 52.

Таблица 52

Значения IPSS и QoL пациентов через три месяца после БТ-ВМД

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
IPSS (балл)	от 0 до 7	18	26,9	24	18,3
	от 8 до 19	45	67,2	96	73,3
	от 20 до 35	4	5,9	11	8,4
Всего		67	100	131	100
QoL (балл)	0	-	-	-	-
	1	1	1,5	2	1,5
	2	20	29,8	25	19,1
	3	32	47,8	70	53,4
	4	13	19,4	31	23,7
	5	1	1,5	3	2,3
	6	-	-	-	-
Всего		67	100	131	100

Медианы Q_{\max} в I и II группах через три месяца после лечения составили 14,0 [12,0; 18,0] (7,0-35,0) мл/сек и 14,3 [12,0; 17,0] (7,0-30,0) мл/сек ($p=0,84$), ООМ: I группа – 15,0 [0,0; 25,0] (0,0-65,0) см³, II группа – 20,0 [10,0; 30,0] (0,0-70,0) см³ ($p=0,05$). Отмечается значимое повышение величины показателей по сравнению с исходными после БТ-ВМД ($p < 0,001$).

В таблице 53 представлено распределение пациентов в зависимости от регистрируемых величин урофлоуметрии через три месяца после БТ-ВМД.

Таблица 53

Значения Q_{\max} и ООМ пациентов через три месяца после БТ-ВМД

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
Q_{\max} , мл/сек	до 5	-	-	1	0,8
	от 6 до 10	12	17,9	22	16,8
	от 11 до 15	33	49,3	62	47,3
	более 15	22	32,8	46	35,1
	Всего	67	100	131	100
ООМ, мл	нет	20	29,8	27	20,6
	до 30	41	61,2	85	64,9
	от 31 до 50	5	7,5	13	9,9
	от 51 до 100	1	1,5	6	4,6
	более 100	-	-	-	-
	Всего	67	100	131	100

Медиана значений ПЕФ-5 в пределах трех месяцев после окончания БТ-ВМД в группах составила 10,0 [4,0; 12,0] (1,0-22,0) баллов и 10,0 [4,0; 10,0] (1,0-21,0) ($p=0,83$). Наблюдается существенное снижение уровня ЭФ в обеих группах относительно исходного ($p<0,001$): выраженная ЭД и отсутствие ЭФ (1-10 баллов) суммарно в I группе составляет 58,3%, во II группе – 56,4% (таб. 54).

Таблица 54

Значения ПЕФ-5 пациентов через три месяца после БТ-ВМД

ПЕФ-5, балл	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	2	2,9	4	3,1
ЭД легкой степени (16-20)	9	13,4	15	11,5
умеренная ЭД (11-15)	17	25,4	38	29,0
выраженная ЭД (5-10)	20	29,9	40	30,5
отсутствие ЭФ (менее 5)	19	28,4	34	25,9
Всего	67	100	131	100

Детальный опрос пациентов показывает, что у многих в этот период расстройства носят психогенный характер и в их основе лежит боязнь

«возможного рецидива заболевания» из-за начала половой жизни, гемоспермия и отсутствие в данный момент уверенности в эффективности проведенного лучевого лечения (первый контроль через три месяца).

Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено клинически значимой (≥ 3 степени) Р-МПЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009) (таб. 55).

Таблица 55

Р-МПЛТ после монотерапии БТ-ВМД

Р-МПЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	26	38,8	37	28,2
1 степени	33	49,3	70	53,4
2 степени	8	11,9	24	18,3
3 степени	-	-	-	-
Всего	67	100	131	100

Поводом отнесения к Р-МПЛТ 2 степени являлись выраженный болевой синдром, urgency (2-3 балла) и недержание мочи. Необходимо отметить, что все случаи недержания мочи носили urgency характер и только у одного (6,3%) из 16 больных II группы инконтиненция 3 степени носила смешанный характер. В качестве лечения применялись свечи с неспецифическими противовоспалительными препаратами, м-холинолитики и новый перспективный препарат группы селективных агонистов бета₃-адренорецепторов – мирабегрон. У всех пациентов консервативная терапия привела к значимому снижению клинической симптоматики.

При осуществлении БТ-ВМД посредством трех фракций отмечается более выраженные ранние лучевые реакции. Так, Р-МПЛТ 2 степени в I и II группах определены в 11,9% и 18,3% случаев, соответственно. Вместе с тем, различия носят незначимый характер ($p=0,24$). Возможными причинами, объясняющими эту разницу, являются более высокая СОД (I – 26 Гр (EQD₂ – 107,7), II – 34,5 Гр (EQD₂ – 128,1)) и большая инвазивность за весь курс лечения за счет дополнительного этапа.

Было проведено изучение влияния отобранных на основе обзора литературы и логического анализа факторов на выраженность Р-МПЛТ

после монотерапии БТ-ВМД. В линейный ранговый корреляционный анализ были включены следующие показатели: «возраст», «ИМТ», «длительность жалоб», «ПСА», «ППСА», «объем ПЖ», «IPSS», «QoL», «Q_{max}» и «ООМ». Помимо вышеперечисленных, анализу подвергнуты ряд номинальных переменных (χ^2 -Pearson): «наличие жалоб», «операций на ПЖ в анамнезе» и «проведение НГТ». Результаты расчетов коэффициента Spearman и его значимость представлены в таблице 56.

Таблица 56

Корреляционный анализ факторов Р-МПЛТ после монотерапии БТ-ВМД

Показатель	I группа		II группа	
	ρ	p	ρ	p
возраст	0,24	0,04	0,23	0,006
ИМТ	0,01	0,92	-0,07	0,38
длительность жалоб	0,35	0,003	0,36	0,000
ПСА	-0,03	0,78	0,08	0,32
ППСА	-0,08	0,47	0,11	0,19
Объем ПЖ	0,14	0,25	-0,01	0,84
IPSS	0,17	0,16	0,27	0,001
QoL	0,18	0,13	0,24	0,004
Q _{max}	-0,17	0,15	-0,34	0,000
ООМ	0,09	0,42	0,21	0,01

Большинство показателей имеют слабую корреляционную связь с выраженностью Р-МПЛТ, более часто наблюдающуюся во II группе. К их числу относятся такие переменные как «возраст», «IPSS», «QoL» и «ООМ». «Длительность жалоб» и «Q_{max}» продемонстрировали умеренную прямую и обратную связи, соответственно.

«Наличие жалоб» до лечения имело значимую связь с выраженностью Р-МПЛТ у пациентов II группы ($p=0,002$), в то время как в I группе такой связи отмечено не было ($p=0,7$). Гормональная терапия до БТ-ВМД также не оказывала влияния на Р-МПЛТ в обеих группах ($p=0,4$ и $p=0,7$).

Особое внимание заслуживает такой показатель, как «оперативные вмешательства в анамнезе», который продемонстрировал наибольшую связь в обеих группах (I – ($p=0,0001$), II – ($p<0,001$)). Клинически, течение раннего

(первые три месяца) постлучевого периода у этой категории больных проявлялось выраженной ургентностью с эпизодами непроизвольной потери мочи. Также, характерной особенностью была высокая рефрактерность к проводимой терапии м-холинолитиками.

Ранняя прямокишечноинтестинальная лучевая токсичность. Дневник дефекаций, заполненный через три месяца после БТ-ВМД, свидетельствует о низкой частоте лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Эпизоды непроизвольного стула отмечены в двух из 198 пациентов – по одному (1,5% и 0,8%) для каждой из групп. Длительно сохраняющийся жидкий стул имел место у одного (0,8%) пациента II группы. Наличие крови и слизи при дефекации ни было ни у одного наблюдаемого.

Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации отмечен у двух больных (по одному в каждой группе). У трех пациентов в I и II групп – 4,5% и 3,1%, соответственно, появление болезненных ощущений сопровождало стул. Из этого числа больных у двух человек боль носила выраженный характер (2 балла), что послужило основанием к назначению медикаментозной коррекции и отнесению их группе 2 степени лучевой токсичности (таб. 57).

Таблица 57

Р-ПИЛТ после монотерапии БТ-ВМД

Р-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	63	94,0	126	96,2
1 степени	3	4,5	4	3,0
2 степени	1	1,5	1	0,8
3 степени	-	-	-	-
Всего	67	100	131	100

Значимых различий по показателю Р-ПИЛТ в исследуемых группах не выявлено ($p=0,77$). В связи с незначительной выраженностью Р-ПИЛТ статистический анализ по выявлению факторов риска не проводился.

5.4. Поздние осложнения брахитерапии рака предстательной железы
источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

Оценка П-МПЛТ осуществлялась через 12, 24, и 36 месяцев после окончания курса БТ-ВМД. В таблицах 58, 59 и на графике 1 представлены основные характеристики процесса мочеиспускания пациентов.

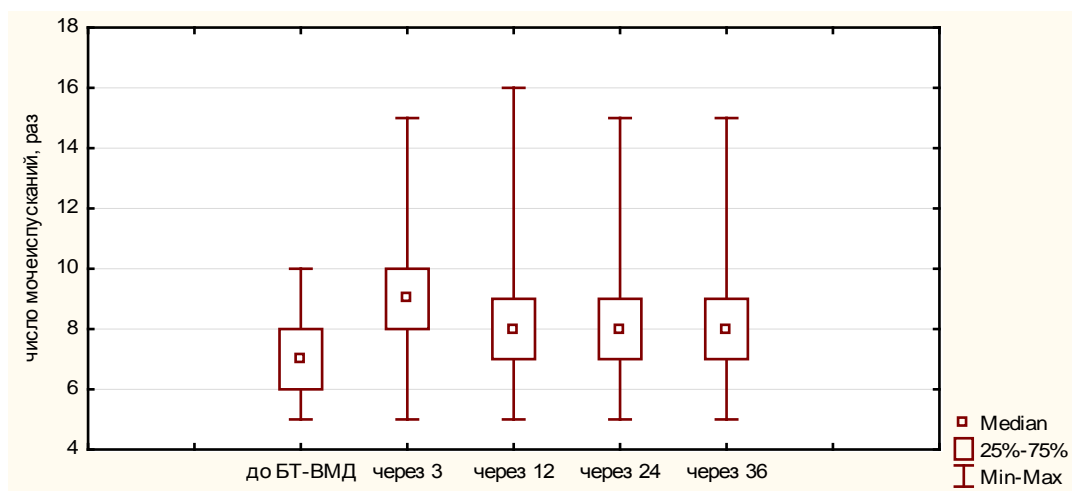
Таблица 58

Общее число мочеиспусканий через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Общее число мочеиспусканий, раз		p
	I группа	II группа	
до лечения	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,3
3 месяца	9,0 [8,0; 10,0] (6,0-14,0)	9,0 [8,0; 10,0] (5,0-15,0)	0,25
12 месяцев	8,0 [7,0; 9,0] (5,0-16,0)	8,0 [7,0; 9,5] (5,0-12,0)	0,05
24 месяцев	8,0 [7,0; 9,0] (5,0-12,0)	8,0 [7,0; 9,0] (5,0-15,0)	0,06
36 месяцев	8,0 [7,0; 9,0] (5,0-12,0)	8,0 [7,0; 9,0] (5,0-15,0)	0,22

График 1

Динамика общего числа мочеиспусканий после БТ-ВМД (все группы)



Сравнительная оценка общего числа суточных мочеиспусканий демонстрирует отсутствие достоверных различий по данному показателю в зависимости от схемы БТ-ВМД в течение практически всего периода наблюдения (исключение – 12 месяцев). Наиболее выражено частота мочеиспусканий возрастала через три месяца после БТ-ВМД – в среднем на два акта, с последующим снижением.

Таблица 59

Дневник мочеиспускания через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Жалоба		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ночная поллакиурия	нет	8	12,1	4	3,2	6	9,8	8	7,0	5	9,4	6	5,6
	1 раз	17	25,8	32	25,8	18	29,5	34	29,8	17	32,1	40	37,0
	2 раза	34	51,5	58	46,8	33	54,1	50	43,9	26	49,1	42	38,9
	3 и более раз	7	10,6	30	24,2	4	6,6	22	19,3	5	9,4	20	18,5
	Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
Ургентность	нет	45	68,3	62	50,0	48	78,7	84	73,7	47	88,7	87	80,6
	1 балл	16	24,2	43	34,7	9	14,8	25	21,9	4	7,5	18	16,7
	2 балла	2	3,0	14	21,3	4	6,5	4	3,5	2	3,8	2	1,8
	3 балла	3	4,5	5	7,6	-	-	1	0,9	-	-	1	0,9
	Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
Боль при мочеиспускании	нет	54	81,8	93	75,1	54	88,5	90	78,9	49	92,5	94	87
	1 балл	12	18,2	26	20,9	7	11,5	21	18,4	3	5,7	13	
	2 балла	-	-	4	3,2	-	-	3	2,6	1	1,8	1	
	3 балла	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
Недержание мочи	нет	60	90,9	112	90,3	59	96,7	109	95,6	52	98,1	102	94,5
	1 балл	5	7,6	10	8,1	2	3,3	4	3,5	1	1,9	5	4,6
	2 балла	1	1,5	2	1,6	-	-	1	0,9	-	-	1	0,9
	3 балла	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
Макрогематурия	нет	61	92,5	103	83,1	59	96,8	102	89,5	49	92,4	99	91,7
	реже 1 раза в месяц	1	1,5	2	1,6	-	-	3	2,6	2	3,8	2	1,8
	ежемесячно	2	3,0	11	8,9	1	1,6	4	3,5	-	-	4	3,7
	еженедельно	2	3,0	8	6,4	1	1,6	5	4,4	2	3,8	3	2,8
	Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

Ранговый дисперсионный анализ (Friedman) показал существенные изменения частоты мочеиспусканий в группах в зависимости от сроков оценки ($p < 0,001$). Более детальное попарное сравнение (Wilcoxon) позволило определить, что через 24 и 36 месяцев после лечения в I группе величина исследуемого показателя не отличалось от достигнутого в 12 месяцев ($p = 0,19$ и $p = 0,19$, соответственно), в то время как во II группе

различия в аналогичные периоды измерений носили значимый характер ($p=0,038$ и $p=0,02$, соответственно). По таким показателям, как частота ночной поллакиурии, недержание мочи, ургентность, болезненность мочеиспускания и выраженность макрогематурии через 12 месяцев в I и II группах значимых различий не отмечено ($p=0,49$; $p=0,19$; $p=0,41$; $p=0,76$ и $p=0,33$, соответственно). Аналогичные результаты продемонстрированы также через 24 и 36 месяцев: $p=0,21$; $p=0,76$; $p=0,47$; $p=0,19$; $p=0,36$ и $p=0,59$; $p=0,53$; $p=0,67$; $p=0,32$; $p=0,45$, соответственно. В таблице 60 представлены значения уровней значимости (p), полученные при вычислении критерия χ^2 -Pearson в рамках анализа изменения структуры и выраженности основных жалоб по данным дневника мочеиспускания в течение времени. В качестве контрольных определены исходные (до лечения) значения переменных.

Таблица 60

Уровни значимости (p) критерия χ^2 -Pearson и Fisher при анализе выраженности дизурии после БТ-ВМД (П-МПЛТ)

Показатель	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ночная поллакиурия	0,004	0,004	0,08	0,05	0,22	0,25
недержание мочи	0,002	0,000	0,003	0,000	0,98	0,02
ургентность	0,01	0,01	0,08	0,09	0,11	0,11
боль при мочеиспускании	0,33	0,000	0,78	0,08	0,91	0,8
макрогематурия	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

Наиболее существенные изменения наблюдаются через 12 месяцев после окончания лечения. При дальнейшем наблюдении выраженность нарушений мочеиспускания снижается. Единственным показателем, чья частота фактически остается на неизменно значимом уровне относительно исходного, является периодически возникающая макрогематурия.

В таблицах 61-63 и на графиках 2, 3 представлены результаты анализа данных опросников IPSS и QoL при исследовании П-МПЛТ.

Таблица 61

Медианы IPSS через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Значения IPSS, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	6,0 [5,0;10,0] (1,0-24,0)	8,0 [4,0; 12,0] (0,0-21,0)	0,23
3 месяца	10,0 [7,0;14,0] (5,0-28,0)	12,0 [9,0; 16,0] (1,0-25,0)	0,04
12 месяцев	7,0 [6,0; 12,0] (3,0-25,0)	10,0 [7,0; 14,0] (2,0-25,0)	0,004
24 месяцев	7,0 [6,0; 10,0] (3,0-25,0)	8,0 [7,0; 12,0] (1,0-30,0)	0,006
36 месяцев	7,0 [6,0; 12,0] (2,0-25,0)	8,0 [6,0; 12,0] (1,0-30,0)	0,05

График 2

Динамика IPSS после БТ-ВМД (все группы)

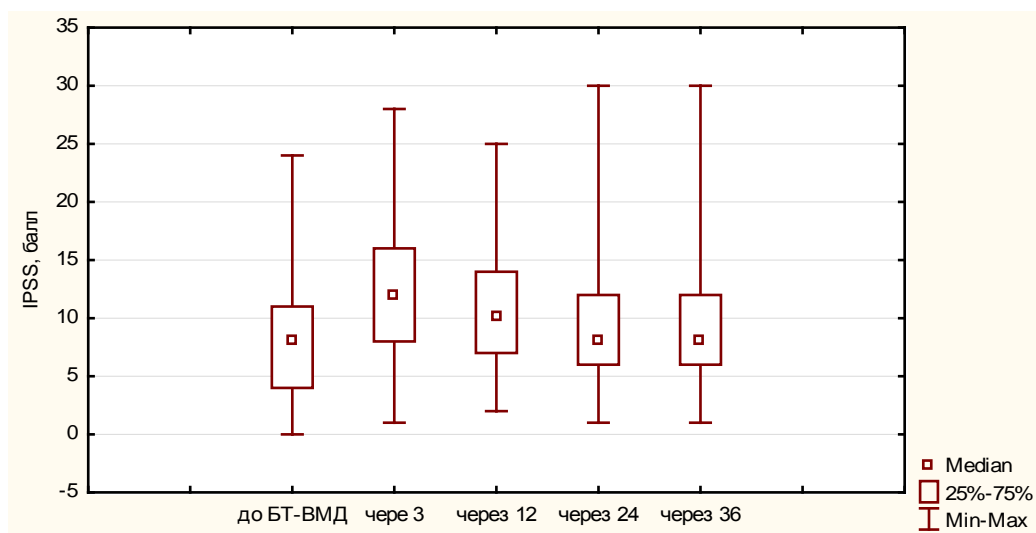


Таблица 62

Медианы QoL через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	QoL, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	2,0 [2,0;2,0](1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0)	0,01
3 месяца	3,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	3,0 [3,0;4,0] (1,0-5,0)	0,17
12 месяцев	2,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	3,0 [2,0;3,0] (1,0-6,0)	0,004
24 месяцев	2,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	3,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	0,006
36 месяцев	2,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-5,0)	0,25

IPSS и QoL пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Показатель		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IPSS (балл)	от 0 до 7	33	50,0	31	25,0	31	50,8	35	30,7	27	50,9	37	34,3
	от 8 до 19	29	43,9	82	66,1	28	45,9	72	63,2	23	43,4	64	59,2
	от 20 до 35	4	6,1	11	8,9	2	3,3	7	6,1	3	5,7	7	6,5
Всего		66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
QoL (балл)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	4	6,1	4	3,2	5	8,2	5	4,4	4	7,5	8	7,4
	2	35	53,0	40	32,3	37	60,7	47	41,2	31	58,5	53	49,1
	3	20	30,3	55	44,4	15	24,5	48	42,1	15	28,3	35	32,4
	4	5	7,6	20	16,1	2	3,3	10	8,8	2	3,8	10	9,3
	5	2	3,0	4	3,2	2	3,3	4	3,5	1	1,9	2	1,8
	6	-	-	1	0,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

К исходу третьего года после лучевого лечения отмечается фактическое отсутствие значимой разницы величины IPSS в группах сравнения. Оценка этого показателя через один и два года демонстрирует более высокий уровень субъективно оцениваемых нарушений в группе, где лечение проводилось в виде трех фракций ($p=0,004$ и $p=0,006$, соответственно). Дисперсионный анализ продемонстрировал существенное различие значений IPSS с течением времени после БТ-ВМД независимо от ее схемы ($p<0,001$). При парном статистическом сравнении с исходным уровнем было показано, что у пациентов I группы через 12 и 24 месяцев повышение показателя IPSS носит значимый характер ($p<0,001$ и $p=0,04$, соответственно), в то время как три года изменения практически не отличались от базовых ($p=0,36$). Во II группе динамика IPSS отличалась: нарушения функции нижних мочевыводящих путей носили значимый характер на протяжении всего периода наблюдения: 12 месяцев ($p<0,001$); 24 месяца ($p=0,002$) и 36 месяцев ($p=0,009$).

Субъективная оценка качества жизни посредством опросника QoL выявила более высокие значения показателя через 12 ($p=0,004$) и 24 ($p=0,006$) месяца во II группе. К исходу трех лет после БТ-ВМД различий в

исследуемых группах не наблюдается ($p=0,25$). Аналогично IPSS, показатель QoL при анализе по Friedman демонстрирует значимые изменения в различные сроки контрольного обследования в обеих группах ($p<0,001$). Максимальные его значения наблюдаются через три и 12 месяцев после БТ-ВМД с медианой (обе группы) в 3,0 [2,0;3,0] балла. Внутригрупповое сравнение величины QoL с исходным уровнем показывает, что у пациентов исследуемых групп через 12, 24 и 36 месяцев имелось достоверное повышение его значения: I группа – $p<0,001$, $p=0,001$ и $p=0,01$; II группа – $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,006$, соответственно.

В таблице 64 и графике 3 представлены значения Q_{\max} по данным урофлоуметрии, выполненной в различные сроки после БТ-ВМД.

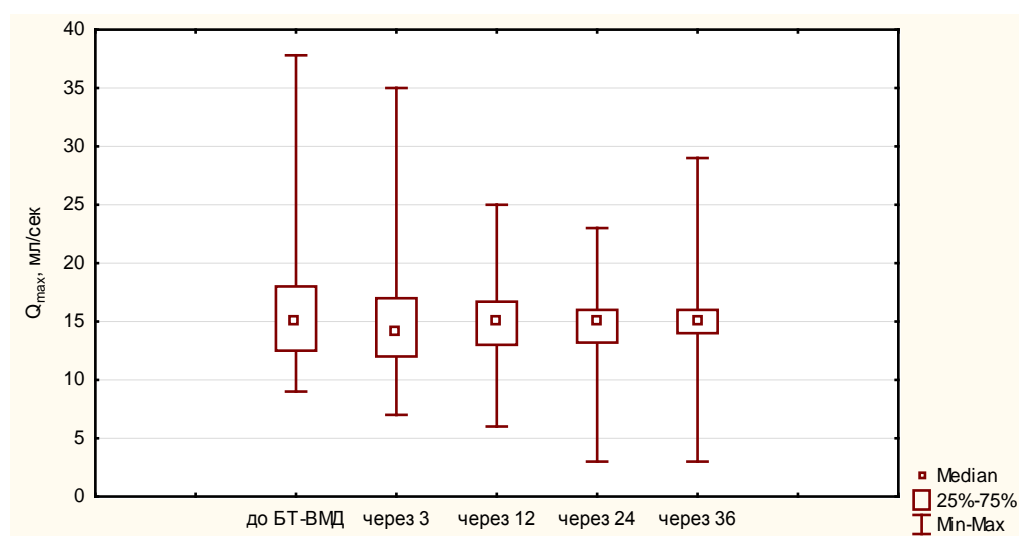
Таблица 64

Медианы Q_{\max} через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Значения Q_{\max} , мл/с		p
	I группа	II группа	
до лечения	14,0 [12,1;17,5](9,8-37,8)	15,0 [12,7;18,0](9,0-36,0)	0,62
3 месяца	14,0 [12,0; 18,0] (7,0-35,0)	14,3 [12,0; 17,0] (7,0-30,0)	0,84
12 месяцев	15,0 [13,0;16,0] (6,0-24,0)	15,0 [13,1;17,0] (7,0-25,0)	0,54
24 месяцев	15,0 [13,0;16,0] (3,0-22,0)	15,0 [13,5;17,0] (4,2-23,0)	0,42
36 месяцев	15,0 [14,0;15,0] (3,0-21,0)	15,0 [13,9;16,0] (4,0-29,0)	0,51

График 3

Динамика Q_{\max} после БТ-ВМД (все группы)



Также как до лечения значения Q_{\max} в сравниваемых группах значимо не различались и при обследовании после него. Анализ динамики величины максимальной скорости мочеиспускания посредством рангового дисперсионного анализа множественных зависимых переменных показал отсутствие существенных изменений в зависимости от фактора времени в I группе ($p=0,2$), в то время как во II-й они носили значимый характер ($p<0,001$). Парное сравнение с исходным уровнем выявило, что у пациентов I группы через 12, 24 и 36 месяцев изменения показателя Q_{\max} носили незначимый характер ($p=0,25$, $p=0,75$ и $p=0,99$, соответственно), что отличало их от пациентов II группы: $p=0,04$, $p=0,01$ и $p=0,001$, соответственно.

Определение ООМ на различных этапах лечения и последующего динамического наблюдения продемонстрировало, что значимые отличия в группах в зависимости от схемы монотерапии БТ-ВМД отмечены только через три месяца после лечения ($p=0,05$) (таб. 65). Изменения величины ООМ с течением времени без учета режима подведения «boost» носили значимый характер ($p<0,001$) (граф. 4).

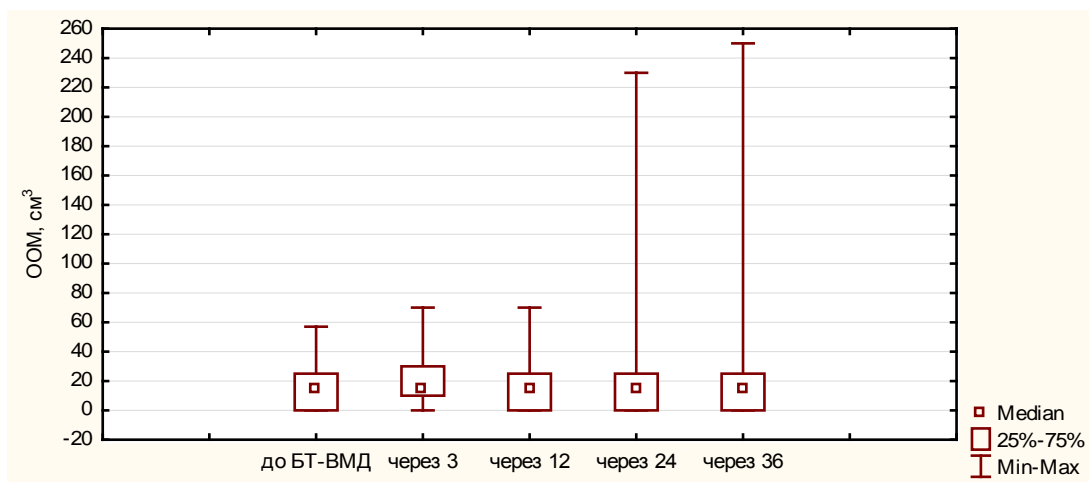
Таблица 65

Медианы ООМ через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Значения ООМ, см ³		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [0,0;23,0](0,0-50,0)	15,0 [0,0;26,0](0,0-57,0)	0,07
3 месяца	15,0 [0,0; 25,0] (0,0-65,0)	20,0 [10,0; 30,0] (0,0-70,0)	0,05
12 месяцев	15,0 [0,0; 20,0] (0,0-70,0)	17,0 [0,0; 25,0] (0,0-70,0)	0,14
24 месяцев	15,0 [0,0; 20,0] (0,0-70,0)	15,0 [0,0; 25,0] (0,0-230,0)	0,33
36 месяцев	15,0 [0,0; 20,0] (0,0-50,0)	15,0 [15,0; 25,0] (0,0-250,0)	0,37

Попарный межгрупповой анализ величины ООМ с его исходными значениями показал отсутствие существенных различий через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД в исследуемых I и II группах ($p=0,15$; $p=0,41$; $p=0,74$ и $p=0,88$; $p=0,96$; $p=0,26$, соответственно).

Динамика ООМ после БТ-ВМД (все группы)



Распределение пациентов в зависимости от величины Q_{\max} и ООМ представлено в таблице 66.

Таблица 66

 Q_{\max} и ООМ пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Q_{\max} , мл/сек	до 5	-	-	-	-	1	1,6	1	0,9	1	1,9	1	0,9
	от 6 до 10	6	9,1	6	4,8	5	8,3	9	7,9	4	7,5	8	7,4
	от 11 до 15	33	50,0	70	56,5	36	59,0	64	56,1	31	58,5	60	55,6
	более 15	27	40,9	48	38,7	19	31,1	40	35,1	17	32,1	39	36,1
Всего		66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100
ООМ, мл	нет	23	63,9	30	24,2	21	34,4	31	27,2	20	37,8	30	27,8
	до 30	36	54,5	83	66,9	35	57,5	71	62,3	27	50,9	70	64,8
	от 31 до 50	6	9,1	10	8,1	3	4,9	9	7,9	6	11,3	4	3,7
	от 51 до 100	1	1,5	1	0,8	1	1,6	2	1,7	-	-	3	2,8
	более 100	-	-	-	-	1	1,6	1	0,9	-	-	1	0,9
Всего		66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

Анализируя результаты урофлоуметрии, как объективного метода оценки функции мочеиспускания можно сделать вывод о наличии ряда отличий от таковых при монотерапии БТ-НМД. При проведении внутритканевой лучевой терапии источником низкой мощности дозы и оставлении в тканях ПЖ достаточного числа инородных тел (зерен) более выражен такой феномен, как постимплантационный отек. Клинически

это проявляется нарастанием явлений инфравезикальной обструкции. В нашем исследовании отмечалось незначительное повышение ООМ лишь через три месяца после БТ-ВМД, что в купе с низкой частотой ОЗМ (2,5%) свидетельствует о низкой степени реакции тканей на подведение СОД посредством изучаемых схем. Аналогичные закономерности отмечены и при изучении характера изменений Q_{max} с течением времени: отсутствие статистической разницы с исходными значениями может быть объяснено разнонаправленным действием двух процессов – снижения скорости из-за отека ПЖ (Р-МПЛТ), а также рубцевания, ведущего к уменьшению диаметра уретры (П-МПЛТ) и увеличением скорости вследствие радиационно-индуцированной ургентности.

Распределение пациентов в зависимости от величины показателя П-МПЛТ по (RTOG/CTCAE, 1995/2009) представлено в таблице 67.

Таблица 67

П-МПЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

П-МПЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	40	60,6	53	42,7	47	77,0	70	61,4	40	75,5	77	71,3
1 степени	20	30,3	44	35,5	10	16,4	33	28,9	10	18,8	23	21,3
2 степени	5	7,6	27	21,8	2	3,3	10	8,7	1	1,9	7	6,5
3 степени	1	1,5	-	-	2	3,3	1	0,9	2	3,8	1	0,9
Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

С течением времени частота лучевых осложнений уменьшается. Так, у пациентов I группы какие-либо изменения со стороны НМВП отсутствовали в 60,6%, 77,0% и 75,5% случаев через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД, соответственно. Аналогичный показатель во II группе составил 42,7%, 61,4% и 71,3%. Ни у одного из пациентов не было отмечено осложнений 4-5 степени. П-МПЛТ 3 степени зарегистрирована у трех пациентов. В основном П-МПЛТ была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как 1 степени. Клинически эти случаи представляли собой дизурические явления, не требующие какого-либо лечения. Их частота среди наблюдаемых I группы, в зависимости от длительности наблюдения,

варьировала от 30,3% до 18,8%, а во II – от 35,5% до 21,3%. Более значимая П-МПЛТ 2 степени включала в себя два состояния: дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии (α -блокаторы, холинолитики, мирабегрон) и периодическая макрогематурия. П-МПЛТ, подходящая под эти критерии, среди больных I группы через 12 месяцев отмечена в 7,6%, чрез 24 – 3,3%, 36 месяцев – 1,9% наблюдений. Частота аналогичных изменений во II группе была выше, составляя от 21,8% (12 месяцев) до 6,5% (36 месяцев).

В целом, межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения СОД демонстрирует значимое превышение этого показателя во II группе ($p=0,01$) через 12 месяцев. Со временем, эти различия нивелируются (24 месяца ($p=0,04$)), достигая сходных значений к 36 месяцам ($p=0,17$).

Хотелось отдельно осветить вопрос формирования стриктуры уретры, как наиболее неблагоприятной вариант П-МПЛТ 3 степени. Всего среди 161 пациентов с периодом наблюдения три года отмечено три (1,8%) случая радиационно-индуцированной стриктурной болезни уретры: два случая (3,7%) из 53 наблюдений I группы и один (0,9%) из 108 человек II группы. У всех трех пациентов сужение локализовалось в мембранозном отделе мочеиспускательного канала.

Клинически формирование стриктуры у двух пациентов проявлялось прогрессирующим увеличением признаков инфравезикальной обструкции, у одного – ОЗМ, потребовавшей наложения надлобкового мочепузырного свища. Сроки формирования стриктур были следующими: в течение второго года после БТ-ВМД – по одному человеку из каждой из групп, в течение первого года – один пациент I группы.

В связи с незначительной частотой данного осложнения отдельно статистический анализ причин стриктурообразования не осуществлялся. Вместе с тем, обращает на себя внимание тот факт, что у двух из трех пациентов в анамнезе имелись оперативные вмешательства на ПЖ, сроком

более одного года до лучевого воздействия. В качестве лечебной опции двум наблюдаемым была выполнена внутренняя оптическая уретротомия. При последующем наблюдении одному из них, в связи с рецидивом стриктуры, выполнена повторная операция – буккальная пластика с удовлетворительными результатами. Один пациент, учитывая сохранность самостоятельного мочеиспускания, от оперативной коррекции отказался.

Нами был проведен анализ по определению факторов, имеющих связь с П-МПЛТ (таб. 68).

Таблица 68

Корреляционный анализ факторов П-МПЛТ после монотерапии БТ-ВМД

Показатель	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
возраст	0,17	0,16	0,3	0,0004	0,09	0,46	0,38	0,000	0,17	0,22	0,32	0,000
ИМТ	0,19	0,12	-0,06	0,45	0,06	0,64	-0,13	0,14	-0,07	0,57	-0,13	0,16
длительность жалоб	0,27	0,02	0,17	0,04	0,11	0,38	0,27	0,003	0,21	0,13	0,18	0,05
ПСА	0,04	0,73	-0,05	0,95	-0,06	0,64	0,007	0,93	0,01	0,91	-0,001	0,9
ППСА	-0,05	0,67	0,08	0,35	-0,13	0,31	0,14	0,12	0,02	0,87	0,11	0,24
объем ПЖ	0,11	0,36	-0,09	0,28	0,09	0,48	-0,12	0,18	-0,05	0,69	-0,14	0,13
IPSS	0,04	0,74	0,15	0,08	0,05	0,67	0,18	0,05	-0,14	0,29	0,17	0,07
QoL	0,34	0,004	0,09	0,29	0,31	0,01	0,24	0,007	0,22	0,1	0,18	0,06
Q _{max}	-0,12	0,32	-0,07	0,38	-0,14	0,26	-0,19	0,04	0,05	0,71	-0,19	0,04
ООМ	0,02	0,86	0,02	0,7	0,08	0,52	0,13	0,14	-0,04	0,77	0,03	0,69

Представленные в таблице 68 данные, свидетельствуют, что со временем характер корреляционных связей меняется. Так, через 12 месяцев после БТ-ВМД выявлено три фактора, имеющих прямую слабую и умеренную связь с показателем П-МПЛТ. Сочетание и значимость этих переменных в исследуемых группах были различными: I группа – «длительность жалоб» ($\rho = 0,27$, $p = 0,02$) и «QoL» ($\rho = 0,34$, $p = 0,004$); II группа – «длительность жалоб» ($\rho = 0,17$, $p = 0,04$), «возраст» ($\rho = 0,34$, $p = 0,0004$). Через 24 месяца число показателей, имеющих значимую связь с П-МПЛТ увеличилось до четырех: I группа – «QoL» ($\rho = 0,31$, $p = 0,01$); II группа – «возраст» ($\rho = 0,38$, $p < 0,0001$), «длительность жалоб» ($\rho = 0,27$, $p = 0,003$) «QoL» ($\rho = 0,24$, $p = 0,007$) и «Q_{max}» ($\rho = -0,19$, $p = 0,04$). Через три года после окончания лечения только «возраст», «длительность жалоб» «Q_{max}» до ЛТ значимо

повышало вероятность развития П-МПЛТ у пациентов II группы. В целом, необходимо отметить, что большинство связей имело слабую корреляционную связь ($\rho < 0,3$). Наиболее устойчивый характер выявлен у таких показателей, как «возраст» и «длительность жалоб» (II группа).

Как в случае Р-МПЛТ, так и при оценке П-МПЛТ существенное влияние демонстрировал показатель «операции в анамнезе». Связь предшествующих вмешательств на ПЖ с выраженностью лучевой токсичности с течением времени носила значимый характер за весь период наблюдения у больных обеих групп: 12 месяцев – I группа ($p=0,005$); II группа ($p<0,001$), 24 месяца – I группа ($p=0,02$); II группа ($p<0,001$) и 36 месяцев – I группа ($p<0,001$); II группа ($p<0,001$). «Наличие жалоб» перед БТ-ВМД, «проведение НГТ», «сТ» и «NCCN» не оказывало влияния на частоту и выраженность П-МПЛТ ни в одной из групп ($p<0,05$).

Детальная характеристика статуса ЭФ через 12, 24 и 36 месяцев после лечения представлена в таблицах 69 и графике 5.

Таблица 69

Медианы ПЕФ-5 через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

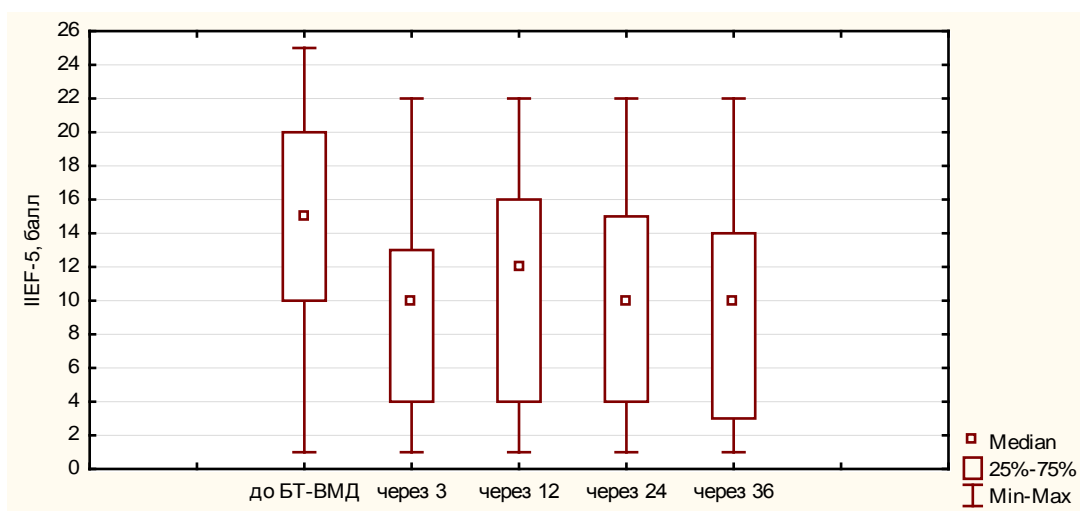
Время контроля	Значения ПЕФ-5, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	15,0 [8,0;20,0] (1,0-24,0)	15,0 [10,0;20,0](1,0-25,0)	0,82
3 месяца	10,0 [4,0; 12,0] (1,0-22,0)	10,0 [4,0; 14,0] (1,0-21,0)	0,73
12 месяцев	12,0 [5,0; 16,0] (1,0-22,0)	11,0 [4,0; 16,0] (1,0-22,0)	0,25
24 месяцев	11,0 [4,0; 15,0] (1,0-21,0)	10,0 [4,5; 15,0] (1,0-22,0)	0,9
36 месяцев	10,0 [3,0; 14,0] (1,0-20,0)	10,0 [4,0; 14,0] (1,0-22,0)	0,61

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых изменений уровня сохранности ЭФ после БТ-ВМД при их сравнении в зависимости от применяемой схемы лечения независимо от сроков наблюдения. При ранговом дисперсионном анализе отмечены существенные изменения уровня ЭФ в зависимости от времени ее оценки относительно курса БТ-ВМД ($p<0,001$). Межгрупповое попарное сравнение с исходным уровнем продемонстрировало аналогичные результаты при всех

контрольных измерений (12, 24 и 36 месяцев) ($p < 0,001$).

График 5

Динамика значения ПЕФ-5 после БТ-ВМД (все группы)



Распределение пациентов в зависимости от сохранности ЭФ (таб. 70) демонстрирует постепенное снижение показателя ПЕФ-5 с течением времени: в I группе число больных, имеющих выраженную ЭД и отсутствие ЭФ (1-10 баллов), через 12 месяцев суммарно составило 41,0%, через 24 месяца – 49,2% и 36 месяцев – 52,8%; во II группе – 48,4%, 50,8% и 54,6%, соответственно.

Таблица 70

ПЕФ-5 через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

ПЕФ-5, балл	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	2	3,0	6	4,8	1	1,6	3	2,6	-	-	1	0,9
ЭД легкой степени (16-20)	16	24,2	28	22,6	12	19,7	25	21,9	9	17,0	19	17,7
умеренная ЭД (11-15)	21	31,8	30	24,2	18	29,5	28	24,7	16	30,2	29	26,8
выраженная ЭД (5-10)	12	18,3	24	19,4	11	18,0	25	21,9	7	13,2	27	25,0
отсутствие ЭФ (менее 5)	15	22,7	36	29,0	19	31,2	33	28,9	21	39,6	32	29,6
Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

Таким образом, можно сделать вывод о том, что после монотерапии БТ-ВМД в первые три месяца после лечения наблюдается достаточно высокий уровень ЭД (ПЕФ-5 1-10 баллов), имеющий зачастую психогенный генез (I –

58,3%, II – 56,4%). К исходу первого года отмечается увеличение показателей удовлетворенности пациентов своей половой жизнью. Последующее наблюдение на протяжении 12-36 месяцев позволяет определить суммарно отсутствие ЭД (ЭД легкой степени) или умеренную ЭД (PEF-5 11-25 баллов) в зависимости от схемы БТ-ВМД (I и II группы) в интервале от 59,0% до 47,2% и от 51,6% до 45,4%, соответственно.

В данном исследовании статистический анализ факторов риска относительно развития ЭД после БТ-ВМД не проводился в связи с отсутствием в составе диагностического комплекса методов объективного контроля статуса ЭФ (дуплексное сканирование сосудов полового члена с интракавернозным введением простагландина E1, электронейромиография, эластография).

Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность.

Оценка нарушений работы нижних отделов желудочно-кишечного тракта через 12 месяцев после БТ-ВМД также, как и в случае Р-ПИЛТ, осуществлялось на основании заполнения дневника дефекации. Учащенный стул (3 раза в сутки) отмечен у двух (3,0%) пациентов I группы. Эпизоды непроизвольной дефекации, обусловленной появлением выраженных императивных позывов, выявлены в двух (3,0%) случаях в I группе и одном (0,8%) во II-й. У этих же пациентов имел место длительно сохраняющийся жидкий стул. Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации отмечен у одного (1,5%) больного I группы и у двух (1,6%) при трехфракционной БТ-ВМД. Случаи болезненной дефекации (дискомфорта) зарегистрированы у всех четырех (6,0%) симптомных больных I группы. Аналогичные жалобы выявлены у четырех (3,2%) наблюдаемых II группы. Во всех случаях болевой синдром носил незначительный характер (1 балл) и не требовал медикаментозной коррекции. Признаки умеренного кровотечения из прямой кишки (вне акта дефекации) отмечены у одного пациента I группы, что послужило основанием к отнесению его к группе 2 степени П-ПИЛТ. Необходимо

отметить, что у одних и тех же больных наблюдалось сочетание нескольких симптомов.

Через 24 месяца наблюдения все четыре (2,3%) из 175 случаев, отнесенных к П-ПИЛТ 1 степени (один пациент – I, три – II группа) были обусловлены периодическим наличием видимой примеси крови в кале при дефекации (таб. 71).

Таблица 71

П-ПИЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

П-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	62	94,0	118	95,2	60	98,4	111	97,4	51	96,2	106	98,1
1 степени	3	4,5	6	4,8	1	1,6	3	2,6	2	3,8	2	1,9
2 степени	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 степени	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	66	100	124	100	61	100	114	100	53	100	108	100

Других нарушений, равно как и П-ПИЛТ 2 степени в наблюдаемых группах в данный период выявлено не было. Оценка частоты и выраженности П-ПИЛТ через 36 месяцев после лучевого лечения показала, что нарушения 1 степени зарегистрированы у четырех пациентов: двое (3,8%) в I группе и двое (1,9%) во II группе. Как и в случае двухлетней П-ПИЛТ эти нарушения характеризовались периодическим наличием видимой примеси крови в кале при дефекации. Представленные данные свидетельствуют, что клинически значимая (≥ 3 степени) П-ПИЛТ в наблюдаемых группах отсутствовала.

Существенных различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено ($p=0,38$, $p=0,56$, $p=0,39$, соответственно). С течением времени наблюдается снижение выраженности П-ПИЛТ и, в более поздние сроки наблюдения (2-3 года) она, в основном, представлена признаками незначительного кровотечения из стенки прямой кишки, регистрируемого при дефекации. В связи с практически полным отсутствием П-ПИЛТ у пациентов после

монотерапии БТ-ВМД статистический анализ по определению факторов ее риска в указанных группах не осуществлялся.

5.5. Эффективность брахитерапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

Основным и наиболее простым методом контроля за эффективностью БТ-ВМД является определение уровня ПСА. Первая контрольная точка – три месяца после лечения. Динамика изменения уровня ПСА в различное после брахитерапии время представлены в таблице 72 и на графике 6.

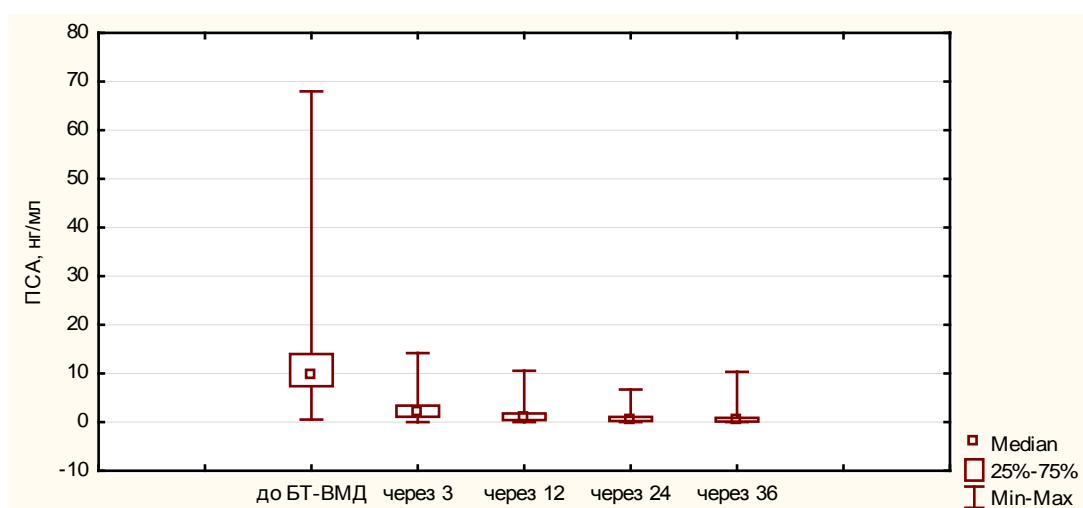
Таблица 72

Динамика уровня ПСА через 3, 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Уровень ПСА, нг/мл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,35 [7,0; 14,0] (0,54-68,0)	0,44
3 месяца	2,6[1,5; 4,1] (0,002-13,7)	2,1[0,9; 3,1] (0,01-14,2)	0,03
12 месяцев	1,1[0,6; 1,9] (0,1-3,56)	1,08[0,3; 1,5] (0,01-10,6)	0,22
24 месяцев	0,74[0,4; 1,3] (0,05-4,7)	0,5[0,2; 1,0] (0,01-6,7)	0,02
36 месяцев	0,56[0,2; 0,9] (0,05-2,5)	0,3[0,1; 0,] (0,006-10,34)	0,04

График 6

Динамика значения ПСА после БТ-ВМД (все группы)



Сравнение медиан ПСА в различные сроки демонстрирует определенные закономерности радиационно-индуцированной кинетики маркера. Так, при первой контрольной точке (3 месяца после окончания полного курса БТ-ВМД) наблюдается значимо более существенное снижение величины

показателя во II группе ($p=0,03$). К концу первого года наблюдения эти различия приобретают не значимый характер. Однако, дальнейшие измерения (24 и 36 месяцев) вновь показывают более низкие значения nadire при трехфракционном лечении. Возможных причин, объясняющих особенности постлучевой динамики ПСА при БТ-ВМД может быть две. Так, начальные различия вероятно обусловлены более поздним (в среднем на 3-4 недели) началом контроля уровня ПСА при длинной схеме лечения за счет дополнительной фракции облучения. Причина отдаленных различий – более высокая СОД, подводимая пациентам во II группе. Это приводит к выраженной гибели не только опухолевых, но и других (аденоматозных, нормальных) тканей, формирующих объем предстательной железы и являющихся источником ПСА.

Bounce. Феномен биохимического скачка или «bounce» был определен у 68 (34,3%) из 198 пациентов. В зависимости от схемы БТ-ВМД этот показатель имел следующие значения: I группа – 22 (32,8%) из 67 и II-я – 46 (35,1%) из 131 пациентов ($p=0,3$). Таким образом, значимых различий по частоте регистрации биохимического скачка в зависимости от режима фракционирования БТ-ВМД не получено.

Подавляющее большинство случаев подъема ПСА приходится на первый год наблюдения: в 54,5,0% и 60,8% в зависимости от схемы лечения (таб. 73).

Таблица 73

Сроки возникновения «bounce» после монотерапии БТ-ВМД

Bounce	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
1 год	12	54,5	28	60,8
2 год	6	27,3	16	34,8
3 год	4	18,2	2	4,4
Всего	22	100	46	100

У пяти (22,7%) пациентов I-й и девяти (19,6%) II группы отмечено два эпизода «bounce». Продолжительность периода подъема ПСА, соответствующего критериям «bounce», у большинства пациентов – 53

(77,9%) из 68 человек составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 15 (22,1%) наблюдаемых была в интервале от шести до девяти месяцев.

При регистрации повышения уровня ПСА выше предыдущего значения и подозрении на биохимический скачок пациентам рекомендовалось повторное определение онкомаркера с интервалом в один месяц и общей продолжительностью такой кратности исследований вплоть до снижения до уровня *padir*, с которого началось повышение.

С целью определения возможных причин «биохимического скачка» после БТ-ВМД был проведен корреляционный ранговый анализ. Были отобраны следующие переменные: «возраст», «ИМТ», «объем ПЖ», «ПСА», «ППСА», «сумма Gleason» и «сохранность ЭФ на момент лечения». Результаты расчетов представлены в таблице 74.

Таблица 74

Корреляционный анализ факторов bounce после монотерапии БТ-ВМД

Показатель	I группа		II группа	
	ρ	p	ρ	p
возраст	-0,16	0,17	0,05	0,55
ИМТ	-0,04	0,73	-0,07	0,39
ПСА	0,05	0,65	0,11	0,2
объем ПЖ	0,5	0,000	0,58	0,000
ППСА	-0,27	0,02	-0,32	0,000
сумма Gleason	-0,1	0,4	-0,07	0,41
статус ЭФ	0,29	0,01	0,04	0,61

В обеих группах отмечена умеренная прямая связь ($\rho=0,5$; $p<0,0001$) и ($\rho=0,58$; $p<0,0001$) частоты bounce и объема ПЖ. Достоверность этой корреляции также подтверждается обратными связями с величиной такого интегрального показателя как ППСА в I и II-й группе ($\rho=-0,27$; $p=0,02$ и $\rho=-0,32$; $p<0,0001$). Помимо этого, продемонстрирована слабая прямая связь изучаемого признака с исходным уровнем ЭФ у пациентов I группы ($\rho=0,29$; $p=0,01$). Следует отметить, что во II группе аналогичного влияния не выявлено, хотя по уровню сохранности ЭФ до лечения группы не отличались. Расчеты показали, что медиана объема ПЖ в группе, где

отмечено наличие bounce составляет 47,9 [39,2; 60,4] (21,9-105,8) в отличие от случаев его отсутствия – 30,2 [24,1; 37,9] (10,3-81,6) ($p < 0,001$). Анализ литературы показывает, что выявленные нами факторы имели прогностическое значение и в других исследованиях, основанных на данных, полученных при наблюдении за пациентами после БТ-НМД [65]. В качестве вероятной причины «биохимического скачка ПСА» рассматривается сопутствующая доброкачественная гиперплазия, имеющая отличную от аденокарциномы и нормальной ткани ПЖ радиочувствительность, что на практике реализуется более поздним подъемом ПСА вследствие гибели аденоматозных клеток. Таким образом, чем более выражена доброкачественная гиперплазия простаты (объем ПЖ), тем выше вероятность «bounce». Влияние сохранности ЭФ на «биохимический скачок ПСА» обусловлено корреляцией нормального уровня андрогенов и реактивностью эпителия ПЖ.

Оценка выживаемости больных после монотерапии БТ-ВМД. Эффективность БТ-ВМД, как метода радикального лучевого лечения РПЖ определяется показателями выживаемости пациентов. В нашем исследовании была оценена общая, раково-специфическая и выживаемость без признаков биохимического рецидива в течение одного, трех и пяти лет наблюдения.

Однолетние показатели были оценены у 198 (100,0%) пациентов (I группа – 67, II группа – 131), трехлетние – у 193 (97,5%) из 198 наблюдаемых (I группа – 67, II группа – 126), пятилетние у 87 (94,5%) из 92 человек (I группа – 31, II группа – 56), переживших этот рубеж.

За все время наблюдения из общего числа пациентов ($n=198$) от прогрессирования РПЖ за весь период наблюдения не умер ни один больной.

Однолетняя общая выживаемость составила 100,0% в обеих группах. На втором году наблюдения вследствие прогрессирования у пациентов с первично-множественным заболеванием (метастатический рак почки и

РПЖ) почечной карциномы и патологии сердечно-сосудистой системы умерло два (по одному в каждой группе) пациента. На третьем году наблюдения к их числу добавился еще один больной из II группы (причина смерти – патология сердечно-сосудистой системы). Таким образом, общая трехлетняя выживаемость, вне зависимости от схемы БТ-ВМД, прослеженная у 193 пациентов составила 98,4%. При дальнейшем наблюдении (4-й год и 5-й год после окончания БТ-ВМД) умерло еще два пациента – по одному в каждой группе. Причиной летального исхода послужило прогрессирование рака легкого у одного из них, у второго – декомпенсация сердечно-сосудистой патологии. Суммарная общая пятилетняя выживаемость в наблюдаемых группах составила 96,5%.

Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива при монотерапии БТ-ВМД (n=198) составила 98,4%: рост уровня сывороточного ПСА, выше критериев, соответствующих биохимическому рецидиву на первом году наблюдения отмечен у трех из 198 человек: один в I группе и два – во II-й. Из трех пациентов с признаками биохимической прогрессии один (II группа) имел высокий риск рецидива по NCCN (2010), двое (по одному в каждой группе) – промежуточный.

По нашему мнению, помимо представлений о высокой эффективности внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы в лечении РПЖ, существует другая объективная причина, объясняющая такой высокий уровень однолетней безрецидивной выживаемости после монотерапии БТ-ВМД. Она носит сугубо методологический характер и объясняется различиями в трактовке самого понятия «биохимический рецидив» после РПЭ и лучевого лечения. Очевидно, что при действующих критериях (nadir+2,0 нг/мл) продолжительности наблюдения в 12 месяцев может быть недостаточно для верификации постлучевой прогрессии заболевания.

Суммарная трехлетняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии независимо от схемы БТ-ВМД равнялась 94,8%. Данный

показатель среди пациентов I группы был – 98,5%, во II-й – 92,8% (рис. 7).

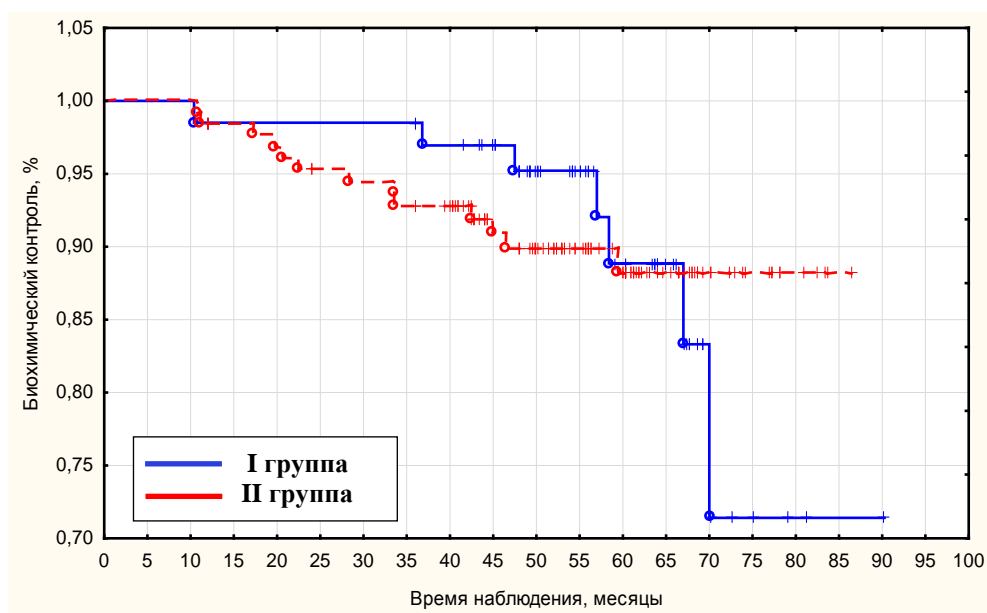


Рисунок 9. Выживаемость без биохимического рецидива после монотерапии БТ-ВМД в зависимости от режима БТ-ВМД.

Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в обеих группах БТ-ВМД составила 88,4%: I группа – 88,8%, II группа – 88,1%.

Сравнение кривых выживаемости без биохимического рецидива двух изучаемых групп монотерапии БТ-ВМД по непараметрическому критерию log-rank продемонстрировало отсутствие значимых различий ($p=0,9$).

Представляет большой интерес оценка выживаемости без биохимической прогрессии в зависимости от принадлежности к группе риска по NCCN (2010). В связи с относительно небольшим числом рецидивов и преимущественным выполнением трехфракционной схемы БТ-ВМД при высоком риске расчет показателей выживаемости осуществлялся независимо от режима БТ-ВМД. При 36 месяцах наблюдения эти показатели распределились следующим образом: низкий риск – 100%, промежуточный риск – 94,6% и высокий – 85,7%, при 60 месяцах – 97,5%, 86,8% и 80,9%, соответственно (рис. 10). Также как и в случае с фракционированием, достоверных различий в выживаемости без биохимической прогрессии по такому показателю как группа риска в нашем исследовании не получено ($p=0,05$). Полученные результаты

свидетельствуют о том, что в большинстве случаев биохимический рецидив развивается у больных в течение первых трех лет наблюдения.

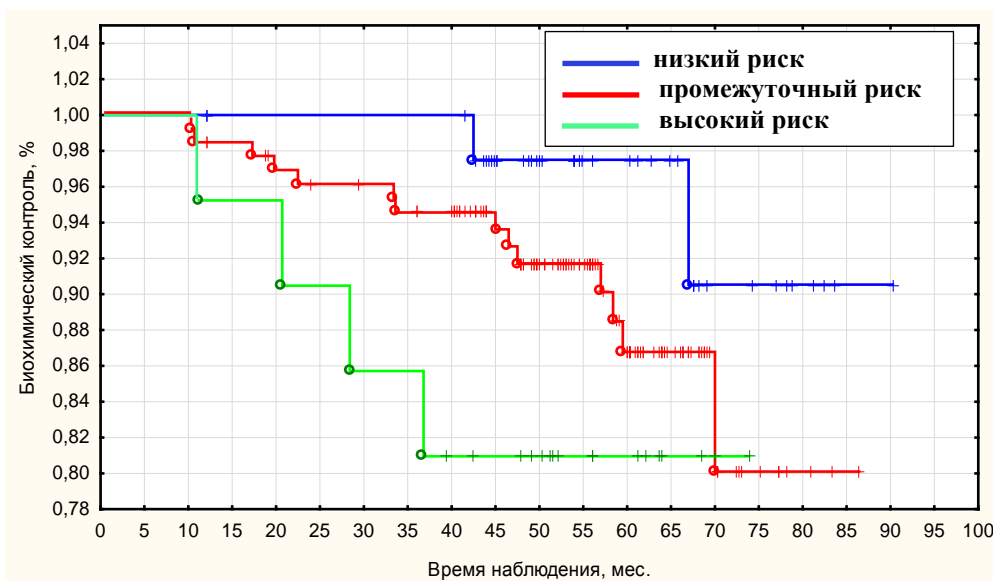


Рисунок 10. Выживаемость без биохимического рецидива после монотерапии БТ-ВМД в зависимости от группы риска по NCCN (2010).

Признаки биохимического прогрессирования РПЖ зафиксированы у 20 (10,1%) из 198 пациентов (два – низкий, 14 – промежуточный и четыре – высокий риск), из которых семь принадлежало к I группе.

Дальнейшее обследование пациентов с ростом уровня ПСА выше критериев рецидива после БТ-ВМД позволило определить клинический рецидив в 17 (85,0%) из 20 случаев, что объясняется активным использованием в диагностическом процессе ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА.

Важнейшей характеристикой внутритканевой лучевой терапии РПЖ является ее эффективность в достижении локального контроля над заболеванием. За период наблюдения (60 месяцев) местный рецидив обнаружен в шести (3,0%) случаях из 198 пациентов: один – I группа (на четвертый год после БТ-ВМД), пять (по одному в первый, второй и четвертый год, двое – в третий год) – II группа. Всем пациентам с подозрением на местный рецидив предлагалась гистологическая верификация процесса посредством сатурационной промежуточной биопсии. В случае обнаружения опухолевых клеток, в качестве возможного

лечебного подхода, у данной категории больных рассматривалось три варианта: «спасительная» лапароскопическая РПЭ, гормональная депривационная терапия или «спасительная» высокомогностная брахитерапия (три фракции по 10 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели). У двух из шести пациентов была выполнена спасительная лапароскопическая РПЭ. Однако, неудовлетворительные функциональные результаты заставили нас отказаться от этого варианта. В настоящее время методом выбора является «спасительная» БТ-ВМД.

Анализ статуса лимфатических узлов у пациентов с признаками биохимической прогрессии позволил определить рецидив в РЛУ у 10 пациентов (трое – I группа (по одному наблюдению в первый, четвертый и пятый год), семеро – II группа (по двое – в первый и второй год, трое пациентов – третий год после окончания лечения)). Распределение этих больных относительно групп риска выглядела следующим образом: шестеро – промежуточный риск, четверо – высокий риск рецидива. Вовлечение в процесс отдаленных ЛУ отмечено у одного пациента промежуточного риска I группы с одновременным поражением РЛУ. У подавляющего числа пациентов (десять из 11 человек) прогрессирование опухолевого процесса в регионарных и нерегонеарных ЛУ проявлялось ростом ПСА до уровня, соответствующего критериям биохимического рецидива.

У двух пациентов промежуточного риска (II группа) на втором и третьем году наблюдения выявлено метастатическое поражение скелета. В одном наблюдении изменения в костях сочетались с местным рецидивом и поражением РЛУ, в другом носили изолированный характер. В случае олигоместаатического процесса (четыре и менее очага) пациенту предлагалось выполнение «спасительной» стереотаксической лучевой терапии (три фракции по 10 Гр) на фоне длительной гормональной депривационной терапии.

Нами был проведен анализ влияния клинических и лабораторно-

инструментальных показателей (таб. 75) и морфологических факторов (таб. 76) на вероятность биохимического прогрессирования РПЖ после лучевого лечения. В связи с отсутствием значимых различий в исследуемых группах по показателям выживаемости, расчеты производились в общей когорте больных, независимо от режима фракционирования БТ-ВМД. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие значимой связи клинических (лабораторно-инструментальных) с частотой прогрессии РПЖ после монотерапии БТ-ВМД ($\chi^2=14,7$; $df=13$; $p=0,32$).

Таблица 75

Сох-регрессия основных клинических (лабораторно-инструментальных) показателей

n=198	Beta	SE*	p	Risk ratio	CI** 95%	
					low	upper
возраст	0,02	0,03	0,63	1,01	0,94	1,09
ИМТ	0,01	0,08	0,88	1,01	0,85	1,19
cT	0,17	0,22	0,44	1,18	0,76	1,83
ПСА	0,03	0,06	0,6	1,03	0,91	1,16
плотность ПСА	0,18	1,67	0,91	1,19	0,04	31,67
объем ПЖ	-0,01	0,02	0,71	0,98	0,93	1,04
НГТ	0,11	0,19	0,59	1,11	0,75	1,64
операции в анамнезе	-0,79	0,94	0,4	0,45	0,07	2,88
ООМ	-0,002	0,02	0,9	0,99	0,95	1,03
Q _{max}	0,03	0,04	0,45	1,03	0,94	1,12
длительность жалоб	0,009	0,01	0,49	1,009	0,98	1,03
IPSS	-0,09	0,07	0,19	0,9	0,78	1,05
QoL	0,74	0,66	0,26	2,1	0,56	7,83

*SE - standard error; **CI - confidence interval

Таблица 76

Сох-регрессия основных морфологических показателей

n=198	Beta	SE	p	Risk ratio	CI** 95%	
					low	upper
Gleason	0,69	0,36	0,05	1,89	0,98	4,04
ОППС	0,001	0,01	0,86	1,001	0,98	1,02
МКОБ	0,02	0,009	0,01	1,02	1,005	1,04
ПНИ	-0,62	1,05	0,55	0,53	0,06	4,19

В тоже время, модель, разработанная на основе морфологических характеристик РПЖ (данные биопсии) отличалась достаточным уровнем значимости ($\chi^2=16,03$; $df=4$; $p=0,002$). Последовательное исключение наименее значимых переменных из модели свидетельствуют о том, что основным фактором, связанным с выживаемостью больных, является МКОБ ($p=0,001$), т.е. показатель, характеризующий объем поражения ПЖ.

Глава 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ

6.1. Клиническая характеристика пациентов

В группу СЛТ были включены больные РПЖ групп высокого и крайне высокого риска по NCCN (2010). Противопоказания к СЛТ соответствовали таковым при монотерапии БТ-ВМД. Всего в исследование вошло 98 больных РПЖ, которым выполнена СЛТ с использованием в качестве добавки дозой нагрузки («boost») на ПЖ БТ-ВМД. Различие в сравниваемых схемах лучевого лечения заключалось в подведении БТ-ВМД. Этот этап был реализован посредством двух вариантов: два сеанса по 10 Гр – 81 (82,7%) пациент (I группа) и один сеанс 15 Гр – 17 (17,3%) больных (II группа). Подведение «boost» осуществлялось по завершению конформной ДЛТ.

Медиана наблюдения в группах СЛТ составила: I группа – 57,5 [48,9; 66,9] (38,5-88,0) месяцев, II группа – 55,2 [49,1; 66,2] (41,9-68,9) месяцев ($p=0,9$) (таб. 77).

Таблица 77

Длительность наблюдения за пациентами групп СЛТ

Вариант БТ-ВМД	Длительность наблюдения, месяцев					
	60 и более		от 48 до 60		от 36 до 48	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа	36	81,8	61	80,5	81	82,7
II группа	8	18,2	15	19,5	17	17,3
Всего пациентов	44	100	77	100	98	100

Ранние лучевые осложнения оценены у всех ($n=98$) пациентов обеих групп. Поздние лучевые повреждения изучены у большей части больных: в I и II группах: в 12 месяцев ($n=94$) – 77 (81,9%) и 17 (18,1%), 24 месяца ($n=91$) – 75 (82,4%) и 16 (17,6%), 36 месяцев ($n=85$) – 69 (81,2%) и 16 (18,8%), соответственно.

Возраст и масса тела. Среднее значение возраста пациентов в группах составило: I группа – 65,1±6,6 (49,0-82,0) лет, II группа – 65,9±8,0 (53,0-76,0) лет ($p=0,27$). Распределение пациентов по возрастным группам представлено в таблице 78.

Таблица 78

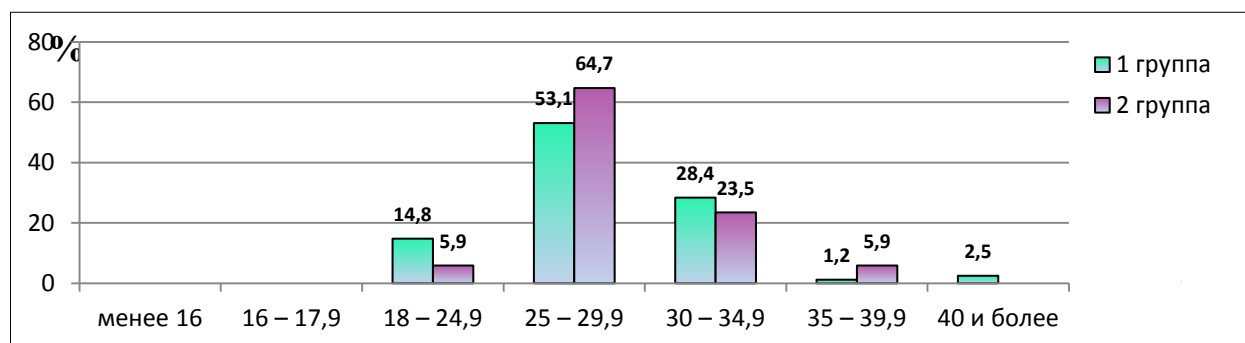
Распределение пациентов в зависимости от возраста

Возраст, лет	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
второй период зрелого возраста (36 – 60)	19	23,5	7	41,2
пожилой возраст (61 – 74)	54	66,7	7	41,2
старческий возраст (75 – 95)	8	9,8	3	17,6
Всего	81	100	17	100

Значения показателя ИМТ в I группе составили 28,7±4,3 (19,4-44,19), во II группе – 29,3±3,9 (22,8-38,4). Так же, как и при анализе возрастных характеристик, достоверно не получено значимых различий в наблюдаемых группах по ИМТ ($p=0,64$) (диаг. 20).

Диаграмма 20

Распределение пациентов в зависимости от величины ИМТ



Жалобы, анамнез и анкетирование. Медианы продолжительности жалоб в наблюдаемых группах составили: I – 24,0 [12,0; 36,0] (0,0-75,0) и II – 18,0 [0,0; 48,0] (0,0-72,0) месяцев, соответственно ($p=0,29$). Оценка нарушений мочевыделительной функции свидетельствуют, что наиболее часто встречалось учащенное мочеиспускание – 37,0% и 29,4% (таб. 79). В отличие от рассмотренных ранее жалоб в группах монотерапии БТ-ВМД, у пациентов групп СЛТ более часто отмечалось сочетание жалоб: I – 3,3%, II –

Таблица 79

Распределение пациентов в зависимости от длительности жалоб

Жалоба	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	10	12,3	3	17,6
учащенное мочеиспускание	30	37,0	5	29,4
затрудненное мочеиспускание и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	12	14,9	3	17,6
болезненное мочеиспускание	2	2,5	-	
сочетание жалоб	27	33,3	6	35,2
Всего	81	100	17	100

35,2% случаев. Это может быть объяснено большей степенью местной распространенности процесса. По частоте предъявляемых жалоб до СЛТ пациенты исследуемых групп статистически не различались ($p=0,79$). Длительность жалоб пациентов до СЛТ отражена в таблице 80.

Таблица 80

Жалобы пациентов, предъявляемые перед началом лечения

Длительность жалоб, месяцев	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	10	12,3	3	17,6
до 12 месяцев	16	19,8	3	17,6
от 12 до 24 месяцев	29	35,8	7	41,2
более 24 месяцев	26	32,1	4	23,6
Всего	81	100	17	100

ОЗМ в анамнезе отмечена в четырех (4,9%) из 81 больных I группы.

Характеристика оперативных вмешательств на ПЖ у пациентов групп СЛТ в анамнезе представлена в таблице 81.

Таблица 81

Оперативные вмешательства в анамнезе

Вид вмешательства	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ТУРПЖ	4	4,9	-	-
Аденомэктомия	1	1,2	-	-
фокальная терапия	-	-	1	5,9
отсутствие вмешательств	76	93,8	16	94,1
Всего	81	100	17	100

Наиболее частым (четыре из шести случаев) вмешательством была ТУРПЖ. По исследуемому признаку группы статистически не различались ($p=0,12$). У пяти из шести пациентов (83,3%) операции на ПЖ были проведены в сроки, превышающие 12 месяцев, у одного (16,7%) – от 9 до 12 месяцев.

Значения общего числа мочеиспусканий в сутки у пациентов наблюдаемых групп составили: I – 7,0 [6,0; 8,0] (5,0-12,0), II – 6,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0) ($p=0,17$). В таблице 82 представлено распределение пациентов в соответствии со степенью ночной поллакиурии.

Таблица 82

Ночная поллакиурия у пациентов перед началом лечения

Ночная поллакиурия	Число пациентов			
	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
нет	12	14,8	5	29,4
1 раз	31	38,3	7	41,2
2 раза	29	35,8	4	23,5
3 и более раз	9	11,1	1	5,9
всего	81	100	17	100

Вне зависимости от группы СЛТ наиболее часто наблюдалась ночная поллакиурия с частотой 1-2 раза (от 23,5% до 41,2%). По частоте ночной поллакиурии группы статистически не различались ($p=0,42$). Случаи ургентности легкой степени наблюдались только у двух (2,5%) пациентов I группы. Эпизоды недержания мочи до лечения отмечены не были.

Медианы значений IPSS и QoL до начала лечения в I группе составили: 10,0 [5,0;12,0] (1,0-26,0) и 2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0) баллов, а во II группе – 8,0 [7,0;10,0] (3,0-17,0) и 2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0) баллов, соответственно. Только два пациента (2,5%) из I группы имели сумму баллов IPSS, соответствующую выраженной степени нарушений мочеиспускания (таб. 83). Большинство больных (56,8% и 52,9%) оценивали свои жалобы, как умеренные. Эти результаты коррелировали со значениями QoL.

Значения IPSS и QoL пациентов перед началом лечения

Показатель		I группа		II группа		p
		Абс.	%	Абс.	%	
IPSS (балл)	от 0 до 7 (легкая)	33	40,7	8	47,1	0,52
	от 8 до 19 (умеренная)	46	56,8	9	52,9	
	от 20 до 35 (выраженная)	2	2,5	-	-	
Всего		81	100	17	100	
QoL (балл)	очень хорошо (0)	-	-	-	-	0,8
	хорошо (1)	5	6,2	1	5,9	
	удовлетворительно (2)	50	61,7	11	64,7	
	смешанное чувство (3)	26	32,1	5	29,4	
	неудовлетворительно (4)	-	-	-	-	
	плохо ужасно (5)	-	-	-	-	
Всего		81	100	17	100	

Медиана ПЕФ-5 в I группе составила 10,0 [3,0;17,0] (1,0-25,0) баллов, во II группе – 12,0 [1,0;22,0] (2,0-18,0) баллов (p=0,9). На момент начала лечения ЭФ отсутствовала у 25 (30,9%) и 5 (29,4%) пациентов в I и II группе, соответственно (таб. 84). Это выше, чем у пациентов групп БТ-ВМД в режиме монотерапии и, по всей видимости, может быть объяснено более частым и длительным назначением НГТ при СЛТ (посткастрационный синдром).

Таблица 84

ПЕФ-5 перед началом лечения

МИЭФ-5, балл	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	9	11,1	3	17,6
ЭД легкой степени (16-20)	16	19,8	3	17,6
умеренная ЭД (11-15)	15	18,5	3	17,6
выраженная ЭД (5-10)	16	19,6	3	17,6
отсутствие ЭФ (менее 5)	25	30,9	5	29,4
Всего	81	100	17	100

Клинически значимых наращений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта до СЛТ ни один из пациентов не имел.

Урофлоуметрия. Медианы Q_{\max} и ООМ в I группе составили 14,0 [12,0; 17,0](9,0-38,0) мл/сек и 15,0 [10,0;30,0](0,0-60,0) см³, во II – 14,0 [13,0;15,0](9,0-28,0) мл/сек и 15,0 [6,0;30,0](0,0-56,0) см³, соответственно. У большинства больных на момент начала лечения имелась легкая степень нарушений мочеиспускания: I группа – 49,4%, II группа – 64,7% (таб. 85). Превышение критического значения ООМ наблюдалось у одного (1,2% и 5,9%) пациента в каждой из групп.

Таблица 85

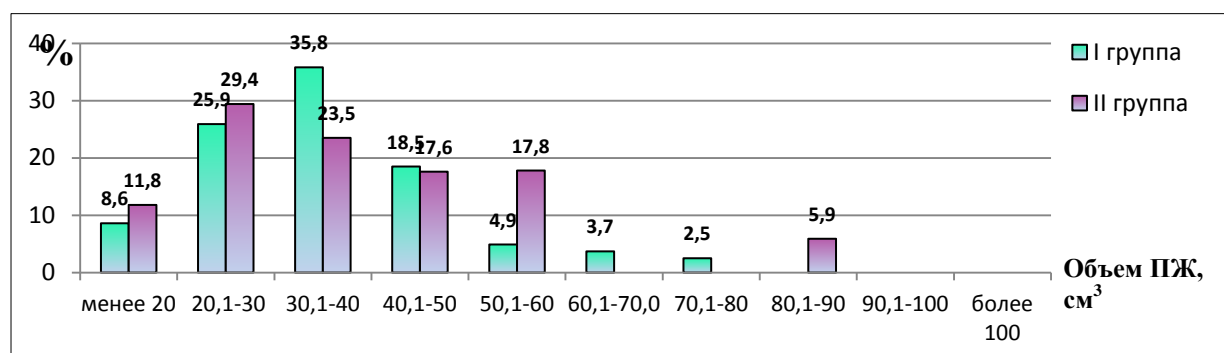
Значения Q_{\max} и ООМ пациентов перед лечением

Показатель		I группа		II группа		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Q_{\max} , мл/сек	до 5 (выраженная)	-	-	-	-	0,89
	от 6 до 10 (умеренная)	11	13,6	2	11,8	
	от 11 до 15 (легкая)	40	49,4	11	64,7	
	более 15 (отсутствует)	30	37,0	4	23,5	
	Всего	81	81	17	100	
ООМ, мл	нет	19	23,5	4	23,5	0,97
	до 30	47	58,0	9	52,9	
	от 31 до 50	14	17,3	3	17,6	
	от 51 до 100	1	1,2	1	5,9	
	более 100	-	-	-	-	
	Всего	81	100	17	100	

Объем ПЖ. Медиана объема ПЖ в группах составила: I группа – 34,9 [26,1; 41,9] (10,7-73,2) см³, II группа – 32,1 [23,9; 42,1] (14,0-81,5) см³ (p=0,59). На диаграмме 21 представлено распределение пациентов в зависимости от величины объема ПЖ.

Диаграмма 21

Распределение пациентов в зависимости от объема ПЖ



ПРИ. Очаговые изменения при пальпации ПЖ обнаружены у 82 (83,7%) пациентов из 98 пациентов: I группа – 67 (82,7%), II – 15 (88,2%) случаев ($p=0,44$) (таб. 86). Это практически в три раза превышает аналогичный показатель в группе монотерапии БТ-ВМД (30,3%) и объясняется большей распространенностью опухолевого процесса в случае сочетанного лечения.

Таблица 86

Локализация пальпируемых уплотнений в предстательной железе

Локализация	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
правая доля	14	20,9	3	20,0
левая доля	10	14,9	2	13,3
базис	7	10,4	3	20,0
апекс	6	8,9	2	13,3
сочетание	30	44,9	5	33,4
Всего	67	100	15	100

ПСА, ППСА. Медианы значений уровня общего ПСА, а также ППСА у пациентов I и II групп составили 33,4 [14,0; 58,0] (4,1-189,0) нг/мл, 0,9 [0,4;0,9] (0,1-9,1) нг/мл/см³ и 19,0 [13,0; 43,0] (7,5-148,0) нг/мл, 0,8 [0,4;1,4] (0,2-5,6) нг/мл/см³, соответственно (диаг. 22, таб. 87).

Диаграмма 22

Распределение пациентов в зависимости от величины ПСА

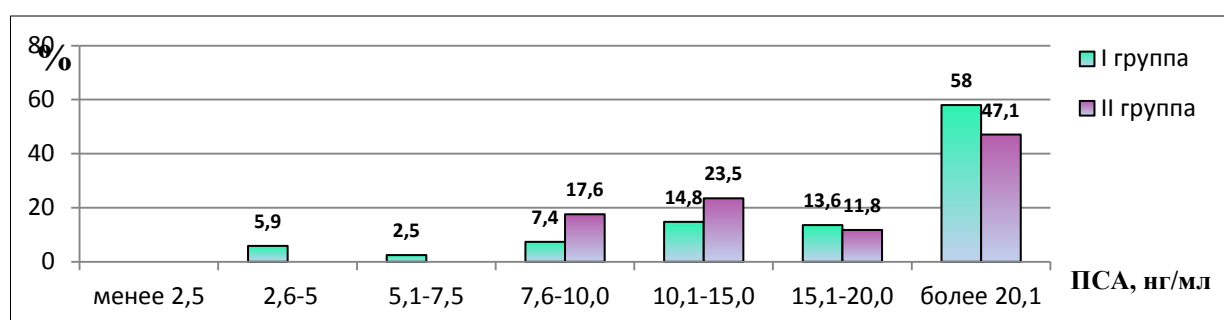


Таблица 87

Распределение пациентов в зависимости от величины плотности ПСА

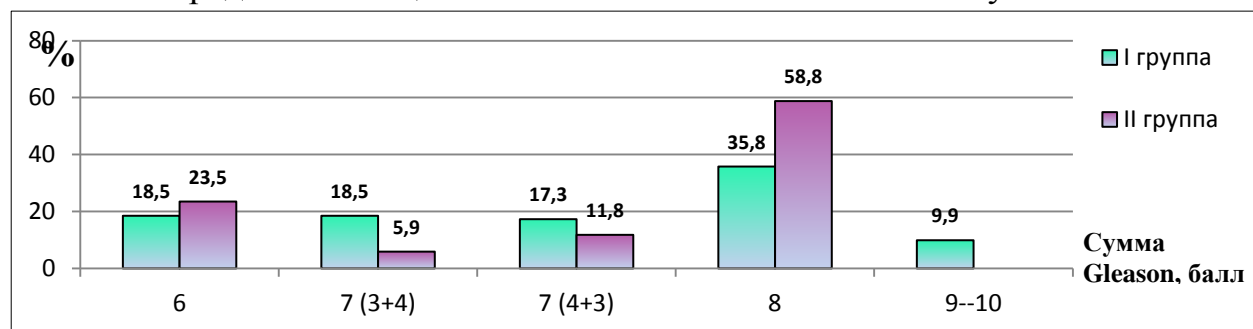
Плотность ПСА (нг/мл/см ³)	Вариант БТ-ВМД	
	I группа	II группа
до 0,15	6 (7,4%)	1 (5,9%)
более 0,15	75 (92,6%)	16 (94,1%)

Наибольшее число пациентов независимо от варианта СЛТ имели уровень ПСА, превышающий 20,1 нг/мл (I – 58,0%, II – 47,1%) (p=0,3). Значения ППСА более 0,15 нг/мл/см³ определено в обеих группах практически в одинаковом числе случаев (более 90,0%) (p=0,4).

Материалы биопсии. Показатель суммы Gleason составил в I группа – 7,0 [7,0;8,0] (6,0-10,0) баллов, II группа – 8,0 [7,0;8,0] (6,0-8,0) баллов (p=0,8). У значительного числа пациентов аденокарцинома ПЖ была представлена низко дифференцированной опухолью (ISUP grade group 4-5) – 35,8% (I группа) и 68,7% (II группа) (диаг. 23).

Диаграмма 23

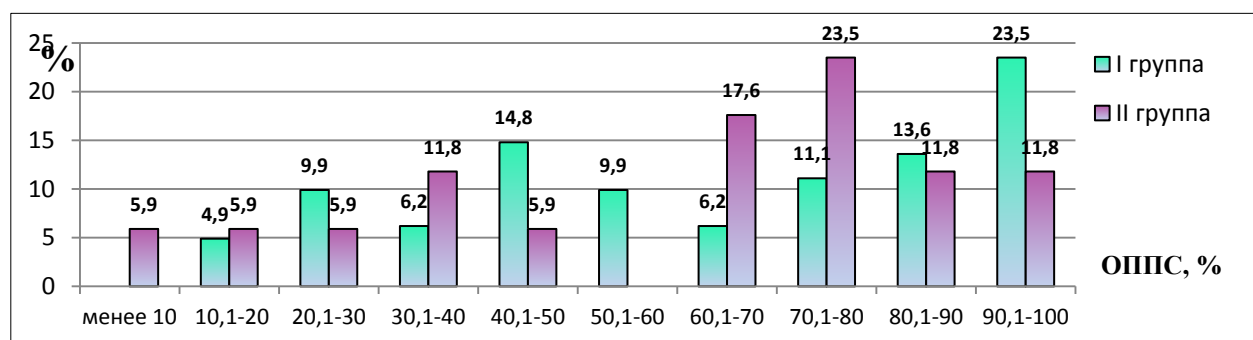
Распределение пациентов в зависимости от значения суммы Gleason



Медиана ОППС составила: I группа – 66,7 [42,8;90,0] (16,7-100,0)%, II группа – 70,0 [40,0;80,0] (8,3-100,0)% (p=0,5). Практически четверть (23,5%) пациентов I и II групп имели значение ОППС от 90,1% до 100,0% и от 70,1% до 80,0%, соответственно, что свидетельствует о высокой частоте включения в группу СЛТ больных, имеющих практически тотальное поражение всего объема ПЖ (сT2c и более) (диаг. 24).

Диаграмма 24

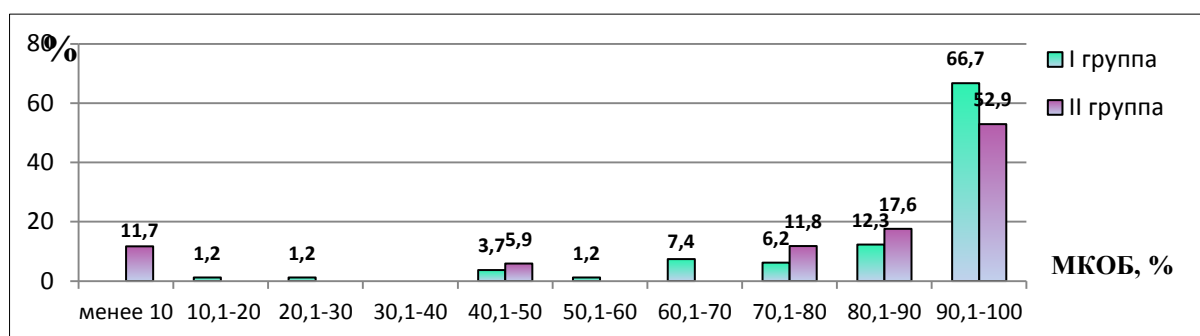
Распределение пациентов в зависимости от значений ОППС



Медиана МКОБ в I группе составила 100,0 [90,0;100,0] (20,0-100,0)%, во II группе – 100,0 [80,0;100,0] (10,0-100,0)% ($p=0,37$). Большой процент пациентов (I группа – 66,7%, II группа – 52,9%) имеют показатель МКОБ от 90,1% до 100,0%, что свидетельствует о высокой вероятности наличия у них местно-распространенного процесса, даже при отсутствии данных лучевых методов диагностики (диаг. 25).

Диаграмма 25

Распределение пациентов в зависимости от значений МКОБ



Перинеуральная инвазия в I и II группах выявлены в 37 (45,7%) и 6 (35,3%) ($p=0,43$) случаях, соответственно, что практически в десять раз превышает аналогичный показатель в группе монотерапии БТ-ВМД.

Клиническая стадия и группа риска рецидива по NCCN (2010). Признаки поражения РЛУ (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ) у пациентов групп СЛТ имели место у 32 (32,7%) из 98 пациентов: I группа – 28 (34,6%), II группа – 4 (23,5%) человек ($p=0,28$). Распределение пациентов относительно степени распространённости процесса в ПЖ (сТ) и величины риска РПЖ в соответствии с критериями NCCN (2010) представлено в таблицах 88 и 89. Обращает внимание, что во II группу вошли только больные с местно-распространённым процессом, в то время, как 18 (22,2%) пациентов I группы имели клинически локализованный РПЖ и отнесение их к числу высокого и крайне высокого риска было основано на степени дифференцировки опухоли и исходном уровне ПСА. Анализ принадлежности больных к той или иной группе риска по NCCN (2010) демонстрирует приблизительно одинаковые пропорции ($p=0,6$).

Распределение пациентов в зависимости от клинической стадии

сТ	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
сТ1с	1	1,2	-	-
сТ2а	1	1,2	-	-
сТ2в	2	2,5	-	-
сТ2с	14	17,3	-	-
сТ3а	24	29,6	6	35,3
сТ3в	39	48,1	11	64,7
Всего	81	100	17	100

Таблица 89

Распределение пациентов в зависимости от группы риска по NCCN (2010)

Группа риска по NCCN	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
высокий	33	40,7	6	35,3
крайне высокий	48	59,3	11	64,7
Всего	81	100	17	100

Гормональная терапия. Наиболее частым вариантом НГТ был прием агонистов ГнРГ (I группа – 40,7%, II группа – 23,5%) и монотерапия антиандрогенами (II группа – 23,5%) (таб. 90).

Таблица 90

Распределение пациентов в зависимости от варианта НГТ

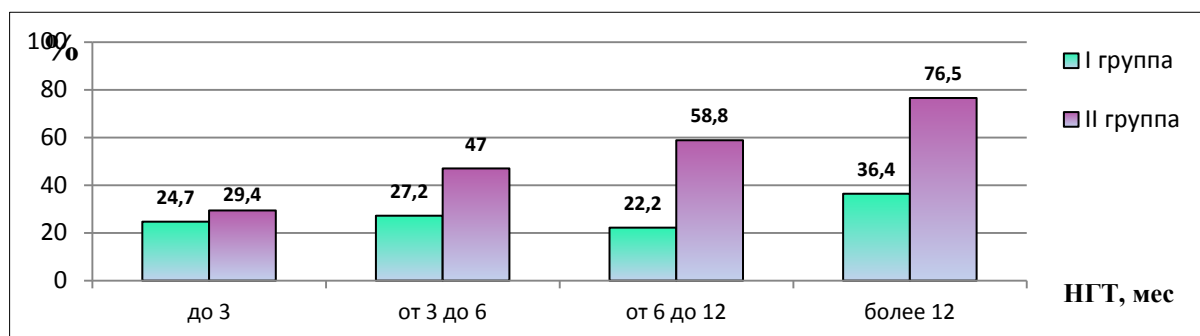
Вариант НГТ	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие НГТ	15	18,5	4	23,5
антиандрогены	6	7,4	4	23,5
агонисты ГнРГ	33	40,7	4	23,5
антагонисты ГнРГ	9	11,1	2	11,8
МАБ	13	16,1	1	5,9
орхидэктомия	5	6,2	2	11,8
Всего	81	100	17	100

У 15 (18,5%) и 4 (23,5%) больных I и II групп гормональная терапия на момент лучевого лечения не проводилась и было рекомендовано ее начать одновременно с СЛТ. Пять человек I группы и трое из II-й отказались начинать прием гормональных препаратов, опасаясь возможных побочных

эффектов. Общая рекомендованная продолжительность гормональной терапии составляла 1,5-2 года (диаг. 26). По частоте назначения НГТ и ее длительности статистически значимых различий в наблюдаемых группах не было ($p=0,2$ и $p=0,3$, соответственно).

Диаграмма 26

Распределение пациентов в зависимости от длительности НГТ



6.2. Осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы, обусловленные инвазивностью процедуры БТ-ВМД

Гематурия. Макрогематурия отмечена в I группе в 56 (69,1%), во II – 8 (47,1%) случаях (таб. 91).

Таблица 91

Распределение пациентов в зависимости от выраженности гематурии

Выраженность гематурии	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
незначительная (розовая моча)	29	51,8	4	50,0
умеренная (красная моча)	17	30,4	2	25,0
выраженная (единичные сгустки)	8	14,2	1	12,5
значительная (множ. сгустки)	1	1,8	1	12,5
тампонада мочевого пузыря	1	1,8	-	-
Всего	56	100	8	100

Медианы продолжительности гематурии в I и II группах составили 8,0 [6,0;10,0] (4,0-20,0) и 8,0 [6,0;9,0] (5,0-12,0) часов, соответственно ($p=0,8$). По показателям выраженности и продолжительности макрогематурии исследуемые группы СЛТ имели схожие значения с группами монотерапии БТ-ВМД: наиболее часто отмечена незначительная и умеренная примесь крови в моче, составляя в совокупности в I и II группах 82,2% и 75,0% (таб.

91) и длительностью до 12 часов в 91,1% и 87,5% (таб. 92), соответственно. Тампонада мочевого пузыря сгустками крови была достаточно редким состоянием и наблюдалась у одного (1,8%) пациента I группы.

Таблица 92

Распределение пациентов в зависимости от длительности гематурии

Длительность гематурии, часы	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
до 12	51	91,1	7	87,5
от 12 до 24	4	7,1	1	12,5
более 24	1	1,8	-	-
Всего	56	100	8	100

Ранговый корреляционный анализ показал, что объём ПЖ является единственным фактором, оказывающим влияние на макрогематурию при СЛТ: в I и II группах выявлена умеренная прямая связь ($\rho=0,66$; $p<0,001$) и ($\rho=0,56$; $p=0,01$) объема железы с частотой и выраженностью видимой примеси крови в моче после процедуры БТ-ВМД. Медиана объема ПЖ в группе, где отмечена гематурия составляет 39,5 [32,8; 45,7] (10,7-81,5) см³, при ее отсутствии – 25,4 [21,7; 33,3] (10,7-42,3) см³ ($p<0,001$).

Уретроррагия и ректоррагия. Как и при монотерапии БТ-ВМД не было отмечено ни одного случая уретроррагии и ректоррагии, свидетельствующих о перфорации стенки уретры и прямой кишки в ходе имплантации игл-инрастотав.

Гемоспермия. Наличие примеси крови в сперме отмечалась у всех (100,0%) сексуально активных пациентов после проведенного лечения. Степень ее выраженности и длительности зависела от частоты половых контактов.

Инфекционные осложнения. Инфекционные осложнения были представлены единственным (1,2%) эпизодом острого эпидидимита в I группе. Воспалительный процесс был купирован консервативной терапией.

Расстройства мочеиспускания. В ближайшие трое суток после БТ-ВМД наиболее часто пациентов беспокоила болезненность при

мочеиспускании: I группа – 19,8%, II группа – 23,5% (таб. 93). Сочетание жалоб наблюдалось в 59,3% и 52,9%, соответственно ($p=0,4$).

Таблица 93

Жалобы пациентов, предъявляемые на момент начала лечения

Жалоба	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствие жалоб	4	4,9	1	5,8
учащенное мочеиспускание	10	12,3	2	11,8
затрудненное мочеиспускание и чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	3	3,7	1	5,8
болезненное мочеиспускание	16	19,8	4	23,5
сочетание жалоб	48	59,3	9	52,9
Всего	81	100	17	100

Однократная ОЗМ отмечена у двух (2,5%) из 81 пациента I группы, у которых удалось восстановить самостоятельное мочеиспускание консервативными методами. В обоих случаях больные имели исходно неблагоприятные показатели урофлоуметрии: Q_{\max} – 60 см³ и 45 см³, ООМ – 9 мл/сек и 11 мл/сек.

6.3. Ранние лучевые осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы

Ранние лучевые осложнения СЛТ были оценены у всех 98 (100%) пациентов.

Ранняя мочеполовая лучевая токсичность. Методология оценки Р-МПЛТ после СЛТ была аналогична той, которая использовалась при БТ-ВМД в режиме монотерапии. Медианы общего числа мочеиспусканий в сутки у пациентов I и II групп через три месяца после окончания СЛТ составили 10,0 [9,0; 12,0] (6,0-15,0) и 9,0 [8,0; 11,0] (7,0-12,0), соответственно ($p=0,04$). Сравнение значения этого показателя с исходным показывает, что в среднем число мочеиспусканий в сутки в группах возросло на три акта ($p<0,001$).

Детальная характеристика процесса мочеиспускания представлена в таблице 94. Практически, по всем показателям демонстрируется более

Дневник мочеиспускания пациентов через три месяца после СЛТ

Жалоба		I группа		II группа		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Ночная полактурия	нет	-	-	-	-	0,3
	1 раз	4	4,9	3	17,6	
	2 раза	20	24,7	6	35,3	
	3 и более раз	57	70,4	8	47,1	
	Всего	81	100	17	100	
Ургентность	нет	19	23,5	8	47,1	0,14
	1 балл	23	28,4	3	17,6	
	2 балла	21	25,9	5	29,4	
	3 балла	18	22,2	1	5,9	
	Всего	81	100	17	100	
Боль при мочеиспускании	нет	31	38,3	6	35,3	0,9
	1 балл	33	40,7	8	47,1	
	2 балла	16	19,8	3	17,6	
	3 балла	1	1,2	-	-	
	Всего	81	100	17	100	
Недержание мочи	нет	61	75,4	15	88,2	0,5
	1 балл	17	20,9	2	11,8	
	2 балла	3	3,7	-	-	
	3 балла	-	-	-	-	
	Всего	81	100	17	100	
Макрогемагурия	нет	63	77,8	16	94,1	0,2
	реже 1 раза в месяц	9	11,1	-	-	
	ежемесячно	7	8,6	-	-	
	еженедельно	2	2,5	1	5,9	
	Всего	81	100	17	100	

выраженная симптоматика в группе, где «boost» выполнялся в виде двух фракций по 10 Гр. Анализ показал, что эти различия носят незначимый характер ($p < 0,05$), в то время как сравнение с аналогичными исходными значениями выявило значимое увеличение по всем показателям в обеих группах ($p < 0,001$). Отмечен достаточно высокий процент недержания мочи у пациентов в ранний период после СЛТ: I группа – 20 (24,6%), II группа – 2 (11,8%) человек. Во всех случаях инконтиненция носила ургентный характер и, как правило, была представлена легкой степенью нарушений (потеря при внезапном позыве нескольких капель мочи).

Медианы значений IPSS через три месяца после СЛТ в I группе составили 16,0 [12,0;19,0] (8,0-30,0), во II – 14,0 [10,0; 17,0] (7,0-21,0) баллов ($p=0,09$). Изменения по показателю QoL в сравниваемых группах также были незначимыми: 4,0 [3,0;4,0] (2,0-6,0) и 3,0 [3,0;4,0] (2,0-4,0) баллов, соответственно ($p=0,07$). Распределение пациентов в зависимости от значения показателей IPSS и QoL представлено в таблице 95.

Таблица 95

Значения IPSS и QoL пациентов через три месяца после СЛТ

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
IPSS (балл)	от 0 до 7	-	-	1	5,9
	от 8 до 19	70	86,4	14	82,3
	от 20 до 35	11	13,6	2	11,8
Всего		81	100	17	100
QoL (балл)	0	-	-	-	-
	1	-	-	-	-
	2	11	13,6	3	17,7
	3	26	32,1	9	52,9
	4	32	39,5	5	29,4
	5	11	13,6	-	-
	6	1	1,2	-	-
Всего		81	100	17	100

Как и в случае монотерапии БТ-ВМД сравнение исходных значений IPSS и QoL с полученными через три месяца после окончания СЛТ продемонстрировало значимое их увеличение ($p<0,001$).

Медианы Q_{\max} в I и II группах составили 12,8 [10,0; 15,0] (7,0-30,0) мл/сек и 12,0 [11,0; 16,0] (6,5-23,0) мл/сек ($p=0,7$), ООМ: I группа – 30,0 [20,0; 40,0] (0,0-75,0) см³, II группа – 30,0 [20,0; 35,0] (0,0-65,0) см³ ($p=0,6$). Парное сравнение величин этих показателей с исходными демонстрирует значимое их повышение через три месяца после лечения в обеих группах ($p<0,001$). Только у одного (1,3%) пациента I группы возникли выраженные нарушения мочеиспускания ($Q_{\max}<5$ мл/сек) (таб. 96). Большинство наблюдаемых имели нарушения мочеиспускания умеренной степени: I группа – 49,4%, II группа – 64,7% больных.

Таблица 96

Значения Q_{\max} и ООМ пациентов через три месяца после БТ-ВМД

Показатель		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%
Q_{\max} , мл/сек	до 5	1	1,3	-	-
	от 6 до 10	23	28,4	4	23,5
	от 11 до 15	40	49,4	8	47,1
	более 15	17	20,9	5	29,4
	Всего	81	100	17	100
ООМ, мл	нет	9	11,1	3	17,6
	до 30	41	50,6	8	47,1
	от 31 до 50	24	29,7	5	29,4
	от 51 до 100	7	8,6	1	5,9
	более 100	-	-	-	-
	Всего	81	100	17	100

Оценка статуса ЭФ через три месяца после окончания лечения показала, что медиана значений ПЕФ-5 в группах составила 5,0 [2,0; 11,0] (1,0-20,0) баллов и 4,0 [1,0; 11,0] (1,0-17,0) ($p=0,5$). После СЛТ наблюдается существенное снижение ЭФ в обеих группах по сравнению с исходным ($p<0,001$). Обращает на себя внимание высокий процент пациентов имеющих выраженную ЭД и отсутствие ЭФ (1-10 баллов): суммарно в I группе – 71,6%, во II группе – 70,5 % (таб. 97).

Таблица 97

Значения ПЕФ-5 пациентов через три месяца после СЛТ

ПЕФ-5, балл	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	-	-	-	-
ЭД легкой степени (16-20)	9	11,1	1	5,9
умеренная ЭД (11-15)	14	17,3	4	23,5
выраженная ЭД (5-10)	28	34,6	3	17,6
отсутствие ЭФ (менее 5)	30	37,0	9	52,9
Всего	81	100	17	100

Ни у одного пациента по данным ПЕФ-5 через три месяца после окончания СЛТ не зарегистрировано отсутствие ЭД, в то время как до лечения этот показатель в I и II группах составлял 11,1% и 17,6%,

соответственно. По нашему мнению, столь существенное снижение уровня ЭФ обусловлено двумя основными причинами: во-первых, у подавляющего большинства пациентов группы СЛТ проводилась длительная гормональная депривация; во-вторых, в ходе дистанционного этапа лечения оказывалось негативное воздействие на структуры, отвечающие за потенцию, главным образом, внутреннюю половую артерию [146, 181, 210, 286].

Распределение пациентов в зависимости от величины показателя Р-МПЛТ, выраженной в виде интегрального бального показателя по RTOG/CTCAE (1995/2009) представлено в таблице 98.

Таблица 98

Р-МПЛТ после СЛТ

Р-МПЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	4	4,9	-	-
1 степени	43	53,1	9	52,9
2 степени	23	28,5	5	29,5
3 степени	11	13,5	3	17,6
4 степени	-	-	-	-
Всего	81	100	17	100

У 11 (13,5%) и 3 (17,6%) пациентов I и II групп была зарегистрирована клинически значимая (3 степени) Р-МПЛТ. Во всех случаях отнесение к этой категории осложнений было обусловлено наличием видимой примеси крови в моче при мочеиспускании (не реже чем один раз в месяц) и выраженный (3 балла) болевой синдром. Р-МПЛТ 2 степени характеризовалась выраженной дизурией: болезненное мочеиспускание, значимая (2-3 балла) ургентность и недержание мочи. Число пациентов, имеющих Р-МПЛТ 2 степени в наблюдаемых группах было практически равным, составляя 28,5% и 29,5%, соответственно.

Варианты лечения ранних лучевых осложнений после СЛТ были аналогичны таковым после БТ-ВМД. У большинства пациентов консервативная терапия привела к значимому снижению клинической симптоматики.

Сравнение двух схем подведения «boost» к СТВ свидетельствует, что при одной фракции в 15 Гр отмечаются более выраженные ранние лучевые реакции 2-3 степени. Эти различия носят незначимый характер ($p=0,5$). Наиболее вероятной причиной, объясняющей этот феномен, является более высокая поглощённая доза на область ПЖ: EQD₂ двух фракций по 10 Гр составляет 65,7 Гр, а одной фракции 15 Гр – 70,7 Гр, что в суммарно с ДЛТ (50 Гр) позволяет достигнуть в I и II группах величины СОД равной 115,7 и 120,7 Гр, соответственно.

Результаты анализа влияния факторов на выраженность Р-МПЛТ после СЛТ (Spearman) представлены в таблице 99.

Таблица 99

Корреляционный анализ факторов Р-МПЛТ после СЛТ

Показатель	I группа		II группа	
	ρ	p	ρ	p
возраст	0,11	0,3	0,83	0,000
ИМТ	-0,11	0,3	-0,14	0,5
длительность жалоб	-0,04	0,7	0,53	0,02
сТ	-0,14	0,1	0,4	0,08
NCCN	-0,07	0,5	0,4	0,08
ПСА	-0,08	0,4	-0,07	0,7
ППСА	0,002	0,9	-0,01	0,9
Объем ПЖ	-0,19	0,08	-0,17	0,4
IPSS	0,14	0,1	0,09	0,7
QoL	0,24	0,02	0,29	0,2
Q _{max}	-0,04	0,6	-0,38	0,1
ООМ	0,12	0,2	0,19	0,4

Большинство показателей не имеют значимой связи с выраженностью Р-МПЛТ после СЛТ. Во II группе «возраст» и «длительность жалоб» перед лечением продемонстрировали сильную и умеренную прямую связь с показателем Р-МПЛТ, соответственно.

В отличие от монотерапии БТ-ВМД, при СЛТ не продемонстрировано значимого влияния вмешательств на ПЖ в анамнезе на выраженность лучевой токсичности: I группа ($p=0,3$), II группа ($p=0,4$). Возможным объяснением данного результата является незначительное число

наблюдений – предшествующие СЛТ операции на железе имели место у шести (6,1%) из 98 пациентов.

Ранняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность.
Оценка Р-ПИЛТ основывалась в первую очередь на анализе дневника дефекации (таб. 100).

Таблица 100

Дневник дефекации пациентов через три месяца после СЛТ

Жалоба		I группа		II группа		p
		Абс.	%	Абс.	%	
Непроизвольный стул	нет	75	92,6	15	88,2	0,4
	есть	6	7,4	2	11,8	
Всего		81	100	17	100	
Жидкий стул	нет	65	80,2	13	76,5	0,4
	есть	16	19,8	4	23,5	
Всего		81	100	17	100	
Наличие крови	нет	54	66,7	12	70,6	0,7
	есть	25	30,9	5	29,4	
	вне акта	2	2,4	-	-	
Всего		81	100	17	100	
Наличие слизи в стуле	нет	53	65,4	13	76,4	0,2
	есть	28	34,6	4	23,5	
Всего		81	100	17	100	
Боль в кишке вне акта дефекации	нет	62	76,5	14	82,4	0,8
	1 балл	12	14,8	2	11,8	
	2 балла	7	8,7	1	5,8	
	3 балла	-	-	-	-	
Всего		81	100	17	100	
Болезненная дефекация	нет	40	49,4	9	52,9	0,6
	1 балл	26	32,1	7	41,2	
	2 балла	14	17,3	1	5,9	
	3 балла	1	1,2	-	-	
Всего		81	100	17	100	

Общее число актов дефекации в течение суток у пациентов через три месяца после СЛТ составило: I группа – 2,0 [1,0;3,0] (1,0-4,0), II группа – 2,0 [1,0;2,0] (1,0-3,0) (p=0,5).

Данные дневника дефекаций, заполненного через три месяца после БТ-ВМД, свидетельствуют о приемлемой частоте лучевых осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Эпизоды

непроизвольного стула отмечены у восьми (8,1%) из 98 пациентов – шесть (7,4%) в I группе, двое (11,8%) – во II группе. Длительно сохраняющийся жидкий стул имел место в 19,8% и 23,5% случаев, соответственно. Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у 19 (23,5%) из 81 больных I группы: незначительная боль (1 балл) – 12 (14,8%) и выраженная (2 балла) – 7 (8,6%) наблюдаемых. Во II группе болезненные ощущения вне акта дефекации отмечены у трех (17,6%) пациентов, из которых в двух (11,8%) случаях боль носила незначительный характер. Аналогичные пропорции отмечены при оценке болевых ощущений, возникающих в процессе акта дефекации.

Наличие видимой примеси крови в стуле рассматривалось нами, как наиболее выраженное радиационно-индуцированное нарушение со стороны нижних отделов ЖКТ в пределах трех месяцев после окончания СЛТ. В обеих группах число таких пациентов было приблизительно равным, составляя около трети всех наблюдений: I группа – 33,3%, II группа – 29,4%. Наличие выраженной примеси крови при дефекации, которая определялась по устойчивому характеру, наблюдавшейся при каждом акте, наряду с обильным выделением слизи служило основанием к включению этих случаев в группу клинически значимой (3 степени) Р-ПИЛТ (таб. 101).

Таблица 101

Р-ПИЛТ после СЛТ

Р-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	19	23,5	5	29,4
1 степени	36	44,4	8	47,1
2 степени	16	19,8	3	17,6
3 степени	10	12,3	1	5,9
4 степени	-	-	-	-
Всего	81	100	17	100

Значимых различий по показателю Р-ПИЛТ в исследуемых группах СЛТ не выявлено ($p=0,8$). Сопоставление величин ранней токсичности со стороны прямой кишки после СЛТ и монотерапии БТ-ВМД демонстрирует

существенное их различие ($p < 0,001$), как в виде большей частоты, так и ее выраженности при сочетанном варианте лучевой терапии. Очевидно, что это различие обусловлено, в основном, дистанционным этапом лечения.

Нами осуществлен анализ по выявлению факторов, связанных с развитием ранних лучевых осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта после СЛТ. С учетом данных обзора литературы и собственных наблюдений за пациентами для анализа были отобраны следующие переменные: «возраст», «ИМТ», «сТ», «группа риска по NCCN» и «объем ПЖ». Выбор ряда показателей объясняется их влиянием на расстояние между заднебоковой поверхностью ПЖ и передней стенкой прямой кишки и, как следствие, величину лучевой нагрузки на последнюю. Проведенные расчеты продемонстрировали отсутствие каких либо корреляций в обеих исследуемых группах СЛТ по всем перечисленным показателям ($p < 0,05$).

6.4. Поздние лучевые осложнения сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы

На графике 7 и в таблицах 102, 103 представлены данные основных характеристик процесса мочеиспускания у пациентов исследуемых групп СЛТ в различные периоды наблюдения.

График 7

Динамика общего числа мочеиспусканий после СЛТ (все группы)

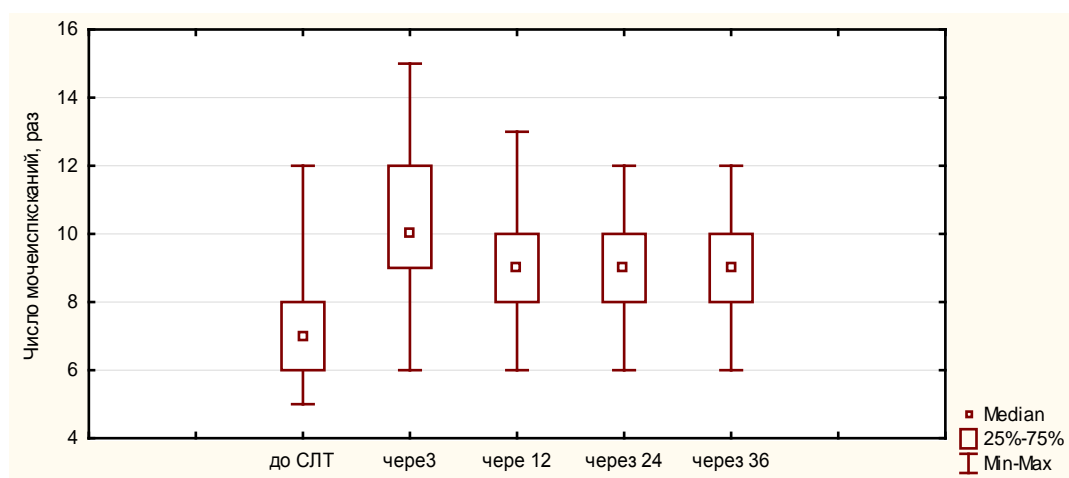


Таблица 102

Общее число мочеиспусканий в сутки через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	Общее число мочеиспусканий, раз		p
	I группа	II группа	
до лечения	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-12,0)	6,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,17
3 месяца	10,0 [9,0; 12,0] (6,0-15,0)	9,0 [8,0; 11,0] (7,0-12,0)	0,04
12 месяцев	10,0 [9,0; 10,0] (6,0-13,0)	9,0 [8,0; 10,0] (6,0-12,0)	0,13
24 месяцев	9,0 [8,0; 10,0] (6,0-12,0)	9,0 [8,0; 10,0] (6,0-12,0)	0,74
36 месяцев	9,0 [8,0; 9,0] (6,0-12,0)	9,0 [8,0; 10,0] (7,0-12,0)	0,78

Таблица 103

Дневник мочеиспускания пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Жалоба		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ночная поллакиурия	нет	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1 раз	8	10,4	4	23,5	16	21,3	3	18,7	16	23,2	2	12,5
	2 раза	33	42,9	8	47,1	43	57,4	8	50,0	44	63,8	10	62,5
	3 и более раз	36	46,7	5	29,4	16	21,3	5	31,3	9	13,0	4	25,0
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Ургентность	нет	22	28,6	9	52,9	48	64,0	11	68,8	51	73,9	13	81,3
	1 балл	31	40,3	6	35,3	18	24,0	3	18,7	15	21,8	3	18,7
	2 балла	15	19,4	1	5,9	5	6,7	2	12,5	2	2,9	-	-
	3 балла	9	11,7	1	5,9	4	5,3	-	-	1	1,4	-	-
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Боль при мочеиспускании	нет	40	51,9	12	70,6	54	72,0	13	81,3	57	82,7	14	87,5
	1 балл	33	42,9	4	23,5	20	26,7	3	18,7	11	15,9	2	12,5
	2 балла	4	5,2	1	5,9	1	1,3	-	-	1	1,4	-	-
	3 балла	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Недержание мочи	нет	61	79,2	15	88,2	68	90,7	14	87,5	67	97,1	16	100
	1 балл	15	19,5	1	5,9	7	9,3	1	6,25	2	2,9	-	-
	2 балла	1	1,3	1	5,9	-	-	1	6,25	-	-	-	-
	3 балла	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Макрогематурия	нет	62	80,5	16	94,1	67	89,3	10	100	65	94,2	16	100
	реже 1 раза в месяц	9	11,7	-	-	6	8,0	-	-	4	5,8	-	-
	ежемесячно	5	6,5	1	5,9	2	2,7	-	-	-	-	-	-
	еженедельно	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Наиболее выражено частота мочеиспусканий возрастала через три месяца после СЛТ – в среднем на три акта, с последующим постепенным снижением. Во II группе среднее число мочеиспусканий в сутки за все время наблюдения после СЛТ оставалось приблизительно на одном уровне – девять раз. Такая динамика показателя может быть объяснена статистической погрешностью вследствие небольшого числа наблюдений в период 24-36 месяцев. Ранговый дисперсионный анализ (Friedman) показал существенное изменение частоты мочеиспусканий в группах в зависимости от сроков ее оценки ($p < 0,001$), в то время как детальное попарное сравнение позволило определить его отсутствие, начиная с 12 месяцев наблюдения (таб. 102).

По таким показателям, как частота ночной поллакиурии, недержание мочи, ургентность, болезненность мочеиспускания и выраженность макрогематурии через 12 месяцев в I и II группах значимых различий не отмечено ($p = 0,4$; $p = 0,22$; $p = 0,2$; $p = 0,33$ и $p = 0,47$, соответственно). При сравнении исследуемых групп через 24 месяца были выявлены похожие результаты ($p = 0,61$; $p = 0,08$; $p = 0,65$; $p = 0,7$; $p = 0,39$, соответственно). Наиболее поздний контроль (через три года после СЛТ) также продемонстрировал отсутствие значимых отличий между группами по вышеперечисленным показателям дневника мочеиспускания ($p = 0,47$; $p = 0,65$; $p = 0,83$; $p = 0,42$, соответственно).

Отмечается отсутствие существенных межгрупповых различий в значениях показателя IPSS в весь период после лучевого лечения (таб. 104).

Таблица 104

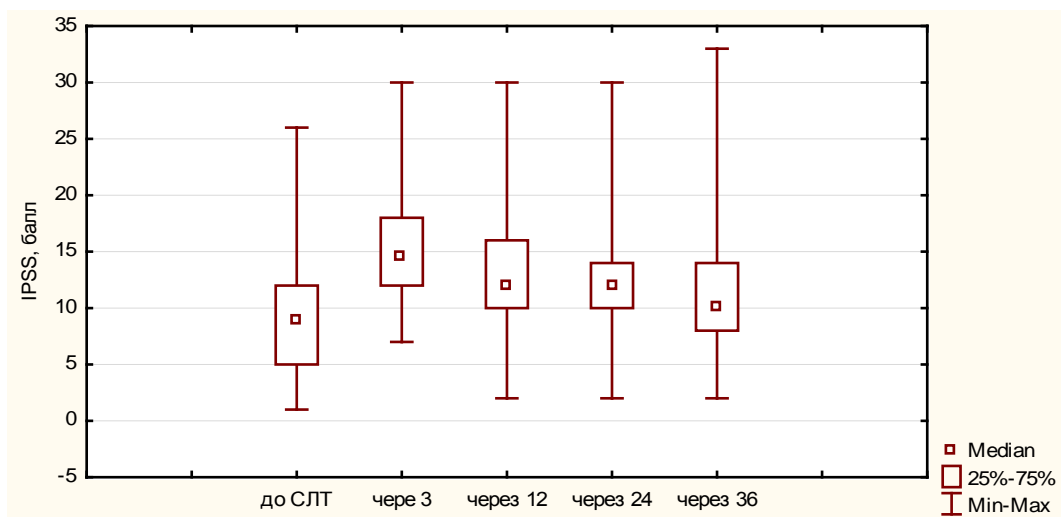
Медианы IPSS через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	Значения IPSS, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [5,0;12,0] (1,0-26,0)	8,0 [7,0;10,0] (3,0-17,0)	0,52
3 месяца	16,0 [12,0;19,0] (8,0-30,0)	14,0 [10,0; 17,0] (7,0-21,0)	0,09
12 месяцев	14,0 [12,0;16,0] (2,0-30,0)	12,0 [9,0;13,0] (7,0-21,0)	0,12
24 месяцев	12,0 [10,0;14,0] (2,0-30,0)	10,0 [10,0;15,0] (7,0-24,0)	0,67
36 месяцев	10,0 [8,0;14,0] (3,0-33,0)	10,0 [10,0;14,0] (7,0-24,0)	0,88

Дисперсионный анализ продемонстрировал значимое изменение IPSS с течением времени после СЛТ независимо от режима фракционирования ($p=0,000$) (граф. 8).

График 8

Динамика IPSS после СЛТ (все группы)



При парном сравнении с исходным уровнем было показано, что у пациентов I группы через 12, 24 и 36 месяцев повышение показателя IPSS носит значимый характер ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,004$, соответственно). Во II группе динамика IPSS имела схожую динамику: значимые нарушения функции нижних мочевыводящих путей сохранялись в течение всех трех лет после окончания лучевого лечения ((12 мес.) $p=0,0008$; (24 мес.) $p=0,002$); (36 месяцев) $p=0,01$).

Субъективная оценка качества жизни посредством опросника QoL выявила отсутствие достоверных различий в группах СЛТ на всех этапах контроля (таб. 105). В I группе наибольшее значение QoL имел через 3 месяца после ЛТ (медиана – 4,0 балла) с последующим постепенным снижением до 2,0 баллов к концу третьего года. Во II группе медиана QoL начиная с трех месяцев после СЛТ составляла 3,0 балла. Аналогично I группе к 36 месяцам наблюдения при более короткой схеме лечения значение рассматриваемого показателя снижаясь до исходного уровня.

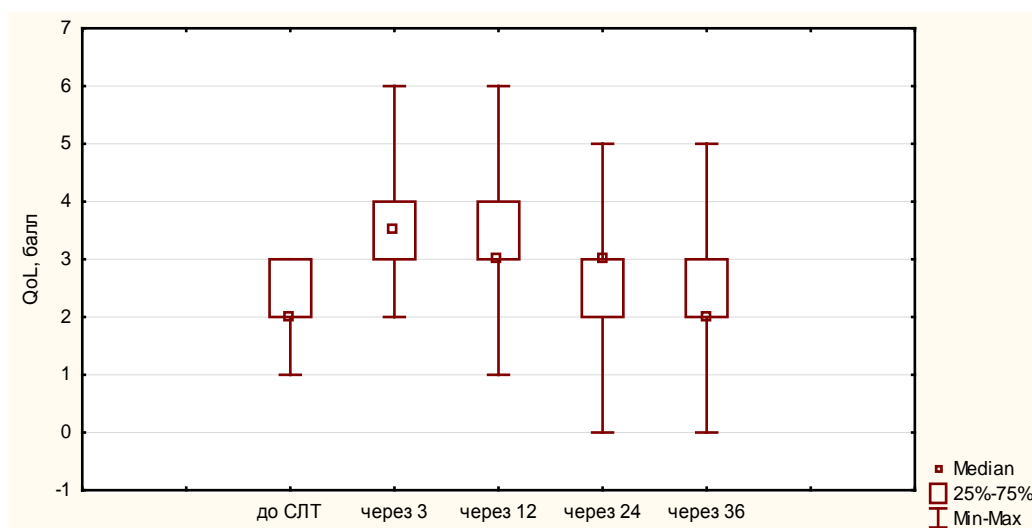
Медианы QoL через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	QoL, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	0,88
3 месяца	4,0 [3,0;4,0] (2,0-6,0)	3,0 [3,0;4,0] (2,0-4,0)	0,07
12 месяцев	3,0 [3,0;4,0] (1,0-6,0)	3,0 [3,0;3,0] (2,0-4,0)	0,3
24 месяцев	3,0 [2,0;3,0] (0,0-5,0)	3,0 [2,0;3,0] (2,0-5,0)	0,76
36 месяцев	2,0 [2,0;3,0] (0,0-4,0)	2,0 [2,0;3,0] (2,0-5,0)	0,92

Аналогично IPSS, показатель QoL при анализе по Friedman демонстрирует значимые изменения в различные сроки контрольного обследования в обеих группах ($p=0,000$) (граф. 9).

График 9

Динамика QoL после СЛТ (все группы)



Внутригрупповое сравнение величины QoL с его исходным уровнем показывает, что у пациентов I группы через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ имелось достоверно более высокое значение баллов опросника ($p<0,0001$, $p<0,0001$ и $p=0,02$, соответственно). У пациентов II группы изучаемый показатель значимо отличался от исходного только на первом и втором году наблюдения ($p=0,003$ и $p=0,03$), а при последующем контроле через 36 месяцев эти изменения носили несущественный характер ($p=0,16$). В таблице 106 представлены суммирующие данные относительно частотного распределения пациентов по показателям IPSS и QoL в различные периоды

наблюдения после СЛТ.

Таблица 106

IPSS и QoL пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Показатель		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IPSS, балл	от 0 до 7	5	6,5	1	5,9	11	14,7	1	6,25	13	18,8	1	6,25
	от 8 до 19	61	79,2	13	76,5	59	78,7	14	87,5	53	76,9	14	87,5
	от 20 до 35	11	14,3	3	17,6	5	6,6	1	6,25	3	4,3	1	6,25
	Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
QoL, балл	0	-	-	-	-	1	1,3	-	-	1	1,4	-	-
	1	2	2,6	-	-	2	2,7	-	-	2	2,9	-	-
	2	8	10,4	4	23,55	24	32,0	7	43,7	32	46,5	8	50,0
	3	41	53,2	9	52,9	32	42,7	6	37,5	27	39,1	7	43,7
	4	23	29,9	4	23,55	15	20,0	2	12,5	7	10,1	-	-
	5	2	2,6	-	-	1	1,3	1	6,3	-	-	1	6,3
	6	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Также как и до лечения медианы Q_{max} в сравниваемых группах существенно не различались после (таб. 107, граф. 10).

Таблица 107

Медианы Q_{max} через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

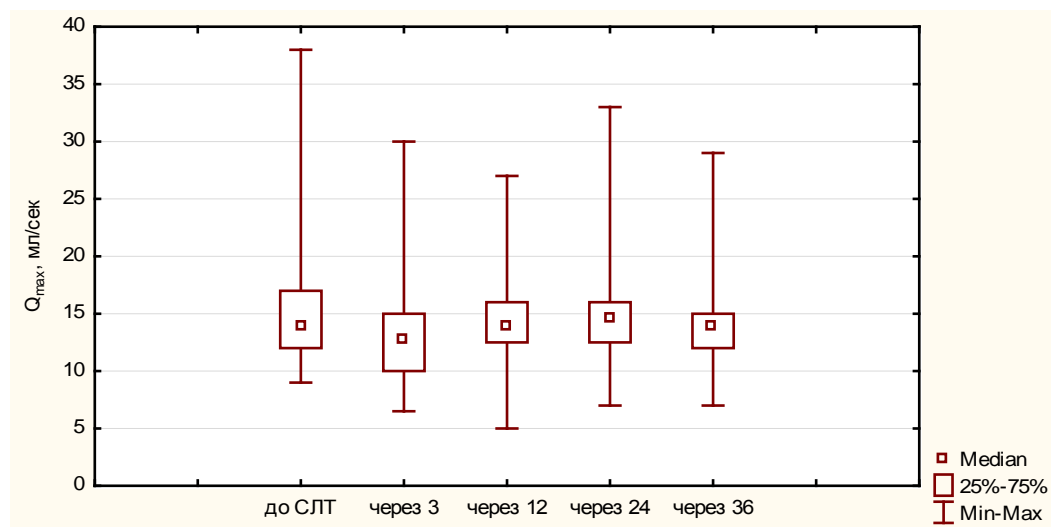
Время контроля	Значения Q_{max} , мл/с		p
	I группа	II группа	
до лечения	14,0 [12,0;17,0](9,0-38,0)	14,0 [13,0;15,0](9,0-28,0)	0,89
3 месяца	12,8 [10,0; 15,0] (7,0-30,0)	12,0 [11,0; 16,1] (6,5-23,0)	0,79
12 месяцев	14,0 [13,0; 16,0] (5,0-27,0)	15,0 [11,0; 17,0] (8,0-27,0)	0,82
24 месяцев	14,7 [13,0; 16,0] (8,0-33,0)	13,5 [12,0; 15,0] (7,0-25,0)	0,3
36 месяцев	14,0 [12,0; 15,0] (7,0-29,0)	14,5 [11,7; 15,0](7,0-22,0)	0,73

Анализ динамики величины максимальной скорости мочеиспускания посредством рангового дисперсионного анализа множественных зависимых переменных выявил отсутствие существенных изменений в зависимости от фактора времени во II группе ($p=0,05$). В I группе эти изменения носили значимый характер ($p<0,0001$). Более детальное попарное сравнение (Wilcoxon) позволило выявить существенное изменение исходных значений Q_{max} только у пациентов I группы через 12 месяцев ($p=0,03$), в то время как во всех остальных случаях подобные различия отсутствовали ($p=0,74$ (24

месяца) и $p=0,17$ (36 месяцев); II группа ($p=0,87$, $0,86$ и $0,55$, соответственно).

График 10

Динамика Q_{max} после СЛТ (все группы)



Значимые отличия в группах по показателю ООМ в зависимости от схемы СЛТ не выявлены (таб. 108).

Таблица 108

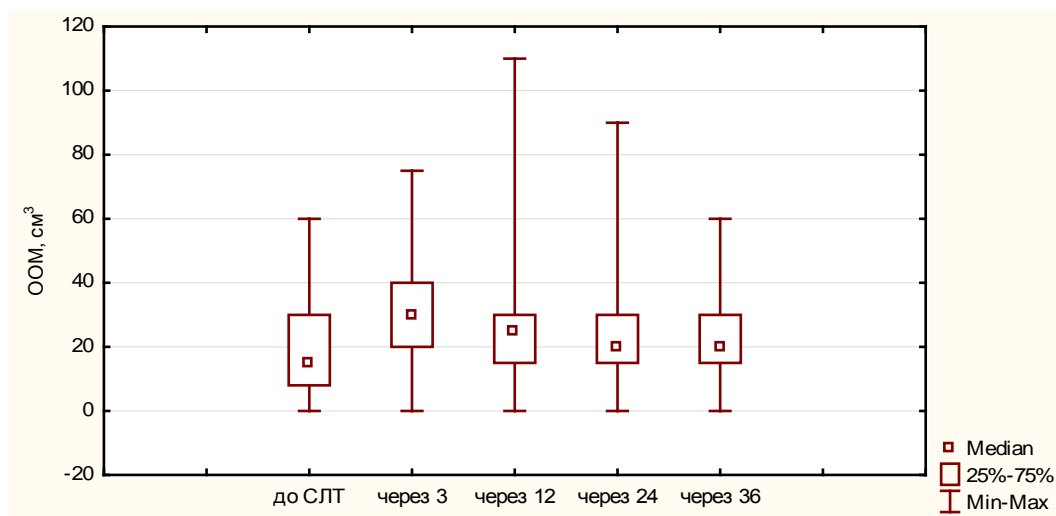
Медианы ООМ через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	Значения ООМ, см ³		p
	I группа	II группа	
до лечения	15,0 [10,0;30,0](0,0-60,0)	15,0 [6,0;30,0](0,0-56,0)	0,97
3 месяца	30,0 [20,0; 40,0] (0,0-75,0)	30,0 [20,0; 35,0] (0,0-65,0)	0,69
12 месяцев	25,0 [15,0; 30,0] (0,0-110,0)	25,0 [8,0; 30,0] (0,0-40,0)	0,67
24 месяцев	20,0 [15,0; 30,0] (0,0-90,0)	25,0 [15,0; 30,0] (0,0-60,0)	0,56
36 месяцев	20,0 [15,0; 30,0] (0,0-50,0)	25,0 [15,0; 30,0] (15,0-60,0)	0,6

Изменения величины ООМ с течением времени без учета схемы подведения «boost» носили значимый характер ($p<0,001$). На графике 11 представлена суммарная динамика этого показателя у пациентов обеих групп.

Попарный межгрупповой анализ величин ООМ с его исходными значениями показал, что только в I группе через 12 месяцев изменения были значимыми ($p=0,004$). В остальные периоды наблюдения в обеих группах выявлено отсутствие существенных различий ($p<0,05$).

Динамика ООМ после СЛТ (все группы)



Распределение пациентов в зависимости от величины Q_{\max} и ООМ представлено в таблице 109.

Таблица 109

 Q_{\max} и ООМ пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Показатель		12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Q_{\max} , мл/сек	до 5	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	от 6 до 10	8	10,4	3	17,6	5	6,7	1	6,3	4	5,8	1	6,3
	от 11 до 15	42	54,5	7	41,2	47	62,6	12	75,0	48	59,6	12	75,0
	более 15	26	33,8	7	41,2	23	30,7	3	18,7	17	24,6	3	18,7
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
ООМ, мл	нет	9	11,7	4	23,55	6	8,0	2	12,5	7	10,2	2	12,5
	до 30	55	71,5	9	52,9	58	77,3	11	68,8	50	72,5	12	75,0
	от 31 до 50	10	12,9	4	23,55	10	13,4	3	18,7	11	15,9	2	12,5
	от 51 до 100	2	2,6	-	-	1	1,3	-	-	1	1,4	-	-
	более 100	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Ни у одного из пациентов не было отмечено осложнений 4-5 степени. П-МПЛТ 3 степени зарегистрирована у одного (1,1%) из 94 пациентов обеих групп. (таб. 110).

С течением времени частота лучевых осложнений после лучевого лечения уменьшается. Так, у пациентов I группы какие-либо изменения со стороны НМВП отсутствовали в 16,9%, 32,0% и 47,8% случаев через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ, соответственно. Аналогичный показатель во II группе составил 35,3%, 50,0% и 62,5%. Как и в случае монотерапии БТ-

П-МПЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

П-МПЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	13	16,9	6	35,3	24	32,0	8	50,0	33	47,8	10	62,5
1 степени	41	53,2	6	35,3	39	52,0	3	18,8	28	40,6	5	31,2
2 степени	22	28,6	5	29,4	12	16,0	5	31,2	8	11,6	1	6,3
3 степени	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

ВМД после СЛТ П-МПЛТ, в основном, была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как нарушения 1 степени, то есть дизурические явления, не требующие какого-либо лечения: I группа (от 40,6% до 53,2%), II группа (от 18,8% до 35,3%). Более значимая П-МПЛТ 2 степени (дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии и периодическая макрогематурия) среди пациентов I группы отмечена в интервале от 11,6% до 28,6%, во II-й – от 6,3% до 31,2% случаев.

Всего среди наблюдаемых пациентов отмечен один (1,1%) из 94 случаев формирования стриктуры уретры в первый год после СЛТ. Этот пациент принадлежал к группе, в которой локальная эскалация дозы осуществлялась посредством двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр. В анамнезе отсутствовали какие либо вмешательства на ПЖ. Сужение локализовалось в простатическом отделе и клинически манифестировало прогрессивным нарушением мочеиспускания с образованием множественных конкрементов мочевого пузыря к исходу первого года после окончания СЛТ. Данному больному в качестве первоначальной лечебной процедуры выполнена цистолитотомия, окончившаяся наложением надлобкового моче-пузырного свища. Спустя три месяца осуществлена ТУР рубцовых тканей с удовлетворительными (на протяжении последующих трех лет наблюдения) результатами.

Столь редкая частота формирования радиационно-индуцированной стриктуры уретры свидетельствует о хорошей переносимости СЛТ РПЖ на основе БТ-ВМД и дистанционного этапа посредством IMRT независимо от

режима подведения дополнительной дозы к ПЖ. Сравнение групп СЛТ с монотерапией БТ-ВМД (три случая стриктуры на 198 наблюдения) дает парадоксальный результат, что позволяет сделать вывод об отсутствии четкой корреляции данного осложнения с основными дозиметрическими переменными при изучаемых режимах, рассматривая в качестве главного неблагоприятного фактора наличие оперативных вмешательств на ПЖ в анамнезе.

Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения «boost» демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах через 12 месяцев ($p=0,32$) и 36 месяцев ($p=0,55$). К исходу второго года наблюдения выраженность осложнений в группах носила значимый характер ($p=0,04$).

Нами был проведен анализ по определению факторов, связанных с поздними лучевыми нарушениями со стороны нижних мочевыводящих путей (таб. 111).

Таблица 111

Корреляционный анализ факторов П-МПЛТ после СЛТ

Показатель	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p	ρ	p
возраст	0,03	0,75	0,43	0,08	0,05	0,61	0,14	0,58	0,05	0,64	0,05	0,82
ИМТ	0,006	0,95	0,12	0,64	-0,02	0,82	0,11	0,67	0,08	0,47	0,15	0,56
длительность жалоб	0,22	0,05	0,17	0,5	0,23	0,04	0,08	0,76	0,17	0,14	-0,02	0,93
cT	-0,24	0,02	0,09	0,72	-0,09	0,39	0,1	0,69	-0,12	0,32	0,09	0,71
ПСА	-0,1	0,35	-0,31	0,21	-0,14	0,21	-0,28	0,28	-0,31	0,009	-0,18	0,5
ППСА	-0,04	0,71	-0,19	0,45	-0,11	0,32	-0,23	0,38	-0,31	0,009	0,005	0,98
объем ПЖ	-0,1	0,36	-0,26	0,3	0,003	0,97	-0,04	0,86	0,08	0,46	-0,2	0,45
IPSS	0,27	0,01	0,22	0,39	0,3	0,008	0,24	0,36	0,42	0,000	0,03	0,9
QoL	0,24	0,03	0,02	0,91	0,29	0,01	-0,17	0,52	0,33	0,004	-0,16	0,55
Q _{max}	-0,2	0,04	-0,18	0,48	-0,34	0,002	-0,04	0,88	-0,39	0,000	0,04	0,86
ООМ	0,22	0,34	-0,03	0,9	0,21	0,05	-0,1	0,69	0,21	0,07	-0,3	0,19

Представленные в таблице 111 данные, свидетельствуют, что число корреляционных связей за весь период наблюдения незначительно и они полностью отсутствуют при детализации П-МПЛТ у пациентов II группы, что может быть объяснен относительно не большим числом наблюдений. Наибольший интерес представляет связь между величиной IPSS, QoL и

Q_{\max} , так как в случае этих переменных выявлена слабые прямые и обратная связи ($\rho = 0,27, p=0,01$; $\rho = 0,24, p=0,03$ и $\rho = 0,22, p=0,04$, соответственно) в I группе СЛТ через 12 месяцев наблюдения. Устойчивый характер этих корреляций подтверждается хоть и не большим, но параллельным ростом величины их значимости к исходу третьего года после окончания лечения: IPSS – $\rho = 0,42, p=0,000$; QoL - $\rho = 0,33, p=0,004$; Q_{\max} – $\rho = -0,39, p=0,000$. В таблице 112 представлены медианы значений IPSS, QoL и Q_{\max} в группах пациентов с наличием или отсутствием П-МПЛТ независимо от режима СЛТ. Исследование зависимости выраженности поздней лучевой токсичности со стороны нижних мочевыводящих путей и ряда качественных переменных (наличие жалоб на момент лечения и операций в анамнезе, проведение НГТ) не продемонстрировало значимых отличий по всем рассмотренным показателям ($p < 0,05$).

Детальная характеристика статуса ЭФ свидетельствуют об отсутствии значимых изменений уровня сохранности ЭФ после СЛТ при их сравнении в зависимости от применяемой схемы лечения независимо от сроков наблюдения (таб. 112).

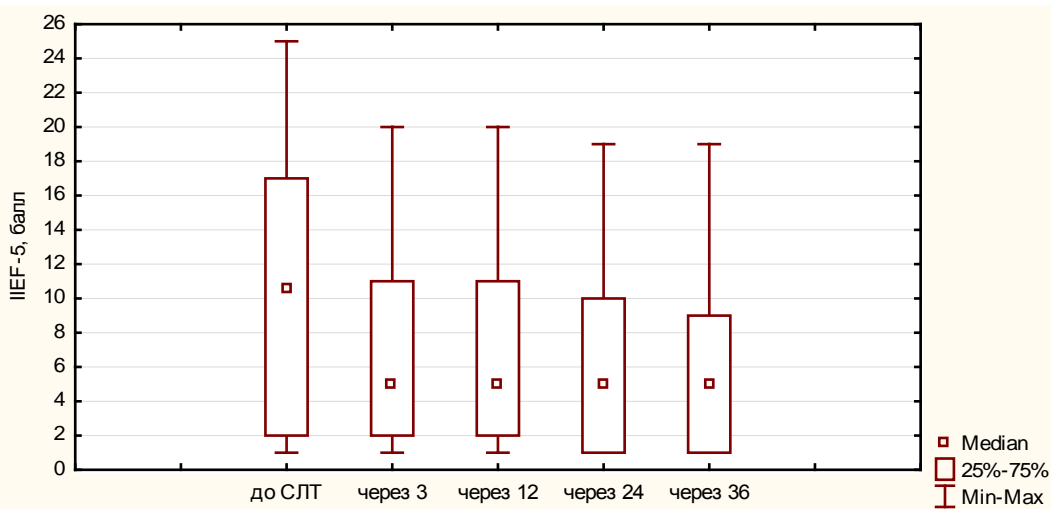
Таблица 112

Медианы ПЕФ-5 через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	Значения ПЕФ-5, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [3,0;17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0;18,0] (1,0-22,0)	0,91
3 месяца	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-17,0)	0,53
12 месяцев	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-15,0)	0,44
24 месяцев	5,0 [1,0; 10,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-13,0)	0,46
36 месяцев	5,0 [2,0; 9,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 9,0] (1,0-13,0)	0,45

При ранговом дисперсионном анализе отмечены значимые изменения статуса ЭФ в зависимости от времени, прошедшего с момента окончания СЛТ ($p < 0,001$) (граф.12). Межгрупповое попарное сравнение с исходным уровнем продемонстрировало аналогичные результаты при всех контрольных измерениях (12, 24 и 36 месяцев) ($p < 0,001$).

Динамика значения ПЕФ-5 после СЛТ (все группы)



Распределение пациентов в зависимости от степени сохранности ЭФ демонстрирует постепенное снижение величины показателя ПЕФ-5 с течением времени: в I группе число больных, имеющих ЭД легкой и умеренной степени (11-25 баллов), через 12 месяцев суммарно составило 25,8%, через 24 месяца – 20,0% и 36 месяцев – 18,8%; во II группе – 29,4%, 31,2% и 18,8%, соответственно (таб. 113).

Таблица 113

ПЕФ-5 через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

ПЕФ-5, балл	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует (21-25)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЭД легкой степени (16-20)	10	12,9	-	-	6	8,0	-	-	5	7,2	-	-
умеренная ЭД (11-15)	10	12,9	5	29,4	9	12,0	5	31,2	8	11,6	3	18,8
выраженная ЭД (5-10)	26	33,9	3	17,7	28	37,3	2	12,5	26	37,7	4	25
отсутствие ЭФ (менее 5)	31	40,3	9	52,9	32	42,7	9	56,3	30	43,5	9	56,2
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

В целом, можно сделать вывод о том, что СЛТ РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива приводит к существенному снижению уровня ЭФ. Основных причин приводящих к этому, по нашему мнению три:

во-первых в эту группу часто входят пациенты, исходно имеющие более низкие показатели половой функции, обусловленные возрастом; во-вторых, подавляющему большинству пациентов одновременно с ЛТ проводится длительная гормональная депривация, характеризующаяся развитием клинической картиной кастрационного синдрома и, наконец, в-третьих, дистанционный этап СЛТ приводит к достаточно высокой лучевой нагрузке на сосудистые структуры, ответственные за процессы нормального кровенаполнения полового члена и поддержания достаточной по длительности эрекции.

Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность. Оценка нарушений работы нижних отделов желудочно-кишечного тракта через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ осуществлялось на основании заполнения дневника дефекации (таб. 114).

Таблица 114

Дневник дефекации пациентов через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Жалоба		12 месяцев				24 месяцев				36 месяцев			
		I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Непроизвольный стул	нет	73	94,8	16	94,1	74	98,7	15	93,8	69	100	15	93,8
	есть	4	5,2	1	5,9	1	1,3	1	6,2	-	-	1	6,2
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Жидкий стул	нет	55	71,4	15	88,2	65	86,7	14	87,5	65	94,2	15	93,8
	есть	22	28,6	2	11,8	10	13,3	2	12,5	4	5,8	1	6,2
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Наличие крови	нет	50	64,9	11	64,7	59	78,7	11	68,8	61	88,4	13	81,3
	есть	22	28,6	5	29,5	16	21,3	5	31,2	8	11,6	3	18,7
	вне акта	5	6,5	1	5,8	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Наличие слизи в стуле	нет	45	58,4	11	64,7	57	76,0	12	75,0	56	81,2	13	81,3
	есть	32	41,6	6	30,3	18	24,0	4	25,0	13	18,8	3	18,7
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Боль в кишке вне акта дефекации	нет	64	83,1	14	82,4	67	89,3	14	87,5	66	95,7	14	87,5
	1 балл	11	14,3	2	11,8	8	10,7	2	12,5	3	4,3	2	12,5
	2 балла	2	2,6	1	5,8	-	-	-	-	-	-	-	-
	3 балла	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100
Болезненная дефекация	нет	52	67,5	13	76,5	59	78,7	13	81,3	63	91,3	16	100
	1 балл	19	24,7	4	23,5	15	20,0	2	12,5	6	8,7	-	-
	2 балла	6	7,8	-	-	1	1,3	1	6,2	-	-	-	-
	3 балла	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего		77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Эпизоды непроизвольной дефекации через 12 месяцев после окончания

СЛТ, обусловленной появлением выраженных императивных позывов, выявлены у четырех (5,2%) больных I группы и одного (5,9%) во II-й. Через 24 месяца жалобы на непроизвольную потерю кала сохранялись у этих же пациентов. К исходу третьего года после лучевого лечения данный вариант нарушения работы ЖКТ продолжал регистрироваться у одного (6,2%) пациента II группы.

К концу первого года наблюдения периодически возникающий (не реже одного раза в месяц) жидкий стул имел место у 22 (28,6%) и двух (11,8%) пациентов I и II групп, соответственно. Причинами его появления, как правило, служили эпизоды погрешности в диете (обильная пища, прием алкоголя) при условии отсутствия сопутствующей патологии гастроэнтерологического профиля. Через два года после СЛТ величина этого показателя снизилась в I группе до 13,3%, а во II группе – до 12,5%. На третий год наблюдения случаи частого жидкого стула, связанного с лучевыми повреждениями, наблюдались достаточно редко в 5,8% и 6,2% наблюдений, соответственно.

К исходу первого года после СЛТ болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у 13 больных I группы: 11 (14,3%) пациентов описывали его как чувство дискомфорта и тяжести (1 балл) и двое (2,6%) как боль умеренной степени (2 балла). Во II группе болевой синдром с аналогичными характеристиками отмечен в 11,8% и 5,8%, соответственно. По мере увеличения сроков, прошедших с момента окончания СЛТ, наблюдалось снижение числа пациентов, испытывающих дискомфорт в области прямой кишки. Наименьшие значения зафиксированы к концу третьего года: I группа – три пациента из 69, II – два из 16. Во всех этих случаях, какой либо медикаментозной коррекции жалоб не требовалось.

Частота жалоб на болезненную дефекацию снижалась с течением времени: с 32,5% (I группа) и 23,5% (II группа) в первый год наблюдения до минимальных 8,7% (I группа) через 36 месяцев. Болевой синдром,

требовавший медикаментозной коррекции (нестероидные противовоспалительные средства) и оцениваемый в 2 балла, регистрировался в обеих группах: в I группе в 7,8% и 1,3% через 12 и 24 месяца наблюдения, во II – у одного пациента на втором году наблюдения.

Признаки прямокишечного кровотечения через 12 месяцев после окончания лучевого лечения отмечены у больных I и II групп в 35,1% и 35,3% случаев. Среди этих пациентов в 6,5% и 5,8% наблюдений, соответственно, кровотечение носило умеренный характер (вне акта дефекации) и требовало проведение консервативной гемостатической терапии. В остальных случаях лечение лучевых осложнений ограничивалось противовоспалительными и стимулирующими регенерацию препаратами. Наличие крови при дефекации было наиболее значимым и длительно сохраняющимся проявлением П-ПИЛТ у больных спустя три года после СЛТ и составляло 18,8% и 18,7% в I и II группах, соответственно. Необходимо отметить, что большинство пациентов связывало появление видимой при меси крови в стуле с предшествующими физическими нагрузками или эпизодами чрезмерного приема алкоголя.

Наиболее часто (более половины) в первый год после окончания лечения у пациентов исследуемых групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к П-ПИЛТ 1 степени – 50,6% и 52,9%, соответственно (таб. 115).

Таблица 115

П-ПИЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

П-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	29	37,7	7	41,1	43	57,3	10	62,5	51	73,9	12	75,0
1 степени	39	50,6	9	52,9	26	34,7	4	25,0	15	21,7	3	18,8
2 степени	9	11,7	1	5,9	6	8,0	1	6,25	3	4,4	1	6,2
3 степени	-	-	-	-	-	-	1	6,25	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Умеренная лучевая токсичность 2 степени отмечена в 11,7% и 5,9% наблюдений. К их числу были отнесены случаи умеренного кровотечения из

прямой кишки и обильного отделения слизи при дефекации. К выраженной (≥ 3 степени) П-ПИЛТ был отнесен один пациент II группы, у которого на втором году после лучевого лечения сформировалось субкомпенсированное рубцовое сужение прямой кишки, диагностированное при ректороманоскопии. Необходимо отметить, что данный случай можно отнести к категории П-МПЛТ с некоторой степенью условности, так как сформировавшееся сужение не требовало хирургической коррекции.

Оценка динамики изменения выраженности П-ПИЛТ свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении времени контроля. Так, показатель П-ПИЛТ 2 степени через 24 месяца после СЛТ в I группе составил 8,0%, во II – 6,25%, а через 36 месяцев – 4,4% и 6,2%, соответственно.

Значимых различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено ($p=0,77$, $p=0,1$, $p=0,45$, соответственно). Корреляционный анализ по выявлению факторов, связанных с развитием П-ПИЛТ после СЛТ, продемонстрировал отсутствие каких либо связей в обеих исследуемых группах по всем показателям (возраст, ИМТ, сТ, группа риска по NCCN и объем ПЖ).

6.5. Эффективность сочетанной лучевой терапии на основе брахитерапии источником высокой мощности дозы

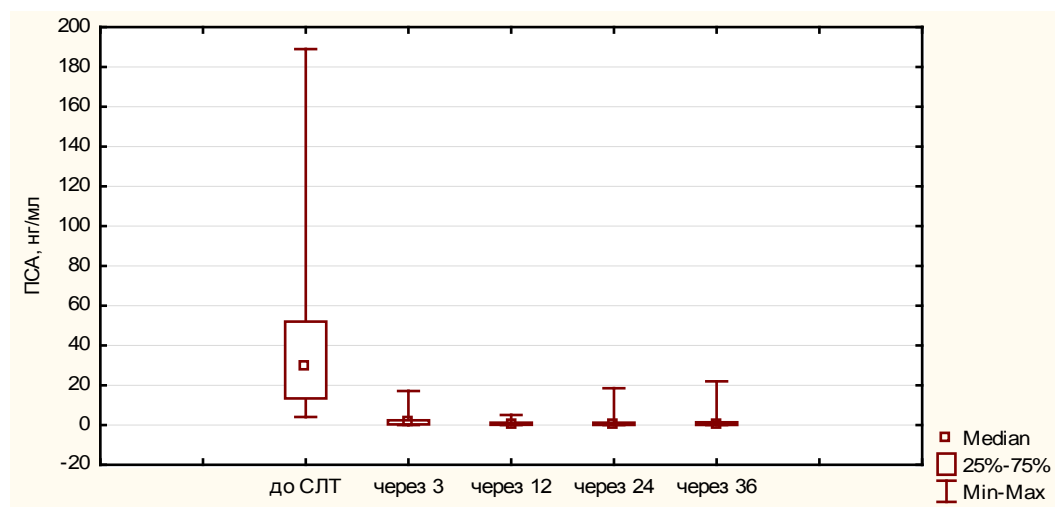
Динамика изменения ПСА после СЛТ. Динамика изменения уровня ПСА после СЛТ представлена в таблице 116 и на графике 13.

Таблица 116

Динамика уровня ПСА через 3, 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

Время контроля	Уровень ПСА, нг/мл		p
	I группа	II группа	
до лечения	33,4 [14,0; 58,0] (4,1-189,0)	19,0 [13,0; 43,0](7,5-147,9)	0,31
3 месяца	0,9 [0,3; 2,4] (0,001-17,1)	0,9 [0,9; 2,3] (0,001-7,1)	0,77
12 месяцев	0,5 [0,17; 1,1] (0,001-5,1)	0,5 [0,1; 1,4] (0,0-5,0)	0,91
24 месяцев	0,4 [0,1; 1,2] (0,001-18,5)	0,4 [0,1; 1,1] (0,05-10,0)	0,86
36 месяцев	0,2 [0,05; 1,4] (0,002-22,0)	0,2 [0,1; 1,4] (0,01-15,0)	0,91

Динамика значения ПСА после СЛТ (все группы)



Сравнение медиан ПСА в различные после лучевого лечения сроки показывает, что в течение всего периода наблюдения значимых различий в исследуемых группах не выявлено. В I группе отмечается постепенное снижение величины показателя, наименьшее значение которого зафиксировано через 36 месяцев после облучения (медиана – 0,2 нг/мл). Во II группе эта динамика имеет фактически идентичный характер. В связи с тем, что 79 (80,6%) из 98 пациентов общей группы СЛТ получали НГТ в различных вариантах, а у 89 (90,8%) человек гормональная депривация продолжалась в адъювантном режиме, оценить истинную радиационно-индуцированную кинетику уровня ПСА в отличие от больных, леченных посредством БТ-ВМД в режиме монотерапии, не представлялось возможным. В связи с этим регистрация частоты и кратности феномена «bounce» в группе пациентов, получавших СЛТ, не проводилась.

Оценка выживаемости больных после СЛТ. В данной части нашего исследования была оценена общая, канцер-специфическая и выживаемость без признаков биохимического рецидива в течение одного, трех и пяти лет наблюдения.

Однолетние показатели выживаемости были оценены у 97 (98,9%) пациентов (I группа – 80, II группа – 17), трехлетние – у 94 (95,9%) из 98

наблюдаемых (I группа – 81, II группа – 17), пятилетние у 42 (95,4%) из 44 человек (I группа – 34, II группа – 8), переживших этот рубеж.

За время исследования из 98 человек случаев отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (I группа), а также три случая от иных причин: в одном наблюдении причиной смерти явилась декомпенсация сердечно-сосудистой патологии (I группа), в двух других – прогрессирование первично-множественных опухолей (рак желудка и рак толстой кишки) (оба пациента входили во II группу). Таким образом, общая одно-, трех- и пятилетняя выживаемость суммарно в обеих группах СЛТ составила 98,9%, 97,9% и 93,8%, соответственно. Значимых различий по данным показателям в исследуемых группах не выявлено ($p=0,08$).

Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива в обеих группах СЛТ ($n=98$) составила 94,8%. Трехлетняя выживаемость без биохимической прогрессии в группах независимо от схемы СЛТ составила 74,6%, пятилетняя – 66,8%. Применительно к схеме лечения величина этого показателя через один, три и пять лет наблюдения составила: I группа – 96,2%, 75,4% и 69,0%, II группа – 88,2%, 76,4% и 52,9%, соответственно. Таким образом, исследуемые режимы фракционирования boost при СЛТ, фактически не отличались ($p=0,69$) (рис. 11).

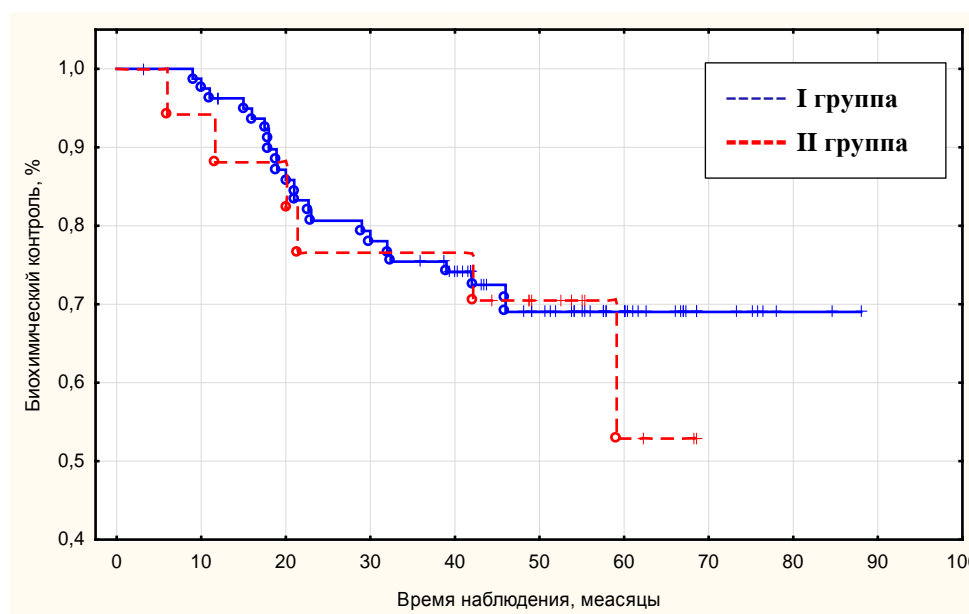


Рисунок 11. Безрецидивная выживаемость (биохимический контроль) после СЛТ в зависимости от схемы СЛТ.

Одно-, трех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость у пациентов различной величины вероятности прогрессирования заболевания после лучевого лечения независимо от схемы СЛТ составила: группа высокого риска – 97,4%, 84,6% и 75,9%, крайне высокий риска – 91,3%, 69,4% и 60,7%, ($p=0,05$) (рис. 12).

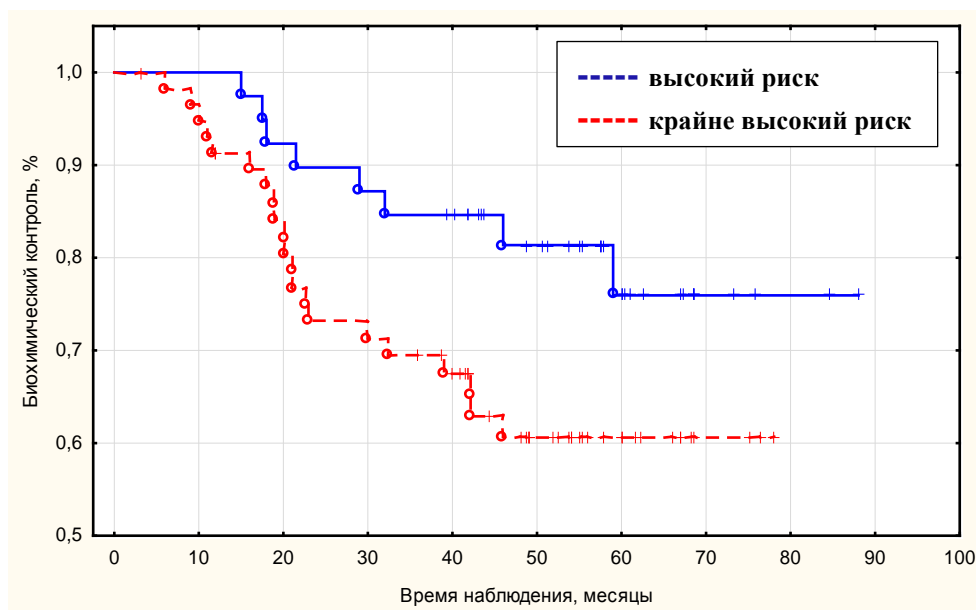


Рисунок 12. Безрецидивная выживаемость (биохимический контроль) после СЛТ в зависимости от группы риска по NCCN (2010).

За время наблюдения биохимический рецидив определен у 29 (29,6%) из 98 пациентов. Из этого числа, девять (31,0%) принадлежало к группе высокого, а 20 (69,0%) – крайне высокого риска. У 12 (41,4%) из 29 больных на момент проведения СЛТ имелись клинические признаки поражения РЛУ. Анализ сроков фиксации биохимического рецидива, выявил, что подавляющее число случаев роста ПСА – 24 (82,8%) из 29 отмечено в первые три года после СЛТ (первый год – шесть, второй – 14, третий – четыре) и только у пяти (17,2%) человек в более поздние сроки. Вероятным объяснением этому феномену может служить большая вероятность субклинического распространения процесса за локорегионарные границы, которая манифестирует достаточно ранним рецидивом. При этом, высокие (более 100 Гр в эквиваленте) дозы, подводимые к облучаемым объемам, обеспечивают достаточный уровень локального контроля при условии

соответствия топографии всех опухолевых очагов полям радиационного воздействия.

Обследование позволило выявить причину роста ПСА у 22 (75,9%) из 29 пациентов (пять высокого риска, 17 крайне высокого риска). Для клинической диагностики рецидива основным методом являлось ПЭТ/КТ (^{11}C -холин, ^{68}Ga -ПМСА). При оценке клинического рецидива различали прогрессию в области ПЖ, РЛУ, отдаленных ЛУ и костные метастазы. У ряда пациентов имелось сочетание нескольких локализаций. Ни одного случая висцеральных метастазов у наблюдаемых нами пациентов зафиксировано не было.

Местный рецидив в области ПЖ за весь период наблюдения отмечен у трех (10,3%) из 29 пациентов с биохимическим рецидивом. Двое из этих больных принадлежали к группе крайне высокого риска и получали boost на простату в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр (I группа), один – высокого риска из II группы. Необходимо отметить, что при подозрении на местный рецидив и планировании «спасительной» брахитерапии в обязательном порядке рекомендовалась гистологическая верификация подозрительных изменений посредством СПБПЖ.

Поражение РЛУ, как возможная причина биохимической прогрессии определена у восьми (27,6%) из 29 больных, которые все принадлежали к группе крайне высокого риска. Из восьми больных с рецидивом в РЛУ четверо на момент проведения СЛТ имели категорию cN0. Необходимо отметить, что все восемь пациентов с поражением РЛУ принадлежали к I группе. Полученные результаты не могут быть объяснены различиями режимов фракционирования «boost», определяющими характер лучевой нагрузки на ПЖ и семенные пузырьки, так как облучение путей регионарного лимфооттока в обеих группах было схожим.

Вовлечение в процесс отдаленных ЛУ выявлено у 11 (37,9%) из 29 пациентов (один – высокого риска, 10 – крайне высокого риска), среди которых только два принадлежали ко II группе. Во всех случаях рецидив

определен в зоне парааортальных (кавалльных) ЛУ, которые на момент начала лечения были признаны интактными.

Прогрессирование РПЖ, в основе которого лежало появление костных метастазов, также зафиксировано у 11 (37,9%) (два – высокого риска, девять – крайне высокого риска) из 29 больных с биохимическим рецидивом. Относительно схемы подведения «boost» данная категория больных распределилась следующим образом: I группа – девять, II группа – два пациента.

Возможные варианты оказания помощи пациентам с признаками прогрессии заболевания после СЛТ отличались от тех, которые предлагались в случае монотерапии БТ-ВМД. Спасительная РПЭ не рассматривалась в качестве метода выбора, из-за чрезмерных технических трудностей, возникающих при удалении железы, обусловленных рубцовыми постлучевыми изменениями, ведущих к тяжелым формам тотального недержания мочи и другим осложнениям. Кроме того, зачастую системный характер рецидива, делал РПЭ малоэффективной. В нашем исследовании спасительная РПЭ с суперрасширенной лимфаденэктомией выполнена одному пациенту. В раннем послеоперационном периоде у данного больного диагностирован разлитой ферментативный перитонит, обусловленный перфорацией двенадцатиперстной кишки. Корректирующие вмешательства позволили купировать возникшие серьезные осложнения и выписать пациента из стационара. При отсутствии данных за местный рецидив и поражение костей, в качестве возможного варианта рассматривалась спасительная расширенная тазовая лимфаденэктомия (выполнена одному пациенту). Спасительная брахитерапия также выполнена одному пациенту II группы с изолированным местным рецидивом.

Подавляющему большинству пациентов в качестве наиболее приемлимой лечебной опции рассматривалась ДЛТ. В зависимости от локализации рецидивов и их числа применялись две методики

дистанционного облучения. При вовлечении в процесс параартальных ЛУ наиболее часто применялось регионарное облучение этой зоны до СОД 46-50 Гр с дополнительным boost на пораженные очаги. Единичные костные метастазы и рецидивы в РЛУ требовали более прецизионного подведения дозы посредством стереотаксической лучевой терапии. Множественные очаги (пять и более) определяли системный характер рецидива и ограничивались гормональной депривационной терапией с переходом на химиотерапию в случае формирования кастрационной рефрактерности.

Нами был проведен анализ влияния клинико-морфологических факторов на вероятность прогрессирования РПЖ после СЛТ. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы по показателю выживаемости без биохимического рецидива в рассматриваемых группах, расчеты производились на общей когорте пациентов вне зависимости от схемы подведения «boost». Показатели были разделены на клинические (лабораторно-инструментальные) (таб. 117) и морфологические (таб. 118).

Таблица 117

Общая регрессионная модель (Cox-регрессия) основных клинических показателей после СЛТ

n=98	Beta	SE	p	Risk ratio	CI 95%	
					low	upper
возраст	-0,03	0,038	0,31	0,96	0,89	1,03
ИМТ	0,05	0,05	0,28	1,05	0,95	1,16
cT	0,87	0,36	0,01	2,38	1,16	4,88
cN	0,79	0,48	0,1	2,21	0,85	5,74
ПСА	0,021	0,01	0,14	1,02	0,99	1,05
плотность ПСА	-0,58	0,45	0,19	0,55	0,23	1,36
объем ПЖ	-0,04	0,02	0,08	0,95	0,9	1,00
НГТ	0,11	0,17	0,52	1,11	0,79	1,56
ООМ	0,04	0,01	0,01	1,04	1,01	1,08
Q _{max}	-0,01	0,04	0,69	0,98	0,9	1,07
длительность жалоб	0,02	0,01	0,08	1,02	0,99	1,04
IPSS	-0,15	0,07	0,03	0,85	0,7	0,99
QoL	0,73	0,51	0,15	2,08	0,75	5,76

Таблица 118

Общая регрессионная модель (Cox-регрессия) основных морфологических показателей после СЛТ

n=98	Beta	SE	p	Risk ratio	CI 95%	
					Low	upper
Gleason	0,35	0,21	0,09	1,42	0,93	2,15
ОППС	0,01	0,008	0,16	1,01	0,99	1,02
МКОБ	-0,01	0,009	0,25	0,98	0,96	1,00
ПНИ	0,48	0,4	0,23	1,62	0,72	3,63

Модель, включающая в себя клинические переменные, изначально демонстрирует значимую связь с вероятностью прогрессии РПЖ после СЛТ ($\chi^2=34,1$; $df=13$; $p=0,001$). Блочный анализ с пошаговым последовательным исключением переменных позволил, в конечном счете, оставить в предложенной регрессионной модели только одну наиболее значимую переменную ($\chi^2=12,36$; $df=1$; $p=0,0004$) (таб. 119).

Таблица 119

Наиболее значимые клинические факторы прогноза после СЛТ

n=98	Beta	SE	p	Risk ratio	CI 95%	
					low	upper
cT	0,96	0,33	0,003	2,62	1,37	5,03

Модель, разработанная на основе морфологических характеристик РПЖ (данные биопсии) характеризовалась отсутствием значимой связи с исходом лечения ($\chi^2=7,08$; $df=4$; $p=0,13$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы помощи пациентам, страдающим РПЖ не вызывает сомнения. На сегодняшний день в арсенале специалистов имеется целый ряд подходов, позволяющих осуществить радикальное лечение. До недавнего времени наиболее оптимальным методом терапии, локализованного и местно-распространённого РПЖ считалась РПЭ. В конце 2016 года опубликованы результаты первого проспективного рандомизированного исследования ProtecT, включившего в себя 1643 пациента, которые, в зависимости от метода лечения были разделены на три группы: РПЭ, ДЛТ (СОД 74 Гр) и активного наблюдения [124]. Было продемонстрировано, что показатели 10-ти летней общей, канцер-специфической и безметастатической выживаемости были одинаковыми в группах РПЭ и ДЛТ, статистически превосходя таковые при активном наблюдении. При этом частота и выраженность осложнений у пациентов, выбравших лучевое лечение ниже по сравнению с радикальной операцией [45, 69]. Во многом это связано с достижениями в области разработки и внедрения в клиническую практику современных методов облучения, к числу которых, помимо модулированной по интенсивности ЛТ и БТ-НМД относятся также БТ-ВМД, характеризующаяся целым рядом преимуществ [327]. Это нашло свое отражение в действующих рекомендациях EAU (2018): как РПЭ, так и современная ЛТ рассматриваются в качестве абсолютно равноправных методов лечения и выбор в большей степени основан на предпочтениях пациента с учетом специфических осложнений.

Наряду с очевидными успехами в лучевом лечении, имеются и целый ряд вопросов, требующих дальнейшего решения. Длительное время БТ-ВМД применялась в качестве вспомогательной методики, дополняя ДЛТ РПЖ и, лишь с конца прошлого столетия были сделаны первые попытки использования внутритканевой терапии источником высокой мощности в режиме монотерапии [329]. Полученные результаты клинического применения БТ-ВМД дают надежду, что в скором времени она займет

достойное лидирующее место среди других вариантов лучевого лечения РПЖ. Однако, количества исследований и длительности наблюдения за пациентами, на сегодняшний день недостаточно для того, чтобы рассматривать БТ-ВМД в режиме монотерапии в качестве стандарта (EAU, 2018).

Не менее важным вопросом является разработка методик ФБТ, направленной на снижение лучевой нагрузки на OAR. Этот аспект приобретает особенное значение с учетом тех технических возможностей, которыми обладает БТ-ВМД. Краеугольный камень любого варианта ФТ РПЖ – отбор пациентов, подходящих под критерии органосохраняющего лечения. Несмотря на существенные достижения в области медицинской визуализации, в частности развитие мпМРТ, недостаточная чувствительность и специфичность этого метода заставляет искать и совершенствовать альтернативные пути определения истинной топографии опухоли в пределах органа. Это позволяет реализовать системный забор биоптатов в ходе СПБПЖ. Существующие варианты СПБПЖ не в полной мере удовлетворяют требованиям ФБТ.

Важнейшая задача дозиметрического обеспечения современной ЛТ – максимальная точность подведения запланированной дозы к CTV. Ошибки в пространственном распределении энергии ионизирующего излучения могут привести к серьезным последствиям. Тенденции развития БТ-ВМД РПЖ в течение последних двух лет – облучение в режиме ультрагипофракционирования (вплоть до одной фракции) требуют всестороннего изучения дозиметрического обеспечения процедуры БТ-ВМД.

С учетом выше перечисленных вопросов нами была проведена работа целью которой явился поиск путей оптимизации лучевого лечения РПЖ. Общая продолжительность исследования составила семь лет и включила в себя достаточно большую выборку пациентов – 355 человек. В зависимости от поставленных задач, в общем числе наблюдаемых было выделено четыре

группы: группа оценки возможностей оригинальной методики СПБПЖ в вопросах планирования процедуры БТ-ВМД, а также определения ее эффективности и безопасности (n=132); группа изучения особенностей дозиметрического планирования БТ-ВМД (n=81) и группы анализа результатов БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии (n=198) и в сочетании с конформной ДЛТ (n=98).

Обследование и лечение больных осуществлялось с учетом действующих стандартов и соответствовало всем требованиям этических норм.

В первой части исследования осуществлен анализ применения разработанной методики СПБПЖ для планирования процедуры БТ-ВМД, изучена ее эффективность и безопасность. В зависимости от показаний (первичные, повторные) больные были разделены на группы: СПБПЖ-1 (n=44) и СПБПЖ-2 (n=43). Основным критерием выполнения СПБПЖ по первичным показаниям, помимо отсутствия в анамнезе негативных биопсий, был уровень ПСА не превышающий 10 нг/мл. В качестве контроля выступали 45 пациентов с ТМБПЖ, выполненной по первичным показаниям и исходном уровне ПСА ≤ 10 нг/мл. Отличительной особенностью используемой методики СПБПЖ было то, что при картировании ПЖ дополнительно выделялась такая структура, как ПУЗ и осуществлялся обязательный забор биоптатов на всем ее протяжении.

По данным патоморфологического анализа ацинарная аденокарцинома обнаружена у 73 (55,3%) из 132 пациентов. В зависимости от вида биопсии частота выявления РПЖ была следующей: СПБПЖ-1 – 23 (52,3%), СПБПЖ-2 – 27(62,8%), ТМБПЖ – 23 (51,1%) человека. Таким образом, первичная СПБПЖ не демонстрирует значимой разницы в частоте диагностики РПЖ по сравнению как с 12-польной ТМБПЖ при исходном уровне ПСА до 10 нг/мл, так и СПБПЖ-2 (p=0,48).

Детальная характеристика биопсийного материала позволила определить фокальный характер процесса у 26,1% и 29,6% пациентов групп

СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно. В соответствии адаптированными критериями Epstein КНРПЖ обнаружен в 15 (20,5%) из 73 наблюдений: ТМБПЖ – 5 (21,7%) из 23, СПБПЖ-1 – 8 (34,8%) из 23 и в 2 (7,4%) из 27 случаях СПБПЖ-2 ($p=0,05$). При попарном анализе различий по изучаемому показателю в группах СПБПЖ-1 и ТМБПЖ значимых различий не продемонстрировано ($p=0,32$), в то время как при сравнении СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 эта разница была значимой ($p=0,02$). Приведенные данные свидетельствуют о высокой частоте (более трети) диагностики КНРПЖ при СПБПЖ-1. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что первичная СПБПЖ должна выполняться с целью диагностики только в случаях, когда в дальнейшем пациенту может быть предложена ФТ.

Можно предположить, что системный расширенный забор материала (СПБПЖ-1 – 36,0 [31,0;42,5] (25-78) и СПБПЖ-2 – 35,0 [30,0;43,0] (21-81) биоптатов), в том числе из ПУЗ, приведет к существенной травматизации тканей ПЖ и, как следствие, высокому уровню осложнений. В данной работе было продемонстрировано, что предложенный вариант СПБПЖ характеризуется приемлемым уровнем нарушений: ОЗМ отмечена у трех из 87 (3,4%) пациентов или в одном (2,3%) и двух (4,7%) случаях при СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно. Во всех случаях восстановить самостоятельное мочеиспускание удалось консервативными методами.

Основной задачей в рамках этой части работы являлась апробация предложенной методики СПБПЖ применительно к вопросам планирования процедуры БТ-ВМД (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы»). Наше исследование показало, что в подавляющем большинстве случаев (более 70%) опухолевый процесс имеет мультифокальный характер, поэтому использовать классические стратегии ФТ РПЖ удастся достаточно редко. В вопросах разработки ФБТ мы пошли по пути облучения всего объема ПЖ, но с реализацией концепции «тоннеля низкой дозы на уретру» [78]. Из-за высокого градиента в дозном

распределении, реализуемом в БТ-ВМД, основным OAR является уретра. Отсутствие опухолевых клеток в ПУЗ по данным СПБПЖ дает возможность редуцировать лучевую нагрузку на уретру в среднем на 30% ($D_{10(ur)}$ не более 80%) у пациентов групп низкого и промежуточного риска, тем самым существенно снижая частоту и выраженность ранних и поздних лучевых осложнений. Ограничение показателя $D_{10(ur)}$ до 80% при используемых режимах фракционирования дозы в пересчете на EQD₂ дает значение равное 80 Гр. При таких дозах выраженная лучевая токсичность со стороны нижних мочевыводящих путей, как правило, не отмечается. Этой величины дозы достаточно для гарантированного тумороцидного воздействия на микрофокусы РПЖ, локализующиеся в пространстве между соседними вколами иглы и, таким образом, не выявленные при биопсии.

В биоптатах из ПУЗ опухоль обнаружена в 66,0% наблюдений: в случае выполнения СПБПЖ по повторным показаниям частота обнаружения в интересующей нас зоне составляет 70,4% в отличие от 60,9% при СПБПЖ-1 ($p=0,48$). Соответственно, применение предложенной нами методики СПБПЖ в зависимости от клинической ситуации позволяет модифицировать стандартную процедуру БТ-ВМД у 30-40% больных, что дает явное преимущество в снижении величины лучевой нагрузки при адекватном уровне радикальности лечения, то есть осуществлять его персонализацию.

Важно отметить, что идея создания «тоннеля низкой дозы на уретру» на практике может быть реализована как у пациентов после верификации диагноза на основании СПБПЖ с забором биоптатов из ПУЗ, так и после стандартной ТМБПЖ. Во втором случае, учитывая этапность общего курса лечения посредством БТ-ВМД, в ходе первой процедуры лучевого лечения, выполненной со стандартной величиной лучевой нагрузки на уретру, осуществляется забор биоптатов из ПУЗ. Оставшиеся сеансы внутритканевой терапии реализуются с учетом результатов патоморфологического исследования, что в конечном итоге позволяет

снижать СОД на уретру до требуемых значений. Очевидно, что такой подход значительно расширяет возможности рутинного применения методики создания «тоннеля низкой дозы» у многих пациентов в реальных клинических условиях.

Другой важной задачей в исследовании было изучение особенностей дозиметрического планирования БТ-ВМД. Для ее реализации в стандартную методику планирования процедуры, включающую в себя три основных этапа, был внесен дополнительный – моделирование некорректированного плана. Посредством планирующей системы осуществлялось наложение контуров ПЖ и OAR (уретры, прямой кишки и мочевого пузыря), сформированных после введения игл, на первоначальный лечебный план, созданный перед началом имплантации. Таким образом, мы имели возможность оценить предполагаемое дозное распределение в тех случаях, когда коррекция изменений контуров ПЖ и OAR не выполняется. По своей сути, проведенное исследование моделирует характер распределения дозной нагрузки при БТ-ВМД, когда интраоперационная повторная коррекция положения источников не возможна и субоптимальный ДП можно скорректировать только посредством реимплантации источника не менее чем через месяц после первичной процедуры.

В качестве материала исследования выступили ДП 81 пациентов. Всего проанализировано 162 плана (81 скорректированный (лечебный) и 81 некорректированный (моделированный)). Проведенные расчеты показали, что при проведении БТ-ВМД процесс имплантации игл-интрастатов вызывает существенные изменения формы и, как следствие, размеров ПЖ. Аналогичные изменения отмечаются и в анатомо-топографических взаимоотношениях простаты с окружающими нормальными тканями и OAR, в первую очередь уретры, в меньшей степени прямой кишки.

Выявленные погрешности оказывают значимое влияние на окончательное распределение запланированной дозы, что может стать причиной снижения эффективности БТ-ВМД (недооблучение) в 80,2%

случаев, а у 24,7% иметь критическое значение. Переоблучение уретры, обусловленное ее смещением, может наблюдаться более чем в половине (55,6%) случаев при отсутствии коррекции контуров и повторной оптимизации ДП.

Статистический анализ определил, что несоответствие критических значений финальных дозиметрических показателей при БТ-ВМД РПЖ относительно исходных при отсутствии их корректировки значимо, наблюдается в подавляющем числе наблюдений и практически не зависит от предоперационных и интраоперационных факторов.

Проведенное исследование позволило сделать вывод, имеющий важнейшее практическое значение – обязательное выполнение повторной интраоперационной коррекции дозиметрического плана с учетом возникших изменений геометрии простаты и критических структур является неотъемлемым этапом эффективной и безопасной БТ-ВМД.

Оценка результатов лечения больных РПЖ посредством БТ-ВМД в режиме монотерапии и в составе СЛТ является существенной частью данной работы, отличительной особенностью которой является сравнительная характеристика нескольких схем подведения дозы.

В группу монотерапии БТ-ВМД включено 198 больных РПЖ. Лечебный был представлен двумя схемами лечения: два сеанса по 13 Гр – 67 (33,8%) пациентов (I группа) и три сеанса 11,5 Гр – 131 (66,2%) человек (II группа). В ходе динамического наблюдения за пациентами были оценены осложнения, связанные с инвазивностью самой процедуры БТ-ВМД, ранние (в пределах первых трех месяцев после окончания лучевого лечения) и поздние (более 12 месяцев после БТ-ВМД) лучевые осложнения.

Наиболее значимыми осложнениями, обусловленные травматизацией тканей ПЖ при проведении БТ-ВМД явились тампонада мочевого пузыря сгустками крови (1,5%) и ОЗМ (2,5%), которые во всех наблюдениях удалось купировать консервативным путем. Инфекционные осложнения были представлены эпидидимитами в сочетании с фуникулитами. Всего

было отмечено 3 (1,5%) из 198 воспаления придатка – 1 (1,5%) в I группе и 2 (1,5%) во II-ой, потребовавших антибактериальной терапии.

Обе исследуемые схемы монотерапии БТ-ВМД продемонстрировали достаточно низкие уровни ранней лучевой токсичности со стороны органов мочеполовой системы и нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Так, Р-МПЛТ 2 степени зарегистрирована в 11,9% и 18,3%, случаев в I и II группе, соответственно, а аналогичный показатель Р-ПИЛТ составил 1,5% и 0,8%. При этом не было отмечено ни одного наблюдения, отнесенного к нарушениям 3 степени. В целом, подведение СОД к ПЖ посредством трех фракций по 11,5 Гр демонстрирует более высокие статистически незначимые уровни Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ по сравнению с двумя фракциями по 13 Гр ($p=0,24$, $p=0,77$, соответственно). Наиболее значимым фактором появления Р-МПЛТ независимо от схемы БТ-ВМД является наличие оперативных вмешательств в анамнезе ($p<0,001$).

Формирование стриктуры уретры, определено в качестве наиболее неблагоприятного варианта П-МПЛТ (нарушения 3 степени), которое суммарно имело место в 1,8%: два случая (3,7%) из 53 наблюдений I группы и один (0,9%) из 108 человек II группы. У всех трех пациентов сужение локализовалось в мембранозном отделе мочеиспускательного канала. Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения СОД демонстрирует значимое превышение этого показателя во II группе ($p=0,01$) через 12 месяцев. Со временем, эти различия нивелируются (24 месяца ($p=0,04$); 36 месяцев ($p=0,17$)). Как в случае Р-МПЛТ, так и при оценке П-МПЛТ существенное влияние демонстрировал показатель «операции на ПЖ в анамнезе».

П-ПИЛТ в группе пациентов монотерапии БТ-ВМД практически отсутствовала. Нарушения 1 степени, характеризующиеся учащенным стулом, эпизодами непроизвольной дефекации или незначительным болевым синдромом в области прямой кишки вне акта дефекации, в различные этапы наблюдения отмечены в 1,6%-4,8% случаев. Признаки

умеренного кровотечения из прямой кишки (вне акта дефекации) отмечено у одного пациента I группы через 12 месяцев после окончания лучевого лечения, что послужило основанием к отнесению его к группе 2 степени П-ПИЛТ. Значимых различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено ($p=0,38$, $p=0,56$, $p=0,39$, соответственно).

После монотерапии БТ-ВМД в первые три месяца после лечения наблюдается достаточно высокий уровень ЭД (ПЕФ-5 1-10 баллов), имеющий зачастую психогенный генез (I – 58,3%, II – 56,4%). К исходу первого года отмечается увеличение показателей удовлетворенности пациентов своей половой жизнью. Так, последующее наблюдение на протяжении 12-36 месяцев позволяет определить суммарно отсутствие ЭД (ЭД легкой степени) или умеренную ЭД (ПЕФ-5 11-25 баллов) в зависимости от схемы БТ-ВМД (I и II группы) в интервале от 59,0% до 47,2% и от 51,6% до 45,4%, соответственно.

Большой практический интерес представляет собой изучение феномена «биохимического скачка ПСА», так как незначительный и, как правило, непродолжительный рост ПСА после ЛТ, является причиной необоснованного беспокойства пациентов и их лечащих врачей, подозревающих рецидив заболевания. В нашем исследовании «bounce» определен практически у трети пациентов вне зависимости от схемы БТ-ВМД: I группа – 22 (32,8%) из 67 и II-я – 46 (35,1%) из 131 пациентов. Отмечается статистически незначимая ($p=0,3$) более частая встречаемость «биохимического скачка» в группе пациентов с тремя фракциями БТ-ВМД. Наиболее значимым фактором прогноза bounce после проведенного лучевого лечения является объем ПЖ (более 45 см³) ($p<0,001$).

За все время наблюдения из общего числа пациентов ($n=198$) от прогрессирования РПЖ за весь период наблюдения не умер ни один больной. На втором году наблюдения вследствие прогрессирования у пациентов с первично-множественным заболеванием (метастатический рак

почки и РПЖ) почечной карциномы и патологии сердечно-сосудистой системы умерло два (по одному в каждой группе) пациента.

Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива при монотерапии БТ-ВМД (n=198) составила 98,4%.

Суммарная трехлетняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии независимо от схемы БТ-ВМД равнялась 94,8%. Данный показатель среди пациентов I группы был – 98,5%, во II-й – 92,8%. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в обеих группах БТ-ВМД составила 88,4%: I группа – 88,8%, II группа – 88,1%. Сравнение кривых выживаемости групп БТ-ВМД по непараметрическому критерию log-rank тест продемонстрировало отсутствие значимого различия в них (p=0,9).

В связи с относительно небольшим числом рецидивов и преимущественным выполнением трехфракционной схемы БТ-ВМД при высоком риске расчет показателей выживаемости осуществлялся независимо от режима БТ-ВМД. При 36 месяцах наблюдения эти показатели распределились следующим образом: низкий риск – 100%, промежуточный риск – 94,6% и высокий – 85,7%, при 60 месяцах – 97,5%, 86,8% и 80,9%, соответственно (p=0,05).

Предложенные схемы фракционирования БТ-ВМД обеспечивают высокий уровень локального контроля, который в течение трех лет наблюдения составляет 97 %.

Анализ влияния предоперационных клинико-морфологических факторов на вероятность прогрессирования РПЖ после монотерапии БТ-ВМД при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Сох показал, что основными фактором прогрессии РПЖ после монотерапии БТ-ВМД является МКОБ (p=0,001).

В группу СЛТ вошло 98 больных РПЖ, которым выполнено лучевое лечение с использованием в качестве «boost» БТ-ВМД. Дистанционный этап был стандартным – 46-50 Гр на пути регионарного лимфооттока. Различие в

сравниваемых схемах лучевого лечения заключалось в подведении «boost» к ПЖ. Этот этап был реализован посредством двух вариантов: два сеанса по 10 Гр – 17 (17,3%) пациентов (I группа) и три сеанса 11,5 Гр – 81 (82,7%) человек (II группа). Методика динамического наблюдения после СЛТ не отличалась от таковой после монотерапии БТ-ВМД.

Сравнение представленных схем подведения дозы при монотерапии БТ-ВМД и СЛТ показывает, что частота и структура осложнений, обусловленных травматичностью самой процедуры брахитерапии, при них практически одинакова. Так, наиболее значимыми состояниями, наблюдаемыми в момент лечения или непосредственно после него, явились тампонада мочевого пузыря сгустками крови и ОЗМ. В группах монотерапии и сочетанного лечения эти показатели составили: гемотампонада – 1,5% и 1,8%, ОЗМ – 2,5% и 2,5%, соответственно. Отсутствие существенных различий, несмотря на более выраженное воздействие на организм при СЛТ, объясняется тем, что в основе патогенеза этих осложнений лежит травматичность процедуры БТ и он практически не зависит от лучевого воздействия на ткани.

Исследуемые схемы СЛТ РПЖ продемонстрировали приемлемые уровни Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ. У 11 (13,5%) и 3 (17,6%) пациентов I и II групп была зарегистрирована клинически значимая (3 степени) Р-МПЛТ. Во всех случаях отнесение к этой категории осложнений было обусловлено наличием видимой примеси крови в моче при мочеиспускании (не реже чем один раз в месяц) и выраженный (3 балла) болевой синдром. Число пациентов, имеющих Р-МПЛТ 2 степени в наблюдаемых группах было практически равным, составляя 28,5% и 29,5%, соответственно. Сравнение двух схем подведения boost к СТВ свидетельствует, что при одной фракции в 15 Гр отмечаются более выраженные ранние лучевые реакции 2-3 степени. Вместе с тем, эти различия имеют незначимый характер ($p=0,5$). Наиболее вероятной причиной, объясняющей этот феномен, является более высокая поглощённая доза на область ПЖ: EQD₂ двух фракций по 10 Гр составляет

65,7 Гр, а одной фракции 15 Гр – 70,7 Гр, что в суммарно с ДЛТ (50 Гр) позволяет достигнуть в I и II группах величины СОД равной 115,7 и 120,7 Гр, соответственно. Корреляционный ранговый анализ не выявил устойчивых (независимых от схемы СЛТ) неблагоприятных факторов Р-МПЛТ.

Наличие видимой примеси крови в стуле рассматривалось нами, как наиболее выраженные радиационно-индуцированные нарушения со стороны нижних отделов ЖКТ в пределах трех месяцев после окончания СЛТ. В обеих группах число таких пациентов было приблизительно равным, составляя около трети всех наблюдений: I группа – 33,3%, II группа – 29,4%. Выраженные (3 степени) ранние лучевые осложнения со стороны ЖКТ в I и II группах составили 12,3% и 5,9%, соответственно. Суммарно значимых различий по показателю Р-ПИЛТ в исследуемых группах СЛТ не выявлено ($p=0,8$).

Варианты лечения ранних лучевых осложнений после СЛТ были аналогичны таковым после БТ-ВМД. У большинства пациентов консервативная терапия привела к значимому снижению клинической симптоматики.

Ни у одного из пациентов групп СЛТ не было отмечено осложнений 4-5 степени в рамках оценки поздней МПЛТ и ПИЛТ. П-МПЛТ 3 степени зарегистрирована у одного (1,1%) пациента I группы. Так, у пациентов I группы какие-либо изменения со стороны НМВП отсутствовали в 16,9%, 32,0% и 47,8% случаев через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ, соответственно. Аналогичный показатель во II группе составил 35,3%, 50,0% и 62,5%. Как и в случае монотерапии БТ-ВМД после СЛТ П-МПЛТ, в основном, была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как нарушения 1 степени, то есть дизурические явления, не требующие какого-либо лечения: I группа (от 40,6% до 53,2%), II группа (от 18,8% до 35,3%). Более значимая П-МПЛТ 2 степени (дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии и периодическая макрогематурия)

среди пациентов I группы отмечена в интервале от 11,6% до 28,6%, во II-й – от 6,3% до 31,2% случаев. Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения «boost» демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах через 12 месяцев ($p=0,32$) и 36 месяцев ($p=0,55$). К исходу второго года наблюдения выраженность осложнений в группах носила значимый характер ($p=0,04$).

Наиболее часто (более половины) в первый год после окончания лечения у пациентов исследуемых групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к П-ПИЛТ 1 степени – 50,6% и 52,9%, соответственно. Умеренная лучевая токсичность 2 степени отмечена в 11,7% и 5,9% наблюдений. К их числу были отнесены случаи умеренного кровотечения из прямой кишки и обильного отделения слизи при дефекации.

Оценка динамики изменения выраженности П-ПИЛТ свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении времени контроля. Так, показатель П-ПИЛТ 2 степени через 24 месяца после СЛТ в I группе составил 8,0%, во II – 6,25%, а через 36 месяцев – 4,4% и 6,2%, соответственно. Значимых различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено ($p=0,77$, $p=0,1$, $p=0,45$, соответственно).

Наиболее неблагоприятным вариантом П-ПИЛТ (3 степени) являлся процесс постлучевого рубцового сужения просвета нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Эпизод формирования субкомпесированного стеноза прямой кишки отмечен в 1,1 %. Необходимо отметить, что единственный случай П-ПИЛТ 3 степени можно отнести к таковому с некоторой степенью условности, так как сформировавшееся сужение не требовало хирургической коррекции в период наблюдения за больным.

Значимыми факторами прогноза П-МПЛТ в группе СЛТ с двумя фракциями БТ-ВМД являются исходные значения IPSS, QoL и Q_{max} .

Статистический анализ не выявил переменных, имеющих достоверную связь с выраженностью как Р-ПИЛТ, так и П-ПИЛТ.

СЛТ РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива приводит к существенному снижению уровня ЭФ из-за назначения длительной гормональной депривации и высокой лучевой нагрузки на сосудистые структуры, ответственные за достижение достаточной по длительности и ригидности эрекции, в ходе дистанционного этапа лечения.

За время исследования из 98 человек случаев отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (I группа): общая одно-, трех- и пятилетняя выживаемость суммарно в обеих группах СЛТ составила 98,9%, 97,9% и 93,8%, соответственно ($p=0,08$).

Применительно к схеме лечения величина показателя выживаемости без биохимической прогрессии через один, три и пять лет наблюдения составила: I группа – 96,2%, 75,4% и 69,0%, II группа – 88,2%, 76,4% и 52,9%, соответственно ($p=0,69$). В зависимости от величины риска рецидива по NCCN показатель пятилетней кумулятивной безрецидивной выживаемости в группах высокого и крайне высокого риска независимо от схемы СЛТ равнялся 75,9% и 60,7%, соответственно ($p=0,05$).

Местный рецидив в области ПЖ за весь период наблюдения отмечен у трех (10,3%) из 29 пациентов с биохимическим рецидивом. Двое из этих больных принадлежали к группе крайне высокого риска и получали boost на простату в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр (I группа), один – высокого риска из II группы.

Накопление радиофармпрепарата в РЛУ, как возможная причина биохимической прогрессии определена у восьми (27,6%) из 29 больных, которые все принадлежали к группе крайне высокого риска. Из восьми больных с рецидивом в РЛУ четверо на момент проведения СЛТ имели категорию cN0. Необходимо отметить, что все восемь пациентов с поражением РЛУ принадлежали к I группе. Полученные результаты не могут быть объяснены различиями режимов фракционирования «boost»,

определяющими характер лучевой нагрузки на ПЖ и семенные пузырьки, так как облучение путей регионарного лимфооттока в обеих группах было схожим.

Основным фактором прогрессии РПЖ после СЛТ по предложенным схемам подведения «boost», определенными на основании модели пропорциональных рисков Соx степень местной распространенности процесса (сТ) ($p=0,003$).

* * *

Полученные в нашем исследовании результаты позволяют решить целый ряд насущных проблем современного лучевого лечения РПЖ. Вместе с тем, новые знания и приобретенный опыт ставят перед исследователями вопросы для дальнейшего научного поиска. Применительно к данной работе основными перспективными направлениями последующей оптимизации ЛТ РПЖ, наш взгляд, являются следующие:

- оценка более длительной (10 и более лет) выживаемости у пациентов изучаемых групп монотерапии БТ-ВМД и СЛТ с использованием внутритканевой БТ источником высокой мощности дозы;

- сравнительный анализ эффективности и безопасности БТ-ВМД в режиме монотерапии и стереотаксической ЛТ;

- разработка и внедрение в клиническую практику методик ЛТ, позволяющих сохранять эректильную функцию на максимально высоком уровне у подавляющего числа больных РПЖ.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ планирования БТ-ВМД РПЖ групп низкого и промежуточного риска, дающий возможность снижать суммарную лучевую нагрузку на уретру до 80% вместо стандартных 105-115% от величины СОД, то есть в среднем на 30%, у трети пациентов (34,0%), у которых по данным СПБПЖ отсутствует поражение ПУЗ.

2. СПБПЖ с забором биоптатов из ПУЗ представляет собой безопасную процедуру, частота и структура осложнений при которой, сопоставимы с 12-польной биопсией. Характерное для промежностного доступа осложнение – ОЗМ отмечается в 3,4% случаев. Предложенная методика СПБПЖ дает возможность верифицировать РПЖ более чем в 60,0% наблюдений при наличии в анамнезе негативных ТМБПЖ.

3. Установлено, что необходимо после введения игл-интрастатов в ПЖ, которое ведет к изменениям в геометрии простаты и критических органов, проводить повторное дозное планирование, обеспечивающее создание корректного плана лучевого лечения.

4. Изучены два режима монотерапии БТ-ВМД РПЖ групп низкого и промежуточного риска (две фракции по 13 Гр или три по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели). Показатели пятилетней выживаемости без признаков биохимической прогрессии при двух и трех фракционном режимах фактически не различались, составляя 88,8% и 88,1%, соответственно. Пятилетний уровень локального контроля опухоли независимо от режима БТ-ВМД – 97%.

Основным фактором прогрессии РПЖ после монотерапии БТ-ВМД при обоих режимах фракционирования оказалось максимальное количество опухоли в биоптате (МКОБ) ($p=0,001$).

5. Исследуемые режимы монотерапии БТ-ВМД характеризуются низким уровнем Р-МПЛТ, максимально представленной в основном изменениями 2 степени (RTOG/CTCAE, 1995/2009), которые наблюдались в

группе с двумя фракциями внутритканевой лучевой терапии в 11,9% случаев, а группе с тремя фракциями – 18,3%.

Формирование стриктуры уретры, являясь наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ, в обеих группах суммарно составило 1,8%.

Существенным фактором, повышающим выраженность Р-МПЛТ и П-МПЛТ после БТ-ВМД в режиме монотерапии, является наличие в анамнезе оперативных вмешательств на ПЖ.

Лучевые осложнения (2 степени) со стороны прямой кишки были предельно малыми, составляя не более 1,5% в различные сроки наблюдения независимо от схемы БТ-ВМД.

6. Для больных РПЖ с высоким и крайне высоким риском использовалась конформная ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр). У этих пациентов подведение дополнительной дозой нагрузки на ПЖ осуществлялось при помощи БТ-ВМД в виде двух фракций по 10 Гр или одной фракции в 15 Гр. Таким образом, суммарная эквивалентная доза в каждой группе больных составила: первая – от 111,7 Гр до 115,7 Гр, вторая – от 116,7 Гр до 120,7 Гр. Уровни одно-, трех- и пятилетней выживаемости без биохимического рецидива при различных вариантах подведения «boost» были схожими, составляя в первой группе 96,2%, 75,4% и 69,0%, во второй – 88,2%, 76,4% и 52,9%, соответственно. При обоих режимах СЛТ уровень локального контроля опухоли в течение трех лет наблюдения в области ПЖ составил 96,9%.

Основным фактором вероятной прогрессии РПЖ после СЛТ является степень местной распространенности процесса ($p=0,003$).

7. При СЛТ с подведением «boost» в виде двух фракций БТ-ВМД Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ 3 степени отмечена в 13,5% и 10,0% случаев, в группе с одной фракцией – в 12,3% и 5,9%. Наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ и П-ПИЛТ независимо от режима подведения дозой нагрузки на ПЖ был процесс постлучевого рубцового сужения уретры у одного больного и стеноза прямой кишки также у одного пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При отсутствии данных за вовлеченность в опухолевый процесс ПУЗ по данным СПБПЖ целесообразно при БТ-ВМД у пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска снижать суммарную лучевую нагрузку на уретру до 80%, вместо стандартных 105-115% от величины запланированной дозы, подводимой к СТВ.

2. При наличии в анамнезе негативных стандартных ТМБПЖ и сохраняющемся подозрении на РПЖ целесообразно выполнять СБПЖ промежуточным доступом. В то же время проведение СПБПЖ по первичным показаниям оправдано только в том случае, когда пациенту планируется БТ-ВМД в режиме монотерапии.

3. При проведении БТ-ВМД РПЖ во всех случаях необходимо выполнять повторную интраоперационную коррекцию дозиметрического плана с учетом возникших изменений геометрии простаты и критических структур, обусловленных введением игл-интрастатов в ПЖ.

4. У пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска в качестве метода лучевого лечения целесообразно рассматривать БТ-ВМД в режиме монотерапии. При проведении внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы возможно использовать два режима – две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели. Оба режима фракционирования оказались одинаково эффективны.

5. У пациентов РПЖ групп высокого и крайне высокого риска в качестве метода лучевого лечения нужно применять сочетание конформной ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр) и БТ-ВМД. «Boost» на ПЖ и семенные пузырьки возможно осуществлять посредством двух режимов БТ-ВМД – две фракции по 10 Гр и одна фракция в 15 Гр (суммарная эквивалентная доза при двух фракциях брахитерапии – от 111,7 Гр до 115,7 Гр, при одной – от 116,7 Гр до 120,7 Гр). Оба варианта СЛТ имеют равную эффективность.

6. При наличии в анамнезе оперативных вмешательств на ПЖ начало проведения лучевого лечения после них должно быть отложено минимум на шесть месяцев. У пациентов, имеющих клинически значимую инфравезикальную обструкцию или предшествующие операции на ПЖ, в качестве лечебного метода возможно рассматривать монотерапию БТ-ВМД или СЛТ, после хирургической коррекции причин, препятствующих нормальному пассажу мочи, в сроки, указанные выше, при этом информируя больных о повышенном риске как ранних, так и поздних лучевых осложнений со стороны нижних мочевыводящих путей.

Дневник мочеиспускания

Ф.И.О. _____ возраст _____ пол _____

Дата заполнения: с _____ по _____

Время	Объем выделенной мочи при мочеиспускании (мл)	Непроизвольное подтекание мочи		Внезапный нестерпимый (императивный) позыв к мочеиспусканию		Боль и жжение при мочеиспускании (в том числе над лонем, усиливающаяся при мочеиспускании)		Необходимость напрягать переднюю брюшную стенку при мочеиспускании да/нет	Макрогематурия		Выпито жидкости (мл)
		да/нет	Объем теряемой мочи: (в баллах до 3)*	да/нет	Степень выраженности позыва (в баллах до 3)**	да/нет	Степень выраженности позыва (в баллах до 3)***		да/нет	Частота макрогематурии (в баллах до 3)****	

Примечания к дневнику мочеиспусканий:

- * 1 балл - маленький (несколько капель)
- 2 балла - средний (мокрое ниже или средняя прокладка)
- 3 балла - большой (мокрый памперс или верхняя одежда)

- **1 балл - "легкая степень" (пациент может легко переносить возникший императивный позыв, не прерывая своих занятий)
- 2 балла - "средняя степень" (возникший императивный позыв причиняет дискомфорт и заставляет быстрее завершить начатое занятие, чтобы посетить туалет)
- 3 балла - "тяжелая степень" (императивный позыв причиняет выраженный дискомфорт и заставляет немедленно прекратить начатое занятие, чтобы посетить туалет)

- ****1 балл - присутствие примеси крови в моче реже чем 1 раз в месяц
- 2 балла - ежемесячные эпизоды присутствия примеси крови в моче
- 3 балла - еженедельные эпизоды присутствия примеси крови в моче

- *** 1 балл - незначительная боль
- 2 балла - умеренная боль
- 3 балла - сильная боль

Дневник дефекаций

Ф.И.О. _____ возраст _____

Дата заполнения: с _____ по _____

Время	Жидкий стул (да/нет)	Недержание стула (да/нет)	Видимая примесь крови в стуле (да/нет)	Выделение крови из прямой кишки вне акта дефекации (да/нет)	Наличие слизи в стуле (да/нет)	Боли в области прямой кишки (вне акта дефекации)		Боли при дефекации (во время стула)	
						да/нет	степень выраженности боли (в баллах до 3)*	да/нет	степень выраженности боли (в баллах до 3)*

Примечания к дневнику дефекаций:

- * 1 балл — незначительная боль (не требует медикаментозной коррекции)
- 2 балла – умеренная боль (купируется НПВС, в том числе ректально)
- 3 балла – сильная боль (сильные анальгетические препараты, в том числе наркотические)

Оценка выраженности лучевых повреждений (RTOG/EORTC)
(Cox J.D. et al., 1995)

Ранние лучевые осложнения (реакции) со стороны мочевого пузыря

0 степень	изменения отсутствуют
I степень	никтурия (частота мочеиспускания) увеличилась более чем в 2 раза по сравнению с исходным уровнем или дизурия, не потребовавшая медикаментозной коррекции
II степень	частота мочеиспускания не чаще чем каждый час или дизурия, потребовавшая назначения местного анестетика
III степень	частота мочеиспускания ежечасно или макрогематурия или боль, потребовавшая назначения наркотических анальгетиков
IV степень	гематурия, потребовавшая переливания крови или тампонада мочевого пузыря или изъязвление/некроз
V степень	смерть пациента от осложнений

Ранние лучевые осложнения (реакции) со стороны прямой кишки

0 степень	изменения отсутствуют
I степень	увеличение частоты позывов к дефекации не требующее медикаментозной коррекции или боль в прямой кишке не требующая назначения анальгетиков
II степень	диарея, потребовавшая медикаментозной коррекции или выделение слизи или болевой синдром, потребовавший назначения анальгетиков
III степень	диарея, потребовавшая парентерального лечения или частое выделение слизи или кровянистые выделения
IV степень	острая/подострая непроходимость или свищ/перфорация кишки или кишечное кровотечение, потребовавшее гемотрансфузии
V степень	смерть пациента от осложнений

Поздние лучевые осложнения со стороны мочевого пузыря

0 степень	изменения отсутствуют
I степень	незначительные телеангиоэктазии слизистой мочевого пузыря или микрогематурия
II степень	умеренная дизурия или генерализованные телеангиоэктазии или периодическая макрогематурия
III степень	выраженная дизурия или петехии на слизистой мочевого пузыря или частая макрогематурия или уменьшение объема мочевого пузыря менее 150 мл
IV степень	некроз стенки мочевого пузыря или микроцистис (менее 100 мл)
V степень	смерть пациента от осложнений

Поздние лучевые осложнения со стороны прямой кишки

0 степень	изменения отсутствуют
I степень	позывы к дефекации до 5 раз в день или незначительные боли при дефекации или эпизодические кровянистые выделения
II степень	позывы более 5 раз в день или значительное выделение слизи или периодические кровотечения из прямой кишки
III степень	непроходимость или кровотечение, потребовавшее хирургического лечения
IV степень	некроз стенки кишки или перфорация или образование свища
V степень	смерть пациента от осложнений

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2576875

**СПОСОБ ПЛАНИРОВАНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ
ВНУТРИКАНЕВОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

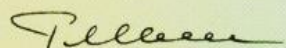
Заявка № 2014150846

Приоритет изобретения **15 декабря 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **10 февраля 2016 г.**

Срок действия патента истекает **15 декабря 2034 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

 Г.П. Ивлиев



ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

<u>БПЖ</u>	биопсия предстательной железы
<u>БТ</u>	брахитерапия
<u>БТ-ВМД</u>	брахитерапия с источником высокой мощности дозы
<u>БТ-НМД</u>	брахитерапия с источником низкой мощности дозы
<u>ГнРГ</u>	гонадотропин-рилизинг гормон
<u>Гр</u>	грей
<u>ДЛТ</u>	дистанционная лучевая терапия
<u>ДП</u>	дозиметрический план
<u>ИДО</u>	интрапростатический доминантный очаг
<u>ИМТ</u>	индекс массы тела
<u>КЗРПЖ</u>	клинически значимый рак предстательной железы
<u>КНРПЖ</u>	клинически незначимый рак предстательной железы
<u>КТ</u>	компьютерная томография
<u>ЛУ</u>	лимфатический узел
<u>ЛТ</u>	лучевая терапия
<u>МКОБ</u>	максимальное количество опухоли в биоптате
<u>(мп)МРТ</u>	(мультипараметрическая) магнитно-резонансная томография
<u>НГТ</u>	неоадьювантная гормональная терапия
<u>ОЗМ</u>	острая задержка мочи
<u>ООМ</u>	объем остаточной мочи
<u>ОППС</u>	относительный показатель позитивных столбиков
<u>ПЖ</u>	предстательная железа
<u>П-МПЛТ(ПИЛТ)</u>	поздняя мочеполовая лучевая токсичность (прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность)
<u>ПНИ</u>	перинеуральная инвазия
<u>ППСА</u>	плотность простатспецифического антигена
<u>ПРИ</u>	пальцевое ректальное исследование
<u>ПСА</u>	простатспецифический антиген
<u>ПУЗ</u>	парауретральная зона
<u>ПЭТ</u>	позитронно-эмиссионная томография
<u>Р-МПЛТ(ПИЛТ)</u>	ранняя мочеполовая лучевая токсичность (прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность)
<u>РЛУ</u>	регионарные лимфатические узлы
<u>РОД</u>	разовая очаговая доза
<u>РПЖ</u>	рак предстательной железы
<u>РПЭ</u>	радикальная простатэктомия
<u>СБПЖ</u>	сатурационная биопсия предстательной железы
<u>СНП</u>	сосудисто-нервный пучок
<u>СЛТ</u>	сочетанная лучевая терапия
<u>СОД</u>	суммарная очаговая доза
<u>СПБПЖ(-1,2)</u>	сатурационная промежуточная биопсия предстательной железы (первичная, повторная)
<u>ТМБПЖ</u>	трансректальная мультифокальная биопсия простаты

<u>ТУРПЖ</u>	трансуретральная резекция предстательной железы
<u>УЗИ</u>	ультразвуковое исследование
<u>ФТ</u>	фокальная терапия
<u>ФБТ</u>	фокальная брахитерапия
<u>ЭФ</u>	эректильная функция
<u>ЭД</u>	эректильная дисфункция
<u>ЭКЭ</u>	экстракапсулярная экстензия
<u>ABS</u>	Американское общество брахитерапевтов (American Brachytherapy Society)
<u>ASTRO</u>	Американское общество лечебной радиологии и онкологии (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology)
<u>CTV</u>	клинический объем облучения (clinical target volume)
<u>EAU</u>	Европейская ассоциация урологов (European Association Urology)
<u>EQD₂</u>	изо-эффективная биологически эквивалентная доза относительно дозы при 2 Гр за фракцию (equi-effective dose)
<u>EORTC</u>	Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)
<u>GEC-ESTRO</u>	Европейская группа брахитерапии - Европейского общества лечебной радиологии (Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology)
<u>GTV</u>	видимый объем опухоли (gross tumor volume)
<u>HIPO</u>	гибридный обратный алгоритм планирования и оптимизации (hybrid inverse treatment planning and optimization)
<u>ICRU</u>	Международная комиссия по радиационным частицам (International Commission on Radiation Units & Measurements)
<u>ИЕФ-5</u>	Международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function)
<u>IMRT</u>	модулированная по интенсивности лучевая терапия (intensity-modulated radiation therapy)
<u>IPSS</u>	Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system)
<u>PTV</u>	планируемый объем облучения (planning target volume)
<u>RTOG(GU)</u>	Радиотерапевтическая онкологическая группа (Radiation Therapy Oncology Group (Genito Urinary))
<u>NCCN</u>	Национальная всесторонняя раковая сеть (National Comprehensive Cancer Network)
<u>OAR</u>	критические органы (organs at risk)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев, Н.А. Локализованный рак предстательной железы: взгляд радиолога / Н.А. Воробьев // Практическая онкология. – 2012. – № 3, Т. 13 – С. 211-18.
2. Гамидов, С.И. Эректильная дисфункция у больных после брахитерапии по поводу локализованного рака предстательной железы: обзор литературы / С.И. Гамидов, А.К. Чепуров, Р.А. Перов и др. // Фарматека. – 2011. – № 13, Т. 1. – С. 37-41.
3. Герасимов, А.А. Малоинвазивные методы радикального лечения больных раком предстательной железы промежуточной и неблагоприятной прогностических групп: дисс... канд. мед. наук / А.А. Герасимов. – М., 2014. – 131 с.
4. Горелов, В.П. Профилактика инфравезикальной обструкции при планировании брахитерапии рака предстательной железы: дисс... канд. мед. наук / В.П. Горелов. – СПб., 2014. – 174 с.
5. Иванов, С.А. Брахитерапия как метод радикального лечения при раке предстательной железы: дис. ... докт. мед. наук / С.А. Иванов. – М., 2011. – 281 с.
6. Кавана, В. Брахитерапия рака предстательной железы источниками Cs^{131} / В. Кавана // Эксп. и клин. урология. – 2011. – № 2. – С.35-6.
7. Канаев, С.В. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы / С.В. Канаев, С.Н. Новиков // Вопросы онкологии. – 2013. – № 5, Т. 59. – С. 645-50.
8. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. – 236 с.
9. Катибов, М.И. Клинико-экономический анализ результатов оперативных

методов лечения локализованного рака предстательной железы: дис. ... док. мед. наук / М.И. Катибов. – М., 2011. – 299 с.

10. Красный, С.А. Возможности применения формулы роача в оценке риска наличия метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / С.А. Красный, П.Д. Демешко, С.Л. Поляков // Онкологический журнал. – 2014. – № 1(29), Т. 8. – С. 34-9.

11. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть II / В.М. Мерабишвили. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2011. – 248 с.

12. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных) / Под ред. проф. А.М. Беляева. – СПб., 2017. – 282 с.

13. Обейд, А. Роль сатурационной биопсии в выявлении рака предстательной железы: дис... канд. мед. наук / А. Обейд. - М., 2012. - 125 с.

14. Павлов, А.Ю. Комбинация высокомоментной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования / А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, И.А. Альбицкий и др. // Технологии живых систем. – 2013. – № 1. – С.62-5.

15. Перов, Р.А. Диагностика и лечение урологических осложнений брахитерапии локализованного рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук / Р.А. Перов. – М., 2011. – 187 с.

16. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

17. Садченко, А.В. Сатурационная биопсия предстательная железы (обзор литературы) / А.В. Садченко, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь и др. // Онкоурология. – 2013. – № 3. – С. 70-5.

18. Садченко, А.В. Сатурационная биопсия простаты: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Садченко. – М., 2014. – 164 с.
19. Садченко, А.В. Промежностная сатурационная биопсия простаты / А.В. Садченко, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь и др. // Урология. – 2014. – № 1. – С. 33-6.
20. Семин, А.В. Сочетанная лучевая терапия в лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Семин. – М., 2010. – 115 с.
21. Сивков, А.В. Интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы – 10 лет в России / А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, А.А. Жернов и др. // Эксп. и клин. урология. – 2011. – № 2. – С. 29-32.
22. Солодкий, В.А. Рак предстательной железы (методы диагностики, лечения и дозиметрического обеспечения) / В.А. Солодкий, Р.В. Ставицкий. – М.: ГАРТ, 2012. – 152 с.
23. Солодкий, В.А. Результаты применения брахитерапии высокой мощности дозы источником Ir^{198} в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки / В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский и др. // Эксп. и клин. урология. – 2016. – № 3. – С. 26-30.
24. Тернова, С.К. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство / С.К. Тернова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 992 с.
25. Ткачева, С.И. Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей / С.И. Ткачева, Т.Г. Ратнер. – М.: АМФР, 2015. – 250 с.
26. Abdollah, F. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy / F. Abdollah, V. Scattoni, M. Raber et al. // B.J.U. Int. – 2011. – Vol. 108, N 3. – P. 366-71.
27. Abdulmajed, M.I. The role of transperineal template biopsies of the prostate

- in the diagnosis of prostate cancer: a review / M.I. Abdulmajed, D. Hughes, I.S. Shergill // *Expert Rev. Med. Devices.* – 2015. – Vol. 12, N 2. – P. 175-82.
28. Akbal, C. Erectile function in prostate cancer-free patients who underwent prostate saturation biopsy / C. Akbal, P. Türker, H.H. Tavukçu et al. // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 53, N 3. – P. 540-4.
29. Alexander, J. Pre-plan parameters predict post-implant D90 \geq 140 Gy for (125)I permanent prostate implants / J. Alexander, V. Weinberg, A.R. Gottschalk et al. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 6, N 2. – P. 143-53.
30. Al-Hanaqta, M.M. Single 19-Gy high-dose-rate brachytherapy monotherapy for treatment of prostate cancer: tolerability and dosimetric predictors of acute toxicity and health-related quality of life / M.M. Al-Hanaqta, D.A. Loblaw, H.T. Chung et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 96, suppl. 2. – E 525-6.
31. Al-Qaisieh, B. Dosimetry Modeling for focal low-dose-rate prostate brachytherapy / B. Al-Qaisieh, J. Mason, P. Bownes et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 92, N 4. – P. 787-93.
32. Aoun, F. Penile rehabilitation strategies among prostate cancer survivors / F. Aoun, A. Peltier, van Velthoven R. // *Rev. Urol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 58-68.
33. Arnowitz, J.N. Buried emanation: the development of seeds for permanent implantation / J.N. Arnowitz // *Brachytherapy.* – 2002. – Vol. 1, N 3. – P. 167-78.
34. Aronowitz, J.N. Prostate brachytherapy in 1909 / J.N. Aronowitz, G. Bruggmoser // *Nowotwory.* – 2006 – Vol. 56, N 4. – P. 410-2.
35. Aronowitz, J.N. Afterloading: the technique that rescued brachytherapy / J.N. Aronowitz // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 92. – P. 479-87.
36. Arvold, N.D. Risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy or brachytherapy in men with low or intermediate risk disease / N.D. Arvold, M.H. Chen, J.W. Moul et al. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 91-6.
37. Asbell, S.O. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06 / S.O. Asbell, J.M. Krall, M.V. Pilepich et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1988. – Vol. 15, N 6. – P. 1307-16.

38. Ash, D. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer / D. Ash, A. Flynn, J. Battermann et al. // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 57, N 3. – P. 315-21.
39. Ash, D. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer / D. Ash, B. Al-Qaisieh, D. Bottomley et al. // *Radiother. Oncol.* – 2006. – Vol. 79, N 2. - P. 185-9.
40. Astraldi, A. Diagnosis of cancer of the prostate: biopsy by rectal route / A. Astraldi // *Urol. Cutan. Rev.* – 1937. – Vol. 41. – P. 421-27.
41. Babaian, R.J. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy / R.J. Babaian, A. Toi, K. Kamoi et al. // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, N 1. – P. 152-7.
42. Banerjee, R. From whole gland to hemigland to ultra-focal high-dose-rate prostate brachytherapy: a dosimetric analysis / R. Banerjee, S.J. Park, E. Anderson et al. // *Brachytherapy.* – 2015. – Vol. 14, N 3. – P. 366-72.
43. Barentsz, J.O. ESUR prostate MR guidelines 2012 / J.O. Barentsz, J. Richenberg, R. Clements et al. // *Eur. Radiol.* – 2012. – Vol. 22, N 4. – P. 746-57.
44. Barkati, M. High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a phase II trial / M. Barkati, S.G. Williams, F. Foroudi et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 5. – P. 1889-96.
45. Barocas, D.A. Association between radiation therapy, surgery or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years / D.A. Barocas, J. Alvarez, M.J. Resnick et al. // *J.A.M.A.* – 2017. – Vol. 317, N 11. – P. 1126-40.
46. Barqawi, A.B. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer / A.B. Barqawi, K.O. Rove, S. Gholizadeh et al. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 80-5.
47. Barret, E. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer / E. Barret, Y. Ahallal, R. Sanchez-Salas et al. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63, N 4. – P. 618-22.
48. Barringer, B.S. The treatment by radium of carcinoma of the prostate and

- bladder / B.S. Barringer // J.A.M.A. – 1916. – Vol. 67. – P. 142-5.
49. Barringer, B.S. Carcinoma of the prostate / B.S. Barringer // Surg. Gynecol. Obstet. – 1922. – Vol. 34. – P. 168-76.
50. Bastian, P.J. Characteristics of insignificant clinical T1c prostate tumors. A contemporary analysis / P.J. Bastian, L.A. Mangold, J.I. Epstein, A.W. Partin // Cancer. – 2004. – Vol. 101, N 9. – P. 2001-5.
51. Bauer, J.J. Three-dimensional computer-simulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer / J.J. Bauer, J. Zeng, J. Weir et al. // Urology. – 1999. – Vol. 53, N 5. – P. 961-7.
52. Birckhead, B.J. Stranded seed displacement, migration, and loss after permanent prostate brachytherapy as estimated by Day 0 fluoroscopy and 4-month postimplant pelvic x-ray / B.J. Birckhead, C.C. Fossum, C.L. Deufel et al. // Brachytherapy. – 2016. – Vol. 15, N 6. – P. 714-21.
53. Bittner, N. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy / N. Bittner, G.S. Merrick, W.M. Butler et al. // J. Urol. – 2013. – Vol. 190, N 2. – P. 509-14.
54. Bittner, N. Diagnostic performance of initial transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate gland / N. Bittner, G.S. Merrick, A. Bennett et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 38, N 3. – P. 300-3.
55. Blasko, J.C. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance / J.C. Blasko, H. Ragde, D. Schumacher // Endocuriether. Hypertherm. Oncol. – 1987. – Vol. 3, N 1. – P. 131-39.
56. Borboroglu, P.G. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies / P.G. Borboroglu, S.W. Comer, R.H. Riffenburgh, C.L. Amling // J. Urol. – 2000. – Vol. 163, N 1. – P. 158-62.
57. Borghesi, M. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy / M. Borghesi, H. Ahmed, R. Nam et al. // Eur. Urol. – 2017. –

Vol. 71, N 3. – P. 353-65.

58. Bott, S.R. A brachytherapy template approach to standardize saturation prostatic biopsy / S.R. Bott, A. Henderson, E. McLarty et al. // *B.J.U. Int.* – 2004. – Vol. 93, N 4. P.629-30.

59. Bratan, F. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study / F. Bratan, E. Niaf, C. Melodelima et al. // *Eur. Radiol.* – 2013. – Vol. 23, N 7. – P. 2019-29.

60. Brenner, D.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma / D.J. Brenner, E.J. Hall // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43, N 5. – P. 1095-101.

61. Brierley, J. UICC International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours (8th edition) 2017 / J. Brierley, M. Gospodarowicz, C. Wittekind – Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2017. – 253 p.

62. Briganti, A. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores / A. Briganti, A. Larcher, F. Abdollah et al. // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, N 3. – P. 480-7.

63. Brunet-Benkhoucha, M. Clinical implementation of a digital tomosynthesis-based seed reconstruction algorithm for intraoperative postimplant dose evaluation in low dose rate prostate brachytherapy / M. Brunet-Benkhoucha, F. Verhaegen, S. Lassalle et al. // *Med. Phys.* – 2009. – Vol. 36, N 11. – P. 5235-44.

64. Cabrera, A.R. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer / A.R. Cabrera, W.R. Lee // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 191-7.

65. Caloglu, M. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon / M. Caloglu, J. Ciezki // *Urology.* – 2009. – Vol. 74, N 6. – P. 1183-90.

66. Carter, H.B. Early detection of prostate cancer: AUA guidelines / H.B. Carter, P.C. Albertsen, M.J. Barry et al. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, N 2. – P. 419-26.

67. Chan, E.K. Decline in acute urinary toxicity: A long-term study in 2011 patients with prostate brachytherapy within a provincial institution / E.K. Chan, M. Keyes, T. Pickles et al. // *Brachytherapy*. – 2014. – Vol. 13, N 1. – P. 46-52.
68. Chang, D.T. Transperineal biopsy of the prostate-is this the future? / D.T. Chang, B. Challacombe, N. Lawrentschuk // *Nat. Rev. Urol.* – 2013. – Vol. 10, N 12. – P. 690-702.
69. Chen, R.C. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer / R.C. Chen, R. Basak, A.M. Meyer et al. // *J.A.M.A.* – 2017. – Vol. 317, N 11. – P. 1141-50.
70. Chira, C. Prostate volume changes during permanent seed brachytherapy: an analysis of intra-operative variations, predictive factors and clinical implication / C. Chira, G. Delouya, S. Larrivée et al. // *Radiat. Oncol.* – 2013. – DOI: 10.1186/1748-717X-8-177.
71. Chon, B.H. The effect of nonmalignant systemic disease on tolerance to radiation therapy / B.H. Chon, J.S. Loeffler // *Oncologist*. – 2002. – Vol. 7, N 2. – P. 136-43.
72. Chung, P.H. Histologic upgrading in patients eligible for active surveillance on saturation biopsy / P.H. Chung, O.M. Darwish, C.G. Roehrborn et al. // *Can. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, N 1. – P. 7656-60.
73. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 / U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Cancer Institute (2009).
74. Cornud, F. Tumor target volume for focal therapy of prostate cancer-does multiparametric magnetic resonance imaging allow for a reliable estimation? / F. Cornud, G. Khoury, N. Bouazza et al. // *J. Urol.* – 2014. – Vol. 191, N 5. – P. 1272-9.
75. Cosset, J.M. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study / J.M. Cosset, X. Cathelineau, G. Wakil et al. // *Brachytherapy*. – 2013. – Vol. 12, N 4. – P. 331-7.

76. Cox, J.D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J.D. Cox, J. Stetz, T.F. Pajak // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 31, N 5. – P.1341-46.
77. Crawford, E.D. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens / E.D. Crawford, K.O. Rove, Al.B. Barqawi et al. // *Prostate.* – 2013. – Vol. 73, N 7. – P. 778-87.
78. Cunha, J.A. Urethra low-dose tunnels: validation of and class solution for generating urethra-sparing dose plans using inverse planning simulated annealing for prostate high-dose-rate brachytherapy / J.A. Cunha, J. Pouliot, V. Weinberg et al. // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 5. – P. 348-53.
79. Dattoli, M. A simple method to stabilize the prostate during transperineal prostate brachytherapy / M. Dattoli, K. Waller // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38, N 2. – P. 341-2.
80. Davis, B.J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy / B.J. Davis, E.M. Horwitz, W.R. Lee et al. // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11. – P. 6-19.
81. De Bari, B. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature / B. de Bari, A. Daidone, F. Alongi // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2015. – Vol. 94, N 3. – P. 360-70.
82. De Gorski, A. Accuracy of magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies to diagnose clinically significant prostate cancer in enlarged compared to smaller prostates / A. de Gorski, M. Rouprêt, B. Peyronnet et al. // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 194, N 3. – P. 669-73.
83. De la Rosette, J. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel / J. De la Rosette, H. Ahmed, J. Barentsz et al. // *J. Endourol.* – 2010. – Vol. 24, N 5. – P. 775-80.
84. Delongchamps, N.B. Saturation biopsies for prostate cancer: current uses and future prospects / N.B. Delongchamps, G.P. Haas // *Nat. Rev. Urol.* – 2009. –

Vol. 6, N 12. – P. 645-52.

85. Delongchamps, N.B. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging / N.B. Delongchamps, M. Rouanne, T. Flam et al. // *B.J.U. Int.* – 2011. – Vol. 107, N 9. – P. 1411-8.

86. Demanes, D.J. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation / D.J. Demanes, D. Brandt, L. Schour et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 32, N 4. – P. 342-7.

87. Demanes, D.J. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer / D.J. Demanes, A.A. Martinez, M. Ghilezan et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 5. – P. 1286–92.

88. Demanes, D.J. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer / D.J. Demanes, M.I. Ghilezan // *Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 13, N 6. – P. 529-41.

89. Desnos, E. Action du radium sur la prostate hypertrophiee / E. Desnos // *Proc. Verb Mem. Assoc. Franc. Urol.* – 1909. – Vol. 13. – P. 646-56.

90. Díez, P. Dosimetric analysis of urethral strictures following HDR (192)Ir brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer / P. Díez, V. Mullassery, P. Dankulchai et al. // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 113, N 3. – P. 410-3.

91. Doi, H. Body mass index can affect gastrointestinal and genitourinary toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy / H. Doi, F. Ishimaru, M. Tanooka et al. // *Oncol. Lett.* – 2014. – Vol. 7, N 1. – P. 209-14.

92. Donaldson, I.A. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes – a report from a consensus meeting / I.A. Donaldson, R. Alonzi, D. Barratt et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, N 4. – P. 771-7.

93. Doyle, L. Re-implantation of suboptimal prostate seed implantation: technique with intraoperative treatment planning / L. Doyle, A.J. Hesney, K.L. Chapman et al. // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2012. – Vol. 4, N 3. – P. 176-81.
94. Duane, W. Methods of preparing and using radioactive substances in the treatment of malignant diseases, and of estimating suitable dosages / W. Duane // *Boston Med. Surg. J.* – 1917. – Vol. 177. – P. 787-99.
95. Earley, J.J. Correlation between prostate brachytherapy-related urethral stricture and peri-apical urethral dosimetry: a matched case-control study / J.J. Earley, A.M. Abdelbaky, M.J. Cunningham et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 104, N 2. – P. 187-91.
96. Echevarria, M.I. The impact of body mass index on dosimetric quality in low-dose-rate prostate brachytherapy / M.I. Echevarria, A.O. Naghavi, P.S. Venkat et al. // *J. Contemp. Brachyther.* – 2016. – Vol. 8, N 5. – P. 386-90.
97. Ekwueme, K. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy / K. Ekwueme, H. Simpson, H. Zakhour, N.J. Parr // *B.J.U. Int.* – 2013. – Vol. 111, N 8. – P. 65-73.
98. El-Bared, N. Seed loss in prostate brachytherapy : operator dependency and impact on dosimetry / N. El-Bared, N. Sebbag, D. Béliveau-Nadeau et al. // *Strahlenther Onkol.* – 2016. – Vol. 192, N 5. – P. 305-11.
99. Ennis, R.D. Phase I/II prospective trial of cancer-specific imaging using ultrasound spectrum analysis tissue-type imaging to guide dose-painting prostate brachytherapy / R.D. Ennis, S.A. Quinn, F. Trichter et al. // *Brachytherapy*. – 2015. – Vol. 14, N 6. – P. 801-8.
100. Epstein, J.I. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (Stage T1c) prostate cancer / J.I. Epstein, P.C. Walsh, M. Carmichael, C.B. Brendler // *J.A.M.A.* – 1994. – Vol. 271, N 5. – P. 368-74.
101. Epstein, J.I. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma / J.I. Epstein, W.C. Jr. Allsbrook, M.B. Amin et al. // *Am. J.*

Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29, N 9. – P. 1228-42.

102. Erickson, B.A. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of high-dose-rate brachytherapy / B.A. Erickson, D.J. Demanes, G.S. Ibbott et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 79, N 3. – P. 641-9.

103. Eskew, L.A. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate / L.A. Eskew, R.L. Bare, D.L. McCullough // J. Urol. – 1997. – Vol. 157, N 1. – P. 199-202.

104. Fajardo, L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns / L.F. Fajardo // Acta. Oncol. – 2005. – Vol. 44, N 1. – P. 13-22.

105. Ferguson, R.S. Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration / R.S. Ferguson // Am. J. Surg. – 1930. – Vol. 9. – P. 507-11.

106. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Fouchera, J. Lortet-Tieulent et al. // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 49, N 6. P. 1374-403.

107. Feygelman, V. Improvement in dosimetry of ultrasound-guided prostate implants with the use of multiple stabilization needles / V. Feygelman, J.L. Friedland, R.M. Sanders et al. // Med. Dosim. – 1996. – Vol. 21, N 2. – P. 109-12.

108. Flocks, R.H. Newer developments in the management of early prostatic cancer / R.H. Flocks // Postgrad. Med. – 1960. – Vol. 28. – P. 46-50.

109. Forssell, G. La lutte sociale contre le cancer / G. Forssell // J. de Radiol. et d'Electrol. – 1931. – Vol. 15. – P. 621-34.

110. Fowler, J.F. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy / J.F. Fowler // Acta. Oncol. – 2005. – Vol. 44, N 3. – P. 265-76.

111. Freeman, R. M. How urgent is urgency? A review of current methods of assessment / R. M. Freeman // Int. Urogynaecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2005. – Vol. 16, N 1. – P. 93-5.

112. Fujita, K. Serial prostate biopsies are associated with an increased risk of

erectile dysfunction in men with prostate cancer on active surveillance / K. Fujita, P. Landis, B.K. McNeil, C.P. Pavlovich // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182, N 6. – P. 2664-9.

113. Fütterer, J.J. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature / J.J. Fütterer, A. Briganti, P. De Visschere et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68, N 6. – P. 1045-53.

114. Galalae, R.M. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer / R.M. Galalae, G. Kovács, J. Schultze et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 1. – P. 81-90.

115. Georg, D. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy / D. Georg, J. Hopfgartner, J. Gøra et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88, N 3. – P. 715-22.

116. Gershman, B. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies / B. Gershman, A.L. Zietman, A.S. Feldman, W.S. McDougal // *Urol. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 1093-7.

117. Ghadjar, P. Toxicity and early treatment outcomes in low- and intermediaterisk prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy / P. Ghadjar, T. Keller, C.A. Rentsch et al. // *Brachytherapy.* – 2009. – Vol. 8, N 1. – P. 45–51.

118. Ghadjar, P. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer / P. Ghadjar, S.L. Oesch, C.A. Rentsch et al. // *Radiat. Oncol.* – 2014. – Vol. 9:122 <http://www.ro-journal.com/content/9/1/122>.

119. Giannarini, G. Dismiss systematic transrectal ultrasound-guided and embrace targeted magnetic resonance imaging-informed prostate biopsy: is the paradigm ready to shift? / G. Giannarini, A. Briganti, A. Crestani et al. // *Eur.*

Urol. – 2016. – Vol. 69, N 3. – P. 381-3.

120. Glaser, A.P. The impact of prostate biopsy on urinary symptoms, erectile function, and anxiety / A.P. Glaser, K. Novakovic, B.T. Helfand // *Curr. Urol. Rep.* – 2012. – Vol. 13, N 6. – P. 447-54.

121. Godtman, R.A. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial / R.A. Godtman, E. Holmberg, A. Khatami et al. // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63, N 1. – P. 101-7.

122. Gomez-Iturriaga, A. Dose escalation to dominant intraprostatic lesions with MRI-transrectal ultrasound fusion High-Dose-Rate prostate brachytherapy. Prospective phase II trial / A. Gomez-Iturriaga, F. Casquero, A. Urresola et al. // *Radiother. Oncol.* – 2016. – Vol. 19, N 1. – P. 91-6.

123. Grills, I.S. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds / I.S. Grills, A.A. Martinez, M. Hollander et al. // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 3. – P. 1098-104.

124. Hamdy, F.C. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer / F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, N 15. – P. 1415-24.

125. Hatzimouratidis, K. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the fourth international consultation for sexual medicine (ICSM 2015) / K. Hatzimouratidis, A. Salonia, G. Adaikan et al. // *J. Sex. Med.* – 2016. – Vol. 13, N 4 – P. 465-88.

126. Hauswald, H. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results / H. Hauswald, M.R. Kamrava, J.M. Fallon et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 667-74.

127. Hayes, J.H. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis / J.H. Hayes, D.A. Ollendorf, S.D. Pearson et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, N 12. – P. 853-60.

128. Heidenreich, A. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 / A. Heidenreich,

- P.J. Bastian, J. Bellmunt et al. // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, N 1. – P. 124-37.
- 129.Helfand, B.T. Temporary erectile dysfunction after prostate biopsy / B.T. Helfand // *B.J.U. Int.* – 2015. – Vol. 116, N 2. – P. 164.
- 130.Helou, J. High dose-rate brachytherapy boost for intermediate risk prostate cancer: Long-term outcomes of two different treatment schedules and early biochemical predictors of success / J. Helou, L. D'Alimonte, A. Loblaw et al. // *Radiother. Oncol.* – 2015. – Vol. 115, N 1. – P. 84-9.
- 131.Herschorn, S. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer / S. Herschorn, S. Elliott, M. Coburn et al. // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, suppl. 3. – S. 59-70.
- 132.Hindson, B.R. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: analysis of risk factors / B.R. Hindson, J.L. Millar, B. Matheson // *Brachytherapy.* – 2013. – Vol. 12, N 1. – P. 50-5.
- 133.Hodge, K.K. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate / K.K. Hodge, J.E. McNeal, M.K. Terris et al. // *J. Urol.* – 1989. – Vol. 142, N 1. – P. 68-91.
- 134.Hoeks, C.M. Transition zone prostate cancer: detection and localization with 3-T multiparametric MR imaging / C.M. Hoeks, T. Hambrock, D. Yakar et al. // *Radiology.* – 2013. – Vol. 266, N 1. – P. 207-17.
- 135.Hoffman, K.E. Physician variation in management of low-risk prostate cancer: a population-based cohort study / K.E. Hoffman, J. Niu, Y. Shen et al. // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – Vol. 174, N 9. – P. 1450-9.
- 136.Holm, H.H. Ultrasonically guided precise needle placement in the prostate and the seminal vesicles / H.H. Holm, J. Gammelgaard // *J. Urol.* – 1981. – Vol. 125, N 3. – P. 385-7.
- 137.Holm, H.H. Transperineal iodine-125 seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography / H.H. Holm, N. Juul, J.F. Pedersen et al. // *J. Urol.* – 1983. – Vol. 130, N 1. – P. 283-86.
- 138.Hoskin, P.J. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer /

P.J. Hoskin, A.M. Rojas, P.J. Bownes et al. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 103. – N 2. – P. 217-22.

139.Hoskin, P.J. High dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence / P.J. Hoskin, A. Rojas, G. Lowe et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 4. – P. 1376–84.

140.Hoskin, P.J. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update / P.J. Hoskin, A. Colombo, A. Henry et al. // *Radiother. Oncol.* – 2013. – Vol. 107. – P. 325-32.

141.Hoskin, P. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity / P. Hoskin, A. Rojas, P. Ostler et al. // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 110, № 2. – P. 268-71.

142.Hsu, I.C. Comparison of inverse planning simulated annealing and geometrical optimization for prostate high-dose-rate brachytherapy / I.C. Hsu, E. Lessard, V. Weinberg, J. Pouliot // *Brachytherapy.* – 2004. – Vol. 3, N 3. – P. 147-52.

143.Ibeawuchi, C. Genome-wide investigation of multifocal and unifocal prostate cancer – are they genetically different? / C. Ibeawuchi, H. Schmidt, R. Voss et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, N 6. – P. 11816-29.

144.Igel, T.C. Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk / T.C. Igel, M.K. Knight, P.R. Young et al. // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 165, N 5. – P. 1575-9.

145.Incrocci, L. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review / L. Incrocci, A.K. Slob, P.C. Levendag // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 3. – P. 681-93.

146.Incrocci, L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health / L. Incrocci // *Transl. Androl. Urol.* – 2015. – Vol. 4, N 2. – P. 124-30.

147.International Commission on Radiation Units and Measurement (ICRU). Dose and volume specification for reporting interstitial therapy. Report No 58 of ICRU / Bethesda (MD): ICRU Publications; 1997.

148. Isbarn, H. Systematic ultrasound-guided saturation and template biopsy of the prostate: indications and advantages of extended sampling / H. Isbarn, B. Briganti, P.J. De Visschere et al. // Arch. Esp. Urol. – 2015. – Vol. 68, N 3. – P. 296-306.
149. Ishiyama, H. Is there an increase in genitourinary toxicity in patients treated with transurethral resection of the prostate and radiotherapy? A systematic review / H. Ishiyama, T. Hirayama, P. Jhaveri et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 37, N 3. – P. 297-304.
150. Jawad, M.S. Outcomes associated with 3 treatment schedules of high-dose-rate brachytherapy monotherapy for favorable-risk prostate cancer / M.S. Jawad, J.T. Dilworth, G.S. Gustafson et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 657-66.
151. Jereczek-Fossa, B.A. Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer / B.A. Jereczek-Fossa, R. Orecchia // Radiother. Oncol. – 2007. – Vol. 84, N 2. – P. 197-215.
152. Jereczek-Fossa, B. A. Primary focal prostate radiotherapy: do all patients really need whole-prostate irradiation? / B.A. Jereczek-Fossa, D. Ciardo, G. Petralia et al. // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2016. – DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.010.
153. Jiang, X. Is an initial saturation prostate biopsy scheme better than an extended scheme for detection of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis / X. Jiang, S. Zhu, G. Feng et al. // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63, N 6. – P. 1031-9.
154. Joiner, M.C. The linear-quadratic approach to fractionation and calculation of isoeffect relationships / M.C. Joiner, A.J. van der Kogel // Basic clinical radiobiology second edition. Chapter 13. Arnold (CRC Press). – 1997. – P. 106-22.
155. Jones, C.U. Radiotherapy and short term androgen deprivation for localized prostate cancer / C.U. Jones, D. Hunt, D.G. McGowan et al. // N. Engl. J. Med. –

2011. – Vol. 365, N 2. – P. 107-18.

156. Jung, K.W. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2015 / K.W. Jung, Y.J. Won, C.M. Oh et al. // *Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 47, N 2. – P. 142-8.

157. Kamrava, M. Focal high-dose-rate brachytherapy: a dosimetric comparison of hemigland vs. conventional whole-gland treatment / M. Kamrava, M.P. Chung, O. Kayode et al. // *Brachytherapy.* – 2013. – Vol. 12, N 5. – P. 434-41.

158. Kanthabalan, A. Biopsy strategies for selecting patients for focal therapy for prostate cancer / A. Kanthabalan, M. Emberton, H.U. Ahmed // *Curr. Opin. Urol.* – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 209-17.

159. Kasivisvanathan, V. Focal therapy for prostate cancer: rationale and treatment opportunities / V. Kasivisvanathan, M. Emberton, H.U. Ahmed // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol).* – 2013. – Vol. 25, N 8. – P. 461-73.

160. Katanoda, K. An updated report on the trends in cancer incidence and mortality in Japan, 1958-2013 / K. Katanoda, M. Hori, T. Matsuda et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 45, N 4. – P. 390-401.

161. Katayama, N. Comparison of implant quality between intraoperatively built custom-linked seeds and loose seeds in permanent prostate brachytherapy using sector analysis / N. Katayama, M. Takemoto, A. Takamoto et al. // *J. Radiat. Res.* – 2016. – Vol. 57, N 4. – P. 393-9.

162. Kehwar, T.S. Edema-induced changes in tumor cell surviving fraction and tumor control probability in ¹³¹Cs permanent prostate brachytherapy implant patients / T.S. Kehwar, H.A. Jones, M.S. Huq, R.P. Smith // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2013. – DOI: 10.1120/jacmp.v14i1.3862.

163. Kepner, G.R. Transperineal prostate biopsy: analysis of a uniform core sampling pattern that yields data on tumor volume limits in negative biopsies / G.R. Kepner, J.V. Kepner // *Theor. Biol. Med. Model.* – 2010. – Vol. 7. – DOI: 10.1186/1742-4682-7-23.

164. King, C.R. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models / C.R. King // *Brachytherapy.* – 2002. – Vol. 1.

– P. 219-26.

165. Kirschner, A.N. Multisector dosimetry in the immediate post-implant period: significant under dosage of the prostate base / A.N. Kirschner, V. Sathiaseelan, Y. Zhang et al. // *J. Contemp. Brachytherapy*. – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 33-9.

166. Kishan, A.U. Clinical outcomes for patients with Gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multiinstitutional comparative analysis / A.U. Kishan, T. Shaikh, P.C. Wang et al. // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, N 5. – P. 766-73.

167. Klotz, L. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer / L. Klotz, L. Zhang, A. Lam et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 126-31.

168. Komiya, A. Early quality of life outcomes in patients with prostate cancer managed by high-dose-rate brachytherapy as monotherapy / A. Komiya, Y. Fujiuchi, T. Ito et al. // *Int. J. Urol.* – 2013. – Vol. 20, N 2. – P. 185–92.

169. Kovacs, G. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer / G. Kovacs, R. Potter, T. Loch et al. // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol. 74, N 2. – P. 137-48.

170. Kovács, G. Focal radiotherapy as focal therapy of prostate cancer / G. Kovács, J.M. Cosset, B. Carey // *Curr. Opin. Urol.* – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 231-5.

171. Krauss, D.J. Favorable preliminary outcomes for men with low- and intermediate-risk prostate cancer treated with 19-Gy single-fraction high-dose-rate brachytherapy / D.J. Krauss, H. Ye, A.A. Martinez et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 97, N 1. – P. 98-106.

172. Kuru, T.H. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer / T.H. Kuru, M.C. Roethke, J. Seidenader et al. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, N 4. – P. 1380-6.

173. Kuru, T.H. Definitions of terms, processes and a minimum dataset for transperineal prostate biopsies: a standardization approach of the Ginsburg Study

Group for Enhanced Prostate Diagnostics / T.H. Kuru, K. Wadhwa, R.T. Chang et al. // *B.J.U. Int.* – 2013. – Vol. 112, N 5. – P. 568-77.

174. Lagerburg, V. Measurement of prostate rotation during insertion of needles for brachytherapy / V. Lagerburg, M.A. Moerland, J.J. Lagendijk, J.J. Battermann // *Radiother. Oncol.* – 2005. – Vol. 77, N 3. – P. 318-23.

175. Langley, S. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer / S. Langley, H.U. Ahmed, B. Al-Qaisieh et al. // *B.J.U. Int.* – 2012. – Vol. 109, suppl. 1. – P. 7-16.

176. Lauche, O. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy using real-time transrectal ultrasound based planning in combination with external beam radiotherapy for prostate cancer: dosimetrics and early clinical results / O. Lauche, G. Delouya, D. Taussky et al. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 8, N 2. – P. 104-9.

177. Lawrence, D.C. Soft X-Ray “seeds” for cancer therapy / D.C. Lawrence, C.A. Sondhaus, B. Feder, J. Scallon // *Radiology.* – 1966. – Vol. 86. – P. 143.

178. Lawton, C.A. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31 / C.A. Lawton, K. Winter, D. Grignon, M.V. Pilepich // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 4. – P. 800-7.

179. Lawton, C.A. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions / C.A. Lawton, M. De Silvio, M.^{3rd} Roach et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* – 2007. – Vol. 69, N 3. – P. 646-55.

180. Lawton, C.A. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer / C.A. Lawton, J. Michalski, I. El-Naqa et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 74, N 2. – P. 383-7.

181. Lee, J.Y. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based

- preservation for erectile function after prostate radiotherapy / J.Y. Lee, D.E. Spratt, A.L. Liss, P.W. McLaughlin // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17, N 5. – P. 198-208.
- 182.Lee, L.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation / L.N. Lee, R.G. Stock, N. Stone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52, N 2. – P. 444-52.
- 183.Lee, W.R. Extreme hypofractionation for prostate cancer / W.R. Lee // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2009. – Vol. 9, N 1. – P. 61-5.
- 184.Leibel, S.A. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement / S.A. Leibel, Z. Fuks, M.J. Zelefsky et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 28, N 1. – P. 7-16.
- 185.Leungwattanakij, S. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum / S. Leungwattanakij, T.J. Bivalacqua, M.F. Usta et al. // *J. Androl.* – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 239-45.
- 186.Levine, M.A. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer / M.A. Levine, M. Ittman, J. Melamed, H. Lepor // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159, N 2. – P. 471-5.
- 187.Li, Y.H. Potential benefit of transrectal saturation prostate biopsy as an initial biopsy strategy: decreased likelihood of finding significant cancer on future biopsy / Y.H. Li, A. Elshafei, J. Li et al. // *Urology.* – 2014. – Vol. 83, N 4. – P. 714-8.
- 188.Lian, J. Prostate deformation from inflatable rectal probe cover and dosimetric effects in prostate seed implant brachytherapy / J. Lian, Y. Shao, L.D. Potter et al. // *Med. Phys.* – 2016. – Vol. 43, N 12. – P. 6569-76.
- 189.Libby, B. Implementation of image-guided prostate HDR brachytherapy using MR-ultrasound fusion, in Proceedings of the 57th Annual Meeting of the AAPM, Anaheim, Calif, USA / B. Libby // *Medical Physics.* – 2015. – Vol. 42, N 6. – P. 3572.

190. Liss, A.L. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: the impact of Gleason pattern 5 / A.L. Liss, E.I. Abu-Isa, M.S. Jawad et al. // *Brachytherapy*. – 2015. – Vol. 14, N 4. – P. 502-10.
191. Losa, A. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy / A. Losa, G.M. Gadda, M. Lazzeri et al., // *Urology*. – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 1291-6.
192. Mabjeesh, N.J. High detection rate of significant prostate tumours in anterior zones using transperineal ultrasound-guided template saturation biopsy / N.J. Mabjeesh, G. Lidawi, J. Chen et al. // *B.J.U. Int.* – 2012. – Vol. 110, N 7. – P. 993-7.
193. Maccagnano, C. Prostate saturation biopsy following a first negative biopsy: state of the art / C. Maccagnano, A. Gallina, M. Roscigno et al. // *Urol. Int.* – 2012. – Vol. 89, N 2. – P. 126-35.
194. Major, T. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial / T. Major, C. Polgár, K. Jorgo et al. // *Brachytherapy*. – 2017. – DOI: 10.1016/j.brachy.2017.02.003.
195. Marcu, L.G. Technical and dosimetric aspects of iodine-125 seed reimplantation in suboptimal prostate implants / L.G. Marcu, J.M. Lawson // *Br. J. Radiol.* – 2013. – DOI: 10.1259/bjr.20130058.
196. Marien, A. Target ablation—image-guided therapy in prostate cancer / A. Marien, I. Gill, O. Ukimura et al. // *Urol. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, N 6. – P. 912-23.
197. Marignol, L. Hypoxia in prostate cancer: a powerful shield against tumour destruction? / L. Marignol, M. Coffey, M. Lawler, D. Hollywood // *Cancer Treat. Rev.* – 2008. – Vol. 34, N 4. – P. 313-27.
198. Marshall, R.A. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center /

R.A. Marshall, M. Buckstein, N.N. Stone et al. // Urol. Oncol. – 2014. – Vol. 32, N 1. – P. 1-7.

199. Marshall, S. Focal therapy for prostate cancer: the current status / S. Marshall, S. Taneja // Prostate Int. – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 35-41.

200. Martinez, A.A. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated hypofractionated treatment for favorable prostate cancer / A.A. Martinez, J. Demanes, C. Vargas et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 33, N 5. – P. 481–8.

201. Martín-López, J.E. Quality of life after brachytherapy or robot-assisted radical prostatectomy for localized prostate cancer / J.E. Martín-López, R. Rodríguez-López, A. Romero-Tabares // Arch. Esp. Urol. – 2015. – Vol. 68, N 2. – P.142-51.

202. Martorana, E. Advantages of single-puncture transperineal saturation biopsy of prostate: analysis of outcomes in 125 patients using our scheme / E. Martorana, S. Micali, A. Ghaith et al. // Int. Urol. Nephrol. – 2015. – Vol. 47, N 5. – P. 735-41.

203. Mason, J. Dosimetry modeling for focal high-dose-rate prostate brachytherapy / J. Mason, B. Al-Qaisieh, P. Bownes et al. // Brachytherapy. – 2014. – Vol. 13, N 6. – P. 611-7.

204. Mason, J. Comparison of focal boost high dose rate prostate brachytherapy optimisation methods / J. Mason, P. Bownes, B. Carey, A. Henry // Radiother. Oncol. – 2015. – Vol. 117, N 3. – P. 521-4.

205. Mavroidis, P. Comparison of different fractionation schedules toward a single fraction in high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low-risk prostate cancer using 3-dimensional radiobiological models / P. Mavroidis, N. Milickovic, W.F. Cruz et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 88, N 1. – P. 216-23.

206. Maxwell, S. The increase in cancer prevalence and hospital burden in Western Australia, 1992-2011 / S. Maxwell, P. O'Leary, T. Slevin, R. Moorin // Popul. Health Metr. – 2014. – Vol. 12, N 1. – P. 33.

207. McNeal, J.E. Regional morphology and pathology of the prostate / J.E. McNeal // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1968. – Vol. 49, N 3. – P. 347-57.
208. McNeely, L.K. Influence of prostate volume on dosimetry results in real-time 125I seed implantation / L.K. McNeely, N.N. Stone, J. Presser et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 58, N 1. – P. 292-9.
209. Merrick, G.S. A comparison of radiation dose to the neurovascular bundles in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction / G.S. Merrick, W.M. Butler, A.T. Dorsey et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48, N 4. – P. 1069-74.
210. Merrick, G.S. The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction / G.S. Merrick, W.M. Butler, K.E. Wallner et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54, N 4. – P. 1055-62.
211. Merrick, G.S. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related urethral strictures / G.S. Merrick, W.M. Butler, K.E. Wallner et al. // *J. Urol.* – 2006. – Vol. 175, N 4. – P. 1376-80.
212. Merrick, G.S. The morbidity of transperineal template-guided prostate mapping biopsy / G.S. Merrick, W. Taubenslag, H. Andreini et al. // *B.J.U. Int.* – 2008. – Vol. 101, N 12. – P. 1524-9.
213. Merrick, G.S. Multisector prostate dosimetric quality: analysis of a large community database / G.S. Merrick, W.M. Butler, P. Grimm et al. // *Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 13, N 2. – P. 146-51.
214. Mesko, S. A sector-based dosimetric analysis of dose heterogeneity in high-dose-rate prostate brachytherapy / S. Mesko, S.J. Park, A.U. Kishan et al. // *Brachytherapy.* – 2015. – Vol. 14, N 2. – P. 173-8.
215. Miano, R. Focal therapy for prostate cancer: current status and future perspectives / R. Miano, A. Asimakopoulos, R. Da Silva et al. // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2015. – Vol. 67, N 3. – P. 263-80.
216. Minet, H. Applications du radium aux tumeurs, a l'hypertrophie et au cancer de la prostate, etc / H. Minet // *Proc. Verb Mem. Assoc. Franc. Urol.* – 1909. –

Vol. 13. – P. 629-46.

217. Miwa, S. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life and treatment satisfaction in patients treated with hormone therapy, radical retropubic prostatectomy, and high or low dose rate brachytherapy for prostate cancer / S. Miwa, A. Mizokami, H. Konaka et al. // *Prostate Int.* – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 117-24.

218. Moerland, M.A. Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: comparison between loose and stranded seed implants / M.A. Moerland, M.J. van Deursen, S.G. Elias et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 91, N 2. – P. 202-6.

219. Mohamed Yoosuf, A.B. Sector analysis provides additional spatial information on the permanent prostate brachytherapy learning curve / A.B. Mohamed Yoosuf, D.M. Mitchell, G. Workman et al. // *Brachytherapy.* – 2015. – Vol. 14, № 5. – P. 703-10.

220. Mohammed, N. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer / N. Mohammed, L. Kestin, M. Ghilezan et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82, N 1. – P. 204-12.

221. Mohler, J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer / J. Mohler, R.R. Bahnson, B. Boston et al. // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2010. – Vol. 8, N 2. – P. 162-200.

222. Moltzahn, F. Urethral strictures after radiation therapy for prostate cancer / F. Moltzahn, A. Dal Pra, M. Furrer et al. // *Investig. Clin. Urol.* – 2016. – Vol. 57, N 5. – P. 309-15.

223. Montorsi, F. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men / F. Montorsi, G. Adaikan, E. Becher et al. // *J. Sex. Med.* – 2010. – Vol. 7, N 11. – P. 3572-88.

224. Morash, C. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: guideline recommendations / C. Morash, R. Tey, C. Agbassi et al. // *Can. Urol. Assoc J.* – 2015. – Vol. 9, N 6. – P. 171-8.

225. Morris, W.J. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer / W.J. Morris, S. Tyldesley, S. Rodda et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 98, N 2. – P. 275-85.
226. Morton, G.C. Is single fraction 15 Gy the preferred high dose-rate brachytherapy boost dose for prostate cancer? / G.C. Morton, A. Loblaw, P. Cheung et al. // *Radiother. Oncol.* – 2011. – Vol. 100, N 3. – P. 463-7.
227. Morton, G.C. Brachytherapy: current status and future strategies – can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? / G.C. Morton, P.J. Hoskin // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2013. – Vol. 25, N 8. – P. 474-82.
228. Morton, G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique / G.C. Morton // *J. Contemp. Brachyther.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 323-30.
229. Mountris, K.A. Modeling the impact of prostate edema on LDR brachytherapy: a Monte Carlo dosimetry study based on a 3D biphasic finite element biomechanical model / K.A. Mountris, J. Bert, J. Noailly et al. // *Phys. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 62, N 6. – P. 2087-102.
230. Mouraviev, V. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy / V. Mouraviev, A. Villers, D.G. Bostwick et al. // *B.J.U. Int.* – 2011. – Vol. 108, N 7. – P. 1074-85.
231. Mulhall, J.P. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function / J.P. Mulhall, R. Slovick, J. Hotaling et al. // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 167, N 3. – P. 1371-5.
232. Muller, B.G. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: recommendations from a consensus panel / B.G. Muller, J.J. Fütterer, R.T. Gupta et al. // *B.J.U. Int.* – 2014. – Vol. 113, N 2. – P. 218-27.

233. Nafie, S. The role of transperineal template prostate biopsies in prostate cancer diagnosis in biopsy naïve men with PSA less than 20 ng ml(-1.) / S. Nafie, J.K. Mellon, J.P. Dormer, M.A. Khan // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 170-3.
234. Nakamura, R. Effects of ellipsoid prostate deformation on dose delivery during permanent interstitial brachytherapy / R. Nakamura, H. Ishiyama, S. Tanji // *Brachytherapy.* – 2011. – Vol. 10, N 3. – P. 208-13.
235. Namekawa, T. Prospective evaluation of the safety of transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy based on adverse events / T. Namekawa, S. Fukasawa, A. Komaru et al. // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 20, N 6. – P. 1185-91.
236. Nasser, N.J. Sector analysis of dosimetry of prostate cancer patients treated with low-dose-rate brachytherapy / N.J. Nasser, Y. Wang, J. Borg, E.P. Saibishkumar // *Brachytherapy.* – 2014. – Vol. 13, N 4. – P. 369-74.
237. Nicolae, A.M. Trends in targeted prostate brachytherapy: from multiparametric MRI to nanomolecular radiosensitizers / A.M. Nicolae, N. Venugopal, A. Ravi // *Cancer Nanotechnol.* – 2016. – DOI: 10.1186/s12645-016-0018-5.
238. Ogola, G.O. A validation study of new decision algorithms for interpretation of cancer significance on prostate systematic biopsy / G.O. Ogola, N. Delongchamps, R. Serfling // *Can. J. Urol.* – 2017. – Vol. 24, N 2. – P. 8721-7.
239. Onik, G. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy / G. Onik, W. Barzell // *Urol. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 5. – P. 506-10.
240. Park, D.S. Current status of brachytherapy for prostate cancer / D.S. Park // *Korean J. Urol.* – 2012. – Vol. 53, N 11. – P. 743-9.
241. Park, D.S. Radical prostatectomy versus high dose permanent prostate brachytherapy using iodine-125 seeds for patients with high risk prostate cancer: a matched cohort analysis / D.S. Park, I.H. Gong, D.K Choi et al. // *World J. Urol.* – 2013. – Vol. 31, N 6. – P. 1511-7.

242. Passoni, N.M. How to select the right patients for focal therapy of prostate cancer? / N.M. Passoni, T.J. Polascik // *Curr. Opin. Urol.* – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 203-8.
243. Pasteau, O. The radium treatment of cancer of the prostate / O. Pasteau, P. Degrais // *Arch. Roentgen. Ray.* – 1914. – Vol. 18. – P. 396-410.
244. Patel, V. The incidence of transition zone prostate cancer diagnosed by transperineal template-guided mapping biopsy: implications for treatment planning / V. Patel, G.S. Merrick, Z.A. Allen et al. // *Urology.* – 2011. – Vol. 77, N 5. – P. 1148-52.
245. Peach, M.S. Systematic review of focal prostate brachytherapy and the future implementation of image-guided prostate HDR brachytherapy using MR-ultrasound fusion / M.S. Peach, D.M. Trifiletti, B. Libby. // *Prostate Cancer.* – 2016. – Article ID 475031, 13 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/475031> (accepted: 02.03.2016).
246. Pepe, P. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores / P. Pepe, F. Aragona // *Urology.* – 2013. – Vol. 81, N 6. – P. 1142-6.
247. Pepe, P. Accuracy of 3 Tesla pelvic phased-array multiparametric MRI in diagnosing prostate cancer at repeat biopsy / P. Pepe, A. Garufi, G. Priolo et al. // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2014. – Vol. 86, N 4. – P. 336-9.
248. Pepe, P. Anterior prostate biopsy at initial and repeat evaluation: is it useful to detect significant prostate cancer? / P. Pepe, M. Pennisi, F. Fraggetta // *Int. Braz. J. Urol.* – 2015. – Vol. 41, N 5. – P. 844-8.
249. Pham, K.N. Transperineal template guided prostate biopsy selects candidates for active surveillance-how many cores are enough? / K.N. Pham, C.R. Porter, K. Odem-Davis et al. // *J. Urol.* – 2015. – Vol. 194, N 3. – P. 674-9.
250. Pinkstaff, D.M. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience / D.M. Pinkstaff, T.C. Igel, S.P. Petrou et al. // *Urology.* – 2005. – Vol. 65, N 4. – P. 735-9.
251. Ploussard, G. Prospective evaluation of an extended 21-core biopsy scheme

as initial prostate cancer diagnostic strategy / G. Ploussard, N. Nicolaiew, C. Marchand et al. // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, N 1. – P. 154-61.

252.Podder, T. Methods for prostate stabilization during transperineal LDR brachytherapy / T. Podder, J. Sherman, D. Rubens et al. // *Phys. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 53, N 6. – P. 1563-79.

253.Pommier, P. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01 / P. Pommier, S. Chabaud, J.L. Lagrange et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, N 34. – P. 5366-73.

254.Postema, A. W. Standardization of definitions in focal therapy of prostate cancer: report from a Delphi consensus project / A.W. Postema, T.M. De Reijke, O. Ukimura et al. // *World J. Urol.* – 2016. – DOI 10.1007/s00345-016-1782-x.

255.Potters, L. A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy / L. Potters, Y. Cao, E. Calugaru et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 50, N 3. – P. 605-14.

256.Prada, P.J. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results / P.J. Prada, I. Jimenez, H. González-Suárez et al. // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 105–10.

257.Presti, J.C. Jr. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial / J.C.Jr. Presti, J.J. Chang, V. Bhargava, K. Shinohara // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, N 1. – P. 163-6.

258. Pucar, D. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiationtherapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging andstep-section pathology evidence / D. Pucar, H. Hricak, A. Shukla-Dave et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 69, N 1. – P. 62–9.

259.Putora, P.M. Re-implantation after insufficient primary 125-i permanent prostate brachytherapy / P.M. Putora, L. Plasswilm, W. Seelentag et al. // *Radiat.*

Oncol. – 2013. – DOI: 10.1186/1748-717X-8-194.

260. Radtke, J.P. Comparative analysis of transperineal template saturation prostate biopsy versus magnetic resonance imaging targeted biopsy with magnetic resonance imaging-ultrasound fusion guidance / J.P. Radtke, T.H. Kuru, S. Boxler et al. // J. Urol. – 2015. – Vol. 193, N 1. – P. 87-94.

261. Radtke, J.P. The current and future role of magnetic resonance imaging in prostate cancer detection and management / J.P. Radtke, D. Teber, M. Hohenfellner, B.A. Hadaschik // Transl. Androl. Urol. – 2015. – Vol. 4, N 3. – P. 326-41.

262. Roach, M 3rd. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer / M. 3rdRoach, C. Marquez, H.S. Yuo et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1994. – Vol. 28, N 1. – P. 33-7.

263. Roach, M. 3rd. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference / M. 3rd Roach, G. Hanks, H. Jr. Thames et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 65, N 4. – P. 965-74.

264. Rogers, C.L. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer / C.L. Rogers, S.C. Alder, R.L. Rogers et al. // J. Urol. – 2012. – Vol. 187, N 1. – P. 109–16.

265. Rosen, R.C. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction / R.C. Rosen, J.C. Cappelleri, M.D. Smith et al. // Int. J. Impot. Res. – 1999. – Vol. 11, N 6. – P. 319-26.

266. Rosenthal, S.A. American Society for Radiation Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer / S.A. Rosenthal, N.H. Bittner, D.C. Beyer et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2010. – Vol. 79. – P. 335-41.

267. Salembier, C. Tumour and target volumes in permanent prostate

brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy / C. Salembier, P. Lavagnini, P. Nickers et al. // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol. 83, N 1. – P. 3-10.

268. Sanfilippo, N.J. Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations / N.J. Sanfilippo, B.T. Cooper // *Am. J. Clin. Exp. Urol.* – 2014. – Vol. 2, N 4. – P. 286-93.

269. Sathya, J.R. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate / J.R. Sathya, I.R. Davis, J.A. Julian et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 6. – P. 1192-9.

270. Selnaes, K.M. Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology / K.M. Selnaes, A. Heerschap, L.R. Jensen et al. // *Invest. Radiol.* – 2012. – Vol. 47, N 11. – P. 624-33.

271. Shao, Y. SU-E-T-397: include organ deformation into dose calculation of prostate brachytherapy / Y. Shao, D. Shen, R. Chen et al. // *Med. Phys.* – 2014. – Vol. 41, N 6. – P. 316.

272. Shen, P.F. The results of transperineal versus transrectal prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis / P.F. Shen, Y.C. Zhu, W.R. Wei et al. // *Asian J. Androl.* – 2012. – Vol. 14, N 2. – P. 310-5.

273. Sherman, J. Efficacy of prostate stabilizing techniques during brachytherapy procedure / J. Sherman, T.K. Podder, V. Misic et al. // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2006. – Vol. 1, N 3. – P. 563-6.

274. Siddiqui, M.M. Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer / M.M. Siddiqui, S. Rais-Bahrami, B. Turkbey et al. // *J.A.M.A.* – 2015. – Vol. 313, N 4. – P. 390-7.

275. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 1. – P. 5-29.

276. Simon, N. Iridium 192 as a radium Substitute / N. Simon // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1965. – Vol. 93. – P. 170-8.

277. Singh, M. The pathology of urethral stricture / M. Singh, J.P. Blandy // J. Urol. – 1976. – Vol. 115, N 6. – P. 673-6.
278. Singh, P.B. Prostate cancer tumor features on template prostate-mapping biopsies: implications for focal therapy / P.B. Singh, C. Anele, E. Dalton et al. // Eur. Urol. – 2014. – Vol. 66, N 1. – P. 12-9.
279. Sivaraman, A. Transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate / A. Sivaraman, R. Sanchez-Salas, E. Barret et al. // Int. J. Urol. – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 146-51.
280. Skowronek, J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options / J. Skowronek // J. Contemp. Brachyther. – 2013. – Vol. 5, N 1. – P. 33-41.
281. Stamatiou, K. Impact of additional sampling in the TRUS-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer / K. Stamatiou, A. Alevizos, V. Karanasiou et al. // Urol. Int. – 2007. – Vol. 78, N 4. – P. 313-7.
282. Stember, D.S. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer / D.S. Stember, J.P. Mulhall // Brachytherapy. – 2012. – Vol. 11, N 2. – P. 87-96.
283. Stewart, C.S. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies / C.S. Stewart, B.C. Leibovich, A.L. Weaver et al. // J Urol. – 2001. – Vol. 166, N 1. – P. 86-92.
284. Spratt, D.E. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer / D.E. Spratt, Z.S. Zumsteg, P. Ghadjar et al. // B.J.U. Int. – 2014. – Vol. 114, N 3. – P. 360-7.
285. Spratt, D.E. Androgen receptor upregulation mediates radioresistance after ionizing radiation / D.E. Spratt, M.J. Evans, B.J. Davis et al. // Cancer Res. – 2015. – Vol. 75, N 22. – P. 4688-96.
286. Spratt, D.E. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial / D.E. Spratt, J.Y. Lee, R.T. Dess et al. // Eur. Urol. – 2017. – DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
287. Spratt, D.E. The American Brachytherapy Society Task Group Report:

Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer / D.E. Spratt, P.D. Soni, P.W. McLaughlin et al. // *Brachytherapy*. – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 1-12.

288. Spratt, D.E. Patterns of lymph node failure after dose-escalated radiotherapy: implications for extended pelvic lymph node coverage / D.E. Spratt, H.A. Vargas, Z.S. Zumsteg et al. // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, N 1. – P. 37-43.

289. Stock, R.G. A dose-response study for I-125 prostate implants / R.G. Stock, N.N. Stone, A. Tabert et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 41, N 1. – P. 101-8.

290. Stone, N.N. Prostate gland motion and deformation caused by needle placement during brachytherapy / N.N. Stone, J. Roy, S. Hong et al. // *Brachytherapy*. – 2002. – Vol. 1, N 3. – P. 154-60.

291. Stone, H.B. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms / H.B. Stone, C.N. Coleman, M.S. Anscher, W.H. McBride // *Lancet Oncol.* – 2003. – Vol. 4, N 9. – P. 529-36.

292. Sullivan, L. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer / L. Sullivan, S.G. Williams, K.H. Tai et al. // *Radiother. Oncol.* – 2009. – Vol. 91, N 2. – P. 232-6.

293. Sullivan, J.F. Ejaculation profiles of men following radiation therapy for prostate cancer / J.F. Sullivan, D.S. Stember, S. Deveci et al. // *J. Sex Med.* – 2013. – Vol. 10, N 5. – P. 1410-6.

294. Sylvester, J.E. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience / J.E. Sylvester, J.C. Blasko, P.D. Grimm et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57, N 4. – P. 944-52.

295. Symons, J.L. Outcomes of transperineal template-guided prostate biopsy in 409 patients / J.L. Symons, A. Huo, C.L. Yuen et al. // *B.J.U. Int.* – 2013. – Vol. 112, N 5. – P. 585-93.

296. Taira, A.V. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in

detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting / A.V. Taira, G.S. Merrick, R.W. Galbreath et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2010. – Vol. 13, N 1. – P. 71-7.

297. Takahashi, H. The ultrasonic diagnosis in the field of urology / H. Takahashi, T. Ouhi // *Proc. Jpn. Soc. Ultrasonics Med.* – 1963. – Vol. 3. – P. 7-8.

298. Taschereau, R. Seed misplacement and stabilizing needles in transperineal permanent prostate implants / R. Taschereau, J. Pouliot, J. Roy, D. Tremblay // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 55, N 1. – P. 59-63.

299. Thiruthaneeswaran, N. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: standard of care and future direction / N. Thiruthaneeswaran, P.J. Hoskin // *Cancer Radiother.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 66-72.

300. Thompson, J.E. Medium-term oncological outcomes for extended vs saturation biopsy and transrectal vs transperineal biopsy in active surveillance for prostate cancer / J.E. Thompson, A. Hayen, A. Landau et al. // *B.J.U. Int.* – 2015. – Vol. 115, N 6. – P. 884-91.

301. Todor, D.A. Moving toward focal therapy in prostate cancer: dual-isotope permanent seed implants as a possible solution / D.A. Todor, I.J. Barani, P.S. Lin, M.S. Anscher // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 1. – P. 297-304.

302. Torre, L.A. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, N 2. – P. 87-108.

303. Tselis, N. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: review of the current status / N. Tselis, P. Hoskin, D. Baltas et al. // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* – 2017. – DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.015.

304. Tsivian, M. Short-term functional outcomes and complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy / M. Tsivian, M.R. Abern, P. Qi, T.J. Polascik // *Urology.* – 2013. – Vol. 82, N 1. – P. 166-70.

305. Turkbey, B. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds / B. Turkbey,

- H. Mani, V. Shah et al. // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, N 5. – P. 1818-24.
306. User, H.M. Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction / H.M. User, J.H. Hairston, D.J. Zelner et al. // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, N 3. – P. 1175-9.
307. Van der Poel, H. Role of active surveillance and focal therapy in low- and intermediate-risk prostate cancers / H. van der Poel, L. Klotz, G. Andriole et al. // *World J. Urol.* – 2015. – Vol. 33, N 7. – P. 907-16.
308. Van Leeuwen, C.M. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies / C.M. van Leeuwen, A.L. Oei, J. Crezee et al. // *Radiat. Oncol.* – 2018. – DOI: 10.1186/s13014-018-1040-z.
309. Vogelius, I.R. 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? / I.R. Vogelius, S.M. Bentzen // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, N 1. – P. 89-94.
310. Vyas, L. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies (TPSB) of the prostate: a single centre xperience of 634 cases / L. Vyas, P. Acher, J. Kinsella et al. // *B.J.U. Int.* – 2014. – Vol. 114, N 1. – P. 32-7.
311. Wallner, K. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection / K. Wallner, H. Lee, S. Wasserman, M. Dattoli // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37, N 3. – P. 565-9.
312. Walstam, R. Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. (A preliminary report) / R. Walstam // *Phys. Med. Biol.* – 1962. – Vol. 7, N 2. – P. 225-8.
313. Walton, D.A. Can magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy improve cancer detection in enlarged prostates? / D.A. Walton, A.N. A.N. Hoang, B. Turkbey et al. // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, N 6. – P. 2020-5.
314. Wang, Y. Comparative study of dosimetry between high-dose-rate and permanent prostate implant brachytherapies in patients with prostate

- adenocarcinoma / Y. Wang, R. Sankrecha, A. Al-Hebshi et al. // *Brachytherapy*. – 2006. – Vol. 5, N 4. – P. 251-5.
315. Wang, Y. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy / Y. Wang, N.J. Nasser, J. Borg, E.P. Saibishkumar // *J. Contemp. Brachyther.* – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 203-10.
316. Warde, P. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial / P. Warde, M. Mason, K. Ding et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, N 9809. – P. 2104-11.
317. Watanabe, H. Development and application of new equipment for transrectal ultrasonography / H. Watanabe, D. Igari, Y. Tanahashi et al, // *J. Clin. Ultrasound*. – 1974. – Vol. 2, N 1. – P. 91-8.
318. Weinreb, J.C. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2 / J.C. Weinreb, J.O. Barentsz, P.L. Choyke et al. // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 69, N 1. – P. 16-40.
319. Welty, C.J. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer / C.J. Welty, M.R. Cooperberg, P.R. Carroll // *Curr. Opin. Urol.* – 2014. – Vol. 24, N 3. – P. 288-92.
320. Westendorp, H. Edema and seed displacements affect intraoperative permanent prostate brachytherapy dosimetry / H. Westendorp, T.T. Nuver, C.J. Hoekstra et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 96, N 1. – P. 197-205.
321. Westphalen, A.C. Multiparametric 3 T endorectal MRI after external beam radiationtherapy for prostate cancer / A.C. Westphalen, G.D. Reed, P.P. Vinh et al. // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2012. – Vol. 36, N 2. – P. 430-7.
322. Whitmore, W.F. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostate cancer / W.F. Whitmore, B. Hilaris, H. Grabstald // *J. Urol.* – 1972. – Vol. 108, N 6. – P. 918-20.
323. Withers, H.R. A new isoeffect curve for change in dose per fraction / H.R. Withers, H.D. Thames Jr, L.J. Peters // *Radiother. Oncol.* – 1983. – Vol. 1, N 2. –

P. 187-91.

324. Wojcieszek, P. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview / P. Wojcieszek // *J. Contemp. Brachyther.* – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 116-20.

325. Wyler, S.F. Health-related quality of life after radical prostatectomy and low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer / S.F. Wyler, D.S. Engeler, W. Seelentag // *Urol. Int.* – 2009. – Vol. 82, N 1. – P. 17-23.

326. Yamada, Y. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy / Y. Yamada, L. Rogers, D.J. Demanes et al. // *Brachytherapy.* – 2012. – Vol. 11, N 1. – P. 20-32.

327. Yang, R. Dosimetric and radiobiological comparison of volumetric modulated arc therapy, high-dose rate brachytherapy, and low-dose rate permanent seeds implant for localized prostate cancer / R. Yang, N. Zhao, A. Liao et al. // *Med. Dosim.* – 2016. – Vol. 41, N 3. – P. 236-41.

328. Yoshida, K. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer / K. Yoshida, H. Yamazaki, S. Nakamura et al. // *Anticancer Res.* – 2014. – Vol. 34, N 4. – P. 2015-8.

329. Yoshioka, Y. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial / Y. Yoshioka, T. Nose, K. Yoshida et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48, N 3. – P. 675-81.

330. Yoshioka, Y. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: technique, rationale and perspective / Y. Yoshioka, O. Suzuki, Y. Otani et al. // *J. Contemp. Brachyther.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 91-8.

331. Yoshioka, Y. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: clinical results for a median 8-year follow-up / Y. Yoshioka, O. Suzuki, F. Isohashi et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2016. – Vol. 94, N 4. – P. 675-82.

332. Zamboglou, N. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for

- clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results / N. Zamboglou, N. Tselis, D. Baltas et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, N 3. – P. 672–8.
333. Zamboglou, C. Single fraction multimodal image guided focal salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer / C. Zamboglou, H.C. Rischke, P.T. Meyer et al. // *J. Contemp. Brachytherapy.* – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 241-8.
334. Zaorsky, N.G. Combining theoretical potential and advanced technology in high-dose rate brachytherapy boost therapy for prostate cancer / N.G. Zaorsky, R.B. Den, L.A. Doyle et al. // *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2013. – Vol. 10, N 6. – P. 751–63.
335. Zaorsky, N.G. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation / N.G. Zaorsky, J.D. Palmer, M.D. Hurwitz et al. // *Radiother. Oncol.* – 2015 – Vol. 115, N 3. – P. 295-300.
336. Zelefsky, M.J. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer / M.J. Zelefsky, J.F. Eid // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 40, N 1. – P. 129-33.
337. Zelefsky, M.J. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation / M.J. Zelefsky, D.A. Kuban, L.B. Levy et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67, N 2. – P. 327-33.
338. Zilli, T. Urethra-sparing, intraoperative, real-time planned, permanent-seed prostate brachytherapy: toxicity analysis / T. Zilli, D. Taussky, D. Donath et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, N 4. – P. 377-83.