

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

На правах рукописи

ПОТАПОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

14.01.12 – Онкология,

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Гладилина Ирина Анатольевна

Кандидат медицинских наук

Петровский Александр Валерьевич

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1 Общие сведения.....	9
1.2 Рак предстательной железы высокого риска.....	10
1.3 Методы лечения больных раком предстательной железы высокого риска.....	13
1.3.1 Андрогенная депривационная терапия.....	13
1.3.2 Лучевая терапия.....	15
1.3.3 Внутритканевая лучевая терапия.....	17
1.3.4 Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы высокого риска.....	20
1.4 Сочетанная лучевая терапия и хирургическое лечение.....	25
1.5 Радиобиологические аспекты сочетанной лучевой терапии.....	27
1.6 Последовательность проведения внутритканевой и дистанционной лучевой терапии и временной интервал между ними.....	29
1.7 Побочные эффекты сочетанной лучевой терапии.....	30
1.8 Качество жизни больных после лучевой терапии.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.1 Характеристика пациентов основной группы.....	36
2.2 Характеристика пациентов контрольной группы.....	39
2.3 Методика лучевой терапии.....	41
2.3.1 Дистанционная конформная лучевая терапия.....	41
2.3.2 Брахитерапия низкой мощности дозы источником ^{125}I	45
2.4 Оценка качества жизни больных после лучевой терапии.....	50
2.5 Методы статистической обработки данных.....	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА.....	51
3.1 Оценка эффективности андрогенной депривационной терапии больных в основной и контрольной группах.....	51
3.2 Сравнительный анализ общей выживаемости больных в основной и контрольной группах.....	52
3.2.1 Однофакторный анализ общей выживаемости.....	53
3.3 Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах.....	59
3.3.1 Однофакторный анализ безрецидивной выживаемости.....	60

3.4 Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной ЛТ и интервала между ними.....	66
ГЛАВА 4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	69
4.1 Ранние побочные эффекты лучевой терапии.....	69
4.2 Поздние побочные эффекты лучевой терапии	70
ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ.....	74
5.1 Сравнительная оценка качества жизни больных после сочетанной и дистанционной лучевой терапии.....	74
5.2 Сравнительная оценка качества жизни больных в зависимости от последовательности проведения контактной и дистанционной лучевой терапии.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	82
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ.....	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Ежегодно в мире выявляется около 400 тысяч случаев рака предстательной железы (РПЖ). В 2018 году в России абсолютное число вновь выявленных случаев достигло 42 тысяч. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России РПЖ занимает 2-е место (14,9%), уступая только злокачественным новообразованиям легкого. Прирост стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ в России за 2008-2018 годы составил 57,88%. Несмотря на совершенствование методов лечения и диагностики, данное заболевание остается на третьем месте (8,2%) в структуре смертности от онкологических заболеваний в России среди мужского населения, уступая злокачественным новообразованиям легкого (25,9%) и желудка (10,4%) [3].

Основным фактором, определяющим тактику лечения больных РПЖ, является клиническая стадия заболевания, соматический статус и принадлежность к группе риска. При локализованных формах РПЖ возможно полное излечение больных при проведении хирургического лечения или лучевой терапии по радикальной программе или выжидательная тактика. Однако, при выборе тактики лечения больных РПЖ высокого риска наиболее применим комплексный подход, включающий воздействие не только на первичную опухоль, но и на зоны регионарного метастазирования. Выжидательная тактика у больных РПЖ высокого риска может привести к ухудшению прогноза и невозможности проведения радикального лечения при возникновении признаков заболевания. В рандомизированном исследовании SPCG-4 было продемонстрировано статистически значимое снижение риска смерти от РПЖ и метастазирования после радикальной простатэктомии (РПЭ) по сравнению с выжидательной тактикой ($p=0,04$) [20]. В рандомизированном исследовании PIVOT также было продемонстрировано снижение смертности больных РПЖ после РПЭ по сравнению с выжидательной тактикой ($p=0,07$) [148]. Таким образом, выжидательная тактика может применяться у больных пожилого и старческого возраста с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет с момента выявления заболевания.

У больных РПЖ высокого риска остается нерешенным вопрос о целесообразности выполнения РПЭ. Частота развития осложнений и функциональных нарушений после РПЭ значительно варьирует в зависимости от опыта хирурга и общего состояния больных [149].

Ряд авторов придерживается консервативной тактики, и рекомендуют проводить больным РПЖ высокого риска лучевую терапию (ЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ). Мультидисциплинарный подход к лечению базируется на определении группы риска, оценке ожидаемой продолжительности жизни, возраста и общего состояния больных. Комплексная оценка клинических и морфологических признаков позволяет выделить

пациентов с различными группами риска и выбрать оптимальную тактику консервативной терапии у больных РПЖ: сочетанное параллельное и/или последовательное использование локальных, локо-регионарных и системных методов противоопухолевого воздействия. Несколько исследований показали эффективность ГТ в комбинации с ЛТ у больных РПЖ промежуточного и высокого риска [29, 147]. У больных РПЖ после ГТ в комбинации с ЛТ было отмечено статистически значимое снижение 10-летнего кумулятивного риска развития биохимических рецидивов по сравнению с больными после самостоятельной ГТ: 25,9% и 74,7%, соответственно ($p < 0,0001$) [147].

В настоящее время ЛТ является одним из основных методов лечения больных РПЖ высокого риска, особенно у пожилых пациентов с отягощенным соматическим статусом. С целью улучшения показателей локального и биохимического контроля опухоли у больных РПЖ высокого риска целесообразно подведение высоких доз дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) непосредственно к опухоли. Доказано, что подведение дозы ДЛТ в предстательную железу более 78 Гр позволяет снизить частоту локальных рецидивов, улучшить отдаленные результаты лечения больных РПЖ высокого риска. Многие клинические исследования показали статистически значимое улучшение показателя выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ высокого риска при эскалации дозы ЛТ до 78 Гр [48, 78, 79, 111].

Однако применение высоких доз при ДЛТ повышает частоту поздних побочных эффектов со стороны критических органов (прямая кишка, мочевого пузыря), степень выраженности которых прямо пропорциональна величине суммарной поглощённой дозы, режиму фракционирования дозы и времени, прошедшему после лечения. Даже при применении новых технологий ДЛТ не всегда возможно снизить частоту поздних побочных эффектов со стороны критических органов. Частота поздних побочных эффектов III степени по данным Kurelian et al. составляет 6% при подведении суммарной дозы 78 Гр [80].

Произвести безопасную эскалацию дозы в предстательной железе возможно при применении сочетанной лучевой терапии (СЛТ): выполнение внутритканевой ЛТ перед или после ДЛТ. Внутритканевая ЛТ проводится 2 способами: брахитерапия низкой мощности дозы – имплантация постоянных источников (^{125}I , ^{103}Pd), либо брахитерапия высокой мощности дозы – временная имплантация источников (^{192}Ir).

Дистанционный этап СЛТ позволяет повысить радикальность ЛТ, воздействуя не только на предстательную железу, но и на пути регионарного лимфооттока, а внутритканевая ЛТ позволяет подвести локальную дозу в предстательную железу. Такая комбинация позволяет значительно повысить биологически эффективную дозу (BED), обеспечивая наилучший локальный контроль и минимизацию осложнений со стороны критических органов.

Комплексное лечение, включающее ГТ, внутритканевую ЛТ источниками ^{125}I и ДЛТ, было проведено Sylvester et al. [134]. В исследовании были достигнуты высокие показатели 15-летней безрецидивной выживаемости: 85,9%, 79,9% и 62,2% для групп низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно. Таким образом, применение методов СЛТ позволяет достичь высоких показателей контроля над опухолью с минимальной частотой побочных эффектов со стороны критических органов. Однако остаются нерешенные вопросы относительно последовательности применения ДЛТ, внутритканевой ЛТ и ГТ, временного интервала между этапами лечения и выбора объема облучения у больных РПЖ высокого риска. Результаты исследований не дают однозначных доказательств о преимуществе любого из методов лечения больных РПЖ высокого риска.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения и качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска с применением сочетанной лучевой терапии радиоактивными источниками ^{125}I на фоне длительной андрогенной депривационной терапии.

Задачи исследования

Для достижения цели исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения у больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии. Проанализировать частоту и степень выраженности ранних и поздних побочных эффектов у больных раком предстательной железы высокого риска после дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии.
2. Оценить отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска в зависимости от последовательности проведения этапов сочетанной лучевой терапии и интервала между ними.
3. Разработать оптимальный подход к выбору методики сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и внутритканевой лучевой терапии с использованием постоянных источников ^{125}I .
4. Провести сравнительный анализ качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии на фоне длительной андрогенной депривационной терапии.
5. Проанализировать качество жизни больных раком предстательной железы высокого риска при проведении сочетанной лучевой терапии с разной последовательностью контактной лучевой терапии.

Научная новизна

Впервые в России будет разработана современная программа СЛТ с применением радиоактивных источников ^{125}I и ДЛТ у больных РПЖ высокого риска. Проведенное исследование позволило провести сравнительный анализ результатов СЛТ больных РПЖ высокого риска с проведением внутритканевой ЛТ до или после ДЛТ.

Новаторская для России методика консервативного лечения больных РПЖ высокого риска с применением современных технологий с последующей оценкой результатов лечения, является чрезвычайно значимой для отечественного здравоохранения. Данная методика позволит улучшить отдаленные результаты лечения, снизить частоту и степень выраженности ранних и поздних побочных эффектов ЛТ, улучшить качество жизни больных РПЖ высокого риска. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по использованию СЛТ источниками ^{125}I в лечении больных РПЖ высокого риска.

Теоретическая и практическая значимость

В работе представлена современная тактика СЛТ больных РПЖ высокого риска с использованием радиоактивных источников ^{125}I на фоне длительной андрогенной депривационной терапии. Данная методика позволит разработать практические рекомендации по консервативному лечению больных РПЖ высокого риска. Разработанный новый метод СЛТ с применением современных технологий может использоваться в практической работе радиотерапевтов и онкологов.

Методы и методология исследования

Проведен анализ результатов лечения 109 больных РПЖ высокого риска, которым была проведена ДЛТ или СЛТ радиоактивными источниками ^{125}I на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (АДТ) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2011 года по 2017 год. Для анализа пациенты были распределены на 2 группы:

1. Основная группа – группа СЛТ с использованием источников ^{125}I (53 пациента).
2. Контрольная группа – группа ДЛТ (56 пациентов).

Был проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска при проведении ДЛТ и СЛТ. Проведена оценка частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов ЛТ, а также качество жизни больных после ДЛТ и СЛТ. В анализе использовались следующие клинические характеристики: возраст, стадия заболевания, индекс Глисона, исходный уровень ПСА, число положительных биоптатов. Изучено влияние изменения последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ на безрецидивную выживаемость и качество жизни больных РПЖ высокого риска. Оценка качества жизни больных проводилась с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и

EORTC QLQ-PR25, IPSS. Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoftInc.).

Положения, выносимые на защиту

1. Сочетанная лучевая терапия состоящая из дистанционной лучевой терапии технологией VMAT и внутритканевой лучевой терапии источниками ^{125}I является эффективным и безопасным методом лечения больных раком предстательной железы высокого риска.
2. Проведение сочетанной лучевой терапии больным раком предстательной железы высокого риска способствует снижению частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов лучевой терапии со стороны мочевого пузыря и прямой кишки по сравнению с дистанционной лучевой терапией в монорежиме.
3. Изменение последовательности внутритканевой лучевой терапии источником ^{125}I и дистанционной лучевой терапии технологией VMAT не влияло на отдаленные результаты лечения и качество жизни больных раком предстательной железы высокого риска.
4. Использование современных технологий дистанционной и внутритканевой лучевой терапии позволяет снизить лучевую нагрузку на критические органы: прямую кишку, мочевой пузырь и улучшить качество жизни больных.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на тщательной проработке собранного проспективного и ретроспективного материала с применением современных статистических методов, необходимых для решения поставленных задач. Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Результаты исследования были доложены на следующих научных конгрессах и конференциях:

1. XII Конгресс Российского общества онкоурологов, 5 октября 2017 года, г. Москва
2. V ежегодная научно-практическая конференция с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций», 7 декабря 2018 года, г. Москва.
3. XXIII Российский онкологический конгресс, 13 ноября 2019 года, г. Москва.
4. III Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», 15 февраля 2020 года, г. Москва.

ГЛАВА 1. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения

В течение многих лет РПЖ остается одним из широко распространенных онкологических заболеваний у мужчин. В 2018 году в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у мужчин в России РПЖ занял второе ранговое место (14,9%), уступая лишь злокачественным новообразованиям легкого (16,9%), а абсолютное число вновь выявленных случаев РПЖ достигло 42 тыс. За десятилетний период с 2008 года по 2018 год наблюдается рост стандартизованных показателей заболеваемости РПЖ с 26,03 до 41,45 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста данного показателя составил 4,39%. Кумулятивный риск развития РПЖ в 2008 году составил 3,34%, а в 2018 году – 5,6% [3].

В 2018 году в России в структуре смертности от злокачественных новообразований среди мужчин, РПЖ занимает третье место (8,2%), уступая злокачественным новообразованиям легкого (25,9%) и желудка (10,4%). За последние 10 лет у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (-15,4%) от всех злокачественных новообразований наблюдается рост показателя смертности только от РПЖ (13,9%). Абсолютное число умерших больных от РПЖ за период с 2008 по 2018 годы увеличилось с 9452 до 13007 мужчин. Средний возраст мужчин умерших от РПЖ в 2018 году составил 73,4 года. Отмечен рост стандартизованных показателей смертности от РПЖ за период 2008-2018 годы с 10,88 до 12,11 на 100 тыс. населения при среднегодовом темпе прироста 0,89%. Также увеличились показатели кумулятивного риска смерти от РПЖ, которые в 2008 году составили 1,23%, а в 2018 году – 1,33% [3].

Подобная тенденция роста заболеваемости РПЖ отмечается во всех странах. По данным GLOBOCAN в 2018 году в мире было зарегистрировано 1276106 новых случаев РПЖ, что составляет 7,1% от всех вновь выявленных случаев злокачественными новообразованиями у мужчин. В развитых странах в 82% случаев РПЖ диагностируется у мужчин старше 65 лет [115]. В странах Европы РПЖ является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием среди мужчин (21,8%), в 2018 году было выявлено 450 тыс. новых случаев РПЖ [3]. В США также как и в России, РПЖ занимает второе ранговое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. В 2018 году в США зарегистрировано 164690 новых случаев РПЖ [33, 52, 58, 114].

Заболеваемость РПЖ зависит от этнических и географических особенностей присущих региону. У афроамериканских мужчин отмечается самый высокий уровень заболеваемости и более агрессивный тип РПЖ по сравнению с белыми мужчинами. Помимо расовых особенностей к факторам риска развития РПЖ относят генетическую предрасположенность,

возраст больных и особенности питания. Вероятность развития РПЖ у мужчин повышается в два раза по сравнению с популяцией, если один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ. Риск возникновения данного заболевания возрастает в 5–11 раз, если число родственников страдающих РПЖ двое или более. Мужчинам, имеющим отягощенный семейный анамнез по РПЖ, рекомендован скрининг на носительство мутаций в генах BRCA 1/2. Риск развития РПЖ повышается с возрастом, а также мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [1, 115].

РПЖ является гетерогенным заболеванием, нередко представляющий собой хронический вялотекущий процесс. У некоторых больных прослеживается неблагоприятное течение РПЖ. Известно, что частота прогрессирования заболевания у больных РПЖ после радикальной терапии зависит от группы риска и варьирует от 1% у пациентов низкого риска до 70% у больных высокого риска [126, 128].

Для определения оптимальной тактики лечения и прогноза заболевания больных РПЖ рекомендуется выделять по группам риска. С целью определения групп риска было предложено множество схем, основанных на различных клинико-морфологических признаках РПЖ [64, 100]. Наиболее широко используемой классификацией групп риска РПЖ является классификация NCCN (National Comprehensive Cancer Network), согласно которой больные подразделяются на 5 групп в зависимости от степени риска прогрессирования: очень низкий, низкий, средний, высокий и очень высокий [24]. Для успешного лечения важно выделить наиболее агрессивные формы РПЖ, к которым относятся больные высокого и очень высокого риска прогрессирования, так как лечение данных больных представляет большую сложность с существенно различающейся эффективностью различных методов лечения. Таким образом, важным этапом определения тактики лечения больных РПЖ является точное стадирование и распределение больных на группы риска рецидивирования.

1.2 Рак предстательной железы высокого риска

РПЖ высокого риска составляет приблизительно 15% среди всех групп риска РПЖ [38]. Введение ПСА-скрининга в начале 1990-х годов позволило чаще выявлять РПЖ на ранних стадиях и отмечено значимое снижение выявления РПЖ высокого риска. Так, в 1989 году выявлено около 40% больных РПЖ высокого риска, а в 2002 году – только 15% [39]. Известны следующие методы лечения больных РПЖ высокого риска: РПЭ с адьювантной или спасительной ЛТ, ДЛТ с АДТ, внутритканевая ЛТ с ДЛТ и АДТ.

Для определения оптимальной тактики лечения больных РПЖ высокого риска необходимо учитывать возраст больных, наличие сопутствующих заболеваний, ожидаемую продолжительность жизни, возможные осложнения от метода лечения, а также пожелания самого пациента. У больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет и

отсутствием симптомов заболевания проведение активной терапии может быть отложено. Больным с высоким риском прогрессирования оправдан мультимодальный подход [6].

В настоящее время в клинической практике применяется ряд методов, оценивающих индивидуальный прогноз до или после лечения больных РПЖ. Наиболее часто при распределении больных РПЖ по группам риска используются таблицы, шкалы и номограммы. Однако все предложенные методы индивидуального прогноза пациентов РПЖ имеют определенные преимущества и недостатки. Выделение больных РПЖ по группам риска не ограничивается только международной классификацией TNM, поскольку она не включает в себя оценку таких ведущих факторов прогноза биохимического рецидива как индекс Глисона и исходный уровень сывороточного ПСА. Так, например, согласно рекомендациям NCCN к высокому риску прогрессирования РПЖ относится клиническая стадия T3a, а в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейской ассоциации медицинских онкологов (ESMO) T2c стадия.

Наиболее надежная система классификации для предварительной оценки групп риска и вероятности прогрессирования заболевания была предложена D'Amico et al. [44]. В качестве конечной точки авторы использовали ПСА рецидив. В группу высокого риска были включены пациенты, имеющие один или несколько неблагоприятных факторов: клиническая стадия $\geq cT2c$ -T3a, сумма Глисона 8-10, исходный уровень ПСА >20 нг/мл. Вероятность метастатического поражения лимфатических узлов у больных РПЖ высокого риска по данным D'Amico et al., составляет 16-49%, а 10-летняя безрецидивная выживаемость 43-60% [44]. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) разработали первую классификацию, на основании которой была выявлена связь между факторами риска и общей и раково-специфической выживаемостью. Согласно рекомендациям RTOG, в группу высокого риска включаются больные с суммой Глисона ≥ 8 или 7 и с клинической стадией $\geq cT3$ или N1 [117]. А в группу высокого риска, согласно классификации NCCN, были включены пациенты, имеющие следующие предоперационные параметры: ПСА ≥ 20 нг/мл, сумма Глисона ≥ 8 , стадия cT3a, а в группу «очень высокого риска» включаются пациенты с клинической стадией T3b или T4. По данным NCCN, процент положительных биопсий $\leq 50\%$ и $>50\%$ также является критерием принадлежности к группе риска РПЖ [68].

Современные классификации групп риска РПЖ основываются на морфологической оценке биопсийного материала по объемной плотности раковых клеток в образцах [68]. Так, индекс CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment) в дополнение к начальному уровню ПСА и индексу Глисона, учитывает объемную плотность раковых клеток в биоптатах и возраст больных. У больных РПЖ высокого риска процент раковых клеток в столбике составляет $>33\%$, а индекс CAPRA – 6-10 баллов [38, 39]. Однако недостатком классификаций, основанных на

морфологической оценке биоптата по объемной плотности раковых клеток в образцах, является низкая степень надежности данного параметра из-за неадекватной фиксации и деформации биоптата в процессе взятия и обработки материала. Поэтому многие клиницисты продолжают использовать традиционные номограммы, основанные на T-стадии, ПСА и индексе Глисона.

Большую роль в стратификации риска РПЖ имеет также гистопатологическая классификация ВОЗ 2016 года [96]. На основании суммы баллов по шкале Глисона консенсусом международного общества уропатологов выделено 5 морфологических прогностических групп, коррелирующих с 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива [4]. В таблице 1 представлены критерии РПЖ высокого риска по данным разных классификаций.

Таблица 1 – Характеристика больных РПЖ высокого риска рецидивирования

Классификация	Определение
Американская ассоциация урологов (AUA)	ПСА >20 нг/мл, и/или индекс Глисона 8-10, и/или клиническая стадия \geq T2c
Европейская ассоциация урологов (EAU)	ПСА >20 нг/мл, и/или индекс Глисона 8-10, и/или клиническая стадия \geq T3a
D'Amico	Наличие одного или нескольких неблагоприятных факторов: клиническая стадия \geq T3a, ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8-10
RTOG	Высокий риск: T1-2 и индекс Глисона 8-10, T3 или N1 с индексом Глисона 7 Очень высокий риск: T3 или N1 с индексом Глисона 8-10
NCCN	Высокий риск: ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8-10, или клиническая стадия T3a. Очень высокий: T3b-T4
CAPRA	Включает возраст, ПСА, клиническую стадию, индекса Глисона, объемная плотность раковых клеток в образцах

Таким образом, определение группы риска больных РПЖ является важным этапом клинической практики и научного исследования, так как позволяет выбрать оптимальную тактику лечения больных в зависимости от неблагоприятных факторов прогноза. Распределение больных на группы риска может проводиться не только на основании клинической стадии, индекса Глисона и исходного уровня ПСА, но и на основании морфологической оценки биоптата по объемной плотности раковых клеток в образцах.

1.3 Методы лечения больных раком предстательной железы высокого риска

1.3.1 Андрогенная депривационная терапия

Важным компонентом лечения больных РПЖ высокого риска является АДТ. Многие рандомизированные исследования продемонстрировали преимущество комбинации агонистов лютеинизирующего гормона с ЛТ [25, 38, 145, 147].

Одним из первых рандомизированных исследований, оценивающих роль АДТ в комбинации с ЛТ, было исследование RTOG 8531 [110]. В это исследование были включены 977 больных РПЖ с клинической стадией T3N1M0. В исследовании был проведен сравнительный анализ результатов лечения больных, получивших самостоятельную ДЛТ или ДЛТ в комбинации с АДТ. Анализ результатов лечения показал преимущество применения комбинации ДЛТ с АДТ по сравнению с самостоятельной ДЛТ. При медиане наблюдения 10 лет отмечено статистически значимое снижение частоты локальных рецидивов с 38% до 32% ($p < 0,0001$) и летальных исходов, связанных с прогрессированием заболевания с 22% до 16% ($p = 0,0052$) у больных в группе ДЛТ в комбинации с АДТ по сравнению с больными, получившими только ДЛТ. Также отмечено статистически значимое увеличение показателей общей выживаемости у больных в группе ДЛТ в комбинации с АДТ по сравнению с больными после самостоятельной ДЛТ (49% против 39%, $p = 0,002$) [110].

Преимущества АДТ в комбинации с ЛТ у больных РПЖ высокого риска также продемонстрированы в рандомизированном исследовании EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Данное исследование подтвердило, что добавление АДТ к ДЛТ улучшает общую выживаемость больных РПЖ высокого риска по сравнению с больными, которым проводилась только ДЛТ. Показатель 10-летней смертности от РПЖ в группе самостоятельной ДЛТ составил 30%, а в группе комбинированного лечения всего 10% [25]. Подобные результаты свидетельствуют о необходимости проведения АДТ у больных РПЖ высокого и очень высокого риска, поскольку для данной когорты больных чрезвычайно важно воздействовать на все пути патогенеза РПЖ.

Продолжает обсуждаться вопрос относительно длительности проведения АДТ. Крупные исследования, проведенные RTOG и EORTC, включившие более 2 тыс. больных РПЖ продемонстрировали статистически значимое увеличение показателей общей и безрецидивной выживаемости при проведении АДТ до 3 лет по сравнению с 6-месячным курсом лечения [23, 26, 66, 110, 118].

Преимущества комбинации АДТ и ДЛТ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты лечения больных раком предстательной железы при добавлении АДТ к дистанционной лучевой терапии

Исследования	Критерии включения	Длительность АДТ	Результаты	<i>p</i>
RTOG 8531 [110]	cT3 или N1(30%)	ЛГРГ или без АДТ	49% и 39% 10-летняя ОВ; 24% и 39% ОМ	0,002 <0,001
RTOG 8610 [118]	T2-T4 - индекс Глисона 7-10 (70%), - стадия T3 (70%) - медиана ПСА 26.3 нг/мл	4 мес. МАБ или без АДТ	43% и 34% 10-летняя ОВ; 23% и 36% РСС; 35% и 37% ОМ	0,12 0,01 0,006
RTOG 9202[25]	cT2c-T4 - cT3-T4 (55%), - индекс Глисона 8-10 (14%)	28 мес. МАБ или 4 мес. МАБ	54% и 52% 10-летняя ОВ; 88.7% и 83.9% 10-летняя РСВ; 14.8% и 22.8% ОМ	0,36 0,0042 <0,0001
EORTC 22863 [23]	Высокий риск T1-2 или любая группа риска T3-T4 (ВОЗ)	ЛГРГ (3 года) или без АДТ	78 и 62% 5-летняя ОВ; 94 и 79% РСВ	0,0002 0,0001
EORTC 22961 [26]	cT1c-T2b с N1, cT2c-T4, или начальный ПСА >40	МАБ (3 года) или 6 мес. МАБ	85 и 81% 5-летняя ОВ	0,65

МАБ – максимальная андрогенная блокада; ОМ – отдаленное метастазирование; РСВ – раково-специфическая выживаемость; ОВ – общая выживаемость; РСС – раково-специфическая смертность.

Длительная АДТ в комбинации с ЛТ в настоящее время является стандартом лечения больных РПЖ высокого риска. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов, продолжительность АДТ должна составлять не менее 3 лет [53, 105].

Одним из спорных вопросов остается целесообразность проведения АДТ в интермиттирующем режиме в комбинации с ЛТ. Ряд авторов придерживаются методики проведения прерывистой АДТ, объясняя это тем, что такой режим способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и повышению качества жизни больных РПЖ.

В исследовании SWOG (Southwest Oncology Group) было отмечено, что показатели смертности больных от причин, не связанных с прогрессированием заболевания, были ниже в группе пациентов с интермиттирующей АДТ. В тоже время у больных этой группы отмечено повышение показателей смертности от РПЖ [69]. Таким образом, проведение АДТ в интермиттирующем режиме у больных РПЖ высокого риска нецелесообразно и требует дальнейшего изучения.

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить важную роль АДТ в комбинированном лечении больных РПЖ высокого риска. АДТ стала золотым стандартом в

лечения данной когорты больных, а эффективность подтверждается крупными клиническими исследованиями. Несмотря на неугасающие споры относительно длительности АДТ, напрашивается вывод – продолжительность АДТ у больных РПЖ высокого риска должна быть не меньше 2 лет.

1.3.2 Лучевая терапия

ЛТ наряду с хирургическим лечением является неотъемлемой частью комплексного лечения больных РПЖ высокого риска. Как известно, увеличение дозы ЛТ у больных РПЖ высокого риска улучшает отдаленные результаты лечения. Об этом свидетельствуют результаты крупных клинических исследований, которые подтвердили, что эскалация дозы до 79 Гр оказывает существенное влияние на показатели локального контроля и выживаемости без биохимического рецидива [48, 78, 109, 122, 156].

В исследовании Kuban et al. [78] у больных РПЖ высокого риска после ЛТ с эскалацией дозы до 79 Гр, наблюдалось статистически значимое улучшение показателя выживаемости без биохимического рецидива по сравнению с больными, получившими ЛТ до СОД 70 Гр: 79% и 57%, соответственно ($p=0,018$). Эскалация дозы ЛТ в этом исследовании также способствовала статистически значимому снижению частоты отдаленного метастазирования с 19% до 4% ($p<0,05$). За 10-летний период наблюдения частота летальных исходов от РПЖ у больных после ДЛТ с эскалацией дозы составила 4%, а без таковой – 16% ($p=0,05$) [78].

В таблице 3 представлены рандомизированные исследования, демонстрирующие преимущества ЛТ с эскалацией дозы у больных РПЖ высокого риска.

Таблица 3 – Результаты лечения больных РПЖ высокого риска в зависимости от подведенной суммарной дозы лучевой терапии

Автор	n	Дизайн исследования	Вывод	Результаты
Sathya, 2005 [122]	104	ДЛТ 66 Гр или СЛТ (ДЛТ 40 Гр + 35 Гр Ir-192)	Улучшение ПСА контроля при добавлении БТ высокой мощности дозы	Высокий риск у 60% больных; Улучшение 5-летнего ПСА контроля 63,3% и 34,4% у больных высокого риска при эскалации дозы
Peeters, 2006 [109]	664	ДЛТ 68 Гр или 78 Гр	ПСА контроль лучше в группе 78 Гр	Высокий риск у 64% больных; Улучшение 5-летнего ПСА контроля 56% и 48% при эскалации дозы

Dearnaley, 2007 [48]	843	ДЛТ 64 Гр или 74 Гр (АДТ в обеих группах)	ПСА контроль лучше в группе 74 Гр	Высокий риск у 45% больных; Улучшение 5-летнего ПСА контроля 57% и 43% (HR = 0,60) при эскалации дозы
Zietman, 2010 [156]	393	ДЛТ 70,2 Гр или протонная терапия 79,2 Гр	5-летний контроль ПСА лучше в группе 79,2 Гр	Высокий риск у 5 больных; недостаточный размер выборки больных с высоким риском для анализа подмножества
Kuban, 2011 [78]	301	ДЛТ 70 Гр или 78 Гр	У больных с ПСА >10 нг/мл или с высоким риском преимущество при 78 Гр	Высокий риск у 35% больных; 78 Гр улучшает ПСА контроль (79% и 57%) и выживаемость без отдаленного метастазирования (96% и 81%)

Однако исследования, представленные в таблице 3, имели ряд ограничений. Так, исследование Satya et al. [122] было проведено в одном учреждении, в котором один и тот же радиационный онколог выполнял и внутритканевую ЛТ и ДЛТ. Кроме того, с момента начала исследования техника брахитерапии претерпела множество изменений и методики была совершенствована, что позволило снизить поздние побочные эффекты лучевой терапии. Еще одним очевидным недостатком данного исследования является использование неконформных технологий ДЛТ и отсутствие КТ-планирования, что в современную эпоху 3DCRT и IMRT является неприемлемым. Еще одно подобное исследование показало, что при достижении локального контроля при суммарной дозе ЛТ >75,6 Гр улучшаются показатели выживаемости без отдаленного метастазирования и раково-специфической выживаемости [155]. Таким образом, на основании многих клинических исследований сделан вывод о том, эскалация дозы ЛТ повышает эффективность лечения у больных РПЖ высокого риска и в настоящее время является стандартом лечения больных данной группы риска.

Однако подведение высоких доз в предстательную железу с использованием различных режимов ДЛТ сопряжено с возрастанием риска поздних побочных эффектов со стороны дозолимитирующих органов [63, 97]. В исследовании RTOG 0126 [97] у больных получивших ДЛТ до СОД 79,2 Гр отмечено статистически значимое увеличение частоты поздних побочных эффектов II степени по сравнению с больными получившими ДЛТ до СОД 70,2 Гр. 5-летняя кумулятивная частота поздних побочных эффектов со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта II степени и более составила 15% в группе 70,2 Гр и 21% в группе 79,2 Гр

(HR 1,39; 95% ДИ 1,10-1,77; $p=0,006$). А 5-летняя кумулятивная частота поздних лучевых повреждений со стороны мочевыделительной системы составила 7% в группе 70,2 Гр и 12% в группе 79,2 Гр (HR 1,59; 95% ДИ 1,17-2,16; $p=0,003$) [97].

Для безопасного подведения высоких доз требуется применение современных технологий ДЛТ и иммобилизация предстательной железы при помощи эндоректальных баллонов, визуализация уретры и шейки мочевого пузыря катетером с внедренными в него рентгеноконтрастными метками. Предстательная железа является подвижным органом из-за ее расположения в выходном отверстии таза, а также из-за расположения между динамически изменяющимися объемом органами (прямой кишкой и мочевым пузырем) [62, 81]. По данным Langen et al., 20% больных РПЖ имеют чрезмерно подвижную предстательную железу со смещением 3–10 мм по передне-задней и верхне-нижней осям во время укладки [82, 89]. Таким образом, для проведения ДЛТ требуется обеспечение неподвижности предстательной железы и уменьшение движения близлежащих органов, что не всегда воспроизводимо в рутинной практике.

Такая закономерность развития поздних побочных эффектов после ЛТ диктует необходимость поиска оптимальных методов подведения высокой дозы непосредственно в опухоль. Для безопасной эскалации дозы в предстательной железе с учетом ее подвижности оптимальным вариантом являются методики внутритканевой ЛТ. Данная методика позволяет подвести высокую дозу к ограниченному объему с наименьшей лучевой нагрузкой на критические органы. В настоящее время в клинической практике в лечении больных РПЖ широко используется брахитерапия с низкой (LDR-БТ) и высокой (HDR-БТ) мощностью дозы.

1.3.3 Внутритканевая лучевая терапия

Метод открытой имплантации радиоактивных источников низкой мощности дозы ^{125}I в предстательную железу впервые был применен в 1970-х годах в Memorial Sloan Kettering Cancer Center. В конце 1980-х годов трансперинеальная брахитерапия под контролем УЗИ заменила метод открытой позадилонной имплантации радиоактивных источников.

Critz et al. провели исследования по изучению имплантации радиоактивных источников открытым методом, но с последующей ДЛТ, аргументируя это тем, что, несмотря на несовершенную технику, имплантация источников обеспечивает огромное преимущество за счет увеличения дозы в опухоли и улучшения показателей локального контроля [43]. В оценке результатов лечения Critz et al. применяли критерий ПСА надир до 0,2 нг/мл, что позволило провести сравнительный анализ СЛТ с результатами хирургического лечения. В группе высокого риска показатель 10-летней выживаемости без прогрессирования после СЛТ составил 61% [43]. В исследовании Sylvester et al. [134] был использован менее строгий критерий двух

последовательных повышений уровня ПСА, однако показатели 15-летней выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ высокого риска составили 68%.

На эффективность брахитерапии, по мнению многих радиационных онкологов, влияет качество проведения имплантации радиоактивных источников в предстательную железу, что подтверждается исследованием Stock et al. [112, 131]. Важным фактором при оценке качества имплантации была возможность сравнивать BED внутритканевой ЛТ и ДЛТ. Stock et al. предложили одну из первых моделей, которая позволила оценить диапазон доз в опухоли, в окружающих здоровых тканях и критических органах. С помощью BED были определены дозы при проведении брахитерапии в монорежиме и в комбинации с ДЛТ [31, 32, 98, 131, 132]. На основании проведенных исследований был достигнут консенсус в отношении больных РПЖ высокого риска, которым предпочтительна СЛТ.

В отличие от LDR-БТ, при HDR-БТ радиоактивные источники с высокой мощностью дозы вводятся в предстательную железу временно с последующим удалением после подведения предписанной дозы. Согласно данным The International Commission on Radiologic Units and Measurements, скорость доставки дозы при HDR-БТ составляет >12 Гр/ч, а при LDR-БТ 2 Гр/ч.

Радиобиологические исследования подтвердили, что РПЖ имеет низкое α/β соотношение, что в очередной раз поддерживает использование высоких доз за фракцию, которые также возможны при HDR-БТ [142]. Однако, проведенные исследования комбинации ДЛТ и HDR-БТ демонстрируют высокий риск образования стриктур уретры из-за высокой дозы за фракцию, доставляемой в уретру [65]. Как утверждают авторы, это было связано с техническими факторами, включающими неадекватную визуализацию и смещение катетера между первой и последующими фракциями. Совершенствование методов интраоперационной визуализации, позволяющее проводить ультразвуковой, КТ- и МРТ-контроль в режиме реального времени и трехмерное (3D) дозиметрическое планирование дозового распределения в объеме мишени на компьютерных системах, позволило избежать подобных осложнений и улучшить локальный контроль опухоли [94, 103].

Современная HDR-БТ обеспечивает точное подведение высокой дозы облучения в целевой объем без повреждения критических органов, проводится меньшим числом фракций, что способствует снижению риска дозиметрических ошибок между фракциями, повышению эффективности лечения, проведению лечения за короткий период времени. Во многих исследованиях было показано, что частота побочных эффектов при проведении HDR-БТ сопоставима с другими методами лечения [72, 92]. При проведении HDR-БТ применяются различные РОД, режимы облучения, интервалы между фракциями, их количество за одну имплантацию. Варианты подведения доз при HDR-БТ в изучаемых исследованиях были различны: 10-15 Гр за одну фракцию [9]; 9,5-11,5 Гр за 2 фракции; 5,5-7,5 Гр за 3 фракции; 4-6

Гр за 4 фракции. СОД при проведении ДЛТ на область малого таза были стандартными и составляли 40-50 Гр [1].

В нескольких исследованиях сообщалось об использовании двух фракций по 8-10 Гр и были продемонстрированы обнадеживающие 5-летние результаты биохимического контроля у больных РПЖ высокого риска – 60-90% [14, 15, 61, 67]. Однако проведение HDR-БТ предписанной дозой 10 Гр после ДЛТ малого таза до СОД 60 Гр приводило к увеличению частоты побочных эффектов III степени – у 14% больных после HDR-БТ и ДЛТ отмечались геморрагические циститы, стриктуры уретры. Показатель 5-летнего биохимического контроля в данном исследовании составил 85% [13]. С одной стороны, подведение высокой дозы при HDR-БТ улучшает показатели биохимического контроля, но с другой стороны увеличивает частоту побочных эффектов со стороны критических органов.

Таким образом, проблема оценки отдаленных результатов СЛТ с использованием HDR-БТ заключается в значительной вариабельности доставляемой дозы за фракцию и общего количества фракций, которые были представлены в анализируемой литературе. Эти различия в методике лечения затрудняют сравнение эффективности HDR- и LDR-БТ в сочетании с ДЛТ. Тем не менее, последние исследования предполагают, что с помощью СЛТ можно достигнуть высоких показателей излечения с превосходным качеством жизни больных РПЖ независимо от применения HDR- и LDR-БТ [8, 50, 67, 113, 140].

Согласно консенсусу ASCO/CCO (American Society of Clinical Oncology / Cancer Care Ontario) 2017 года, брахитерапия является стандартом лечения больных РПЖ независимо от группы риска, если больные предпочитают органосохраняющее лечение [36]. В руководстве Американского брахитерапевтического общества (American Brachytherapy Society) были определены показания и противопоказания к проведению LDR-БТ и HDR-БТ, методические аспекты, рекомендуемые дозы, постимплантационная дозиметрия и тактика дальнейшего наблюдения за больными [46, 150].

Таким образом, СЛТ с использованием брахитерапии низкой и высокой мощности дозы продемонстрировала обнадеживающие результаты у больных РПЖ. Как известно, РПЖ обладает низким α/β соотношением, что в очередной раз поддерживает использование высоких доз за фракцию, которые достигаются проведением брахитерапии. Нет единого мнения относительно показаний к тому или иному виду брахитерапии, поскольку сравнивать эффективность методик низкой и высокой мощности дозы затруднительно по причине вариабельности фракционирования при HDR-БТ в представленных данных. Тем не менее, эксперты Американского брахитерапевтического общества считают, что брахитерапия низкой и высокой мощности дозы обладают одинаковой эффективностью.

1.3.4 Сочетанная лучевая терапия больных раком предстательной железы высокого риска

С введением ПСА скрининга наблюдается увеличение числа больных РПЖ с низким значением ПСА, сочетающееся с высоким уровнем индекса Глисона ≥ 8 нг/мл. Оптимальная программа лечения у этих пациентов остается не решенной. Результаты лечения 174 больных РПЖ высокого риска с индексом Глисона ≥ 8 нг/мл и уровнем ПСА ≤ 15 нг/мл были опубликованы Fang et al. [59]. Больным была проведена СЛТ с использованием LDR-БТ с добавлением или без АДТ. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости и выживаемости без ПСА рецидива у больных после СЛТ и АДТ были выше по сравнению с пациентами, которым АДТ не проводилась: 86,5% и 92,6% ($p=0,204$), 75,2% и 66,0% ($p=0,179$), соответственно [59]. Таким образом, на основании данного исследования можно сделать вывод, что у больных РПЖ высокого риска даже с высоким первичным значением индекса Глисона 4-5 можно добиться обнадеживающих результатов безрецидивной выживаемости при проведении СЛТ с использованием LDR-БТ.

В ретроспективном исследовании Bittner et al. [21] был проведен анализ результатов 932 больных РПЖ промежуточного и высокого риска. У больных, включенных в исследование, были следующие критерии: ПСА >10 нг/мл, cT ≥ 2 c, индекс Глисона 7. Больным была проведена СЛТ в комбинации с АДТ. СЛТ включала в себя ДЛТ на область малого таза СОД 44-40,4 Гр и LDR-БТ СОД 90 Гр источником ^{103}Pd и СОД 110 Гр источником ^{125}I . Целью исследования было изучение влияния индекса Глисона 7 (4+3 и 3+4), на отдаленные результаты больных РПЖ промежуточного и высокого риска после СЛТ с применением LDR-БТ. Были продемонстрированы высокие показатели 10-летней общей, безрецидивной выживаемости и выживаемости без ПСА рецидива во всей когорте больных: 77,2%, 98,6% и 95,7%, соответственно. Сравнительный анализ результатов лечения больных с индексом Глисона 3+4 и 4+3 показал, что у пациентов с индексом Глисона 3+4 отмечались статистически значимое улучшение показателя 10-летней выживаемости без ПСА рецидива по сравнению с больными, у которых индекс Глисона был равен 4+3: 97,7% и 90,5%, соответственно ($p=0,018$). Отмечена также тенденция к увеличению показателей 10-летней общей выживаемости у больных с индексом Глисона 3+4 до 97,9% и 96,4% ($p=0,69$) у больных с индексом Глисона 4+3 [21]. Исследование показало, что у больных с индексом Глисона 7 после СЛТ первичная степень 4 указывает на более высокую вероятность ПСА рецидива [21, 95].

В исследовании Bittner et al. [22] были опубликованы результаты СЛТ 406 больных из группы высокого риска, которым была проведена СЛТ (ДЛТ + LDR-БТ) в комбинации с АДТ. Больные были распределены на группу с благоприятным прогнозом (наличие только одного неблагоприятного фактора риска – индекс Глисона 8-10, ПСА >20 или стадия T3) и группу с

неблагоприятным прогнозом – индекс Глисона 8-10 и наличие еще одного неблагоприятного фактора риска. Такое распределение больных было основано на исследовании Joniau et al. [71], в котором отмечались статистически значимые различия в показателях общей выживаемости больных РПЖ с благоприятным и неблагоприятным прогнозом: 95% и 80%, соответственно ($p=0,0003$) [71]. В исследовании Bittner et al. [22] было отмечено, что больные РПЖ высокого риска имеют обнадеживающие показатели 10-летнего биохимического контроля и раково-специфической выживаемости – 83% и 95%, соответственно.

В ретроспективном анализе 900 больных РПЖ высокого риска сравнивались результаты ДЛТ и СЛТ с использованием LDR-БТ [124]. При медиане наблюдения 8 лет было продемонстрировано статистически значимое улучшение показателя выживаемости без биохимического рецидива на 27% в группе СЛТ (87% и 60%, $p<0,0001$). В исследовании также было отмечено, что риск смертности от РПЖ после СЛТ снижался с 14% до 7% ($p=0,003$) по сравнению с больными, получившими ДЛТ [124].

Известно, что первичная степень индекса Глисона 5 является одним из неблагоприятных прогностических факторов рецидива и метастазирования после радикального лечения [120, 130]. Исследование Taira et al. [136] продемонстрировало высокую эффективность СЛТ с эскалацией дозы при LDR-БТ в комбинации с АДТ у больных РПЖ высокого риска с первичной степенью индекса Глисона 5. Больным, включенным в исследование, проводилась СЛТ в следующем режиме: ДЛТ СОД 45-50,4 Гр, LDR-БТ источниками ^{103}Pd – дозой 90 Гр и ^{125}I – дозой 110 Гр. 5-летний показатель частоты биохимических рецидивов у данной группы больных составил 9%, а показатель летальных исходов, связанных с прогрессированием заболевания 5%. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости и выживаемости без биохимического рецидива составили 90,3% и 89,7%, соответственно [136]. В данном исследовании в очередной раз продемонстрирована эффективность СЛТ у больных с неблагоприятным фактором прогноза РПЖ.

В исследовании Liss et al. [86] также были показаны преимущества СЛТ с LDR-БТ в комбинации с АДТ у пациентов с первичной степенью индекса Глисона 5 по сравнению с ДЛТ. При медиане наблюдения 5 лет показатели выживаемости без биохимического рецидива в группе СЛТ составили 89%, а в группе ДЛТ 65% ($p<0,05$), выживаемости без отдаленного метастазирования – 89% и 67% ($p<0,05$), раково-специфической выживаемости – 93% и 78% ($p<0,05$) и общей выживаемости – 88% и 67% ($p<0,05$), соответственно [86]. Эти данные свидетельствуют о том, что локальное облучение предстательной железы у больных РПЖ высокого риска имеет первостепенное значение для улучшения безрецидивной выживаемости. Даже у больных с первичной степенью индекса Глисона 4-5 можно добиться оптимистичных

результатов при проведении СЛТ с брахитерапией низкой мощности дозы, при этом, как показали исследования, ДЛТ уступает по эффективности СЛТ.

Преимущества СЛТ по сравнению с ДЛТ также были подтверждены в нескольких рандомизированных исследованиях [67, 102, 122]. В частности, в исследовании ASCENDE-RT, в которое были включены 398 больных РПЖ высокого ($n=276$) и промежуточного риска ($n=122$), больные были рандомизированы на 2 группы в зависимости от метода лечения. В первую группу были включены пациенты ($n=200$), которым была проведена ДЛТ СОД 46 Гр на область малого таза и локальное облучение СОД 32 Гр. Во вторую группу были включены больные ($n=198$), которым проводилась СЛТ: ДЛТ СОД 46 Гр на область малого таза и LDR-БТ источниками ^{125}I предписанной дозой 115 Гр. Все больные получали неoadъювантную АДТ агонистами ЛГРГ в течение 8 месяцев, а затем 4 месяца в адъювантном режиме.

В оценке выживаемости без биохимического рецидива были использованы критерии ПСА рецидива, как после хирургического лечения ($\text{ПСА}<0,2$) и критерии Phoenix ($\text{ПСА}<\text{надир}+2$). Показатели выживаемости без биохимического рецидива через 5 лет после завершения лечения были сопоставимы в обеих группах вне зависимости от риска рецидивирования. Однако при наблюдении за больными в течении 9 лет в группе СЛТ было отмечено статистически значимое улучшение показателя 9-летней выживаемости без биохимического рецидива по сравнению с больными после ДЛТ: 82,2% и 31,5%, соответственно ($p<0,0001$) [101]. У 276 пациентов РПЖ высокого риска после СЛТ также отмечено абсолютное преимущество показателя 9-летней выживаемости без биохимического рецидива по сравнению с ДЛТ: 78% и 58%, соответственно ($p=0,05$).

Также была выявлена статистически значимая разница показателя 9-летней выживаемости без биохимического рецидива у больных РПЖ промежуточного риска в зависимости от метода ЛТ. Показатели 9-летней выживаемости без биохимического рецидива у этих больных после СЛТ составили 93,9%, а после ДЛТ – 69,8% ($p<0,001$). Однако не было выявлено статистически значимой разницы показателя 9-летней общей выживаемости у больных после СЛТ и ДЛТ: 77,9% и 73,6%, соответственно ($p=0,29$) [102]. Поздние побочные эффекты наблюдались чаще у больных после СЛТ по сравнению с больными после ДЛТ – 8,6% и 2,2%, соответственно. Однако, различия были статистически не значимы. Частота поздних побочных эффектов со стороны мочевыделительной системы после СЛТ составила 1%, а после ДЛТ – 2,2% [119].

В таблице 4 представлены данные рандомизированных исследований, сравнивающих СЛТ и ДЛТ.

Таблица 4 – III фаза клинических исследований, сравнивающих ДЛТ и СЛТ

Автор	n	Медиана наблюдения	Группы риска	Выживаемость без биохимического рецидива	
				ДЛТ	СЛТ
Sathya, 2005 [122]	104	8,2 года	Низкий: 0% Промежуточный: 40% Высокий: 60%	5-летняя: 39%	71%
Hoskin, 2012 [67]	218	7,1 год	Низкий: 5% Промежуточный: 42% Высокий: 53%	7-летняя: 48%	66%
ASCENDE-RT, 2015 [102]	398	6,5 лет	Низкий: 0% Промежуточный: 31% Высокий: 69%	9-летняя: 58%	78%

В исследовании Sathya et al. [122], представленном в таблице 4, 104 пациента были рандомизированы на две группы: больным первой группы (n=53) проводилась ДЛТ на область малого таза СОД 66 Гр за 33 фракции, больным второй группы (n=51) проводилась имплантация источника ^{192}Ir в предстательную железу дозой 35 Гр и с последующей ДЛТ на область малого таза СОД 40 Гр за 20 фракций. При медиане наблюдения 8,2 года у 50 больных из 104 наблюдался биохимический рецидив: у 33 больных из первой группы и у 17 больных из второй группы (HR=0,42; ДИ 95% 0,23-0,75; $p=0,0024$). Среди исследуемых групп не было выявлено статистически значимых различий в частоте поздних побочных эффектов III и IV степени со стороны ЖКТ – 3,9% в группе СЛТ и 1,9% в группе ДЛТ ($p=0,61$). Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте поздних побочных эффектов III и IV степени со стороны мочевыделительной системы в обеих группах, хотя в группе СЛТ этот показатель был выше – 13,7% и 3,8%, соответственно ($p=0,09$) [122]. Недостатком данного исследования является использование устаревших технологий ЛТ. В частности, ДЛТ проводилась с использованием технологии 4-х полного облучения, а брахитерапия ^{192}Ir проводилась без УЗ- и КТ-контроля.

В 2017 году Dayes et al. [47] опубликовали отдаленные результаты исследования Sathya et al. [122], которые продемонстрировали приемлемые показатели частоты биохимического рецидива в группе СЛТ. При медиане наблюдения 14 лет отмечено статистически значимое снижение частоты биохимического рецидива в группе СЛТ по сравнению с ДЛТ – 47% и 70%, соответственно (HR=0.53; ДИ 95% 0.31-0.88; $p=0.01$). Однако отдаленные результаты исследования не показали статистически значимого улучшения показателей выживаемости без

отдаленного метастазирования или раково-специфической выживаемости после СЛТ по сравнению с самостоятельной ДЛТ не было отмечено [47]. Авторы указали, что недостатком данного исследования была небольшая выборка больных.

В исследовании Hoskin et al. [67] 218 больным РПЖ проводилась ДЛТ СОД 55 Гр за 20 фракций, либо СЛТ (ДЛТ СОД 35,75 Гр за 13 фракций и HDR-БТ 8,5 Гр за 2 фракции в течение 24 часов). При медиане наблюдения 7 лет показатели 5-, 7- и 10-летней безрецидивной выживаемости составили 75%, 66% и 46% в группе СЛТ по сравнению с 61%, 48% и 39% в группе ДЛТ, соответственно ($p=0,04$). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте поздних побочных эффектов – в группе ДЛТ частота поздних побочных эффектов со стороны мочевыделительной системы составила 4%, а в группе СЛТ 11% ($p=0,4$) [67]. В исследовании Hoskin et al. [67], также как и в исследовании Sathya et al. [122], у подавляющего большинства больных (54%) была использована неконформная технология ДЛТ, что затрудняет сравнение с другими исследованиями по СЛТ. Выбор разовой дозы ДЛТ 2,75 Гр и суммарной дозы 55 Гр в данном исследовании был произведен с учетом низкого α/β соотношения РПЖ, но гипофракционированный режим ДЛТ также затрудняет сравнение с другими подобными исследованиями.

Нельзя не отметить анализ Kishan et al. [75], в котором сравнивались результаты лечения 1809 больных с очень высоким риском (Глисон ≥ 9) после РПЭ ($n=639$), ДЛТ ($n=734$) и СЛТ ($n=436$) с LDR-БТ (62%). В группе СЛТ было продемонстрировано преимущество показателя 5-летней раково-специфической смертности: в группе РПЭ показатель составил 12% (ДИ 95% 8-17%), в группе ДЛТ – 13% (ДИ 95% 8-19%) и в группе СЛТ – всего 3% (ДИ 95% 1-5%). В группе СЛТ отмечено статистически значимое снижение частоты отдаленных метастазов до 8% (ДИ 95% 5-11%) по сравнению с группами РПЭ и ДЛТ, при которых данный показатели составили 24% (ДИ 95% 19-30%) и 24% (ДИ 95% 20-28%), соответственно. Более того, в группе СЛТ был отмечен более длительный период до развития отдаленных метастазов, чем в группе ДЛТ и РПЭ ($p<0,001$) [75]. Это еще одно исследование, подтверждающее преимущества СЛТ перед другими методами лечения у больных РПЖ с высоким риском рецидивирования.

Литературные данные подтверждают эффективность СЛТ с брахитерапией низкой и высокой мощности дозы у больных РПЖ высокого риска. Однако проведенные рандомизированные исследования имеют ряд недостатков, включая несовременную технологию эскалации дозы и небольшую выборку больных, а также разный режим фракционирования при брахитерапии высокой мощности дозы. Несмотря на это, крупный обзор из 11 учреждений подтвердил преимущества СЛТ в показателях раково-специфической смертности и отдаленного метастазирования по сравнению с РПЭ и ДЛТ [75]. Важно отметить, что продолжительность адьювантной АДТ в проспективных и ретроспективных исследованиях,

как правило, составляла не менее 2–3 лет. В представленных рандомизированных исследованиях продемонстрировано преимущество длительной АДТ после завершения СЛТ [49]. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения, необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной продолжительности АДТ после СЛТ.

1.4 Сочетанная лучевая терапия и хирургическое лечение

РПЭ является одним из важных методов лечения больных РПЖ высокого риска, согласно рекомендациям NCCN, Американской ассоциации урологов (AUA) и Европейской ассоциации урологов (EAU). Исследования показали, что после РПЭ показатели 5-летней выживаемости без ПСА рецидива варьируют в диапазоне 55-71%, 10-летняя раково-специфическую выживаемость в пределах 72-92% [54, 125, 129, 158]. Показатели выживаемости варьировались в зависимости от стадии заболевания и от критериев, используемых для стратификации больных по группам риска, а также от качества проведенной операции. К критериям успешной РПЭ относят радикальное удаление предстательной железы с тазовой лимфаденэктомией, выполнение нервосберегающих операций, наличие отрицательных хирургических краев. Наибольшая эффективность РПЭ достигается при выполнении данного хирургического вмешательства опытными хирургами [17, 24, 137, 139].

Довольно часто ведутся споры относительно преимущества хирургического лечения и ЛТ больных РПЖ высокого риска, поскольку затруднительно сравнить результаты ЛТ с результатами хирургического лечения. Несмотря на то, что проспективные рандомизированные исследования никогда не проводились, а только в нескольких ретроспективных исследованиях сравнивались результаты РПЭ и ЛТ [55], некоторые исследования показали улучшение выживаемости после РПЭ. Однако очень мало исследований, сравнивающих РПЭ и ЛТ с применением современных технологий с эскалацией дозы в сочетании с длительной АДТ. Кроме того, отбор больных на хирургическое лечение и ЛТ был неоднородным: ДЛТ проводилась в основном пожилым больным с сопутствующими заболеваниями, а больные из группы РПЭ были более молодыми, у которых нет противопоказаний к операции. Таким образом, нерепрезентативность выборки в представленных исследованиях не позволяет судить о преимуществе того или иного метода лечения.

В метаанализе Wallis et al. [143] было показано, что хирургическое лечение приводит к улучшению выживаемости больных по сравнению с ДЛТ. Однако в данном исследовании есть определенные недостатки. Очевидным является тот факт, что пациенты из группы хирургического лечения и из группы ДЛТ различались по следующим параметрам: возраст, сопутствующие заболевания и стадия РПЖ. Пациенты из группы ДЛТ принадлежали к более старшей возрастной группе, имели тяжелые сопутствующие заболевания и распространенный опухолевый процесс. Также существуют неучтенные параметры, которые можно было

скорректировать многофакторным или однофакторным анализом. Кроме того, различия в критериях оценки рецидива, последующего наблюдения за больными, использования спасительных методов лечения, а также продолжительности применения АДТ еще больше усложняют интерпретацию полученных данных. Таким образом, любые нерандомизированные исследования будут приводить к необоснованному выводу о том, что хирургическое лечение обеспечивает лучшие результаты по сравнению с ЛТ.

В нескольких исследованиях показатели 10-летней выживаемости без биохимического рецидива после хирургического лечения у больных РПЖ высокого риска варьировали от 27% до 55% [12, 16, 28, 34, 51, 70, 71, 90, 123, 144, 151]. В исследовании Abdollah et al. [12] были проанализированы отдаленные результаты лечения 1100 больных РПЖ высокого риска, которым была проведена роботизированная простатэктомия. Приблизительно у 50% больных распространенность опухолевого процесса соответствовала стадии cT1-T2a. У 70% уровень ПСА был ≤ 10 нг/мл. Менее 5% больным проводилась адъювантная лучевая или гормональная терапия. При медиане наблюдения 49 месяцев показатель 10-летней выживаемости без биохимического рецидива в общей когорте больных составил 50%, а выживаемость без клинического рецидива составила 87%. У пациентов с индексом Глисона ≥ 8 и с ПСА >10 нг/мл 10-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 26% ($p < 0.001$), а выживаемость без клинического рецидива была равна 55% ($p < 0.001$) [12].

Kishan et al. [76] провели многоцентровой анализ, сравнивающий результаты лечения 487 пациентов РПЖ с индексом Глисона 9-10, которым проводилась ДЛТ, СЛТ или РПЭ. После РПЭ 12% больных получили адъювантную гормональную терапию. Пациенты, включенные в группу с хирургическим лечением и ЛТ, были не сопоставимы по возрасту, уровню ПСА и клинической стадии. Большая часть пациентов, получивших ЛТ, относились к старшей возрастной группе, имели высокий уровень ПСА и большую распространенность процесса по сравнению с больными, которым выполнялась РПЭ. Несмотря на эти данные, показатели 10-летней выживаемости без отдаленного метастазирования были достоверно выше у больных после СЛТ и достигли 90%, в то время как данные показатели у пациентов после ДЛТ и хирургического лечения составили 67% ($p = 0,0008$) и 62%, соответственно ($p = 0,0003$) [76]. Исследование показало, что отдаленные результаты больных после СЛТ были лучше по сравнению с больными после РПЭ и ДЛТ, несмотря на то, что больные из группы СЛТ имели больше неблагоприятных факторов прогноза и сопутствующих заболеваний.

Для определения оптимальной парадигмы лечения, достижения наилучших онкологических результатов и сохранения высокого качества жизни пациентов РПЖ высокого риска необходимы дальнейшие исследования. Недостатком проведенных исследований является использование в анализе ретроспективного материала, после корректировки которого

могли остаться определенные отклонения в отношении выбора лечения и последующего наблюдения. Проведение проспективного исследования улучшило бы интерпретацию результатов после РПЭ, ДЛТ и СЛТ.

Как известно РПЭ и ДЛТ обладают разным профилем осложнений, что усложняет интерпретацию результатов частоты побочных эффектов. При определении оптимальной тактики лечения важны не только онкологические результаты, но и качество жизни больных. В анализируемой литературе не описан сравнительный анализ качества жизни пациентов, получивших ДЛТ, СЛТ и РПЭ. Еще одним недостатком исследований является разная эквивалентная доза ДЛТ и брахитерапии, а также разная длительность АДТ, что, несомненно, влияет на отдаленные результаты. С другой стороны, длительность АДТ терапии могла быть редуцирована в исследованиях из-за плохой переносимости у определенной когорты больных. Например, больные из групп ДЛТ и СЛТ чаще всего имеют сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, поэтому у них могут развиваться осложнения при проведении длительной АДТ. Такой риск свидетельствует о необходимости уменьшить длительность АДТ, что возможно, было и сделано в некоторых исследованиях. И наконец, с учетом вышеописанного, чтобы сравнить три методики – РПЭ, ДЛТ и СЛТ необходим длительный период наблюдения больных, так как в отдаленном периоде после лечения результаты могут существенно меняться.

1.5 Радиобиологические аспекты сочетанной лучевой терапии

В клинической радиобиологии выделяют три вида тканей в зависимости от их радиочувствительности – быстро реагирующие (эпителий, гемопоэтические клетки), медленно реагирующие (спинной мозг, почки, кожа) и опухолевые ткани. Для количественной оценки чувствительности различных тканей к фракционированию дозы ЛТ используется коэффициент радиочувствительности – α/β соотношение. Это значение для быстрореагирующих тканей составляет 10 Гр, а для поздно реагирующих тканей ниже – 2-4 Гр. Последние исследования показали, что α/β соотношение при РПЖ составляет 1,5-1,85 Гр [41, 45], что указывает на высокую чувствительность РПЖ к большим дозам за фракцию. Следовательно, ЛТ крупными фракциями должна быть эффективна в лечении больных РПЖ за счет увеличения BED. Однако, при ДЛТ крупными фракциями отмечается увеличение частоты поздних побочных эффектов со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы [63]. Для безопасного подведения высоких доз требуется применение ряда специальных технологий планирования облучения (VMAT) и доставки дозы (IGRT) в сочетании с иммобилизацией предстательной железы, визуализации уретры и шейки мочевого пузыря. Для безопасной эскалации дозы в предстательной железе с учетом ее подвижности оптимальным вариантом являются методики внутритканевой ЛТ. Данная методика позволяет подвести высокую дозу к ограниченному объему с наименьшей лучевой нагрузкой на критические органы.

При разработке методики сочетанной ЛТ при выборе оптимальной дозы облучения мы использовали рекомендации Американского общества брахитерапевтов [46] и Американской ассоциации медицинских физиков [106]. Согласно данным рекомендациям, проведение брахитерапии источниками ^{125}I предписанной дозой 110 Гр в сочетании с ДЛТ РОД 2 Гр, СОД 46 Гр предпочтительно у больных РПЖ высокого риска. Данная методика позволяет произвести безопасную эскалацию дозы ЛТ в предстательной железе, что обеспечивает высокую частоту локального контроля опухоли и потенциально снижает риск поздних побочных эффектов критических органов. Следует отметить ключевые преимущества брахитерапии низкой мощности дозы в качестве «буста» по сравнению с локальным облучением при ДЛТ: имплантация источника производится непосредственно в опухоль или рядом с ней, что обеспечивает лучшее распределение дозы и не требуется обеспечение неподвижности предстательной железы с использованием сложных технологий; сокращенный курс лечения способствует снижению репопуляции опухолевых клеток. Низкая мощность дозы оптимизирует терапевтический интервал между локальным контролем и побочными эффектами поздно реагирующих тканей [27], так как данный вид облучения эквивалентен множеству бесконечно малых фракций без перерывов, в связи с чем процессы индукции и репарации происходят в одно время [108].

Теоретически оценка эффективности курса СЛТ больных РПЖ, выраженная величиной BED_{SUM} , может быть произведена простым сложением парциальных BED:

$$\text{BED}_{\text{SUM}} = \text{BED}_{\text{EBRT}} + \text{BED}_{\text{BT}} \quad (1)$$

Где BED_{EBRT} и BED_{BT} – величины BED для курсов ДЛТ и брахитерапии, соответственно.

После расчета BED может быть использован формализм EQD_2 для сравнения курсов по относительной биологической эффективности. Однако на практике основная проблема данной формулы состоит в том, что мало изучен способ расчета величины BED_{BT} для брахитерапии низкой мощности дозы постоянными источниками. Поскольку следует учитывать факторы, влияющие на величину BED_{BT} : пролиферацию опухолевых клеток в процессе облучения, суммирование относительно гомогенных дозовых распределений ДЛТ с крайне негетогенными дозовыми распределениями при брахитерапии, отек предстательной железы после имплантации источников и его продолжительность.

В исследовании Zaider et al. [153] с помощью математических моделей была рассчитана общая BED для курса СЛТ с использованием радиоактивных источников ^{125}I предписанной дозой 110 Гр и ДЛТ до СД 50,4 Гр (за 28 фракций), которая составила 210 Гр. Радиобиологическое планирование лечения было выполнено с учетом трех компонентов: вероятность контроля опухоли (ТСР), вероятность развития побочных эффектов (НТСР) со стороны ЖКТ и НТСР со стороны мочевыделительной системы [152].

Для объединения дозы СЛТ в общий (дозиметрический) знаменатель, Zaider et al. использовали величину – изоэффективную дозу (IED), которая представляет собой унифицированную величину BED. IED был рассчитан следующим образом:

$$IED = -\frac{1}{\alpha} \log \left[\frac{S(t)e^{(b-d)t}}{1 + bS(t)e^{(b-d)t} \int_0^t \frac{dt'}{S(t')e^{(b-d)t'}}} \right] \quad (2)$$

где, $S(t)$ – вероятность выживания n количества клоногенных опухолевых клеток (за исключением процессов пролиферации) в момент времени t , присутствующих в момент начала лечения ($t=0$), b и d – рождаемость и смертность этих клеток, соответственно.

Еще одной проблемой в совместном дозиметрическом планировании курса СЛТ является использование разных планирующих систем при брахитерапии и ДЛТ. Для создания дозового распределения суммарного плана брахитерапии и ДЛТ и расчета гистограммы доза-объем возникает необходимость использования одной планирующей системы. Zaider et al. в своем исследовании [153] описали методику радиобиологически обоснованного планирования СЛТ. Используя математические модели авторы продемонстрировали возможность объединения дозового распределения брахитерапии и ДЛТ, которое было выражено как изоэффективное распределение дозы. Методика заключалась в том, что через 1 месяц после брахитерапии больным проводилась КТ с последующей идентификацией положения источников и расчет дозового распределения. С помощью математических моделей рассчитывалась доза ДЛТ и изоэффективная эквивалентная доза суммарного плана СЛТ. Авторы получили изоэффективную дозу общего курса СЛТ, эквивалентную 45 фракциям ДЛТ при стандартном фракционировании дозы ЛТ (90 Гр).

Таким образом, СЛТ с использованием брахитерапии низкой мощности дозы вместе с ДЛТ имеет радиобиологическое преимущество по сравнению с самостоятельной ДЛТ с различными режимами фракционирования дозы. Безопасность и эффективность эскалации дозы в предстательной железе при СЛТ обоснована оптимизацией терапевтического интервала между опухолью и нормальными тканями.

1.6 Последовательность проведения внутритканевой и дистанционной лучевой терапии и временной интервал между ними

В настоящее время нет четких рекомендаций по поводу последовательности проведения этапов СЛТ и интервала между ними. Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапевтов [46], имплантация источников в предстательную железу может проводиться как до, так и после ДЛТ. Не существует исследований относительно последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ и временного интервала между ними. В настоящее время в клинической практике используется опыт проведенных исследований, согласно которым ДЛТ

проводится на первом этапе с последующей внутритканевой ЛТ, но проведение внутритканевой ЛТ на первом этапе также оправдано. Проведение внутритканевой ЛТ до ДЛТ, с одной стороны, может увеличить поздние побочные эффекты критических органов, с другой стороны данная последовательность оправдана, так как позволяет провести оценку имплантации радиоактивных источников с последующей корректировкой дозы ДЛТ [46].

Исторически сложилось так, что в разных лечебных учреждениях подходы в отношении последовательности и интервала между ДЛТ и внутритканевой ЛТ отличались. В Seattle Prostate Institute (США) внутритканевая ЛТ проводилась после ДЛТ с интервалом 4 недели [131], в то время как в радиологической клинике Джорджии (США) внутритканевую ЛТ выполняли до ДЛТ с интервалом 3 недели [43].

В обоих исследованиях результаты лечения были обнадеживающими: в исследовании Sylvester et al. 15-летняя выживаемость без биохимического рецидива у больных РПЖ высокого риска составила 68% [134], а в исследовании Critz и Levinson 10-летняя безрецидивная выживаемость больных РПЖ высокого риска составила 61% [43].

В исследовании ASCENDE-RT внутритканевая ЛТ проводилась через 2-3 недели после ДЛТ. Показатели 5-, 7- и 9-летней выживаемости без биохимического рецидива составили 89%, 86% и 83%, соответственно [102, 119]. В исследовании фазы II RTOG 00-19 внутритканевую ЛТ проводили после ДЛТ через 3-6 недель [84], в исследовании Spratt et al. внутритканевая ЛТ проводилась на первом этапе, а ДЛТ через 4-8 недель [128]. А в некоторых исследованиях внутритканевая ЛТ проводилась как до, так и после ДЛТ [124]. Несмотря на то, что во всех исследованиях были продемонстрированы хорошие результаты лечения больных РПЖ, многие исследования использовали различные критерии оценки результатов лечения, группы больных были разнородными, не уделялось достаточного внимания изучению последовательности проведения этапов СЛТ и временного фактора между ними. В настоящее время вопрос последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ и интервала между ними остается до конца не изученным. Недостаточно крупных рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы прийти к определенному консенсусу.

1.7 Побочные эффекты сочетанной лучевой терапии

Критерием успешного лечения больных РПЖ высокого риска являются не только онкологические результаты, но и частота и степень выраженности побочных эффектов ЛТ, которые могут существенно ограничить выбор методов лечения и повлиять на качество жизни больных. Побочные эффекты ЛТ проявляются в виде ранних и поздних побочных эффектов. Ранние побочные эффекты развиваются во время или в течение 3 месяцев после ЛТ, а поздние побочные эффекты возникают через 3 месяца после проведенного лечения. Побочные эффекты ЛТ у больных РПЖ наблюдается со стороны мочевыделительной системы и нижних отделов

желудочно-кишечного тракта. Оценка ранних и поздних побочных эффектов ЛТ проводится по шкале RTOG/EORTC и международной шкале токсичности NCI-CTC [40, 107], согласно которой выделено 4 степени выраженности осложнений (приложение 2 и 3). Целью лечения больных РПЖ является как полное излечение, так и сохранение качества жизни, а также функции мочеиспускания и потенции. Несмотря на высокую эффективность СЛТ с брахитерапией низкой- и высокой мощности дозы в качестве локального лечения, частота поздних побочных эффектов в некоторых исследованиях остается на высоком уровне по сравнению с ДЛТ. Например, исследование ASCENDE-RT больше всего подвергается критике из-за высокой частоты поздних побочных эффектов III степени со стороны мочевыделительной системы (стриктура уретры) у больных РПЖ после СЛТ. Отмечено статистически значимое увеличение кумулятивной частоты поздних побочных эффектов III степени со стороны мочевыделительной системы в группе СЛТ по сравнению с больными после ДЛТ: 18,4% и 5,2%, соответственно ($p < 0,0001$) [102, 119]. У подавляющего большинства больных после СЛТ развивалась стриктура уретры. Была отмечена корреляция между частотой развития стриктуры уретры и поглощенной дозой предстательной железы. Авторы ASCENDE-RT признают, что в их методе имплантации были недостатки: высокая доза концентрировалась в верхушке предстательной железы, в объем PTV была включена мочеполовая диафрагма, что является наиболее вероятной причиной высокой частоты побочных эффектов [101, 102, 119]. Однако авторами было отмечено снижение частоты поздних побочных эффектов III степени со стороны мочевыделительной системы через 5 лет после окончания СЛТ – 8,6% и после ДЛТ – 2,2%. Многие радиационные онкологи связывают увеличение частоты побочных эффектов после СЛТ с большим объемом предстательной железы и локализацией опухоли в центральной части железы [119].

По мнению Chan et al. [35], одним из факторов, влияющих на частоту побочных эффектов после СЛТ, является опыт специалиста проводящего имплантацию источников в предстательную железу. Авторами было показано, что частота побочных эффектов уменьшается с накоплением опыта специалистов проводящих имплантацию источников в предстательную железу. У первых 500 из 2011 пациентов после LDR-БТ частота побочных эффектов мочевого пузыря III степени (RTOG) составила 16,8%, в то время как у последних пациентов данный показатель составил 2,8% [35]. Эти результаты подтверждают, что частота побочных эффектов ЛТ может со временем снижаться, поскольку специалисты приобретают опыт в технике имплантации и планирования лечения.

В исследовании Marshall et al. [91] были включены 2495 больных РПЖ, 943 из которых была проведена брахитерапия в комбинации с ДЛТ на область малого таза СОД 45 Гр. Несмотря на то, что почти 56% больных имели побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы непосредственно после брахитерапии, среднее увеличение IPSS

по сравнению с исходным уровнем составил всего лишь 1,9 балла после 12 лет наблюдения. Всего 10% больных из всего исследования имели длительную задержку мочеиспускания, а большинство имело острую и краткосрочную задержку мочеиспускания [91]. Авторы также представили данные поздних побочных эффектов у больных моложе 60 лет ($n=131$), которым была проведена брахитерапия с ДЛТ или без нее. При медиане наблюдения 11,5 лет побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы III степени в данной возрастной группе наблюдались только у 4 (3%) пациентов [30]. Современные ретроспективные исследования результатов HDR-БТ демонстрируют аналогичную частоту побочных эффектов со стороны мочевыделительной системы III степени – от 1 до 14% [103].

В исследование Spratt et al. было включено 870 пациентов РПЖ промежуточного риска, которым была проведена ДЛТ (IMRT) с эскалацией дозы до 86,4 Гр или ДЛТ (IMRT) в комбинации с LDR-БТ ($n=260$) и HDR-БТ ($n=140$). Авторами было отмечено статистически значимое улучшение показателей биохимического контроля и выживаемости без отдаленных метастазов у больных с высоким риском прогрессирования РПЖ после СЛТ по сравнению с ДЛТ. В отличие от других исследований в группе больных после ДЛТ эскалацией дозы чаще наблюдались поздние побочные эффекты со стороны ЖКТ и мочевого пузыря. 7-летняя актуариальная частота побочных эффектов II степени со стороны ЖКТ в группе ДЛТ составила 4,6%, а в группе СЛТ – 4,1% ($p=0,89$). Частота поздних побочных эффектов III степени мочевыделительной системы составила 3,1% после ДЛТ и 1,4% после СЛТ ($p=0,74$). [128].

Многие ретроспективные исследования показали, что СЛТ приводит к увеличению частоты эректильной дисфункции. Однако в нескольких исследованиях было предположено, что при СЛТ высокая частота побочных эффектов является неизбежной. В исследовании Spratt et al. [128] были продемонстрированы сопоставимые показатели эректильной дисфункции в группе ДЛТ и СЛТ: потенция была сохранена у 57,8% больных после ДЛТ и у 55% больных после СЛТ ($p=0,67$). В исследовании Merrick et al. [96] было отмечено уменьшение эректильной дисфункции при снижении дозы в луковице полового члена и парапростатической клетчатке [135]. В исследовании McLaughlin не наблюдалось статистически значимых различий в частоте эректильной дисфункции в течение 5 лет после ДЛТ с эскалацией дозы по сравнению с больными после СЛТ при минимальной дозовой нагрузке на мочевой пузырь [85, 87, 93]. По данным Keyes et al. [73] 5-летняя эректильная дисфункция после СЛТ зависела от исходной эректильной функции до лечения, общего состояния пациентов и их возраста. После СЛТ сохраняется эректильная функция в возрасте <55, 56-59, 60-64, 65-69, и >70 лет у 80%, 75%, 60%, 40% и 25% больных, соответственно [73]. Анализируя результаты данных исследований можно сделать вывод, что ограничение дозы на критические органы может обеспечить не только снижение частоты побочных эффектов, но и сохранение качества жизни. Споры

относительно безопасности СЛТ основаны на увеличении частоты побочных эффектов мочевыделительной системы. Однако, по мере накопления опыта внутритканевой ЛТ, и совершенствования технологий визуализации достигаются высокие показатели эффективности лечения без увеличения частоты побочных эффектов.

1.8 Качество жизни больных после лучевой терапии

При выборе различных вариантов лечения важны не только вопросы безрецидивной и общей выживаемости, но также влияние заболевания и лечения на качество жизни (КЖ), связанное со здоровьем пациентов. Из-за широкого спектра доступных вариантов лечения и разного влияния их на симптомы и функциональное состояние пациентов оценка КЖ может играть большую роль в выборе тактики лечения. В 1980 году EORTC инициировало исследование по изучению КЖ, и с 1986 года была введена программа по развитию и интеграции крупномасштабных клинических исследований с участием разработчиков разных специальностей. Согласно определению EORTC, КЖ отражает субъективное восприятие положительных и отрицательных аспектов симптомов у онкологических больных, включая физические эмоциональные, социальные и когнитивные функции, симптомы заболевания и побочные эффекты лечения. Оценка КЖ самим пациентом дает субъективную оценку его общего состояния, психологического статуса, эффективности проводимого лечения, позволяет определить влияние заболевания и проводимого лечения на состояние пациента.

Оценку КЖ больных можно провести путем проведения опроса и анкетирования. Для оценки КЖ больных РПЖ в настоящее время доступны такие опросники, как FACT-P – функциональная оценка терапии РПЖ [57], PCI – индекс РПЖ [88] и EPIC – расширенный комбинированный индекс РПЖ [146], а также опросники EORTC. Как показала практика, опросники EORTC являются наиболее достоверными, так как содержат шкалы и элементы, относящиеся к функциональным аспектам КЖ и симптомам, которые обычно возникают у онкологических больных [10].

Для получения представления о КЖ больных РПЖ проводится анкетирование по опроснику EORTC QLQ-C30 и дополнительному модулю QLQ-PR25, а также по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS). Опросник IPSS позволяет оценить симптомы дизурии и степень их выраженности и включает в себя 7 вопросов, ответы на них имеют значение от 0 до 5 баллов. Для получения общего балла IPSS ответы суммируются. Выраженность симптомов дизурии интерпретируется следующим образом: 0-7 расценивается как незначительная, 8-19 – умеренная, а при значениях от 20 до 35 как выраженная.

Опросник EORTC QLQ-C30 (V 3.0) включает 30 вопросов и состоит из 5 функциональных шкал: физическая (PF), ролевая (RF), эмоциональная (EF), когнитивная (CF) и

социальная функции (SF); 3 шкалы симптоматики: усталость (FA), тошнота/рвота (NV) и боль (PA); глобальная шкала КЖ (QL); 6 одиночных пунктов: одышка (DY), нарушение сна (SL), потеря аппетита (AP), запоры (CO), диарея (DI), финансовые затруднения, связанные с болезнью и лечением (FI) [10, 60]. Модуль EORTC QLQ-PR25 предназначен для оценки симптомов заболевания предстательной железой и включает 25 вопросов, состоит из 3 шкал симптоматики: шкала симптомов мочеиспускания (URI), шкала симптомов расстройства кишечника (BOW), шкала симптомов, связанных с гормональной терапией (HTR); 2 функциональных шкал: шкала сексуальной активности (SAC) и шкала сексуальной функции (SFU); одиночного пункта: шкала симптомов недержания (AID) [138]. Результаты ответов больных по опросникам интерпретируются следующим образом: высокие значения функциональных шкал отражают высокий/здоровый уровень функционирования, в то время как высокие значения симптоматических шкал показывают выраженность симптомов/проблем. Для обработки полученных данных использовалось руководство Scoring manual EORTC [11]. Данные о КЖ больного позволяют составить полную клиническую картину болезни и выявить последствия проведенного лечения. Изучение КЖ больных РПЖ после СЛТ является актуальным, так как дают информацию об их состоянии.

Резюме

Таким образом, анализируя данные крупных рандомизированных исследований лечения больных РПЖ высокого риска, необходимо отметить большую роль АДТ как часть мультимодального подхода. Кроме того, критерием успешной ЛТ больных РПЖ высокого риска является эскалация дозы, которая достигается при локальном облучении предстательной железы с использованием методик ДЛТ и внутритканевой ЛТ. Однако высокая частота поздних побочных эффектов ЛТ при эскалации дозы требует совершенствования технологий ЛТ. Как показали исследования, СЛТ с использованием LDR-БТ на фоне длительной АДТ улучшает результаты лечения, а побочные эффекты ЛТ неуклонно уменьшаются. Исследования по СЛТ больных РПЖ высокого риска демонстрируют хорошие онкологические результаты даже у больных с наличием первичного значения индекса Глисона 4 и 5. В настоящее время недостаточно исследований, которые могли бы подтвердить преимущества проведения внутритканевой ЛТ на первом или втором этапе, а также определить оптимальный временной интервал между этапами СЛТ. В связи с чем, исследование различных методик СЛТ является перспективным направлением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 109 пациентов в возрасте от 51 года до 81 года с клиническим диагнозом рак предстательной железы, которым была выполнена конформная ДЛТ или СЛТ с использованием радиоактивных источников ^{125}I на фоне длительной АДТ в отделении радиохирургии и отделении радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с мая 2011 года по декабрь 2017 года. В зависимости от вида ЛТ больные были распределены на 2 группы:

Основная группа включала 53 пациента, которым была проведена СЛТ: конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 46 Гр за 23 фракции и имплантация источников ^{125}I в предстательную железу предписанной дозой 110 Гр на фоне АДТ.

Контрольная группа включала 56 пациентов, которым была проведена конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 70-76 Гр за 36-38 фракций на фоне АДТ.

В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом РПЖ, со стадией заболевания $T_{2-3}N_0M_0$ (Приложение 1), с индексом Глисона 6-10, или с уровнем сывороточного ПСА >20 нг/мл, с объемом предстательной железы менее 60 см^3 . У всех больных основной и контрольной групп был высокий риск рецидивирования по шкале D'Amico – наличие одного или нескольких неблагоприятных факторов: клиническая стадия $T_{3a}N_0M_0$, индекс Глисона 8-10, исходный уровень ПСА >20 нг/мл (Приложение 8).

Критериями исключения пациентов из исследования было наличие отдаленных метастазов, трансуретральная резекция предстательной железы в анамнезе, наличие противопоказаний к проведению спинального и общего обезболивания, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, ранее проведенная ЛТ на органы малого таза, первично-множественное злокачественное новообразование.

Комплекс методов обследования больных перед началом лечения включал:

1. Сбор анамнеза.
2. Пальцевое ректальное исследование предстательной железы; оценка симптомов дизурии.
3. УЗИ малого таза, трансректальное УЗИ предстательной железы с целью определения объема, формы предстательной железы, размера и локализации опухоли, измерение остаточной мочи.
4. Лабораторные исследования: общий, биохимический анализы крови, уровень сывороточного ПСА, коагулограмма, общий анализ мочи, группа крови и резус-фактор.

5. Биопсия опухоли под УЗ-контролем из 12 точек для морфологического исследования опухоли.
6. МРТ органов малого таза для выбора объема облучения.
7. Сцинтиграфическое исследование костей.
8. Урофлоуметрия.
9. ПЭТ КТ с холином для исключения поражения регионарных лимфатических узлов по показаниям.
10. Анкетирование по опроснику международной системы суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS – The International Prostate Symptom Score) и оценка качества жизни по общему опроснику EORTC QLQ-C30 и дополнительному модулю EORTC QLQ-PR25.

2.1 Характеристика пациентов основной группы

В исследование было включено 53 пациента с РПЖ высокого риска которым была проведена СЛТ: дистанционная конформная ЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования до СОД 46 Гр за 23 фракции и имплантация источников ^{125}I в предстательную железу предписанной дозой 110 Гр. АДТ проводилась в неоадьювантном (3 месяца) и адьювантном (не менее 24 месяцев) режимах.

В зависимости от последовательности дистанционной и внутритканевой ЛТ больные основной группы были распределены на 2 группы. В первую группу (БТ-ДЛТ) были включены больные, которым на первом этапе была выполнена брахитерапия источниками ^{125}I с последующей ДЛТ (31 больной – 58,5%). Больным второй группы (ДЛТ-БТ) на первом этапе была проведена ДЛТ на область малого таза с последующей брахитерапией (22 больных – 41,5%). Характеристика больных основной группы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ по клиническим и морфологическим признакам представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика больных основной группы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ

Характеристика	Все больные (n=53)	БТ-ДЛТ (n=31)	ДЛТ-БТ (n=22)
<i>Возраст</i>			
Средний возраст	68,1	68,2	67,9
<i>Клиническая стадия</i>			
T2N0M0	11 (20,8%)	7 (13,2%)	4 (7,55%)
T3N0M0	42 (79,2%)	24 (45,2%)	18 (34%)
<i>Шкала Глисона</i>			
3+3=6	11 (20,7%)	6 (11,3%)	5 (9,4%)
3+4=7	13 (24,5%)	7 (13,2%)	6 (11,3%)

4+3=7	15 (28,3%)	7 (13,2%)	8 (15,1%)
4+4=8	10 (18,9%)	4 (7,6%)	6 (11,3%)
4+5=9	3 (5,7%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)
5+5=10	1 (1,9%)	1 (1,9%)	-
<i>Уровень ПСА до лечения</i>			
<10 нг/мл	11 (20,7%)	6 (11,3%)	5 (9,4%)
10-20 нг/мл	14 (26,4%)	8 (15,1%)	6 (11,3%)
>20 нг/мл	28 (52,8%)	17 (32%)	11 (20,8%)
<i>Размер опухолевого узла</i>			
<1 см	10 (18,8%)	6 (11,3%)	4 (7,5%)
1-2 см	32 (60,4%)	20 (37,8%)	12 (22,6%)
>2 см	11 (20,7%)	5 (9,4%)	6 (11,3%)
<i>Объем железы до лечения</i>			
<30 см ³	12 (22,7%)	7 (13,2%)	5 (9,5%)
31-40 см ³	14 (26,4%)	12 (22,7%)	2 (3,7%)
41-50 см ³	10 (18,8%)	6 (11,3%)	4 (7,5%)
>50 см ³	17 (32,1%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
<i>Урологические жалобы</i>			
Дизурия	25 (47,2%)	15 (28,4%)	10 (18,8%)
Никтурия	11 (20,7%)	5 (9,4%)	6 (11,3%)
Поллакиурия	4 (7,5%)	2 (3,77%)	2 (3,77%)
Вялая струя	4 (7,5%)	2 (3,77%)	2 (3,77%)
Не было жалоб	9 (17%)	7 (13,2%)	2 (3,7%)
<i>Потенция до начала ГТ</i>			
Была	25 (47,2%)	15 (28,4%)	10 (18,8%)
<i>Остаточная моча</i>			
Выявлена	11 (20,7%)	3 (5,7%)	8 (15%)
Среднее значение	31,8 см ³	36 см ³	30,2 см ³
<i>Урофлоуметрия</i>			
Q _{max} менее 10 мл/сек	7 (13,2%)	3 (5,8%)	4 (7,5%)
Q _{max} 10-15 мл/сек	17 (32%)	9 (17%)	8 (15%)
Q _{max} более 15 мл/сек	29 (54,8%)	19 (35,8%)	10 (19%)
<i>Интервал между этапами СЛТ</i>			
До 4 недель	6 (11,3%)	3 (5,66%)	3 (5,66%)
4-7 недель	17 (32%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)
Более 8 недель	30 (56,6%)	22 (41,5%)	8 (15,1%)

В зависимости от интервала между этапами лечения больные были распределены на 3 подгруппы. Причиной длительного интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ более 8 недель были: побочные эффекты после первого этапа СЛТ (18,8%), длительные праздничные дни и несвоевременная явка больных на второй этап СЛТ.

Характеристика больных основной группы в зависимости от интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика больных основной группы в зависимости от интервала между этапами внутритканевой ЛТ и ДЛТ

Характеристика	Все больные (n=53)	Интервал между этапами СЛТ		
		До 4 нед. (n=6)	4-7 нед. (n=17)	8 нед. (n=30)
<i>Возраст</i>				
Средний возраст	68,1	63	69,1	68,5
<i>Клиническая стадия</i>				
T2N0M0	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
T3N0M0	42 (79,2%)	4 (7,5%)	13 (24,5%)	25 (47,2%)
<i>Шкала Глисона</i>				
3+3=6	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
3+4=7	13 (24,5%)	-	6 (11,3%)	7 (13,2%)
4+3=7	15 (28,3%)	2 (3,8%)	6 (11,3%)	7 (13,2%)
4+4=8	10 (18,9%)	2 (3,8%)	1 (1,9%)	7 (13,2%)
4+5=9	3 (5,7%)	-	-	3 (5,7%)
5+5=10	1 (1,9%)	-	-	1 (1,9%)
<i>Уровень ПСА до лечения</i>				
<10 нг/мл	11 (20,7%)	2 (3,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
10-20нг/мл	14 (26,4%)	2 (3,8%)	7 (13,2%)	5 (9,4%)
>20 нг/мл	28 (52,8%)	2 (3,8%)	6 (11,3%)	20 (37,7%)
<i>Объем железы до лечения</i>				
<30 см ³	12 (22,7%)	3 (5,8%)	4 (7,5%)	5 (9,4%)
31-40 см ³	14 (26,4%)	-	5 (9,4%)	9 (17%)
41-50 см ³	10 (19%)	-	3 (5,8%)	7 (13,2%)
>50 см ³	17 (32,1%)	3 (5,8%)	6 (11,3%)	8 (15%)

БТ-ДЛТ – брахитерапия+дистанционная лучевая терапия; ДЛТ-БТ – дистанционная лучевая терапия+брахитерапия; Qmax – максимальный поток мочи.

Возраст больных основной группы варьировал от 54 лет до 81 года (68,11±4,7 лет). Анализ больных по возрастным группам показал, что большинство больных было старше 65 лет (71,6%), в возрасте до 60 лет было 5 больных (10%), 61-65 лет 14 больных (26%), 66-70 лет 16 больных (30%), 71-75 лет 11 больных (21%), старше 75 лет 7 больных – 13% (Рисунок 1).

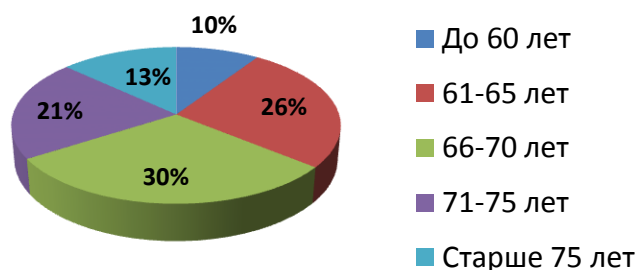


Рисунок 1 – Распределение больных основной группы по возрасту

Согласно классификации TNM [16], у 42 больных (79,3%) выявлена T₃N₀M₀ стадия заболевания, T₂N₀M₀ диагностирована у 11 пациентов (20,7%). У больных со стадией T₂N₀M₀

были диагностированы другие неблагоприятные факторы прогноза (индекс Глисона 8-10 баллов или исходный уровень ПСА >20 нг/мл), что также позволило включить этих больных в группу высокого риска рецидивирования по шкале D'Amico. В исследуемой группе пациентов уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 5,5 нг/мл до 311 нг/мл ($39,7 \pm 7,9$ нг/мл). У 28 больных (52,8%) уровень ПСА был выше 20 нг/мл. У всех больных была диагностирована мелкоацинарная аденокарцинома.

До начала лечения больные предъявляли жалобы на дизурию – 47,2% (25 больных), никтурию – 20,8% (11 больных), учащенное мочеиспускание – 7,5% (4 больных), вялая струя была у 7,5% (4 больных), у 17% (9 больных) отсутствовали какие-либо жалобы.

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) 5 раз в неделю, разовой дозой 2 Гр, суммарной дозой 46 Гр (23 сеанса) с использованием технологии VMAT (лучевая терапия объемной модулированной интенсивностью). В соответствии с рекомендациями ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запирающие лимфатические узлы). Имплантация источников ^{125}I в предстательную железу проводилась под УЗ-контролем с использованием планирующей системы PSID 5.0 в режиме онлайн. Суммарная предписанная доза на предстательную железу составила 110 Гр.

2.2 Характеристика пациентов контрольной группы

В исследование были включены 56 пациентов с РПЖ высокого риска, которым была проведена конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 70-76 Гр и АДТ в неoadъювантном (3 месяца) и адъювантном (не менее 24 месяцев) режимах. Возраст больных варьировал от 51 года до 80 лет (68,48 лет). Большинство больных было старше 65 лет (67,8%), в возрасте до 60 лет было 8 больных (14,3%), 61-65 лет 12 больных (21,4%), 66-70 лет 10 больных (17,8%), 71-75 лет 19 больных (34%), старше 75 лет 7 больных – 12,5% (Рисунок 2).

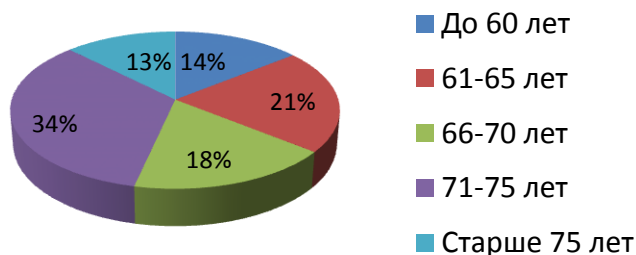


Рисунок 2 – Распределение больных контрольной группы по возрасту

У 42 больных (75%) выявлена T₃N₀M₀ стадия заболевания, T₂N₀M₀ диагностирована у 14 больных (25%). У больных со стадией T₂N₀M₀ были диагностированы другие неблагоприятные факторы прогноза (индекс Глисона 8-10 баллов или исходный уровень ПСА >20 нг/мл), что также позволило включить этих больных в группу высокого риска рецидивирования по шкале D'Amico. В исследуемой группе пациентов уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 3,0 нг/мл до 138 нг/мл (31,94нг/мл). У 55% больных уровень ПСА был выше 20 нг/мл (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение больных контрольной группы в зависимости от начального уровня ПСА

ПСА нг/мл	Число больных	%
<10	11	20
10-20	14	25
>20	31	55
Всего	56	100

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) 5 раз в неделю, разовой дозой 2 Гр, суммарной дозой 70-76 Гр. На первом этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запирательные лимфатические узлы), до СОД 46 Гр. На втором этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу и семенные пузырьки, до СОД 16 Гр. На третьем этапе проводилось локальное облучения предстательной железы до СОД 8-14 Гр. Суммарная доза ДЛТ за 3 этапа лечения была 70 Гр у 3 больных (5,4%), 72 Гр у 4 больных (7,1%), 74 Гр у 23 больных (41,1%) и 76 Гр у 26 больных (46,4%). Полный курс ДЛТ до СОД 74-76 Гр не получили 7 больных (12,5%) из-за развития острых побочных эффектов. АДТ получали все больные в неoadьювантном (2-4 мес.), адьювантном режимах (не менее 24 месяцев) и на фоне ЛТ аналогами ЛПРГ (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно).

Больные, включенные в основную и контрольную группы, были сопоставимы по клиническим и морфологическим данным (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика больных включенных в основную и контрольную группы

Характеристика	Сочетанная ЛТ (n=53)	Дистанционная ЛТ (n=56)	p
<i>Возраст</i>			
Средний возраст	68,1	68,48	0,86
<i>Клиническая стадия</i>			
T ₂ N ₀ M ₀	11 (20,8%)	14 (25%)	0,57
T ₃ N ₀ M ₀	42 (79,2%)	42 (75%)	0,63
<i>Шкала Глисона</i>			

3+3=6	11 (20,7%)	25 (44,6%)	0,28
3+4=7	13 (24,5%)	21 (37,5%)	0,6
4+3=7	15 (28,3%)	-	-
4+4=8	10 (18,9%)	5 (9%)	0,46
4+5=9	3 (5,7%)	4 (7,1%)	0,15
5+5=10	1 (1,9%)	1 (1,8%)	0,8
<i>Уровень ПСА до лечения</i>			
<10 нг/мл	11 (20,7%)	11 (20%)	0,53
10-20 нг/мл	14 (26,4%)	14 (25%)	0,3
>20 нг/мл	28 (52,8%)	31 (55%)	0,12
<i>Объем железы до лечения</i>			
<30 см ³	12 (22,7%)	13 (23,2%)	0,15
31-40 см ³	14 (26,4%)	20 (35,7%)	0,45
41-50 см ³	10 (18,8%)	12 (21,4%)	0,33
>50 см ³	17 (32,1%)	11 (19,7%)	0,68

2.3 Методика лучевой терапии

2.3.1 Дистанционная конформная лучевая терапия

Подготовка и планирование ДЛТ проводились в следующем порядке: сначала всем больным проводилась предлучевая топометрическая подготовка, затем планирование объема облучения и дозиметрическое планирование, укладка больного на линейном ускорителе с верификацией плана ДЛТ и укладки больного.

Предлучевая топометрическая подготовка проводилась на спиральном компьютерном томографе GE Light Speed с шагом скана 5 мм. Верхняя граница зоны исследования начиналась от Th12 позвонка, а нижней границей была верхняя треть бедренных костей. Накануне исследования больным проводилась очистительная клизма и назначался прием препаратов уменьшающих газообразование. КТ топометрия проводилось при среднем наполнении мочевого пузыря, с этой целью больные за час до исследования принимали внутрь 500 мл воды. Положение больного на столе КТ симулятора – лежа на спине, фиксирующие приспособления – подголовник и подставка под ноги, руки в положении на груди. Применение иммобилизирующих приспособлений и лазерных систем позволяет достичь идентичности укладки пациентов при проведении сеансов ЛТ. На кожу больных наносили центральную метку и 2 боковые метки в одной плоскости. Полученные изображения импортировались в архив ARIA с указанием фамилии и инициалов больного, номера истории болезни.

Планирование ДЛТ (выбор облучаемых объемов и оконтуривание) выполнялось в планирующей системе Eclipse. Всем больным было выполнено совмещение МРТ и КТ изображений для лучшей визуализации структур малого таза (Рисунок 3).

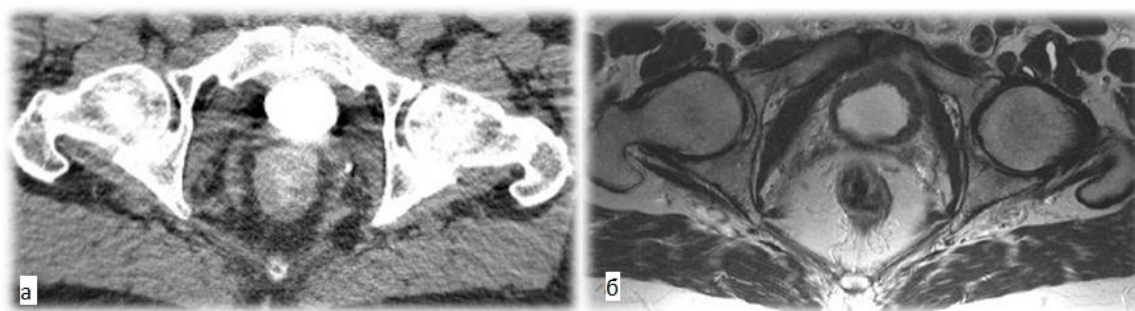


Рисунок 3 – Совмещение КТ и МРТ изображений малого таза на уровне головок бедренных костей. а. КТ изображение б. МРТ изображение.

При выборе объема облучаемых тканей и распределения в нем доз облучения были применены рекомендации ICRU. Согласно данным рекомендациям, были выделены следующие структуры:

1. Клинический объем мишени CTV (clinical target volume) – объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса.
2. Планируемый объем мишени PTV (planning target volume) – объем облучения, который больше клинического объема мишени и который дает гарантию облучения всего объема мишени.
3. Планируемый объем облучения с учетом толерантности окружающих нормальных тканей (PRV – planning organ at risk volume).

В объем CTV были включены следующие структуры: предстательная железа с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные, запираательные лимфатические узлы). Оконтуривание объема CTV проводили согласно рекомендациям RTOG [84]: нижняя граница – на 1 скан выше луковицы полового члена. Латеральные границы – леваторы ануса. Передняя граница – передняя фибромускулярная строма. Задняя граница – 5 мм от прямой кишки. Верхняя граница – семенные пузырьки.

На рисунке 4 красным цветом выделены границы оконтуривания клинического объема мишени (CTV), в который были включены предстательная железа, парапростатическая клетчатка. Фиолетовым цветом выделена луковица полового члена, синим цветом – имплантированные источники ^{125}I , коричневым цветом – прямая кишка (Рисунок 4).

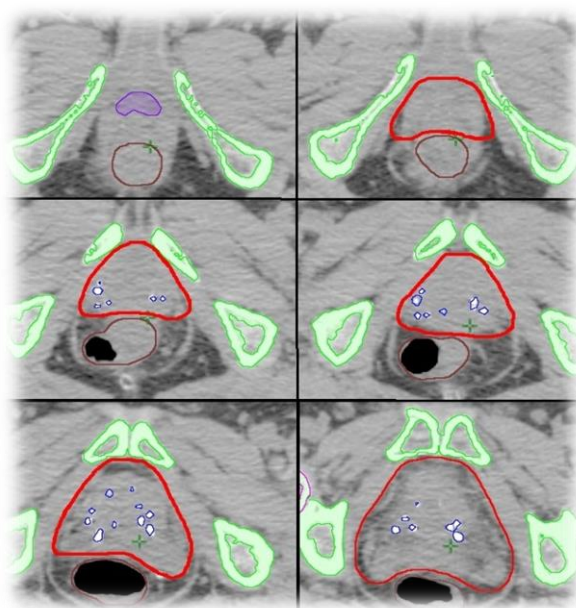


Рисунок 4 – Оконтурирование объема СТВ (предстательная железа, парапростатическая клетчатка, семенные пузырьки).

Оконтурирование зон регионарного метастазирования проводилось по ходу целевых сосудов: общие подвздошные – ниже промежутка между L5–S1, наружные подвздошные, внутренние подвздошные. Нижняя граница – окончание наружных подвздошных сосудов на уровне верхушки головки бедренных костей, окончание оконтурирования нижних лимфатических узлов (обтураторных/половых) в верхней части лобкового симфиза (Рисунок 5).

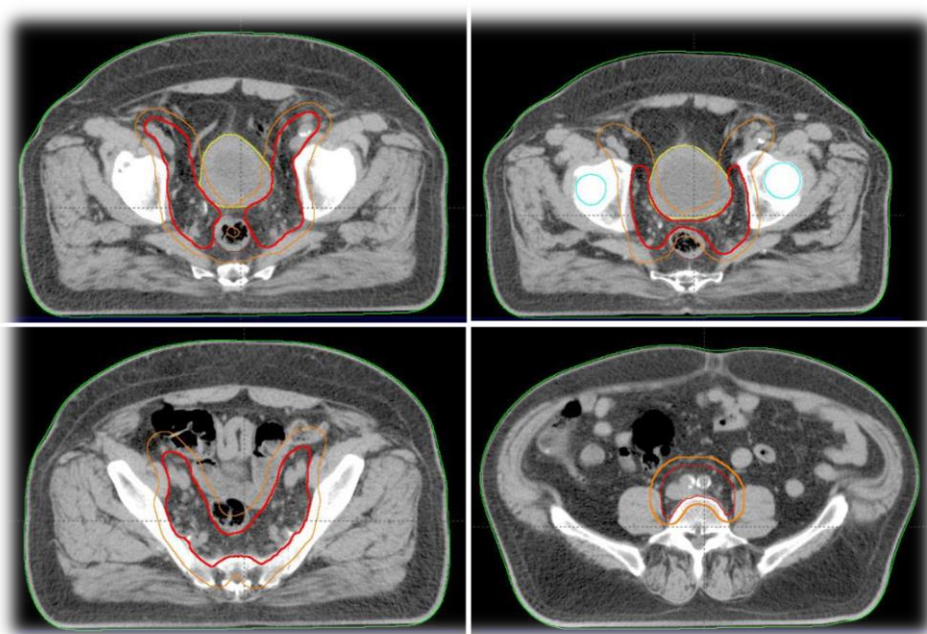


Рисунок 5 – Оконтурирование зон регионарного метастазирования. Красным цветом выделены границы оконтурирования СТВ, оранжевым – объем РТВ, желтым цветом – мочевого пузыря

Для снижения дозовой нагрузки на критические органы выполняли оконтуривание прямой кишки, мочевого пузыря, луковицы полового члена, головки бедренных костей. Дозиметрическое планирование ДЛТ проводили медицинские физики с помощью специальных математических программ прямого и инверсного 3D планирования. Для всех включенных в исследование больных была использована технология VMAT. Для планирования лучевого лечения оценивались нагрузки на следующие критические органы: прямая кишка, мочевой пузырь, головки бедренных костей согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic). Для расчета плана ДЛТ были соблюдены следующие дозиметрические параметры RTOG:

- Прямая кишка: 50 Гр \leq 50%, 70 Гр \leq 20%.
- Мочевой пузырь: 55 Гр \leq 50%, 70 Гр \leq 30%.
- Головки бедренных костей $<$ 5% 50 Гр.

Пример гистограммы доза-объем плана ДЛТ с суммарной дозой 46 Гр представлен на рисунке 6.

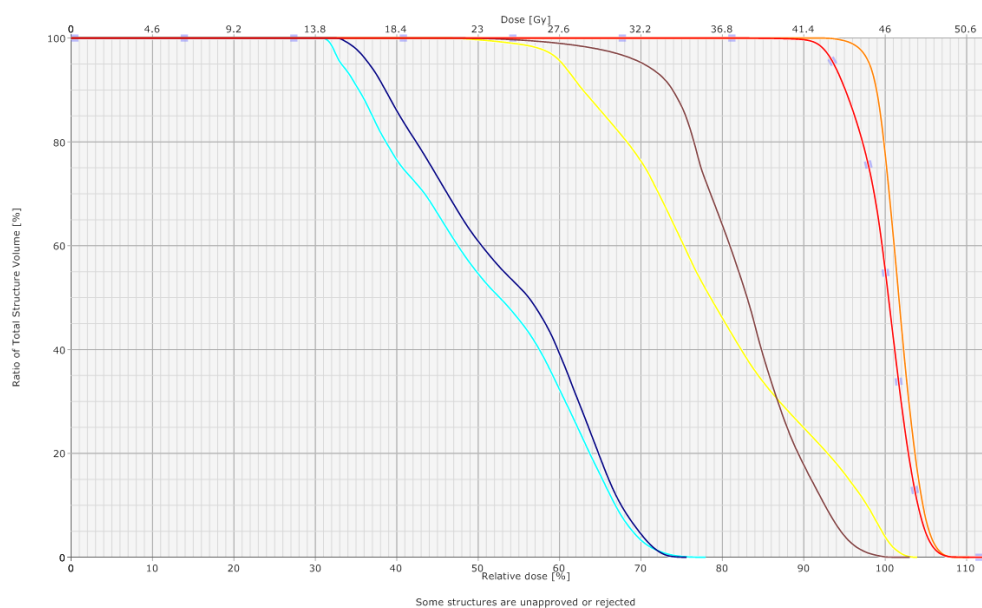


Рисунок 6 – Пример гистограммы доза-объем плана ДЛТ технологией VMAT (Объем RTV – красная линия, объем STV – оранжевая линия, прямая кишка – коричневая линия, мочевой пузырь – желтая линия)

Окончательный вид плана ДЛТ с использованием технологии VMAT представлен на рисунке 7.

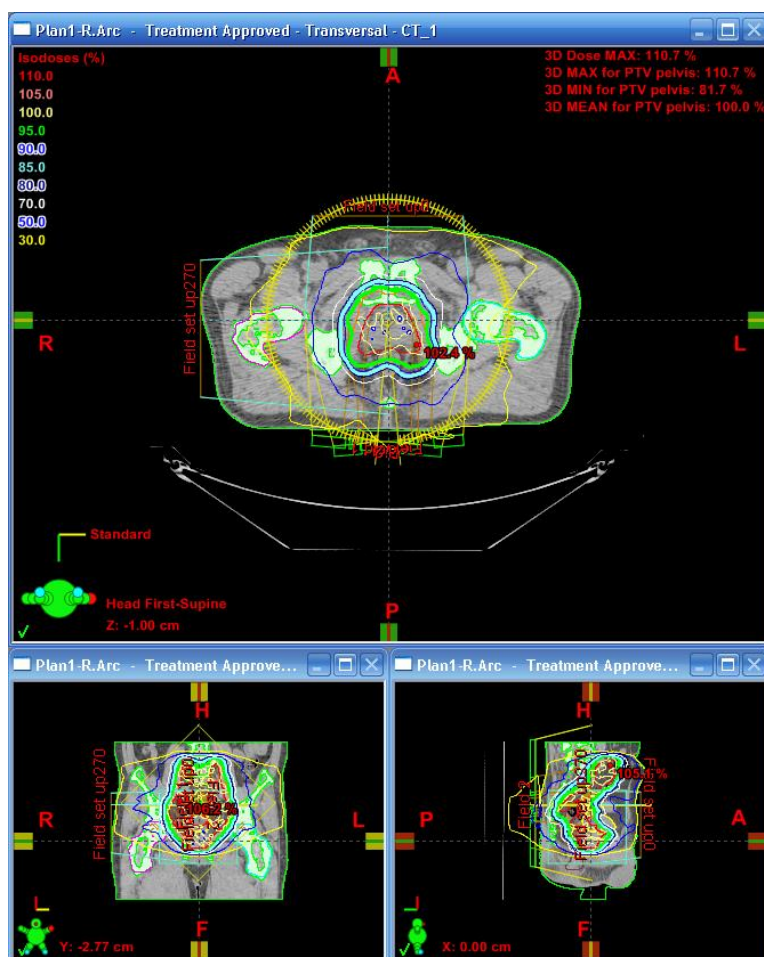


Рисунок 7 – Окончательный вид плана ДЛТ технологией VMAT в различных проекциях

ДЛТ проводилась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) с использованием многолепесткового коллиматора Millenium 120 и динамических клиновидных фильтров с энергией фотонов 6 МэВ в режиме стандартного фракционирования дозы, суммарной дозой 46 Гр (в основной группе), 70-76 Гр (в контрольной группе). Укладка больного на линейном ускорителе осуществлялась аналогично, как при предлучевой топометрической подготовке. Верификация плана ЛТ проводилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке Conebeam CT imaging (CBCT).

2.3.2 Брахитерапия низкой мощности дозы источником ^{125}I

Источник ионизирующего излучения ^{125}I IsoCord представляет собой капсулы с титановой оболочкой, фиксированные через каждые 5 мм на рассасывающейся нити. Внутри титановой капсулы источник ионизирующего излучения ^{125}I осажден на серебряном стержне. Источники поставляются в защитном стерильном контейнере из нержавеющей стали, в котором рассасывающаяся нить с источниками намотана на катушку. На рисунке 8 изображено схематичное строение радиоактивного источника ^{125}I .

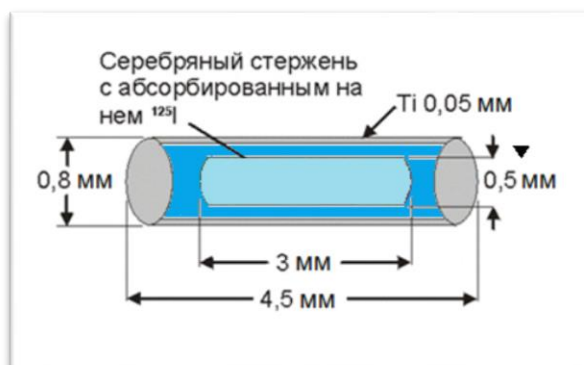


Рисунок 8 – Схематичное изображение радиоактивного источника ^{125}I

Физическая характеристика радиоактивного источника ^{125}I представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика радиоактивного источника ^{125}I

Характеристика	Значение
Период полураспада	60,1 суток
Активность одной капсулы	0,2-0,8 мКи
Фотонная энергия	27-35 кэВ
Слой половинного ослабления излучения	
- вода	2,0 см
- свинец	0,002 см
Мощность поглощённой дозы от одного источника в воздухе на расстоянии 1 метра	0.1- 8 мкГр/ч

Имплантиция источников ^{125}I проводилась в следующем порядке: больному проводилась анестезия (общий наркоз или спинальная анестезия) и размещение больного в необходимой позиции, дозиметрическое планирование, имплантация источников ^{125}I в предстательную железу под УЗ-контролем, постимплантационная дозиметрия. Перед укладкой больного в позицию для имплантации проводился общий наркоз или спинальная анестезия. Положение больного на операционном столе – лежа на спине, ноги разведены и зафиксированы на специальных держателях для ног (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Положение больного на операционном столе: а. вид спереди, б. вид сбоку

Предстательная железа визуализировалась с использованием трансректального УЗ-датчика, который устанавливался на фиксирующее устройство, обеспечивающее пошаговое

движение датчика на расстояние 5 мм. На данное устройство устанавливалась координатная решетка, через которую производилась имплантация источников (Рисунок 10).

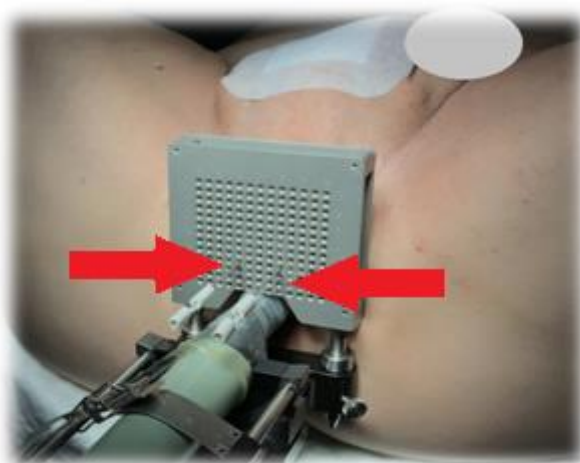


Рисунок 10 – Координатная решетка, установленная на фиксирующее устройство. Красными стрелками указаны стабилизационные иглы

УЗ-датчик был оснащен специальным баллоном, который в случае расположения предстательной железы ниже координатной решетки наполнялся водой, тем самым улучшая визуализацию всех отделов предстательной железы. Для лучшей визуализации уретры выполнялась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея. Предстательная железа фиксировалась введением по одной стабилизационной игле в каждую долю. Проводилась послойная регистрация изображений предстательной железы и импорт в планирующую систему (PSID 5.0). Оконтуривание структур проводилось согласно рекомендациям Американского общества брахитерапевтов в режиме онлайн-планирования. Следующим этапом с учетом контуров предстательной железы, семенных пузырьков, уретры и прямой кишки производился дозиметрический расчет и определение оптимального расположения источников.

При необходимости после дозиметрического расчета проводилась коррекция расположения источников в объеме CTV в планирующей системе. Основными принципами оптимального плана имплантации было подведение предписанной дозы на объем CTV, приемлемые дозы на уретру и прямую кишку, гомогенное дозовое распределение, легко воспроизводимая имплантация. При планировании брахитерапии источниками ^{125}I были соблюдены дозиметрические параметры, рекомендуемые ESTRO/EAU/EORTC [5, 121], представленные в таблице 10.

Таблица 10 – Дозиметрические параметры внутритканевой ЛТ

Орган	Критерий
Предстательная железа	$D_{90} \geq 100\%$ терапевтической дозы D_{100}
	$V_{100} \geq 95\%$ объема простаты PTV

	$V_{150} \leq$ объема простаты PTV
Уретра (простатическая часть)	$D_{10} < 150\%$ терапевтической дозы D_{100}
	$D_{30} < 130\%$ терапевтической дозы D_{100}
Прямая кишка	$D_{2cc} \leq 145$ Гр
	$D_{0,1cc} < 200$ Гр

Основные параметры, характеризующие дозовое распределение при внутритканевой ЛТ: D – величина поглощенной дозы, которая считается достаточной для достижения терапевтического эффекта, D_x – величина поглощенной дозы, не менее которой приходится на $x\%$ объема, V_x – величина объема, на который приходится доза не менее $x\%$ от терапевтической дозы [5]. На основании полученного плана имплантации, производилась зарядка игл источниками на специальном устройстве.

Операционное поле обрабатывалось 5% раствором йода и 96% раствором этилового спирта и ограничивалось двумя стерильными простынями. Имплантация игл производилась вручную, контроль глубины введения игл с источниками проводился под УЗ-контролем в сагиттальной плоскости сканирования. Наличие эхогенной метки на кончике имплантационной иглы позволяло визуализировать иглу при ее имплантации. В соответствии с планом имплантации, кончик иглы совпадал с соответствующей координатой расположения источника или был удален от нее не более чем на 1–2 мм. Окончательный вид плана внутритканевой ЛТ и 3D-визуализация после имплантации источников показаны на рисунке 11.

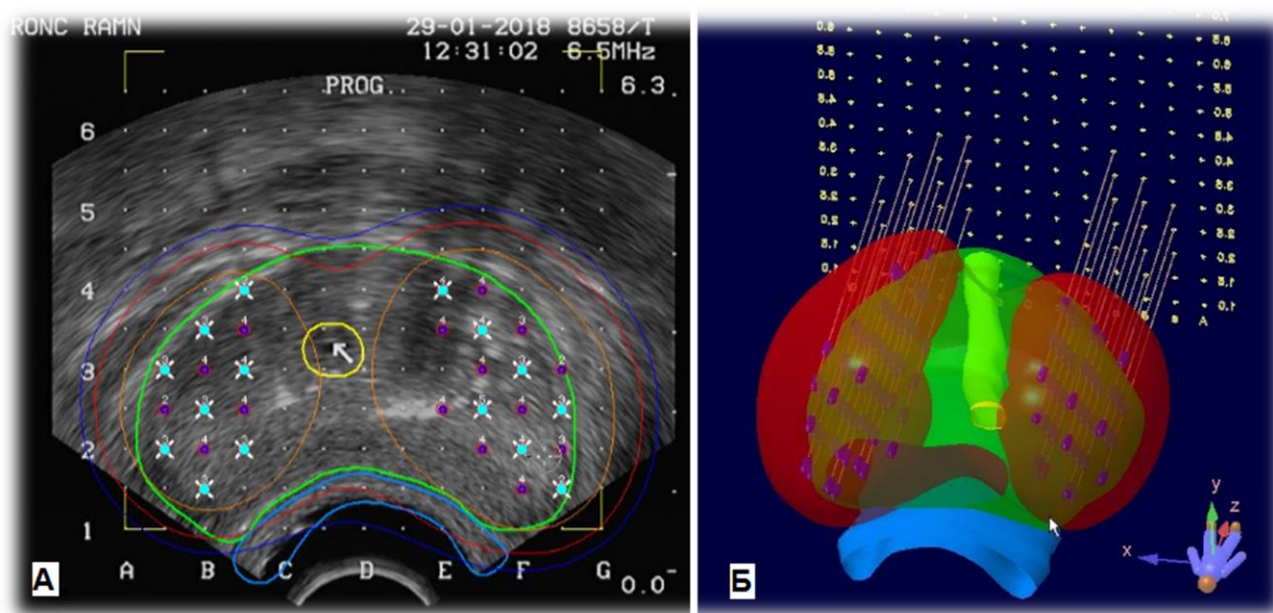


Рисунок 11 – а. Предстательная железа с имплантированными источниками, б. 3D-визуализация плана брахитерапии. Зеленым цветом выделены контуры предстательной железы, синим – прямая кишка, желтым – уретра, объем СТВ выделен красным цветом

Постимплантационная дозиметрия проводилась через 30 дней после имплантации источников в предстательную железу на основе КТ изображений, загруженных в программу PSID 5.0, с последующей верификацией положения источников вручную. Качество имплантации оценивалось на основании D90, V100 и V150 предстательной железы, D10 уретры, D2cc прямой кишки. Затем выполнялся расчет распределения дозы аналогично как при планировании имплантации.

Суммарная предписанная доза на предстательную железу у всех больных составила 110 Гр. Среднее количество имплантированных в предстательную железу источников ^{125}I составило 47 (23-103 источника). Общая активность источников составила от 20,5 до 38,5 мКи. V100 (процент предписанной дозы на орган-мишень) составил не менее 90% (в среднем 96%), V150 (процент объема органа-мишени, который получает 150% предписанной дозы) составил менее 65% (в среднем 62,5%). Пример гистограммы доза-объем представлена на рисунке 12.

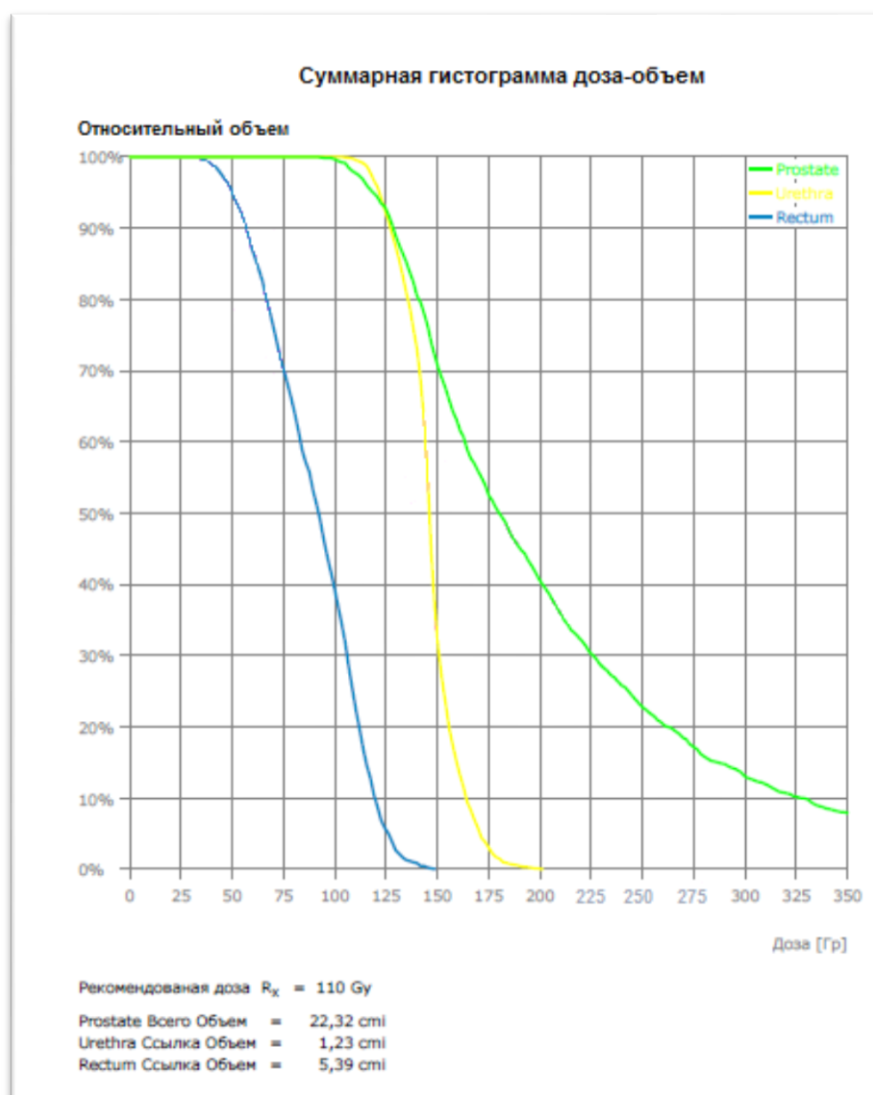


Рисунок 12 – Пример гистограммы доза-объем плана брахитерапии источником ^{125}I (предстательная железа – зеленая линия, уретра – желтая линия, прямая кишка – синяя линия)

2.4 Оценка качества жизни больных после лучевой терапии

В отдаленном периоде после окончания курса лечения больным контрольной и основной групп проводилась оценка КЖ по опроснику EORTC QLQ-C30 (приложение 6) и дополнительному модулю EORTC QLQ-PR25 (приложение 7), а также по IPSS (приложение 5). Оценка КЖ больных после ДЛТ и СЛТ проводилась в день последнего обращения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, медиана наблюдения составила 68,7 месяцев. В анкетировании приняли участие 40 больных из контрольной группы и 40 больных из основной группы. Больным основной группы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ анкетирование проводилось в 6 этапов: до лечения, между этапами лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после завершения курса СЛТ.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoftInc.), MedCalc и был применен пакет программ «АСТА» для анализа медико-биологических данных.

Для оценки статистически значимых различий в двух группах использовался критерий Стьюдента. Достоверным считалось различие с вероятностью ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Анализ вероятности появления рецидива в определенный период времени осуществлялся с применением метода Kaplan-Meier. При сравнении времени до появления рецидива с учетом возможных предикторов использовался критерий Gehan-Wilcoxon. Продолжительность жизни оценивали с первого дня лечения больных до последнего дня наблюдения или смерти. Выживаемость больных высчитывалась по состоянию на 03.04.2020.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

В нашем исследовании был проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска после ДЛТ и СЛТ. Анализ непосредственных результатов после двух методов ЛТ был проведен путем оценки эффективности АДТ и острых лучевых реакций. Анализ отдаленных результатов включал оценку показателей общей и безрецидивной выживаемости, поздних побочных эффектов ЛТ и КЖ. В данном исследовании было нецелесообразно анализировать результаты раково-специфической выживаемости и выживаемости без отдаленного метастазирования из-за небольшого числа наблюдений, поскольку в группе ДЛТ от РПЖ умерло четверо больных (7,1%), а в группе СЛТ ни одного больного.

Общая выживаемость определялась как время от момента начала лечения до смерти от любой причины, а безрецидивная выживаемость как время от момента начала лечения до выявления прогрессирования заболевания, либо смерти от любой причины. Статистический анализ общей и безрецидивной выживаемости производился с момента начала АДТ до исхода основного заболевания. Биохимическим рецидивом считали увеличение ПСА на 2 нг/мл по сравнению с минимальным достигнутым значением маркера (надиром) [116]. У всех 109 больных, включенных в исследование, удалось проследить результаты лечения.

3.1 Оценка эффективности андрогенной депривационной терапии больных в основной и контрольной группах

Одним из критериев оценки эффективности АДТ является анализ ответной реакции опухоли. В нашем исследовании данными критериями были снижение сывороточного ПСА после неoadъювантной АДТ по сравнению с исходным значением и уменьшение объема предстательной железы.

В основной группе до начала АДТ объем предстательной железы у больных колебался от 18 до 103 см³, средний объем был 44,6±2,3 см³, медиана 43 см³. После неoadъювантной АДТ у всех больных отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема предстательной железы в среднем на 30% (объем предстательной железы от 14 до 55 см³), среднее значение составило 29,7±1,61 см³, медиана 26,6 см³.

В контрольной группе до начала АДТ объем предстательной железы варьировался от 21,5 до 76,5 см³, средний объем 40,4±1,9 см³, медиана 37,8 см³. После неoadъювантной АДТ у всех больных отмечено уменьшение объема предстательной железы в среднем на 20% (объем предстательной железы от 20 до 66 см³), среднее значение составило 35,3 см³, медиана 33 см³.

В основной группе исходный уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 5,5 до 311 нг/мл, среднее значение составило 39,7±7,9 нг/мл, медиана 20,86 нг/мл. После

неoadъювантной АДТ отмечено снижение уровня ПСА на 91%, показатель варьировал от 0 до 9,04 нг/мл, среднее значение составило $1,61 \pm 0,32$ нг/мл, медиана 0,58 нг/мл.

В контрольной группе исходный уровень ПСА колебался от 3,0 до 138 нг/мл, среднее значение составило $31,94 \pm 5,3$ нг/мл, медиана 21,68 нг/мл. После неoadъювантной АДТ отмечено снижение уровня сывороточного ПСА на 96%, показатель варьировал от 0,008 до 4,48 нг/мл, среднее значение составило $0,73 \pm 0,4$ нг/мл, медиана 0,29 нг/мл.

Таким образом, в нашем исследовании анализ эффективности АДТ показал, что проведение АДТ агонистами ЛГРГ в течение 3-6 месяцев до ЛТ уменьшает объем предстательной железы и снижает уровень сывороточного ПСА.

3.2 Сравнительный анализ общей выживаемости больных в основной и контрольной группах

Курс ЛТ был реализован в полном объеме всем больным, включенным в исследование. Больные были прослежены от 30 до 118 мес. Медиана наблюдения составила 68,7 месяцев. Среди больных основной группы умерло 2 пациента (3,8%) от сопутствующих заболеваний. А в контрольной группе умерло 8 пациентов (14,2%), из них от РПЖ умерло 4 пациента (7,1%), а от других причин 4 пациента (7,1%). Показатели общей выживаемости в основной и контрольной группах представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Показатели общей выживаемости больных в основной и контрольной группах

Время наблюдения	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
≤2 года	$96,4 \pm 2,48\%$	$98,1 \pm 1,87\%$	$97,2 \pm 1,57\%$	0,4675
≥3 года	$94,6 \pm 3,01\%$	$98,1 \pm 1,87\%$	$95,3 \pm 2,57\%$	0,4675
5 лет	$92,6 \pm 3,56\%$	$96,2 \pm 2,64\%$	$93,6 \pm 2,64\%$	0,4675

Как видно из таблицы 11, показатель общей выживаемости за все время наблюдения был лучше в группе СЛТ: 2-летняя общая выживаемость в основной группе составила $98,1 \pm 1,87\%$, а в контрольной $96,4 \pm 2,48\%$ ($p=0,46$), а 3-летняя составила $98,1 \pm 1,87\%$ и $94,6 \pm 3,01\%$, соответственно ($p=0,46$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в основной группе отмечается тенденция к улучшению общей выживаемости: 5-летняя общая выживаемость в основной группе составила $96,2 \pm 2,64\%$, а в контрольной группе $92,6 \pm 3,56\%$ ($p=0,46$). Динамика общей выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 13.

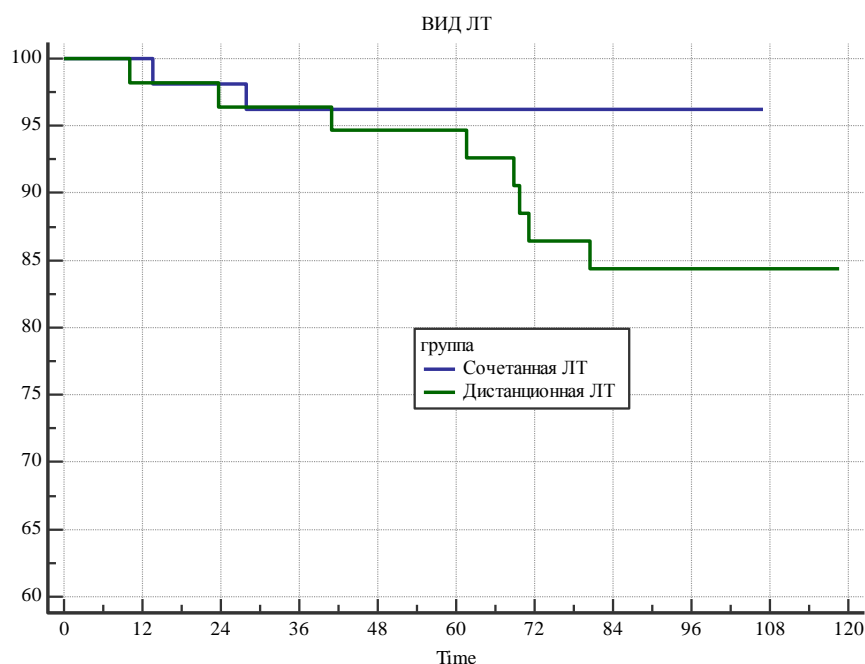


Рисунок 13 – Общая выживаемость больных в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

3.2.1 Однофакторный анализ общей выживаемости

Для выявления факторов, влияющих на общую выживаемость, был проведен однофакторный анализ в зависимости от возраста больных, стадии заболевания, индекса Глисона и числа положительных биоптатов, а также начального уровня ПСА.

Возраст больных

В возрасте до 65 лет в основной группе было 19 больных (35,8%), а в контрольной группе 20 больных (35,7%), в первой группе умер 1 больной (1,9%), а во второй 2 больных данной возрастной категории (3,5%), соответственно. В возрасте старше 65 лет в основной группе были 34 больных (64,2%), а в контрольной группе 36 больных (64,3%), в первой группе умер 1 больной (1,9%), а во второй умерло 6 больных данной возрастной категории (10,7%), соответственно. Анализ 5-летней общей выживаемости в зависимости от возраста больных представлен в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от возраста в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
До 65 лет	94,4±5,4%	94,7±5,1%	92,6±5,32%	0,4789
Старше 65 лет	91,7±4,61%	97,1±2,9%	94,1±2,89%	0,2433

Как видно из таблицы 12, показатель 5-летней общей выживаемости больных в возрасте до 65 лет в обеих группах был на одном уровне – 94,4±5,4% в контрольной группе и 94,7±5,1%

в основной группе ($p=0,47$). Среди больных старше 65 лет показатель 5-летней общей выживаемости был лучше в основной группе – $97,1\pm 2,9\%$ по сравнению с контрольной – $91,7\pm 4,61\%$ (Рисунок 14).

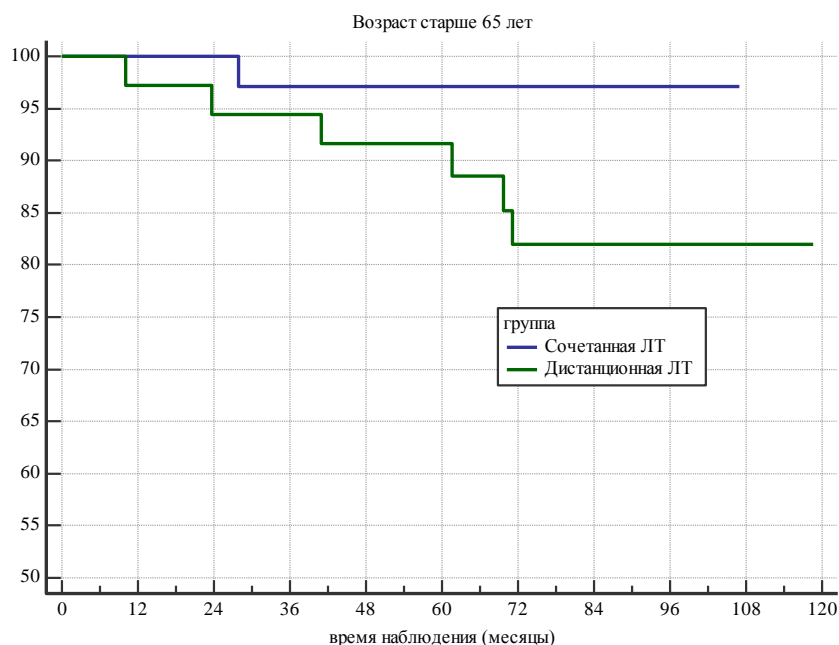


Рисунок 14– Общая выживаемость больных старше 65 лет в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Стадия заболевания

В основной группе стадия заболевания T2 была диагностирована у 11 больных (20,8%), а стадия T3 у 42 больных (79,2%), из них со стадией T2 умер 1 больной (1,9%) и 1 больной со стадией T3 (1,9%). В контрольной группе стадия заболевания T2 была диагностирована у 14 больных (25%), а стадия T3 у 42 больных (75%), у всех 8 умерших больных была стадия заболевания T3 (14,3%). Анализ 5-летней общей выживаемости в зависимости от T-стадии представлен в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от T-стадии в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	p
Стадия T2	100%	$90,9\pm 8,67\%$	$96\pm 3,92\%$	0,2593
Стадия T3	$90\pm 4,75\%$	$97,6\pm 2,41\%$	$92,6\pm 3,41\%$	0,2305

Как видно из таблицы 13, показатель 5-летней общей выживаемости больных со стадией T2 в контрольной группе составил 100%, а в основной группе $90,9\pm 8,67(p=0,25)$. Показатель 5-летней общей выживаемости больных со стадией T3 был лучше в основной группе – $97,6\pm 2,41\%$ по сравнению с контрольной группой – $90\pm 4,75\%$ (Рисунок 15).

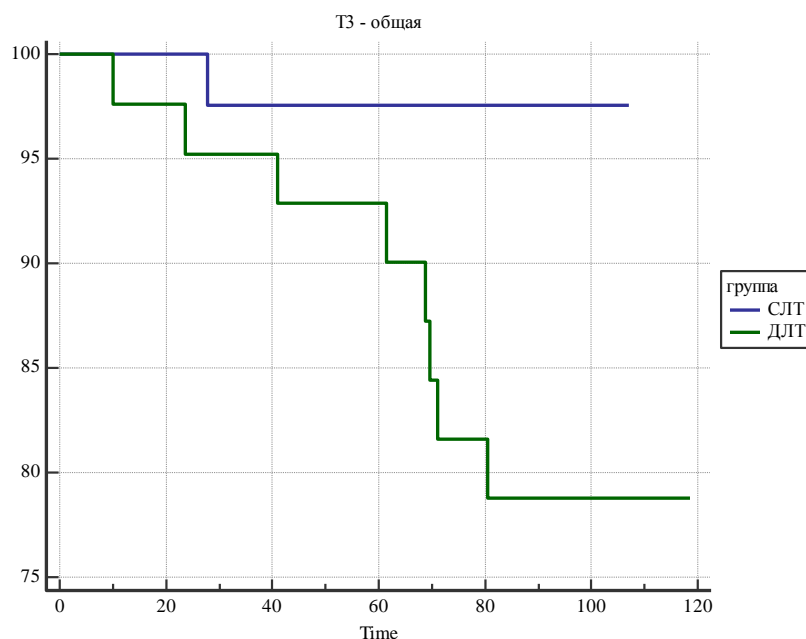


Рисунок 15 – Общая выживаемость больных со стадией Т3 в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, из Рисунка 15 видно, что среди больных со стадией заболевания Т3 в группе СЛТ отмечается тенденция к улучшению общей выживаемости больных по сравнению с больными после ДЛТ.

Число положительных биоптатов

В рамках данного исследования термином «число положительных биоптатов» обозначалось число опухолевых столбиков из общего числа биопсийных столбиков в процентном соотношении. В основной группе число положительных биоптатов <50% и >50% наблюдалось у 33 (62,3%) и 20 больных (37,7%), соответственно. Среди больных основной группы с числом положительных биоптатов >50% ни один больной не умер.

В контрольной группе число положительных биоптатов <50% и >50% наблюдалось у 23 (41%) и 33 больных (59%), соответственно. Из них с числом положительных биоптатов <50% умерли 3 больных (5,4%) и 5 больных (9%) с числом положительных биоптатов >50%. Общая выживаемость в зависимости от числа положительных биоптатов представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от числа положительных биоптатов в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
<50%	91,3±5,88%	93,9±4,15%	92,6±3,56%	0,7016
>50%	93,6±4,37%	100%	94,9±3,6%	0,3506

Как видно из таблицы 14, в общей когорте среди больных с числом положительных биоптатов <50% 5-летняя общая выживаемость составила $92,6 \pm 3,56\%$ ($p=0,7$), а среди больных с числом положительных биоптатов >50% – $94,9 \pm 3,6\%$ ($p=0,35$). Однако, среди больных с числом положительных биоптатов >50% преимущество наблюдалось в основной группе – показатель 5-летней общей выживаемости составил 100%, а в контрольной группе $93,6 \pm 4,37\%$ ($p=0,35$). Динамика общей выживаемости больных в зависимости от числа положительных биоптатов >50% представлена на рисунке 16.

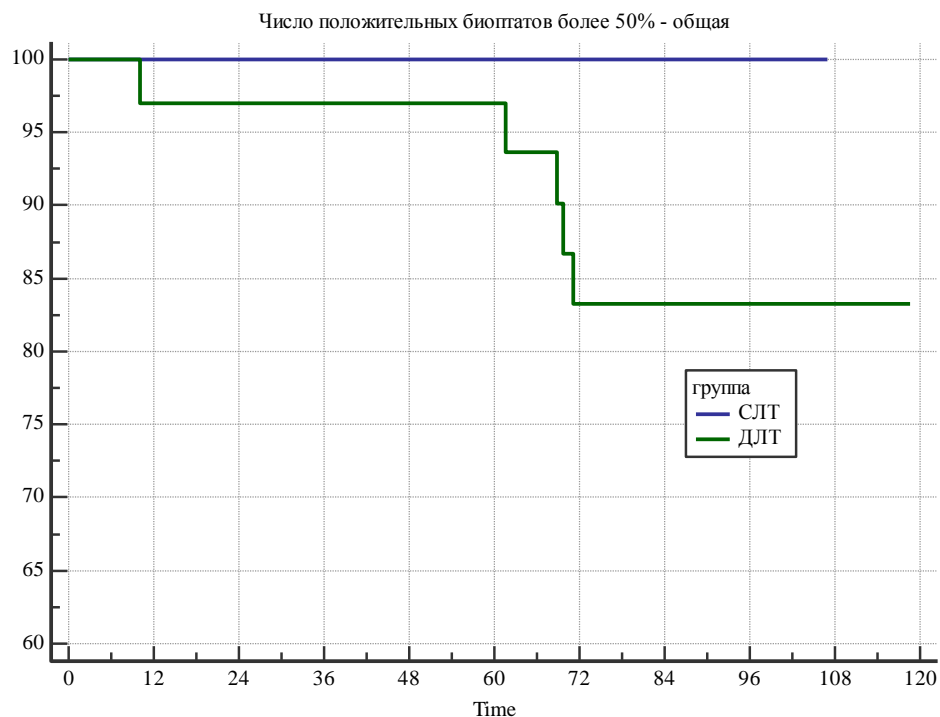


Рисунок 16 – Общая выживаемость больных с числом положительных биоптатов >50% в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

ПСА

В основной группе начальный уровень ПСА <10 нг/мл наблюдался у 11 больных (20,8%), среди которых умер 1 больной (1,9%), ПСА 10-20 нг/мл отмечен у 14 больных (26,4%), а ПСА >20 нг/мл диагностировано у 28 больных (52,8%), среди них умер 1 больной (1,9%).

В контрольной группе начальный уровень ПСА <10 нг/мл был диагностирован у 11 больных (19,6%), из которых умерло 2 больных (3,6%), ПСА 10-20 нг/мл выявлено у 14 больных (25%), из них 1 больной (1,8%) умер, ПСА >20 нг/мл диагностирован у 31 больного (55,4%), из них умерли 5 больных (8,9%).

Анализ 5-летней общей выживаемости в зависимости от начального уровня ПСА представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от начального уровня ПСА в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
<10 нг/мл	81,8±1,16%	90,9±8,67%	85,9±7,59%	0,5878
10-20 нг/мл	90±9,49%	100%	90,9±8,67%	0,7518
>20 нг/мл	96,8±3,17%	96,3±3,63%	96,6±2,38%	0,6172

Таким образом, статистически значимых различий в показателях общей выживаемости в зависимости от начального уровня ПСА среди контрольной и основной групп не выявлено. Общая выживаемость больных с начальным уровнем ПСА >20 нг/мл в зависимости от вида ЛТ представлена на рисунке 17.

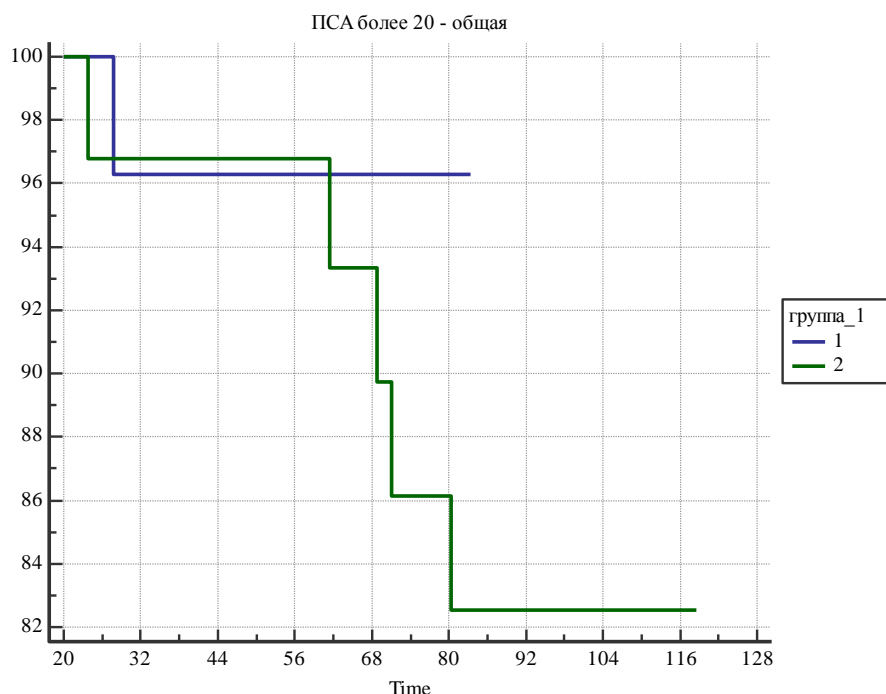


Рисунок 17 – Общая выживаемость больных с начальным уровнем ПСА >20 нг/мл в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Индекс Глисона

Индекс Глисона – это сумма двух наиболее высоких градаций аденокарциномы предстательной железы в биоптате. Степень изменения, вызванного РПЖ оценивается по пятибалльной шкале (1-5), в биопсийном материале классифицируют 2 наиболее часто встречающиеся области по отдельности. Оба показателя суммируются в индекс Глисона. Высокая степень градации по Глисону говорит об агрессивном течении заболевании и является важным предиктором развития биохимического и локального рецидивов, а также исхода заболевания [141].

В основной группе индекс Глисона 6 был диагностирован у 11 больных (20,8%), из них умер 1 больной (1,9%), индекс Глисона 7 был у 28 больных (52,8%) среди которых умерших не было, индекс Глисона 8-10 был у 14 больных (26,4%), из них умер 1 больной (1,9%). В контрольной группе индекс Глисона 6 был диагностирован у 25 больных (44,6%), из них умерло 2 больных (3,5%), индекс Глисона 7 был у 21 больного (37,5%), из них умерло 3 больных (5,3%), индекс Глисона 8-10 был у 10 больных (17,8%), из них умерло 3 больных (5,3%). В таблице 16 представлены данные 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от индекса Глисона.

Таблица 16 – Показатели 5-летней общей выживаемости больных в зависимости от индекса Глисона в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
3+3=6	91,8±5,54%	90,9±8,67%	90,8±5,11%	0,7160
3+4=7	95,2±4,65%	100%	97,6±2,35%	0,3113
8-10	78,7±1,34%	92,9±6,88%	82,5±1%	0,4960

По данным таблицы 16 видно, что среди больных с индексом Глисона 7 и 8-10 отмечается существенная разница в общей выживаемости в зависимости от вида ЛТ. Среди больных с индексом Глисона 8-10 в основной группе 5-летняя общая выживаемость была лучше, чем в контрольной группе – 92,9±6,88% и 78,7±1,34%, соответственно ($p=0,49$). Среди больных с индексом Глисона 6 существенной разницы в 5-летней общей выживаемости между группами не было отмечено – 90,9±8,67% после СЛТ и 91,8±5,54% после ДЛТ ($p=0,71$).

На рисунке 18 показана динамика общей выживаемости среди больных с индексом Глисона 8-10.

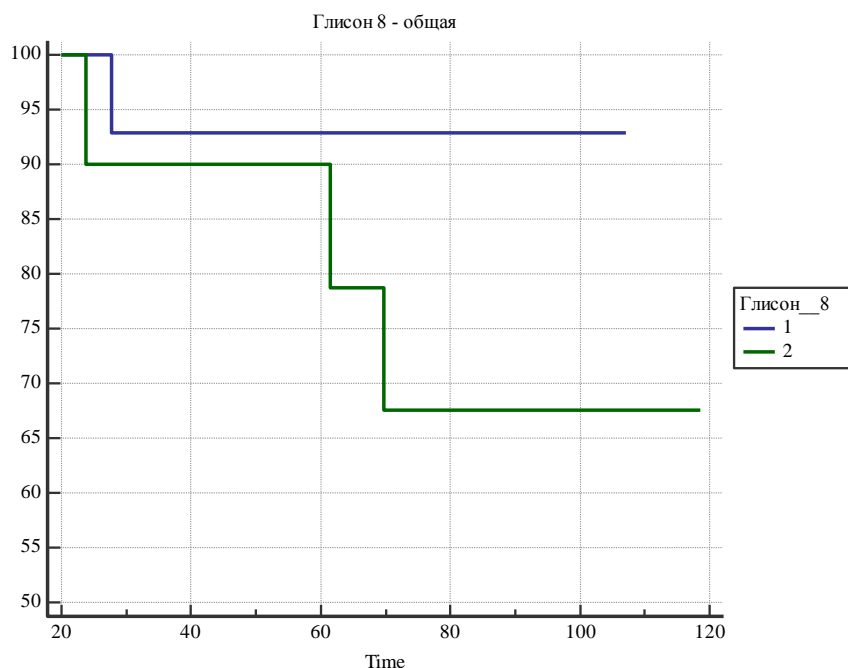


Рисунок 18 – Общая выживаемость больных с индексом Глисона 8-10 в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Таким образом, однофакторный анализ не выявил статистически значимых факторов, влияющих на общую выживаемость. Однако, отмечается тенденция к улучшению показателей общей выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной при наличии неблагоприятных факторов, таких как возраст старше 65 лет, стадия заболевания Т3, индекс Глисона 7 и более, число положительных биоптатов >50% и ПСА >20 нг/мл.

3.3 Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

У 7 (13,2%) пациентов основной группы наблюдалось прогрессирование заболевания через 20-67 мес. после завершения ЛТ. Медиана до прогрессирования заболевания составила 41 мес. У двух больных были диагностированы только биохимические рецидивы (3,8%), у 5 больных выявлены отдаленные метастазы (9,4%). Отдаленные метастазы локализовались в парааортальных лимфатических узлах (1,9%), легких (3,8%) и костях (3,8%).

Среди пациентов контрольной группы полный курс ДЛТ до СОД 74-76 Гр получили 87,5% больных, а 7 пациентов (12,5%) не получили полный курс из-за развития ранних побочных эффектов во время ЛТ. У 18 пациентов (32,1%) контрольной группы наблюдалось прогрессирование заболевания через 23-99 мес. Медиана до прогрессирования составила 42 мес. У 8 пациентов (14,3%) были диагностированы только биохимические рецидивы, у 3 пациентов локальный рецидив (5,3%), а у 7 пациентов выявлены отдаленные метастазы (12,5%). Отдаленные метастазы локализовались в костях (10,7%) и в легких (1,8%).

В общей когорте больных показатели 2-, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости составили $96,3\pm 1,81\%$, $91,4\pm 2,75\%$ и $89,4\pm 3,35\%$, соответственно (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

Время наблюдения	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
≤ 2 года	$94,6\pm 3,05\%$	$98,1\pm 1,87\%$	$96,3\pm 1,81\%$	0,0882
≥ 3 года	$86,9\pm 4,61\%$	$96,2\pm 2,67\%$	$91,4\pm 2,75\%$	0,0882
≥ 5 лет	$86,9\pm 4,61\%$	$96,2\pm 2,67\%$	$89,4\pm 3,35\%$	0,0882

В таблице 17 показано, что в основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила $96,2\pm 2,67\%$, а в контрольной $86,9\pm 4,61\%$ ($p=0,08$). Динамика безрецидивной выживаемости больных в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 19.

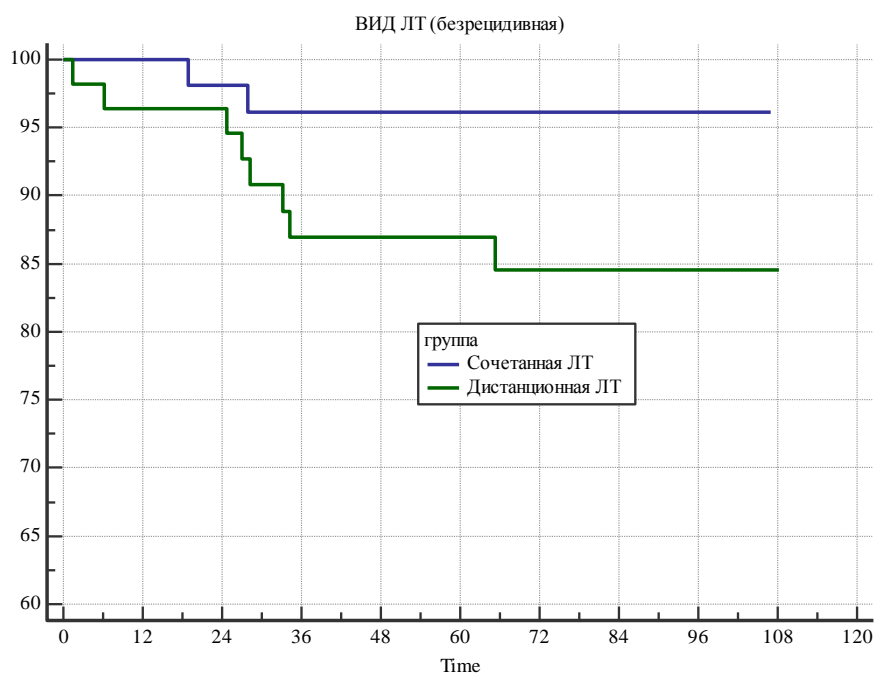


Рисунок 19 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

3.3.1 Однофакторный анализ безрецидивной выживаемости

Для выявления факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, был проведен однофакторный анализ в зависимости от возраста больных, стадии заболевания, индекса Глисона и числа положительных биоптатов, начального уровня ПСА.

Возраст больных

В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось только у больных старше 65 лет. В контрольной группе у больных в возрасте до 65 лет наблюдались 10 случаев

(10%) прогрессирования заболевания, а у больных старше 65 лет 18 случаев (50%). Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от возраста представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от возраста в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
До 65 лет	89,2±5,4%	94,7±7,2%	92±4,4%	0,5843
Старше 65 лет	85,7±5,9%	97±2,9%	91,2±3,4%	0,0914

Как видно из таблицы 18, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в возрасте до 65 лет в обеих группах был сопоставим – 89,2±5,4% в контрольной группе и 94,7±7,2% в основной группе ($p=0,58$). Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных старше 65 лет был лучше в основной группе – 97±2,9% по сравнению с контрольной группой – 85,7±5,9% (Рисунок 20).

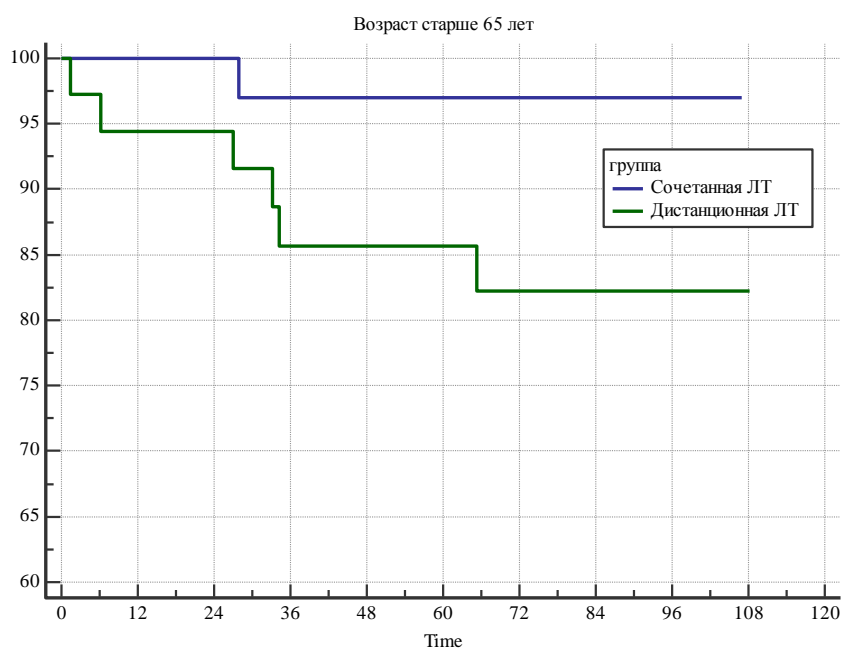


Рисунок 20 – Безрецидивная выживаемость больных старше 65 лет в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Стадия заболевания

В основной группе прогрессирования заболевания было отмечено только у больных с Т3 стадией заболевания (13,2%). Среди больных со стадией заболевания Т2 не было выявлено прогрессирования заболевания. В контрольной группе у 3 больных со стадией Т2 было диагностировано прогрессирование заболевания (5,3%), а со стадией Т3 у 15 больных (26,8%). Анализ 5-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от Т-стадии представлен в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели безрецидивной выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания в основной и контрольной группах

Время наблюдения	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
Стадия Т2	100%	90,9±8,6%	96±3,9%	0,2593
Стадия Т3	82,6±5,98%	97,5±2,47%	90±3,36%	0,0248

Исходя из данных, представленных в таблице 19 видно, что 5-летняя общая выживаемость в общей когорте больных со стадией Т2 была лучше, чем у больных со стадией Т3: 96±3,9% и 90±3,36%, соответственно.

Среди больных со стадией заболевания Т2 показатель 5-летней общей выживаемости составил 100% в контрольной группе и 90,9±8,6% в основной группе ($p=0,25$). А среди больных со стадией заболевания Т3 отмечается статистически значимое преимущество показателя 5-летней безрецидивной выживаемости у больных основной группы по сравнению с контрольной группой – 97,5±2,47% против 82,6±5,98% ($p=0,02$).

Таким образом анализ показал, что стадия заболевания Т3 является достоверным предиктором безрецидивной выживаемости больных РПЖ высокого риска после проведения ДЛТ и СЛТ.

Динамика безрецидивной выживаемости больных со стадией заболевания Т3 в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 21.

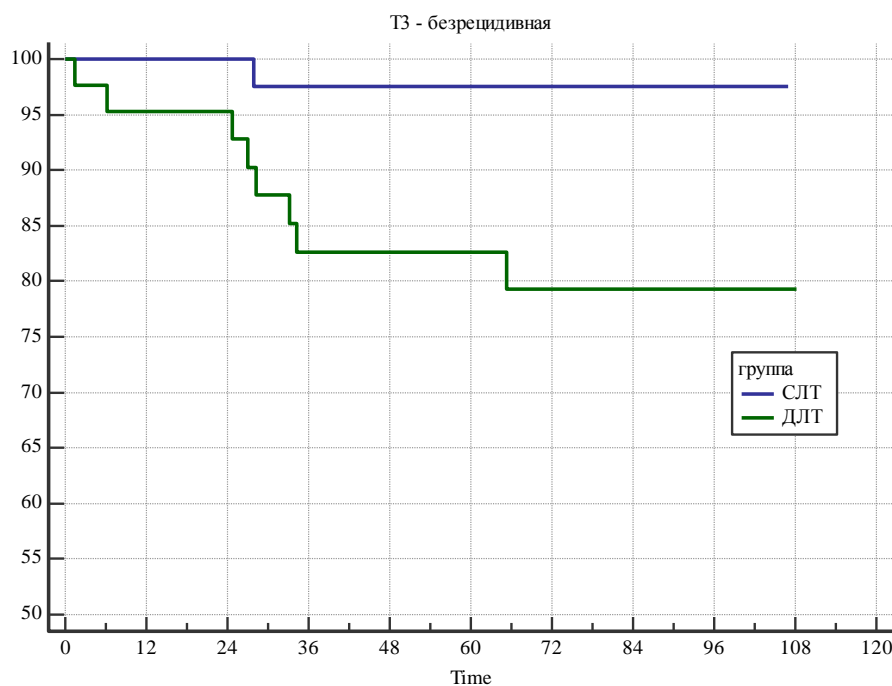


Рисунок 21 – Безрецидивная выживаемость больных со стадией Т3 в зависимости от метода лечения: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Число положительных биоптатов

Безрецидивная выживаемость больных с числом положительных биоптатов <50% и >50% представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от числа положительных биоптатов в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
<50%	86,3±7,36%	93,8±4,22%	90,7±3,87%	0,3820
>50%	83,6±6,77%	100%	88,5±5,12%	0,1058

Как видно из таблицы 20, статистически значимых различий среди больных основной и контрольной группы в зависимости от числа положительных биоптатов не наблюдалось.

Динамика общей выживаемости больных в зависимости от числа положительных биоптатов >50% представлена на рисунке 22.

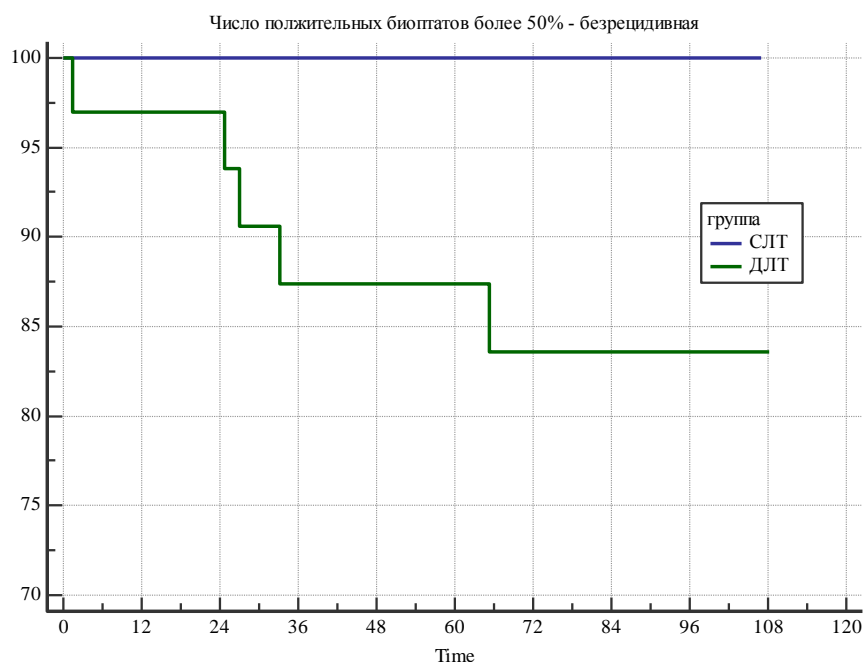


Рисунок 22 – Безрецидивная выживаемость больных с числом положительных биоптатов >50% в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

ПСА

В основной группе среди больных с исходным уровнем ПСА <10 нг/мл у 1 больного (1,9%) наблюдалось прогрессирование заболевания, среди больных с ПСА >20 нг/мл прогрессирование также наблюдалось у 1 больного (1,9%), а среди больных с исходным уровнем ПСА 10-20 нг/мл не было случаев прогрессирования заболевания. В контрольной группе среди больных с исходным уровнем ПСА <10 нг/мл прогрессирование наблюдалось у 1

больного (1,8%), среди больных с ПСА 10-20 нг/мл – у 3 больных (5,3%), а среди больных с ПСА >20 нг/мл – у 4 больных (7,1%).

Был проведен анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от исходного уровня сывороточного ПСА среди больных после ДЛТ и СЛТ. В таблице 21 отражены результаты 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от уровня сывороточного ПСА.

Таблица 21 – Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от начального уровня ПСА в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
<10 нг/мл	81,8±1,16%	90,9±8,67%	86,1±7,44%	0,5653
10-20 нг/мл	91,7±7,98%	100%	96±3,92%	0,2980
>20 нг/мл	82,2±3,71%	96,2±3,77%	87,6±5,02%	0,1625

Исходя из данных, представленных в таблице 21, видно что статистически значимых различий в 5-летней безрецидивной выживаемости в группах в зависимости от начального уровня ПСА не наблюдалось. Следует отметить, что в даже при наличии наиболее неблагоприятного уровня ПСА >20 нг/мл в основной группе показатель 5-летней безрецидивной выживаемости был лучше чем в контрольной группе – 96,2±3,77% против 82,2±3,71%, соответственно ($p=0,16$). Динамика безрецидивной выживаемости у больных с начальным уровнем ПСА >20 нг/мл представлена на рисунке 23.

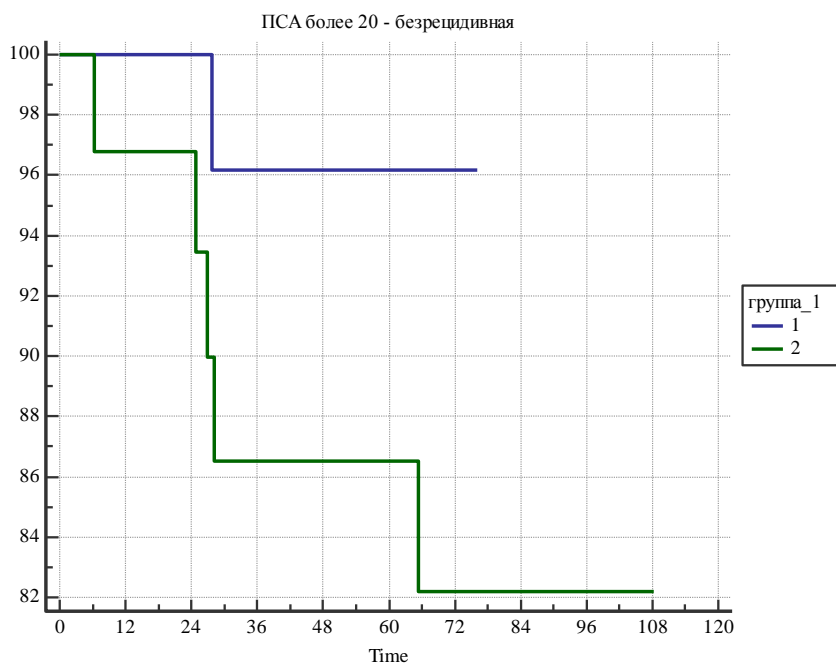


Рисунок 23 – Безрецидивная выживаемость больных с начальным уровнем ПСА >20 нг/мл в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Индекс Глисона

В основной группе среди больных с индексом Глисона 6 не было прогрессирования заболевания, с индексом Глисона 7 у 2 больных (3,8%) было прогрессирование заболевания, с индексом Глисона 8-10 у 5 больных (9,4%).

В контрольной группе среди больных с индексом Глисона 6 прогрессирование заболевания наблюдалось у 6 больных (10,7%), с индексом Глисона 7 у 5 больных (8,9%), с индексом Глисона 8-10 у 7 больных (12,5%).

Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от индекса Глисона представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости больных в зависимости от индекса Глисона в основной и контрольной группах

Группы	5-летняя общая выживаемость			
	ДЛТ	СЛТ	Общая когорта	<i>p</i>
3+3=6	91,8±5,54%	90,9±8,67%	91,6±4,65%	0,9231
3+4=7	81,1±1,02%	100%	88,2±7,62%	0,0881
8-10	70±1,45%	92,3±7,39%	82,5±7,95%	0,1623

Из данных, представленных в таблице 22 видно, что среди больных с индексом Глисона 7 и 8-10 отмечается существенная разница в безрецидивной выживаемости в зависимости от вида лечения. Среди больных с индексом Глисона 8-10 в основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость была лучше, чем в контрольной группе – 92,3±7,39% против 70±1,45% ($p=0,08$). Среди больных с индексом Глисона 6 существенной разницы в 5-летней общей выживаемости между группами не было отмечено – 90,9±8,67% в основной группе и 91,8±5,54% в контрольной группе ($p=0,92$).

На рисунке 24 показана динамика безрецидивной выживаемости среди больных с индексом Глисона 8-10.

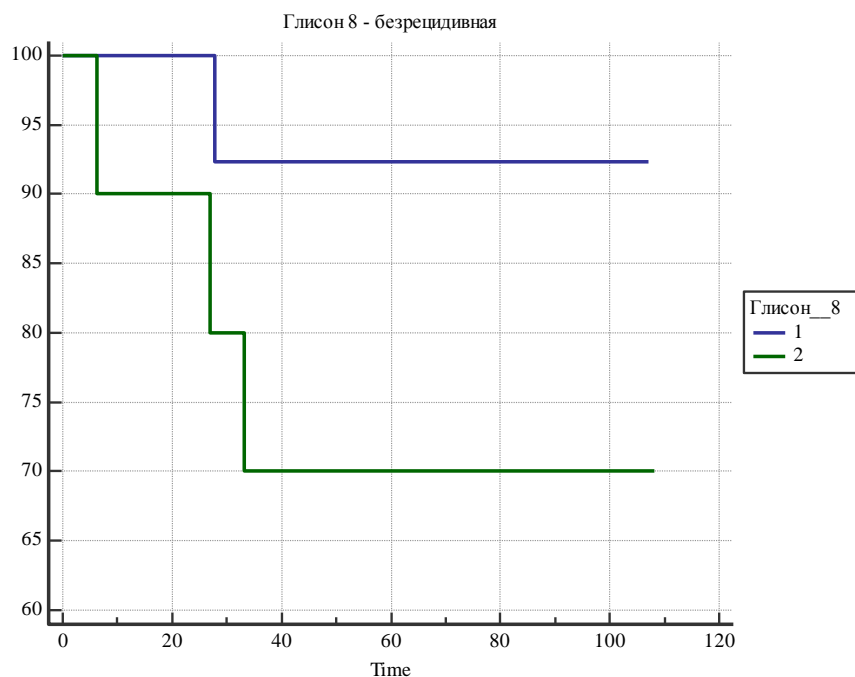


Рисунок 24 – Безрецидивная выживаемость больных с индексом Глисона 8-10 в зависимости от вида ЛТ: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Таким образом, однофакторный анализ выявил, что в исследуемой когорте больных Т3 стадия заболевания является достоверным предиктором безрецидивной выживаемости ($p=0,02$). Отмечено статистически значимое преимущество показателя 5-летней безрецидивной выживаемости больных основной группы по сравнению с контрольной группой среди больных со стадией Т3. Анализ других неблагоприятных факторов не выявил статистически значимых различий безрецидивной выживаемости в зависимости от вида лечения, однако отмечается тенденция к улучшению показателей безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной при наличии неблагоприятных факторов (возраст старше 65 лет, стадия заболевания Т3, индекс Глисона 7 и более, число положительных биоптатов >50% и ПСА >20 нг/мл).

3.4 Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной ЛТ и интервала между ними

Как отмечалось ранее, больные основной группы были распределены на две группы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ (брахитерапия) и ДЛТ – в первой группе (31 – 58,5%) сначала проводилась брахитерапия, а затем ДЛТ (БТ-ДЛТ), а во второй группе (22 – 41,5%) брахитерапия проводилась после ДЛТ (ДЛТ-БТ). В группе БТ-ДЛТ умерших больных не было, а в группе ДЛТ-БТ умерли 2 пациента (3,8%) от сопутствующей патологии. В группе БТ-ДЛТ у 4 больных (7,5%) наблюдалось прогрессирование заболевания, а

в группе ДЛТ-БТ у 3 больных (5,7%). Динамика безрецидивной выживаемости представлена на рисунке 25.

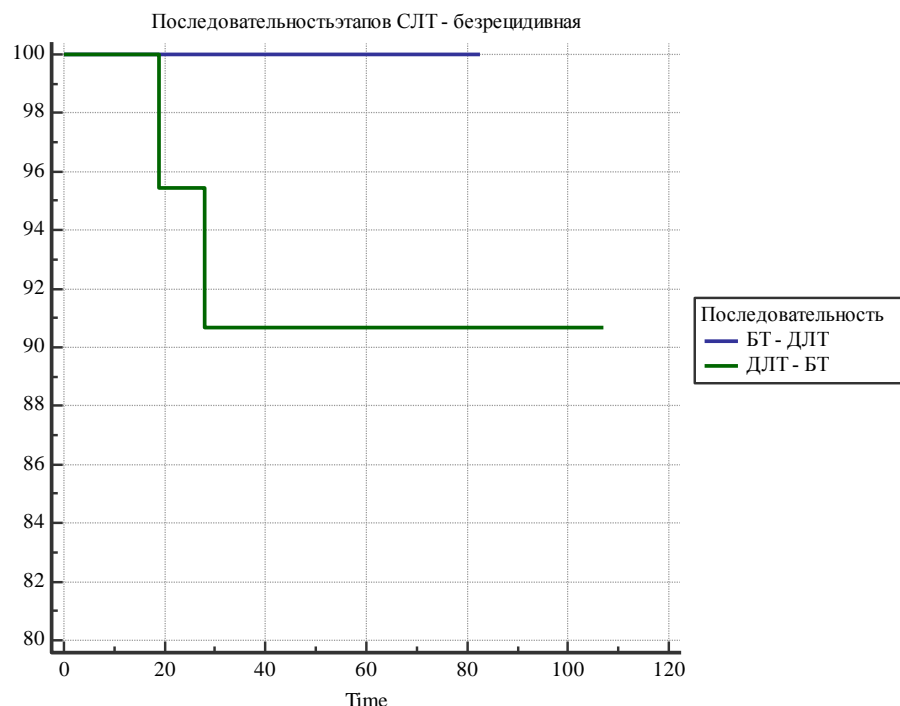


Рисунок 25 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от последовательности внутритканевой и дистанционной ЛТ: БТ-ДЛТ – синяя линия, ДЛТ-БТ – зеленая линия

Как видно из рисунка 25, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в группе БТ-ДЛТ и составил 100%, а в группе ДЛТ-БТ $90,7 \pm 6,28\%$ ($p=0,08$). В группе БТ-ДЛТ отмечено преимущество показателя 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с группой ДЛТ-БТ.

В зависимости от интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ больные были распределены на 3 подгруппы с интервалом менее 4 недель (6 – 11,3%), 4-7 недель (17 – 32%) и более 8 недель (30 – 56,7%). В подгруппе с интервалом менее 4 недель 1 больной умер от сопутствующей патологии, а прогрессирования не наблюдалось. В подгруппе с интервалом 4-7 недель умерших не было, а прогрессирование заболевания было у 1 больного. В подгруппе с интервалом более 8 недель 1 больной умер и было 6 случаев прогрессирования заболевания. Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлена на рисунке 26.

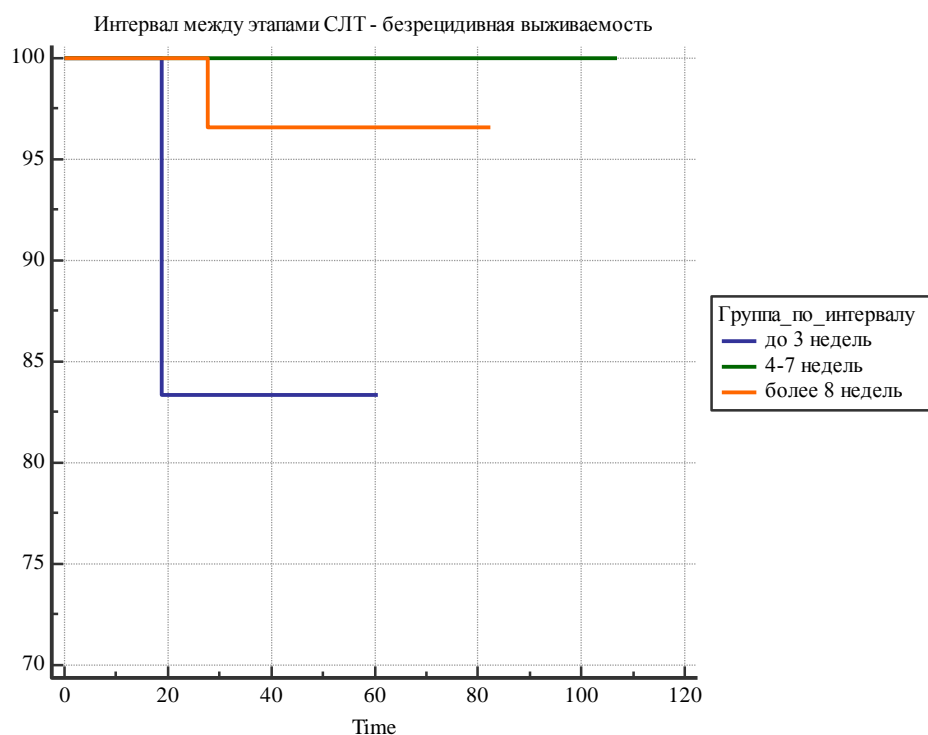


Рисунок 26 – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от интервала между внутритканевой и дистанционной ЛТ

Согласно рисунку 26, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в группе с интервалом менее 4 недель составила $83,3 \pm 1,52\%$, 4-7 недель 100% , с интервалом более 8 недель $96,6 \pm 3,39\%$ ($p=0,13$).

Таким образом, анализ безрецидивной выживаемости больных при изменении последовательности внутритканевой ЛТ и ДЛТ не выявил статистически значимых различий. В подгруппе с интервалом 8 недель отмечено больше всего случаев прогрессирования заболевания по сравнению с подгруппами с коротким интервалом (менее 4 недель) и интервалом 4-7 недель ($p>0,05$). Следует отметить, что в подгруппах было разное количество больных, а также в подгруппе с интервалом более 8 недель изначально было больше пациентов с неблагоприятными факторами, что несомненно, повлияло на частоту прогрессирования заболевания. Таким образом, на основании проведенного анализа нельзя однозначно утверждать, что увеличение интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ вызывает увеличение показателя безрецидивной выживаемости.

ГЛАВА 4. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Оценку ранних и поздних побочных эффектов ЛТ проводили по шкале RTOG/EORTC. Согласно данным критериям, к ранним относят побочные эффекты, развивающиеся в процессе ЛТ или в ближайшие 3 месяца после неё. Поздними считают местные побочные эффекты ЛТ, возникшие через 3 месяца после окончания лечения.

4.1 Ранние побочные эффекты лучевой терапии

После ЛТ у больных РПЖ наблюдались побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы (циститы) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ректиты). Среди исследуемых больных не наблюдалось ни одного случая развития ранних побочных эффектов ЛТ IV степени.

Анализ ранних побочных эффектов после СЛТ и ДЛТ не выявил статистически значимых различий в частоте острых постлучевых циститов (ОПЦ): в основной группе частота составила 49%, а в контрольной 53,6% (таблица 23).

Таблица 23 – Частота возникновения острых постлучевых циститов в основной и контрольной группах

Степень выраженности острых постлучевых циститов	ДЛТ		СЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
0	26	46,4%	27	50,9%
I степень	23	41,1%	23	43,4%
II степень	6	10,7%	2	3,8%
III степень	1	1,8%	1	1,9%
Частота циститов	30	53,6%	26	49,1%

Анализируя данные таблицы 23, необходимо отметить, что частота развития ОПЦ I степени была одинаковой в обеих группах, а ОПЦ II-III степени была на низком уровне в обеих группах. Так, в контрольной группе ОПЦ II степени наблюдались у 6 больных (10,7%), а в основной группе у 2 больных (3,8%). ОПЦ III степени наблюдался всего у 1 больного как в основной (1,9%), так и в контрольной группе (1,8%). Различия были статистически не значимыми.

ОПЦ I степени проявлялся микрогематурией, учащением мочеиспускания, никтурией и не требовал медикаментозного лечения. А при ОПЦ II степени наблюдалась умеренная гематурия, учащение мочеиспускания, при ОПЦ III степени к описанным симптомам присоединялась макрогематурия, спазмы мочевого пузыря и в данном случае требовалось проведение медикаментозной терапии (внутривенные инфузии или переливание крови,

эндоскопическое лечение). Частота возникновения острых постлучевых ректитов (ОПР) представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Частота возникновения острых постлучевых ректитов в основной и контрольной группах

Степень выраженности острых постлучевых ректитов	ДЛТ		СЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
0	30	53,6%	46	86,8%
I степень	25	44,6%	7	13,2%
II степень	1	1,8%	0	0%
Частота ректитов	26	46,4%*	7	13,2%*

* - достоверная разница ($p < 0,01$).

Исходя из данных таблицы 24, видно статистически значимое снижение частота ОПР в основной группе по сравнению с контрольной группой – 13,2% и 46,4%, соответственно ($p < 0,01$). Необходимо отметить что в общей когорте больных не наблюдались ОПР III-IV степени, а в основной группе ОПР были только I степени и были на низком уровне (13,2%), в то время как в контрольной группе ОПР I степени выявлены у 44,6% больных.

4.2 Поздние побочные эффекты лучевой терапии

Поздние побочные эффекты (ППЭ) со стороны мочевого пузыря чаще наблюдались в контрольной группе – 19,6%, а в основной группе 9,5% (Таблица 25).

Таблица 25 – Частота возникновения поздних побочных эффектов со стороны мочевого пузыря в основной и контрольной группах

Степень выраженности поздних побочных эффектов мочевого пузыря	ДЛТ		СЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
0	45	80,4%	48	90,6%
I степень	7	12,5%	3	5,7%
II степень	4	7,1%	2	3,8%
Частота ППЭ	11	19,6%	5	9,5%

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, после ДЛТ ППЭ мочевого пузыря наблюдались чаще почти в 2 раза, чем после СЛТ. Следует отметить, что в обеих группах не наблюдалось ППЭ III-IV степени.

Частота развития ППЭ мочевого пузыря I степени в контрольной группе составила 12,5%, а в основной группе 5,7%. В контрольной группе также чаще наблюдались ППЭ мочевого пузыря II степени, чем в основной группе: 7,1% против 3,8%, соответственно ($p>0,05$).

Частота развития ППЭ прямой кишки была на низком уровне в обеих группах: в контрольной группе у 12,5% больных, а в основной у 5,7% (Таблица 26).

Таблица 26 – Частота возникновения поздних побочных эффектов прямой кишки в основной и контрольной группах

Степень выраженности поздних побочных эффектов прямой кишки	ДЛТ		СЛТ	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
0	49	87,5%	50	94,3%
1	6	10,7%	3	5,7%
2	1	1,8%	0	0%
Частота ППЭ	7	12,5%	3	5,7%

Анализируя данные таблицы 26, необходимо отметить что ППЭ прямой кишки III-IV степени не наблюдались, а II степени была только у 1 больного из группы ДЛТ. Частота развития ППЭ прямой кишки I степени составила 10,7% в контрольной группе и 5,7% в основной группе, но различия были статистически не значимые.

Как описывалось в предыдущих главах, больные основной группы были распределены на 2 группы в зависимости от последовательности проведения этапов СЛТ. Оценка ранних и поздних побочных эффектов ЛТ у больных с проведением внутритканевой ЛТ перед или после ДЛТ позволит сделать вывод о безопасности того или иного метода. Таким образом, для более тщательного изучения побочных эффектов ЛТ в основной группе был также проведен анализ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ.

Частота ОПЦ в группе БТ-ДЛТ ($n=31$) составила 45,1% (14 больных), а в группе ДЛТ-БТ ($n=22$) 54,5% (12 больных). Частота ОПЦ I степени в группе БТ-ДЛТ составила 41,9%, а в группе ДЛТ-БТ 45,5%, несмотря на незначительное преимущество, разница была статистически не значимой. Частота ОПЦ II-III степени в группе БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ была сопоставимой, не было выявлено статистически значимых различий. Частота и выраженность ранних и поздних побочных эффектов ЛТ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Сравнительный анализ частоты и выраженности побочных эффектов в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ в основной группе

Степень выраженности	Все больные	БТ-ДЛТ	ДЛТ-БТ
Острый постлучевой цистит			
0	27 (50,9%)	17 (54,8%)	10 (45,5%)
I степень	23 (43,4%)	13 (41,9%)	10 (45,5%)
II степень	2 (3,8%)	1 (3,2%)	1 (4,5%)
III степень	1 (1,9%)	0	1 (4,5%)
Частота	26 (49,1%)	14 (45,1%)	12 (54,5%)
Острый постлучевой ректит			
0	46 (86,8%)	28 (90,3%)	18 (81,8%)
I степень	7 (13,2%)	3 (9,7%)	4 (18,2%)
Поздние побочные эффекты мочевого пузыря			
0	48 (90,6%)	28 (90,3%)	20 (90,9%)
I степень	3 (5,7%)	2 (6,5%)	1 (4,5%)
II степень	2 (3,8%)	1 (3,2%)	1 (4,5%)
Частота	5 (9,5%)	3 (9,7%)	2 (9%)
Поздние побочные эффекты прямой кишки			
0	50 (94,3%)	30 (96,8%)	20 (90,9%)
I степень	3 (5,7%)	1 (3,2%)	2 (9,1%)
Всего больных	53 (100%)	31 (100%)	22 (100%)

В группе ДЛТ-БТ у 1 больного (4,5%) с интервалом между этапами СЛТ 5 дней наблюдался ОПЦ III степени. Проведение внутритканевой ЛТ в течение 1 недели после ДЛТ может спровоцировать усиление лучевых реакций после ДЛТ.

Клинический пример

Пациент Н., 64 года, диагноз: рак предстательной железы T3aN0M0, III стадия. Гистологическое заключение: мелкоацинарная аденокарцинома, индекс Глисона 4+4=8, число положительных биоптатов 8 из 10. Начальный уровень ПСА был 79,2 нг/мл, объем предстательной железы 101 см³. Больному была проведена неoadъювантная АДТ в течение 3 месяцев с положительной динамикой: снижение ПСА до 0,29 нг/мл, уменьшение объема предстательной железы до 65,5 см³. В последующем был проведен курс ДЛТ на область малого таза СОД 46 Гр, РОД 2 Гр за 23 фракции (5 раз в неделю). На момент окончания ДЛТ у больного не наблюдалось признаков ОПЦ и ОПР. Спустя 5 дней после ДЛТ больному была выполнена имплантация 103 радиоактивных источников ¹²⁵I в предстательную железу, СОД на предстательную железу 110 Гр, объем железы на момент проведения брахитерапии составил 60,5 см³. Таким образом, интервал между внутритканевой ЛТ и ДЛТ у пациента Н. составил 5 дней. Спустя 3 недели после окончания курса СЛТ у больного развилась дизурия, гематурия,

спазмы мочевого пузыря, что потребовало катетеризации мочевого пузыря. Терапия острого цистита состояла из антибактериальных препаратов, альфа-адреноблокаторов, анальгетиков, гемостатических препаратов, кроме того проводилось введение анестетиков в мочевой пузырь через катетер Фолея. Спустя 3 недели симптомы дизурии удалось купировать, мочевой катетер был удален. В настоящий момент больной жив без рецидива. Развитие ОПЦ III степени у данного больного, вероятно, было связано с коротким интервалом между внутритканевой ЛТ и ДЛТ, а также большим объемом предстательной железы, поскольку каких-либо сложностей при проведении ДЛТ и имплантации источников не возникало: верификация укладки больного проводилась еженедельно, все дозиметрические параметры были соблюдены.

Исходя из данных таблицы 27 видно, что частота ОПР I степени составила 13,2%, а ОПР II-IV степени не наблюдались ни у одного больного. В первой группе ОПР наблюдались всего у 3 больных (9,7%), а во второй группе у 4 больных (18,2%).

Частота развития ППЭ мочевого пузыря составила 9,5%: I степени наблюдались у 3 больных (5,7%), II степени у 2 больных (3,8%). Не было выявлено статистически значимых различий в частоте ППЭ мочевого пузыря в зависимости от последовательности внутритканевой ЛТ и ДЛТ. Частота развития ППЭ прямой кишки I степени была на низком уровне в обеих группах (5,7%): группе БТ-ДЛТ наблюдались всего у одного больного (1,9%), а в группе ДЛТ-БТ у 2 больных (3,8%).

Таким образом, анализ частоты побочных эффектов после ДЛТ и СЛТ показал приемлемый профиль безопасности данных методик. Однако в группе СЛТ отмечается тенденция к снижению частоты ранних и поздних побочных эффектов по сравнению с ДЛТ. Анализ частоты побочных эффектов ЛТ у больных основной группы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ показал, что проведение имплантации источников ^{125}I перед или после ДЛТ не вызывает увеличения частоты ранних и поздних лучевых реакций.

ГЛАВА 5. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ СОЧЕТАННОЙ И ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

5.1 Сравнительная оценка качества жизни больных после сочетанной и дистанционной лучевой терапии

Сравнительная оценка КЖ больных в зависимости от метода ЛТ была проведена в отдаленном периоде после окончания лечения. В опросе приняли участие 40 больных из основной группы и 40 больных из контрольной группы. В контрольной группе больных, принявших участие в анкетировании, прогрессирование заболевания наблюдалось у 10 больных (25%): у 5 больных (12,5%) только биохимический рецидив, у 1 больного (2,5%) локальный рецидив и у 4 больных (10%) развились отдаленные метастазы. Частота ОПЦ в контрольной группе составила 65%, ОПР – 47,5%, ППЭ мочевого пузыря – 15% и прямой кишки – 10%. В основной группе прогрессирование заболевание наблюдалось у 5 больных (12,5%): у 1 больного (2,5%) только биохимический рецидив и у 4 больных (10%) отдаленное метастазирование. Частота ОПЦ составила 65%, ОПР – 17,5%, ППЭ мочевого пузыря – 10% и прямой кишки – 7,5%.

EORTC QLQ-C30

При анализе результатов анкетирования по опроснику EORTC QLQ-C30 в отдаленном периоде у всех больных основной и контрольной группы были приемлемые показатели КЖ по всем шкалам. Согласно, данному опроснику, чем выше значение шкал, тем лучше КЖ больного. На рисунке 27 показаны результаты оценки качества жизни больных в зависимости от проведенного лечения.

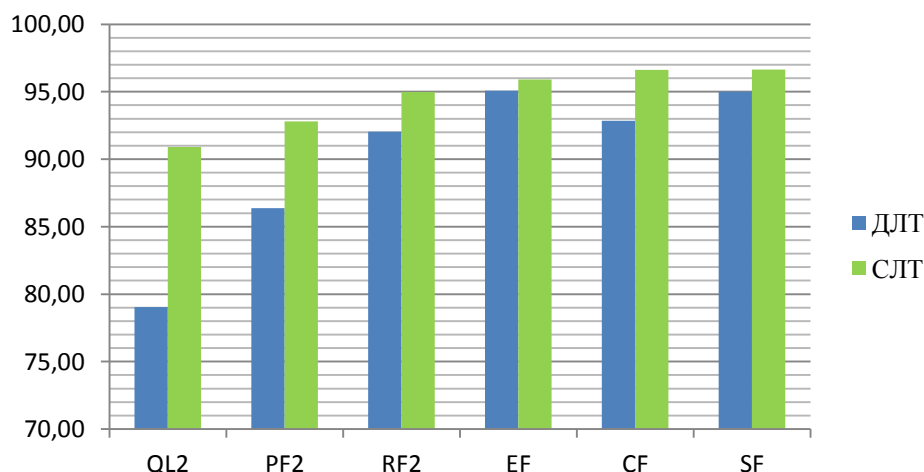


Рисунок 27 – Результаты оценки качества жизни больных по опроснику EORTC QLQ-C30: синий столбик – контрольная группа, зеленый столбик – основная группа

Модуль QL2 отражает общий статус здоровья. Исходя из данных, приведенных на рисунке 27, видно статистически значимое улучшение показателя QL2 в основной группе по

сравнению с контрольной группой – 91% против 79% ($p<0,05$). Модуль PF2 отражает физическую функцию больного, средний показатель в основной группе составил 92,8% и 86,3% в контрольной группе ($p<0,05$). RF2 отражает ролевую функцию – в обеих группах данный показатель имел высокие значения и статистически значимых различий не наблюдалось. Эмоциональная функция (EF) также имеет немаловажное значение в оценке КЖ больных после ЛТ, поскольку именно этот показатель отражает субъективное отношение больных к заболеванию и проведенному лечению. Больные из обеих групп имели эмоциональную функцию в пределах высоких значений. Также не было выявлено статистически значимых различий показателя когнитивной (CF) и социальной функции (SF) и в обеих группах показатели были стабильными.

EORTC QLQ-PR25

В данный опросник включены функциональные шкалы (SAC, SFU), значение которых чем выше, тем лучше. А значение симптоматических шкал (URI, BOW, HTR, AID) чем выше, тем хуже КЖ, т.е. больше симптомов. На рисунке 28 показаны результаты анкетирования больных опросником EORTC QLQ-PR25 в зависимости от проведенного лечения.

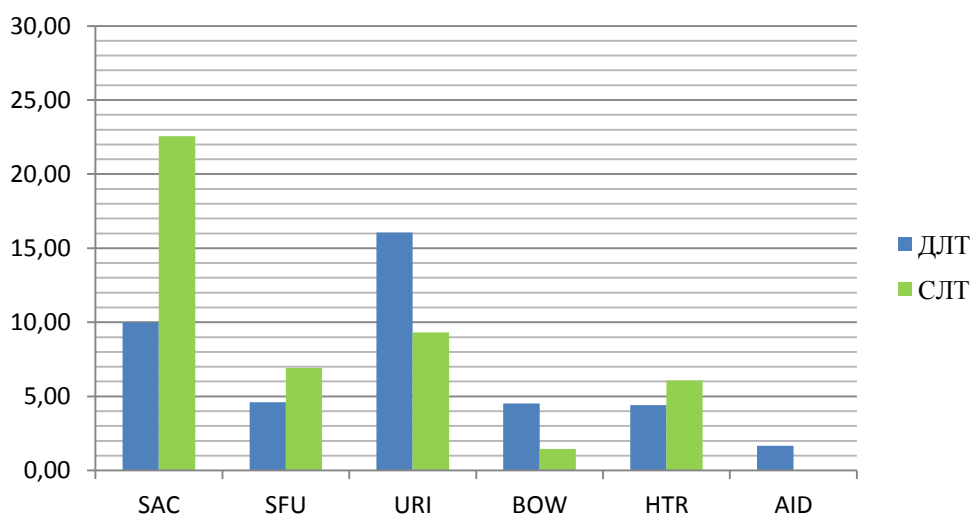


Рисунок 28 – Результаты анкетирования больных по опроснику EORTC QLQ-PR25: синий столбик – контрольная группа, зеленый столбик – основная группа. SAC – сексуальная активность, SFU – сексуальная функция, URI – симптомы дизурии, BOW – симптомы со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта, HTR – симптомы связанные с гормональной терапией, AID – симптомы недержания мочи.

Показатели SAC и SFU отражают сексуальную активность и сексуальную функцию. Как видно из рисунка 28, в основной группе отмечается статистически значимое преимущество показателя SAC по сравнению с контрольной группой – 22,5% против 9,98% ($p<0,05$). Однако, не было статистически значимых различий показателя SFU между группами – в основной группе 6,9%, а в контрольной 4,6%. Показатель URI отражает симптомы дизурии, в основной

группе средний показатель составил 9,32%, а в контрольной 16,6%, однако разница была статистически не значимой. Показатель BOW отражает симптомы со стороны кишечника и в обеих группах средний показатель был в пределах нормы, тем не менее, в контрольной группе показатель был хуже чем в основной: 4,53% и 1,4%, соответственно. Показатель HTR отражает симптомы, связанные с гормональной терапией. В основной группе показатель HTR был выше чем в контрольной ($p>0,05$). Показатель AID отражает симптомы связанные с недержанием мочи, в основной группе у больных не было недержания, а в контрольной группе средний показатель составил 1,68% ($p>0,05$).

IPSS

Сравнительный анализ показателя IPSS в зависимости от метода ЛТ не выявил статистически значимых различий – в основной группе средний показатель IPSS составил 7,3, а в контрольной 9,23. Таким образом, сравнительная оценка КЖ больных показала, что в отдаленном периоде после СЛТ и ДЛТ КЖ больных остается на высоком уровне. Отмечается статистически значимое улучшение показателя общего статуса здоровья больных и физической функции в основной группе по сравнению с контрольной группой.

5.2 Сравнительная оценка качества жизни больных в зависимости от последовательности проведения контактной и дистанционной лучевой терапии

Больным основной группы также был проведен анализ КЖ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ. Из основной группы в оценке КЖ приняли участие 40 больных. В первой группе (n=20) внутритканевая ЛТ проводилась на первом этапе с последующей ДЛТ, а во второй группе (n=20) внутритканевая ЛТ проводилась на втором этапе после ДЛТ.

Для получения полной картины о КЖ больных основной группы анкетирование проводилось в 6 этапов: до лечения, между этапами лечения, через 3, 6, 9 и 12 мес. после СЛТ.

EORTC QLQ-C30

Показатели опросника EORTC QLQ-C30 в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Показатели опросника EORTC QLQ-C30 у больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной лучевой терапии

EORTC QLQ-C30	БТ-ДЛТ (n=20)						ДЛТ-БТ (n=20)					
	До лечения	Между этапами лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	До лечения	Между этапами лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
QL2	62,6	63,0	57,9	62,5	82,4	87,7	54,9	59,2	57,9	65,8	75,0	78,8
PF2	88,3	84,1	81,9	85,6	92,0	93,5	78,7	76,2	77,5	78,0	89,6	92,2
RF2	93,7	89,6	85,8	93,4	96,4	93,3	79,4	78,2	80,4	77,0	87,3	95,0

EF	81,8	86,0	76,5	82	93,0	94,7	82,8	84,4	86,5	85,2	93,4	95,5
CF	91,0	86,9	90,2	91,0	98,4	97,6	86,2	83,7	87,7	87,7	91,8	95,1
SF	96,0	88,5	91,9	91,0	96,8	95,0	80,2	78,6	80,2	81,1	92,6	95,1
FA	23,8	20,5	24,3	22,6	9,4	9,9	28,8	33,2	30,4	26,6	12,7	14,9
NV	1,7	1,7	0,8	0,8	0,0	0,0	0,8	1,7	1,7	0,9	0,0	0,0
PA	15,9	12,5	9,2	5,0	2,5	5,0	13,4	14,2	17,5	15,0	10,9	7,5
DY	13,3	10,0	8,3	10,0	3,3	5,0	20,0	20,0	20,0	18,3	10,0	6,6
SL	20,0	26,6	26,7	24,9	14,9	13,3	31,6	31,6	35,0	28,3	13,3	15,0
AP	8,3	6,6	6,6	3,3	0,0	0,0	10,0	10,0	8,3	6,6	1,7	1,7
CO	1,7	8,3	6,7	3,3	1,7	1,7	10,0	8,3	6,6	6,6	5,0	1,7
DI	5,0	8,3	5,0	3,3	3,3	3,3	6,6	23,3	6,6	10,0	3,3	5,0
FI	13,3	28,3	30,0	23,4	10,0	10,0	26,6	26,6	28,3	23,3	8,3	8,4

QL2 – общий показатель качества жизни; PF2 – физическая функция; RF2 – ролевая функция; EF – эмоциональная функция; CF – когнитивная функция; SF – социальная функция; FA – усталость; NV – тошнота/рвота; PA – боль; DY – диспноэ; SL – нарушение сна; AP – потеря аппетита; CO – запор; DI – диарея; FI – финансовые затруднения связанные с заболеванием и лечением.

Показатель общего статуса здоровья (QL2) до лечения был расценен удовлетворительным в обеих группах. Как видно из таблицы 28, между этапами ЛТ изменения показателя были незначительными. Через 3 месяца после лечения отмечается тенденция к снижению показателя, но через 6 месяцев показатель улучшается ($62,5 \pm 4,05\%$ в группе БТ-ДЛТ и $65,8 \pm 4,49\%$ в группе ДЛТ-БТ). Через 9 месяцев в обеих группах отмечается стабилизация показателя общего КЖ. Показатель физической функции (PF2) в течение всех этапов в обеих группах был в пределах нормальных значений. Улучшение физической функции наступило через 9 месяцев, а во время лечения и через полгода после его окончания физическая функция изменялась незначительно (Рисунок 29).

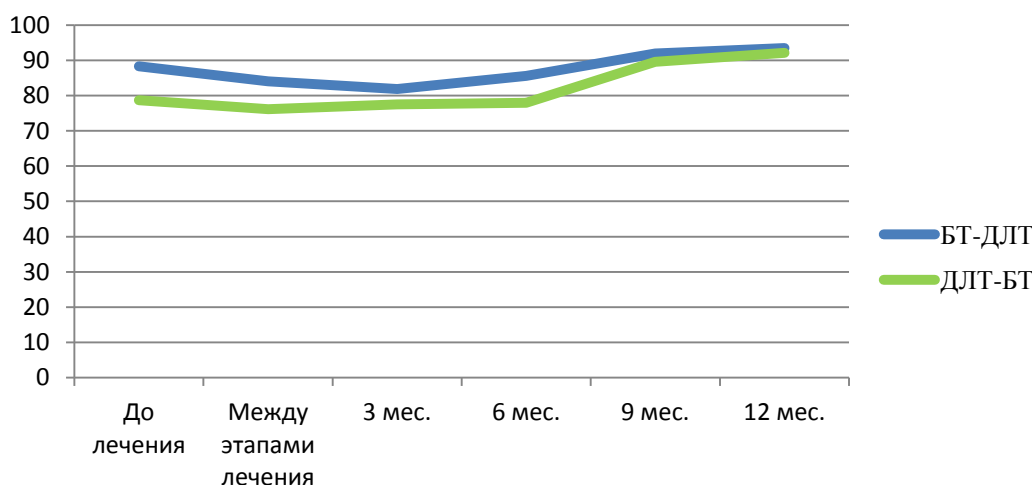


Рисунок 29 – Динамика показателя физической функции (PF2)

Ролевая функция (RF2) до начала лечения была в пределах допустимых значений в обеих группах (Рисунок 30).

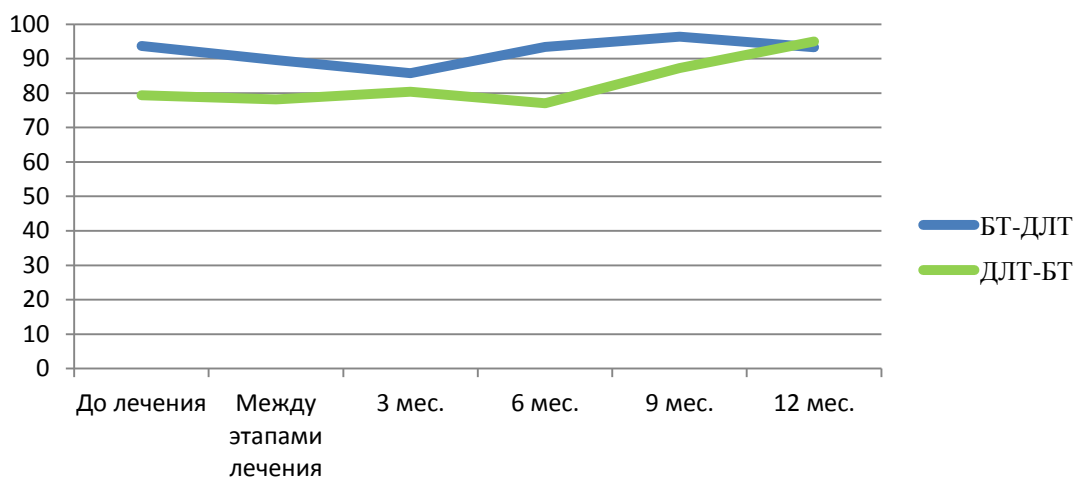


Рисунок 30 – Динамика показателя ролевой функции (RF2)

Как видно из рисунка 30, незначительное снижение показателя RF2 отмечалось через 3 месяца после лечения в группе БТ-ДЛТ ($85,8 \pm 2,57\%$) и через 6 месяцев в группе ДЛТ-БТ ($77 \pm 5,18\%$). До начала лечения отмечались статистически значимые различия в показателя RF2 между группами ($p < 0,02$), между этапами лечения ($p < 0,05$), через 6 ($p < 0,01$) и через 9 месяцев после СЛТ ($p < 0,05$).

В целом, все больные имели хорошую эмоциональную функцию еще до начала и во время лечения. В группе БТ-ДЛТ было отмечено снижение EF через 3 месяца после лечения, а в группе ДЛТ-БТ эмоциональный фон улучшался в течение всего периода наблюдения. Таким образом, эмоциональное состояние больных через 9 и 12 месяцев после лечения улучшилось. Статистически значимых различий в показателе EF в группах не было выявлено.

Когнитивная (CF) и социальная функции (SF) были стабильными и улучшались в течение всего периода наблюдения в обеих группах. На момент начала лечения показатель CF в группе БТ-ДЛТ составил 91%, а в группе ДЛТ-БТ 86,2% ($p > 0,05$), а концу лечения составил 97,6% и 95,1%, соответственно. Показатель SF до лечения в группе БТ-ДЛТ был 96% и 80,2 в группе ДЛТ-БТ, а к концу лечения составил 95% и 95,1%, соответственно ($p > 0,05$).

Показатели симптоматических шкал (усталость, тошнота/ рвота, боль и одышка) имели тенденцию к снижению за все время наблюдения. Симптомы одышки, нарушения сна, запора, диареи и финансовых затруднений также уменьшались в течение всего периода наблюдения. Незначительный пик повышения среднего показателя нарушения сна и финансовых затруднений отмечен через 3 месяца после СЛТ. Нарушение сна через 3 месяца может быть связано с развитием ОПЦ, для которых характерно развитие никтурии. После назначения сопроводительной терапии явления ОПЦ были купированы.

EORTC QLQ-PR25

Показатели опросника EORTC QLQ-PR25 в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Показатели опросника EORTC QLQ-PR25 больных раком предстательной железы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной ЛТ

EORTC QLQ-PR25	БТ-ДЛТ (n=20)						ДЛТ-БТ (n=20)					
	До лечения	Между этапам и лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	До лечения	Между этапами лечения	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
SAC	39,3	46	39,3	25	27,5	22,5	26,8	17,5	24,2	18,4	15,8	15,8
SFU	11,6	13	13,8	8,8	7,5	4,2	16	18,4	10,8	6,7	2,5	9,6
URI	20	31	33	27,5	17	15,6	30	34	33,7	29,3	20,4	16,3
BOW	6,8	16,4	18,9	9,7	7,2	3,1	7,2	10,2	11,6	10,6	4,5	2
HTR	10	11	11	10,8	5,7	6	17	11	13	12,5	11,5	11
AID	0	0	0	1,7	0	1,6	3,3	0	0	0	0	0

SAC – сексуальная активность; SFU – сексуальная функция; URI – симптомы мочеиспускания; BOW – симптомы расстройства кишечника; HTR – симптомы, связанные с гормональной терапией; AID – симптомы связанные с недержанием мочи и использованием урологических прокладок.

Поскольку все больные получали неoadъювантную и адъювантную АДТ, на момент начала СЛТ показатели сексуальной активности (SAC) были на низком уровне в обеих группах (Рисунок 31).

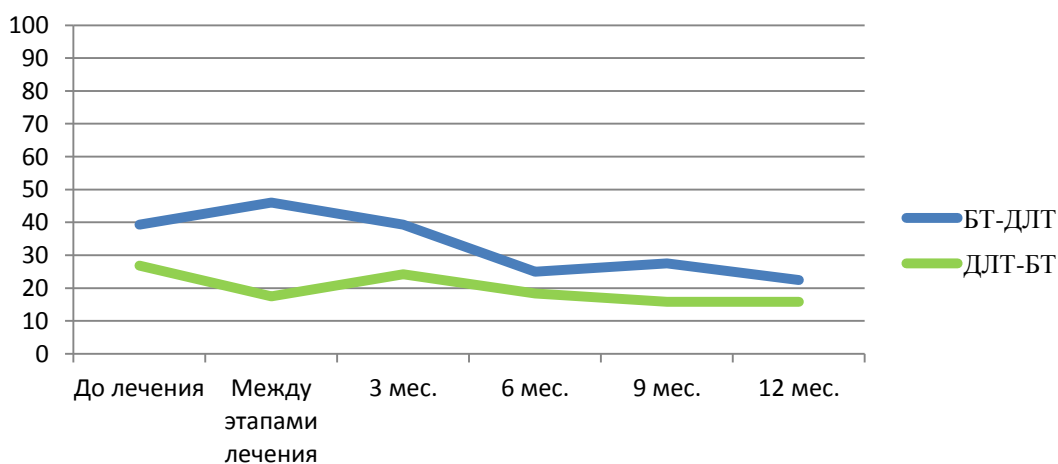


Рисунок 31 – Динамика показателя сексуальной активности (SAC)

Исходя из данных, представленных на рисунке 31, видно, что статистически значимые различия в показателях SAC в группах отмечались между этапами СЛТ: 46% в группе БТ-ДЛТ и 17,5% в группе ДЛТ-БТ ($p < 0,05$). Но несмотря на некоторые различия показателя SAC между этапами лечения, за весь период наблюдения сексуальная активность снижалась в обеих группах. Показатель сексуальной функции (SFU) также снижался за весь период наблюдения.

Статистически значимых различий в группах не наблюдалось. Симптомы дизурии (URI) были диагностированы у всех больных еще до начала лечения, но в группе БТ-ДЛТ симптомов мочеиспускания было на 10% меньше, чем в группе ДЛТ-БТ: 20% и 30%, соответственно ($p < 0,02$). Во время лечения показатель URI стал повышаться в обеих группах и достиг пика через 3 месяца после сочетанной ЛТ: в группе БТ-ДЛТ показатель был $33 \pm 3,9\%$, а в группе ДЛТ-БТ $33,7 \pm 4,1\%$. Через 6 месяцев в обеих группах отмечается тенденция к снижению симптомов дизурии: 27,5% в группе БТ-ДЛТ и 29,3% в группе ДЛТ-БТ. Через 9 месяцев и 12 месяцев отмечено уменьшение жалоб со стороны мочеиспускания. Динамика показателей симптомов дизурии в группах БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ представлена на рисунке 32.

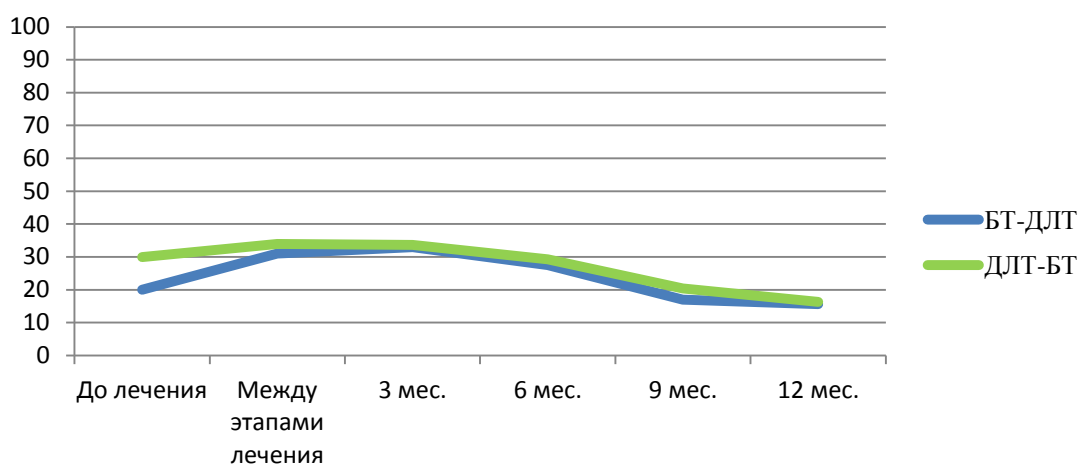


Рисунок 32 – Динамика показателей симптомов дизурии

На момент начала лечения показатель симптомов со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (BOW) был на низком уровне в обеих группах. Ухудшение показателя BOW отмечено в группе БТ-ДЛТ через 3 месяца после СЛТ ($p > 0,05$). А через 6 месяцев отмечено улучшение показателя BOW в обеих группах (Рисунок 33).

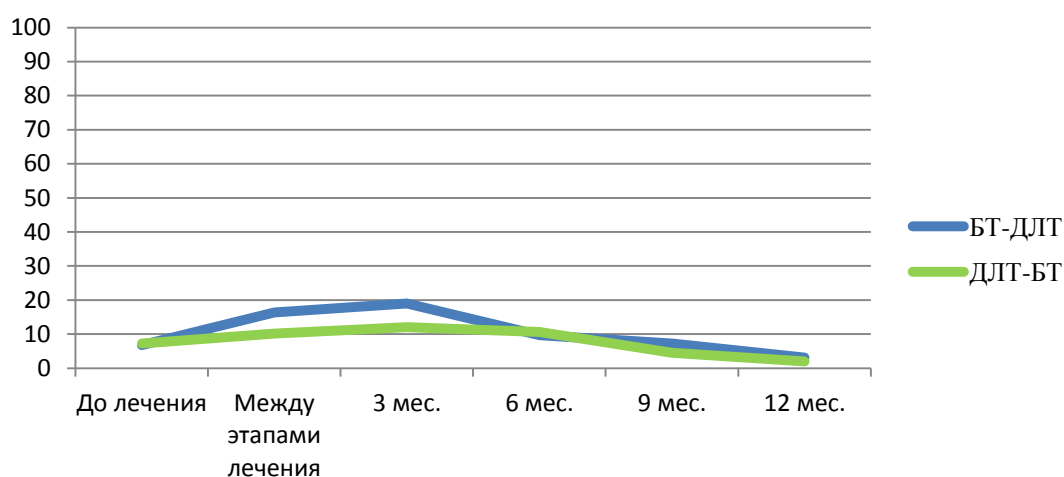


Рисунок 33 – Динамика показателей симптомов со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта

Поскольку в течение всего периода наблюдения все больные получали агонисты ЛГРГ, динамика симптомов, связанных с проведением гормональной терапии (НТР), изменялась незначительно в течение 12 месяцев.

IPSS

На момент начала лечения в группе ДЛТ-БТ показатель IPSS был выше, чем в группе БТ-ДЛТ – $13,2 \pm 2,18$ и $8,2 \pm 1,16$, соответственно ($p < 0,05$). После проведения первого этапа СЛТ в группе БТ-ДЛТ отмечается повышение показателя, по сравнению с группой ДЛТ-БТ. Это объясняется тем, что больным группы БТ-ДЛТ на первом этапе проводилась внутритканевая ЛТ, побочные эффекты от которой развиваются в короткие сроки. А больным группы ДЛТ-БТ на первом этапе выполнялась ДЛТ, побочные эффекты от которой развивались постепенно. Через 3 месяца после СЛТ отмечается пик повышения показателя в обеих группах, затем IPSS уменьшается к 6 месяцу и через 12 месяцев отмечается стабилизация показателя (Рисунок 34).

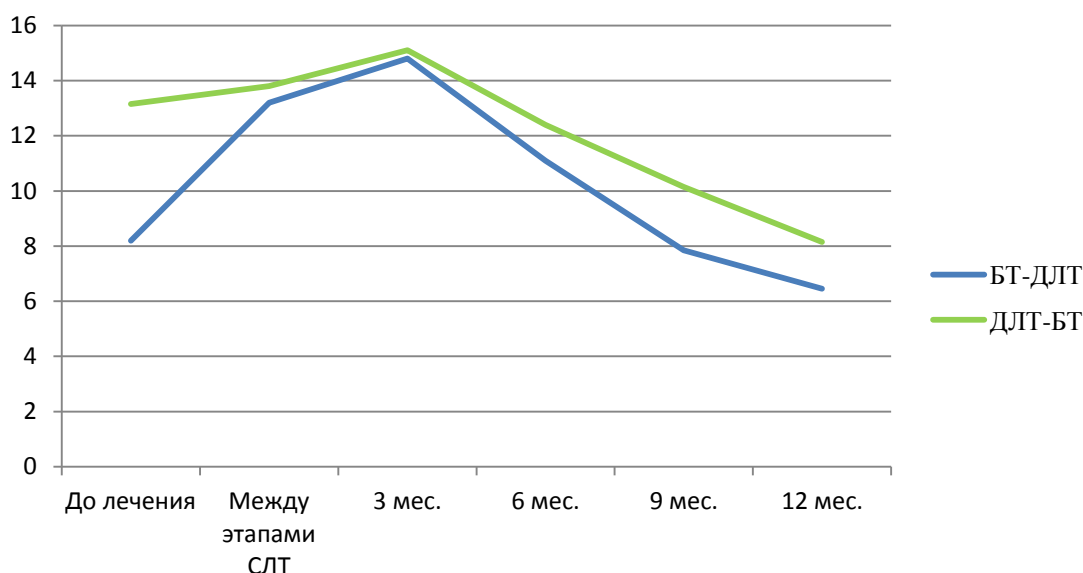


Рисунок 34 – Динамика IPSS

Подводя итоги оценки КЖ больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ, необходимо отметить, что в обеих группах КЖ было в пределах высоких значений, а показатели симптоматических шкал были в пределах допустимых значений и различались не значительно. Отмечается общая тенденция к снижению КЖ через 3 месяца после СЛТ в обеих группах, но уже через 6 месяцев после СЛТ отмечается тенденции к улучшению КЖ, что свидетельствует о безопасности СЛТ. А отсутствие статистически значимых различий в показателях КЖ среди групп БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ свидетельствует о безопасности обеих методик. Таким образом, изменение последовательности внутритканевой ЛТ и ДЛТ не влияет на КЖ больных после СЛТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РПЖ остается одной из наиболее актуальных проблем в онкоурологии. За 10-летний период отмечается стремительный рост заболеваемости РПЖ во всем мире, во многом это связано с проведением ПСА-скрининга и совершенствованием диагностики.

Основной целью в лечении РПЖ высокого риска, прежде всего, является улучшение отдаленных онкологических результатов. Для осуществления этой цели важно придерживаться современного принципа повышения локального контроля, воздействие на пути регионарного лимфооттока и микрометастазы путем проведения АДТ. Многие исследования подтвердили эффективность комбинации АДТ и СЛТ радиоактивными источниками ^{125}I у больных РПЖ высокого риска [102, 119]. Оптимальная комбинация неoadъювантной и адъювантной АДТ и СЛТ является необходимым условием улучшения онкологических результатов. Если у больных РПЖ низкого и промежуточного благоприятного риска возможно отсрочить радикальное лечение и проводить активное наблюдение, то у больных РПЖ высокого риска отсроченное лечение может привести к невозможности проведения радикального лечения. Поэтому выбор стратегии лечения у больных РПЖ высокого риска является более дискуссионным. Такие неблагоприятные факторы как поражение капсулы предстательной железы, вращение в семенные пузырьки, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах, высокий уровень ПСА до лечения и индекс Глисона 7-10 диктуют необходимость локального воздействия не только на первичную опухоль, но и на пути регионарного метастазирования. ЛТ с эскалацией дозы зарекомендовала себя как эффективный метод лечения больных РПЖ высокого риска [48, 78, 109, 122, 156]. Вместе с тем, применение длительной АДТ в качестве дополнительного воздействия на первичную опухоль и возможные микрометастазы играет немаловажную роль в лечении больных РПЖ высокого риска [25, 53, 110]. В настоящее время эскалация дозы ЛТ при РПЖ достигается путем локальной ДЛТ или внутритканевой ЛТ. Многие исследования подтвердили преимущество проведения СЛТ с использованием различных радиоактивных источников [109, 122, 142, 156]. Несмотря на непрекращающиеся споры относительно выбора методики брахитерапии высокой или низкой мощности дозы, Американское брахитерапевтическое общество рекомендует данные методики как равноэффективные [46].

На сегодняшний день нет четких рекомендаций по поводу оптимальной последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ, а также временного интервала между ними. В разных учреждениях последовательность внутритканевой ЛТ и ДЛТ была разной, а временной интервал между ними часто менялся. Таким образом, данный вопрос остается открытым и требует изучения, поскольку может повлиять на результаты лечения.

В эпоху современных технологий лучевой диагностики и терапии у больных РПЖ высокого риска удалось достичь приемлемых онкологических результатов, поэтому вопрос КЖ

после проведенного лечения становится не менее важным критерием отбора больных при определении тактики лечения. Подробное изучение методики эффективной эскалации дозы с минимальной частотой и выраженностью осложнений позволит выбрать оптимальную стратегию ведения больных РПЖ высокого риска.

С 2011 по 2017 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина 109 больным с гистологически верифицированной аденокарциномой предстательной железы была выполнена ДЛТ в монорежиме и СЛТ радиоактивными источниками ^{125}I на фоне длительной АДТ. Средний возраст больных составил $68,5 \pm 6,8$ лет. В качестве контрольной группы был выбран ретроспективный материал 56 историй болезни больных, которым была проведена ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 70-76 Гр. АДТ проводилась всем больным в неоадьювантном (3 месяца) и адьювантном (не менее 24 месяцев) режимах, а также на фоне ЛТ. Больным основной группы была проведена СЛТ: ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 46 Гр и имплантация источников ^{125}I в предстательную железу с предписанной дозой 110 Гр. Внутритканевая ЛТ проводилась как до ДЛТ, так и после нее с интервалом менее 4 недель, 4-7 и более 8 недель. Последовательность внутритканевой ЛТ определялась наличием в нашем отделении радиоактивных источников ^{125}I , а интервал зависел от степени выраженности ранних побочных эффектов после первого этапа СЛТ.

В исследование были включены больные РПЖ из группы высокого риска по классификации D'Amico: наличие одного или нескольких факторов риска (исходный уровень ПСА >20 нг/мл, клиническая стадия заболевания Т3а, индекс Глисона 8-10). Все больные были сопоставимы по основным клинико-морфологическим признакам. Среди включенных в исследование больных исходный уровень ПСА >20 нг/мл был у 54,1%. Прогностически неблагоприятная стадия заболевания Т3 была диагностирована у 77%. Аденокарцинома с индексом Глисона 7 баллов была выявлена у 45% больных, а 8-10 баллов у 22%.

Всем больным до начала лечения проводилось комплексное обследование с целью определения распространенности процесса (трансректальное УЗИ предстательной железы, МРТ малого таза) и исключения отдаленного метастазирования (рентгенография органов грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ПЭТ КТ с холином по показаниям). Стадирование РПЖ проводилось по системе Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 8 изд. 2017 года.

Для сравнительной оценки эффективности ДЛТ и СЛТ был проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости больных. В рамках данного исследования было нецелесообразным проводить анализ раково-специфической выживаемости и выживаемости без отдаленного метастазирования, поскольку в основной группе от РПЖ ни один больной не

умер, а в контрольной группе от РПЖ умерли только 4 больных (7,1%). Также была проведена сравнительная оценка ранних и поздних побочных эффектов ЛТ среди больных основной и контрольной групп. В отдаленном периоде после окончания лечения больным проводилась оценка КЖ с использованием опросников EORTC QLQ-C30, QLQ-PR25 и IPSS. Больным основной группы для изучения влияния различных методик СЛТ на КЖ анкетирование проводилось на разных этапах лечения: до начала лечения, между этапами СЛТ, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после окончания лечения.

Исходя из проведенного нами анализа, не было выявлено статистически значимых различий в показателе 5-летней общей выживаемости среди больных основной и контрольной групп. В качестве критериев однофакторного анализа были выбраны неблагоприятные факторы, которые могли существенно повлиять на общую выживаемость (возраст больных старше 65 лет, T-стадия, индекс Глисона и число положительных биоптатов, исходный уровень ПСА). Однако, статистически значимого влияния данных факторов на общую выживаемость не было отмечено. 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе была выше на 11% по сравнению с контрольной группой: $96,2 \pm 2,67\%$ и $84,6 \pm 5,05\%$, соответственно ($p=0,08$). Однофакторный анализ показал, что стадия заболевания T3 достоверно влияет на безрецидивную выживаемость. Среди больных со стадией заболевания T3 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной группе составила $97,5 \pm 2,47\%$ и $82,6 \pm 5,98\%$ в контрольной группе ($p=0,02$). Кроме того, отмечается преимущество показателя безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной группой при наличии неблагоприятных факторов (возраст больных старше 65 лет, ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 7 и более). Такая тенденция свидетельствует о высокой эффективности СЛТ радиоактивными источниками ^{125}I .

Был проведен анализ безрецидивной выживаемости в основной группе в зависимости от последовательности проведения этапов СЛТ. В современной литературе вопрос о влиянии последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ на результаты лечения остается открытым. Проведение внутритканевой ЛТ на первом этапе может теоретически увеличить частоту побочных эффектов, но с другой стороны позволяет провести оценку качества имплантации и корректировку дозы ДЛТ или модифицировать объем облучения. В нашем исследовании изменение последовательности этапов СЛТ не повлияло на безрецидивную выживаемость и частоту побочных эффектов. В группе БТ-ДЛТ у 4 больных (7,5%) наблюдалось прогрессирование заболевания, а в группе ДЛТ-БТ у 3 больных (5,7%). Статистически значимых различий в показателе безрецидивной выживаемости в группах БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ не наблюдалось.

Интервал между внутритканевой ЛТ и ДЛТ также имеет немаловажное значение, хотя в литературе данные о влиянии перерыва на результаты СЛТ не приводятся. Американское брахитерапевтическое общество рекомендует проводить второй этап СЛТ после стихания побочных эффектов, но проведение второго этапа может затягиваться, поскольку у больных степень выраженности побочных эффектов может различаться. Более того, в клинической практике довольно часто приходится сталкиваться с увеличением интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ по другим причинам, таким как длительные выходные и праздничные дни. Изучение влияния интервала между этапами СЛТ на результаты лечения позволило бы сделать однозначный вывод и определить оптимальный интервал. В данном исследовании группы больных в зависимости от интервала были не сопоставимы по числу наблюдений, клиническим и морфологическим критериям. В группе с интервалом более 8 недель было больше всего больных (30 – 56,7%), в данной группе было отмечено наибольшее число неблагоприятных факторов, по сравнению с группами с интервалом менее 4 недель и 4-7 недель, поэтому и случаев прогрессирования заболевания было больше (6 – 11,3%). С точки зрения радиобиологии, отсроченное проведение второго этапа СЛТ теоретически может повлиять на локальный контроль, хоть больным и проводится АДТ. Но с другой стороны, с увеличением общего времени облучения возрастает радиоустойчивость здоровых тканей, рано реагирующих на облучение. При ДЛТ локальное облучение предстательной железы проводится непосредственно после ЛТ малого таза без перерывов, однако проведение внутритканевой ЛТ аналогичным образом может привести к определенным последствиям. Это прежде всего связано с особенностью методики брахитерапии низкой мощности дозы источником ^{125}I . Как известно, период полураспада источника ^{125}I составляет 60 дней, таким образом при проведении брахитерапии на первом этапе с последующей ДЛТ проведенной в период менее 60 дней может теоретически привести к наслоению доз ЛТ и усилению побочных эффектов. Однако, следует также учесть тот факт, что в течение 60 дней активность источников снижается и предписанная доза подводится постепенно, таким образом здоровые ткани успевают восстановиться [2]. Проведение брахитерапии непосредственно после ДЛТ может стать более оптимальным подходом, поскольку эффект от ДЛТ развивается постепенно. Однако в рамках данного исследования не удалось однозначно ответить на вопрос ухудшает ли увеличение интервала между этапами СЛТ прогноз заболевания, так как группы с разным интервалом были несопоставимы по количеству и клинико-морфологическим критериям.

Для сравнения качества жизни больных после ДЛТ и СЛТ больным было проведено анкетирование опросниками EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 и IPSS в отдаленном периоде после окончания лечения. Анализ ответов больных на опросники показал, что оба метода ЛТ не приводят к значительному ухудшению КЖ. Однако, в ходе исследования было

установлено, что при проведении СЛТ больным РПЖ высокого риска отмечено статистически значимое улучшение общего статуса здоровья по сравнению с больными после ДЛТ – 91% и 79%, соответственно ($p < 0,05$). Подобная тенденция прослеживается при оценке показателя физической функции больных: 92,8% в основной группе и 86,3% в контрольной группе ($p < 0,05$). Анализ ответов на опросник EORTC QLQ-PR25 показал, что в основной группе отмечается статистически значимое преимущество показателя сексуальной активности по сравнению с контрольной группой – 22,5% и 9,98%, соответственно ($p < 0,05$). Показатель симптомов дизурии был лучше в основной группе – 9,32% по сравнению с контрольной – 16,6%, однако разница была статистически не значимой. Показатель симптомов со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта был в пределах нормы в обеих группах, но в контрольной группе симптомов было больше 4,53% и 1,4% в основной группе. На основании данных субъективной оценки КЖ больных РПЖ высокого риска после СЛТ и ДЛТ можно сделать вывод, что больные переносят СЛТ лучше, чем ДЛТ.

Анкетирование опросниками EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 и IPSS до лечения, во время и после СЛТ является оптимальным методом оценки КЖ больных РПЖ. Наше исследование демонстрирует, что изменение последовательности этапов СЛТ не влияет на КЖ больных РПЖ после СЛТ. Наибольшее снижение КЖ больных отмечается через 3 месяца после СЛТ с последующим восстановлением у большинства больных. СЛТ с использованием радиоактивных источников ^{125}I является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ отдаленных результатов дистанционной и сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска выявил улучшение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости после сочетанной лучевой терапии по сравнению с больными после дистанционной лучевой терапии: $96,2 \pm 2,67\%$ и $86,9 \pm 4,61\%$, соответственно ($p=0,08$). Показатель 5-летней общей выживаемости больных раком предстательной железы высокого риска составил $96,2 \pm 2,67\%$ после сочетанной лучевой терапии и $92,6 \pm 3,56\%$ после дистанционной лучевой терапии ($p=0,46$).

2. При анализе ранних побочных эффектов в зависимости от метода лучевой терапии отмечено статистическое значимое уменьшение частоты острых постлучевых ректитов на 33% у больных после сочетанной лучевой терапии по сравнению с дистанционной лучевой терапией: 13,2% и 46,4%, соответственно ($p<0,01$).

3. Оценка отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска в зависимости от последовательности контактной и дистанционной лучевой терапии не выявила статистически значимых различий. В группе больных, которым брахитерапия проводилась на I этапе показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 100%, а в группе больных, которым брахитерапия проводилась на II этапе – $90,7 \pm 6,28\%$ ($p=0,08$). При уменьшении или увеличении интервала между контактной и дистанционной лучевой терапией не выявлено статистически значимого снижения эффективности сочетанной лучевой терапии у больных раком предстательной железы высокого риска. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в группе с интервалом менее 4 нед. составил $83,3 \pm 1,52\%$, 4-7 нед. – 100% и более 8 нед. – $96,6 \pm 3,39\%$ ($p=0,13$).

4. Сравнительный анализ качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска после дистанционной и сочетанной лучевой терапии показал хорошую переносимость данных методик. Однако отмечаются статистически значимые различия в показателе общего статуса здоровья, физической функции и сексуальной активности: 91%, 92,8% и 22,5% после сочетанной лучевой терапии и 79%, 86,3% и 9,98% после дистанционной лучевой терапии, соответственно ($p<0,05$).

5. Анализ качества жизни больных при изменении последовательности контактной и дистанционной лучевой терапии не показал статистически значимых различий в показателях функциональных и симптоматических шкал у больных раком предстательной железы высокого риска. Через 6 месяцев после окончания курса сочетанной лучевой терапии показатель общего статуса здоровья составил $62,5 \pm 4,05\%$ в группе больных, которым брахитерапия проводилась на I этапе и $65,8 \pm 4,49\%$ в группе больных, которым на I этапе проводилась дистанционная лучевая терапия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методика сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска заключается в проведении внутритканевой лучевой терапии радиоактивными источниками ^{125}I предписанной дозой 110 Гр и дистанционной конформной лучевой терапии с использованием технологии VMAT РОД 2 Гр за 23 фракции, СОД 46 Гр на предстательную железу, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и регионарные зоны, которая проводится на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (не менее 24 месяцев).

2. Внутритканевую лучевую терапию источниками ^{125}I можно проводить до или после дистанционной лучевой терапии.

3. Сочетанную лучевую терапию также рекомендовано проводить больным раком предстательной железы высокого риска при невозможности проведения хирургического лечения или при отказе больного от него, а также при тяжелой сопутствующей патологии.

4. Для достижения максимального эффекта от сочетанной лучевой терапии рекомендовано проведение АДТ не менее 24 месяцев

5. Для оценки качества жизни больных после проведенной сочетанной лучевой терапии рекомендуется использовать опросники EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-PR25. Для оценки динамики состояния больных предпочтительно проводить анкетирование до начала лечения, между этапами сочетанной лучевой терапии и через 3, 6, 9, 12 месяцев после окончания курса лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДТ – андрогенная депривационная терапия
- БТ – брахитерапия
- Буст – локальное облучение опухоли
- Гр – Грэй
- ГТ – гормональная терапия
- ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
- КЖ – качество жизни
- ЛГРГ - аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг гормоны
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- РОД – разовая очаговая доза
- РПЖ – рак предстательной железы
- РПЭ – радикальная простатэктомия
- СЛТ – сочетанная лучевая терапия
- СОД – суммарная очаговая доза
- ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- BED – биологически эффективная доза
- EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
- HDR-брахитерапия – брахитерапия высокой мощности дозы
- IPSS – The International Prostate Symptom Score
- LDR-брахитерапия – брахитерапия низкой мощности дозы
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network
- RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Ньюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы. Москва; 2014; С. 1-44.
2. Джойнер, М. Основы клинической радиобиологии: Учебник / М.С. Джойнер, О.Д. Когель - 3-е изд., (эл.) – М: БИНОМ. Лаб. знаний, 2017. – 607 с.
3. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
4. Ковылина, М.В., Прилепская Е.А., Пушкарь Д.Ю. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки. Методические рекомендации. Москва. – 2017. – 52 с.
5. Кузнецов, М.А. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием закрытых гранульных радионуклидных источников / М.А. Кузнецов, А.И. Ксенофонтов, Б.Я. Наркевич // Мед. физ. – 2009. – Т. 4. – С. 91-104.
6. Носов, Д.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы / Д.А. Носов, М.И. Волкова, О.А. Гладков, И.А. Королева, В.Б. Матвеев, Т. Митин, Т.Ю. Кочетова, А.М. Попов // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO – 2019. – Т. 9. – №3s2.– С. 519–532.
7. Рак предстательной железы, Клинические рекомендации, Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2018. – 71 с.
8. Солодкий, В.А. Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечение больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования / В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.К. Ивашин // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64 (1). – С. 79-83.
9. Солодкий, В.А. Комбинация высокомогностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы группы высокого риска с поражением семенных пузырьков / В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.Г. Дзидзария, И.Б. Кравцов // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9 (5). – С. 88-89.
10. Aaronson, N. The European Organization for Research and Treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S. Fleishman, J. de Haes, S. Kaasa, M. Klee, D. Osoba, D. Razavi, P. Rofe, S. Schraub, K. Sneeuw, M. Sullivan, F. Takeda // J Natl. Cancer Inst. – 1993. – V. 85 (5). – P. 365-376.

11. Aaronson, N. Quality of life research in oncology / N. Aaronson, B. Meyerowitz, M. Bard, J. Bloom, F. Fawzy, M. Feldstein, D. Fink, J. Holland, J. Johnson, J. Lowman // *Cancer (Philad)* – 1991. – V. 67 (3). – P. 839-843.
12. Abdollah, F. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: Results from a multiinstitutional study of 1100 patients / F. Abdollah, A. Sood, J. Sammon, L. Hsu, B. Beyer, M. Moschini, G. Gandaglia, C. Rogers, A. Haese, F. Montorsi, M. Graefen, A. Briganti, M. Menon // *Eur. Urol.* – 2015. – V. 68 (3). – P. 497-505.
13. Agoston, P. Moderate dose escalation with single-fraction high-dose-rate brachytherapy boost for clinically localized intermediate- and high-risk prostate cancer: 5-year outcome of the first 100 consecutively treated patients / P. Agoston, T. Major, G. Frohlich, Z. Szabo, J. Lovey, J. Fodor, M. Kasler, C. Polgar // *Brachytherapy* – 2011. – V. 10 (5). – P. 376-384.
14. Astrom, L. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localized prostate cancer / L. Astrom, D. Pedersen, C. Mercke, S. Holmang, K. Johansson // *Radiother. Oncol.* – 2005. – V. 74 (2). – P. 157-161.
15. Bachand, F. An eight-year experience of HDR brachytherapy boost for localized prostate cancer: Biopsy and PSA outcome / F. Bachand, A. Martin, L. Beaulieu, F. Harel, E. Vigneault // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 73 (3). – P. 679-684.
16. Bastian, P. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10 / P.J. Bastian, M.L. Gonzalgo, W.J. Aronson, M.K. Terris, C.J. Kane, C.L. Amling, J.C. Jr. Presti, L.A. Mangold, E. Humphreys, J.I. Epstein, A.W. Partin, S.J. Freedland // *Cancer* – 2006. – V. 107 (6). – P. 1265-1272.
17. Begg, C. Variations in morbidity after radical prostatectomy / C.B. Begg, E.R. Riedel, P.B. Bach, M.W. Kattan, D. Schrag, J.L. Warren, P.T. Scardino // *N Engl. J Med.* – 2002. – V. 346 (15). – P. 1138-1144.
18. Benjamin, L. The role of hypofractionated radiotherapy in prostate cancer / L. Benjamin, A. Tree, D. Dearnaley // *Curr. Oncol. Rep.* – 2017. – V. 19 (4). – P. 1-8.
19. Bhindi, B. Independent validation of the American joint committee on cancer 8th edition prostate cancer staging classification / B. Bhindi, R.J. Karnes, L.J. Rangel, R.J. Mason, M.T. Gettman, I. Frank, M.K. Tollefson, D.W. Lin, R.H. Thompson, S.A. Boorjian // *J Urol.* – 2017. – V. 198 (6). – P. 1286-1294.
20. Bill-Axelsson, A. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer / A. Bill-Axelsson, L. Holmberg, H. Garmo, J.R. Rider, K. Taari, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S.O. Andersson, A. Spangberg, O. Andren, J. Palmgren, G. Steineck, H.O. Adami, J.E. Johansson // *N Engl. J Med.* – 2014. – V. 370. – P. 932-942.

21. Bittner, N. Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation and androgen deprivation therapy: Is the primary pattern on needle biopsy prognostic? / N. Bittner, G.S. Merrick, W.M. Butler, R.W. Galbreath, E. Adamovich, K.E. Wallner // *Brachytherapy* – 2013. – V. 12 (1). – P. 14-18.
22. Bittner, N. Treatment outcomes with permanent brachytherapy in high-risk prostate cancer patients stratified into prognostic categories / N. Bittner, G.S. Merrick, R.W. Galbreath, W.M. Butler, E. Adamovich // *Brachytherapy* – 2015. – V. 14 (6). – P. 766-772.
23. Bolla, M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial / M. Bolla, L. Collette, L. Blank, P. Warde, J.B. Dubois, R.O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, J. Mattelaer, J. Lopez Torecilla, J.R. Pfeffer, C. Lino Cutajar, A. Zurlo, M. Pierart // *Lancet* – 2002. – V. 360 (9327). – P. 103-106.
24. Bolla, M. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer / M. Bolla A. Henry, M. Mason, T. Wiegel // *Asian J Urol.* – 2019 – V. 6 (2). – P. 153-161.
25. Bolla, M. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study / M. Bolla, G. Van Tienhoven, P. Warde, J.B. Dubois, R.O. Mirimanoff, G. Storme, J. Bernier, A. Kuten, C. Sternberg, I. Billiet, J.L. Torecilla, R. Pfeffer, C.L. Cutajar, T. Van der Kwast, L. Collette // *Lancet Oncol.* – 2010 – V. 11 (11). – P. 1066–1073.
26. Bolla, M. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer / M. Bolla, T. de Reijke, G. Van Tienhoven, A.C. Van den Bergh, J. Oddens, P.M. Poortmans, E. Gez, P. Kil, A. Akdas, G. Soete, O. Kariakine, E.M. van der Steen-Banasik, E. Musat, M. Pierart, M.E. Mauer, L. Collette // *N Engl. J Med.* – 2009 – V. 360 (24). – P. 2516-2527.
27. Brenner, D. Radiation Biology in Brachytherapy / Brenner D. // *J. Surg. Oncol.* – 1997. – V. 65. – P. 66-70.
28. Briganti, A. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer / A. Briganti, S. Joniau, P. Gontero, F. Abdollah, N.M. Passoni, B. Tombal, G. Marchioro, B. Kneitz, J. Walz, D. Frohneberg, C.H. Bangma, M. Graefen, A. Tizzani, B. Frea, R.J. Karnes, F. Montorsi, H. Van Poppel, M. Spahn // *Eur. Urol.* – 2012 – V. 61 (3). – P. 584-592.
29. Briganti, A. Combination of Adjuvant Hormonal and Radiation Therapy Significantly Prolongs Survival of Patients With pT2–4 pN+ Prostate Cancer: Results of a Matched Analysis / A. Briganti, R.J. Karnes, L. DaPozzo, C. Cozzarini, U. Capitanio, A. Gallina, N. Suardi, M. Bianchi, M. Tutolo, A. Salonia, N. Di Muzio, P. Rigatti, F. Montorsi, M. Blute // *Eur. Urol.* – 2011 – V. 59 (5). – P. 832-840.

30. Buckstein, M. Long-term outcomes and toxicity in patients treated with brachytherapy for prostate adenocarcinoma younger than 60 years of age at treatment with minimum 10 years of follow-up / M. Buckstein, T.J. Carpenter, N.N. Stone, R.G. Stock // *Urology* – 2013 – V. 81 (2). – P. 364-368.
31. Butler, W. A detailed radiobiological and dosimetric analysis of biochemical outcomes in a case-control study of permanent prostate brachytherapy patients / W.M. Butler, R.R. Stewart, G.S. Merrick // *Med. Phys.* – 2009 – V. 36 (3). – P. 776-787.
32. Butler, W. Evaluation of radiobiologic biochemical control in a large permanent prostate brachytherapy population from a single institution using AAPM TG-137 parameters / W. Butler, R. Stewart, G. Merrick // *Brachytherapy* – 2011 – V. 10 (1). – P. 16-28.
33. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer. SEER, 2018. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
34. Carver, B. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer / B. Carver, F. Bianco, P. Scardino, J.A. Eastham // *J Urol.* – 2006 – V. 176 (2). – P. 564-568.
35. Chan, E. Decline in acute urinary toxicity: A long-term study in 2011 patients with prostate brachytherapy within a provincial institution / E. Chan, M. Keyes, T. Pickles, V. Lapointe, I. Spadinger, M. McKenzie, W.J. Morris // *Brachytherapy* – 2014 – V. 13 (1). – P. 46-52.
36. Chin, J. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update / J. Chin, R. Rumble, M. Kollmeier, E. Heath, J. Efstathiou, T. Dorff, B. Berman, A. Feifer, A. Jacques, D.A. Loblaw // *J Clin. Oncol.* – 2017. – V. 35 (15). – P. 1737-1743.
37. Cooperberg, M. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis / M. Cooperberg, J. Broering, P. Carroll // *J Natl. Cancer Inst.* – 2009. – V. 101 (12). – P. 878-887.
38. Cooperberg, M. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer / M. Cooperberg, J. Broering, P. Carroll // *J Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28 (7). – P. 1117-1123.
39. Cooperberg, M. Time trends in clinical risk stratification for prostate cancer: Implications for outcomes (data from CaPSURE) / M. Cooperberg, D. Lubeck, S. Mehta, P. Carroll // *J. Urol.* – 2003. – V. 170 (6 Pt 2). – P. S21-S27.
40. Cooperberg, M. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straight forward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy / M. Cooperberg, D. Pasta, E. Elkin, M. Litwin, D.M. Latini, J. Du Chane, P.R. Carroll // *J Urol.* – 2005. – V. 173 (6). – P. 1938-1942.

41. Cosset, J. Which alpha/beta ratio for prostate cancer in 2019? / J. Cosset, C. Chargari, G. Crehange // *Cancer Radiother.* – 2019. – V. 23 (4). – P. 342-345.
42. Cox, J. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. Cox, J. Stetz, T. Pajak // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – V. 31 (5). – P. 1341-1346.
43. Critz, A. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology / A. Critz, K. Levinson // *Urol.* – 2004. – V. 172 (6). – P. 2232-2238.
44. D'Amico, A. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era / A. D'Amico, R. Whittington, B.K. Malkowicz, Cote, M. Loffredo, D. Schultz, M.H. Chen, J.E. Tomaszewski, A.A. Renshaw, A. Wein, J.P. Richie // *Cancer* – 2002. – V. 95 (2). – P. 281-286.
45. Daşu, A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? / Daşu A. // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* – 2007. – V. 19 (5). – P. 289-301.
46. Davis, B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy / B. Davis, E. Horwitz, W. Lee, J.M. Crook, R.G. Stock, G.S. Merrick, W.M. Butler, P.D. Grimm, N.N. Stone, L. Potters, A.L. Zietman, M.J. Zelefsky // *Brachytherapy* – 2012. – V. 11 (1). – P. 6-19.
47. Dayes, I. Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate / I. Dayes, S. Parpia, J. Gilbert, J. Julian, I.R. Davis, M.N. Levine, J. Sathya // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – V. 99 (1). – P. 90-93.
48. Dearnaley, D. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial / D. Dearnaley, M. Sydes, J. Graham, E. Aird, D. Bottomley, R.A. Cowan, R.A. Huddart, C.C. Jose, J.H. Matthews, J. Millar, A.R. Moore, R.C. Morgan, J.M. Russell, C.D. Scrase, R.J. Stephens, I. Syndikus, M.K. Parmar // *Lancet Oncol.* – 2007. – V. 8 (6). – P. 475-487.
49. Demanes, D. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation / D. Demanes, D. Brandt, L. Schour, D.R. Hill // *Am. J Clin. Oncol.* – 2009. – V. 32 (4). – P. 342-347.
50. Demanes, D. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results / D. Demanes, R. Rodriguez, L. Schour, D. Brandt, G. Altieri // *Int. J Rad. Onc. Biol. Phys.* – 2005. – V. 61 (5). – P. 1306-1316.

51. Do, T. High-grade carcinoma of the prostate: A comparison of current local therapies / T. Do, R. Parker, R. Smith, A.R. Kagan // *Urology* – 2001. – V. 57 (6). – P. 1121-1126.
52. Draisma, G. Lead time and overdiagnosis in prostate-specific antigen screening: importance of methods and context / G.Draisma, R.Etzioni, A.Tsodikov, A.Mariotto, E. Wever, R. Gulati, E. Feuer, H. de Koning // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2009. – V. 101 (6). – P. 374-383.
53. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019.
54. Eggener, S. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy / S. Eggener, P. Scardino, P. Walsh, M. Han, A.W. Partin, B.J. Trock, Z. Feng, D.P. Wood, J.A. Eastham, O. Yossepowitch, D.M. Rabah, M.W. Kattan, C. Yu, E.A. Klein, A.J. Stephenson // *J Urol.* – 2011. – V. 185 (3). – P. 869-875.
55. Ennis, R. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated With Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer / R. Ennis, L. Hu, S. Ryemon, J. Lin, M. Mazumdar // *J Clin. Oncol.* – 2018. – V. 36 (12). – P. 1192-1198.
56. Epidemiology of prostate cancer in Europe. ECIS - European Cancer Information System <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on day/month/year © European Union, 2019.
57. Esper, P. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument / P. Esper, F. Mo, G. Chodak, M. Sinner, D. Cella, K.J. Pienta // *Urology* – 1997. – V. 50 (6). – P. 920-928.
58. Etzioni, R. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends / R. Etzioni, D. Penson, J. Legler, D. di Tommaso, R. Boer, P.H. Gann, E.J. Feuer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2002. – V. 94 (13). – P. 981-990.
59. Fang, L. High-risk prostate cancer with Gleason score 8-10 and PSA level 15 ng/mL treated with permanent interstitial brachytherapy / L. Fang, G. Merrick, W. Butler, R.W. Galbreath, B.C. Murray, J.L. Reed, E. Adamovich, K.E. Wallner // *Int. J Rad. Onc. Biol. Phys.* – 2011. – V. 81 (4). – P. 992-996.
60. Fayers, P. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30 / Fayers P. // *Eur. J Cancer* – 2001. – V. 37 (11). – P. 1331-1334.
61. Galalae, R. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer / R. Galalae, A. Martinez, T. Mate, C. Mitchell, G. Edmundson, N. Nuernberg, S. Eulau, G. Gustafson, M. Gribble, G. Kovacs // *Int. J Rad. Onc. Biol. Phys.* – 2004. – V. 58 (4). – P. 1048-1055.
62. Ghilezan, M. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI) / M. Ghilezan, D. Jaffray, J. Siewerdsen, M. Van Herk, A. Shetty, M.B. Sharpe, S. Zafar

Jafri, F.A. Vicini, R.C. Matter, D.S. Brabbins, A.A. Martinez // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 62 (2). – P. 406-417.

63. Hannan, R. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer – Results from a multi-institutional clinical trial / R. Hannan, V. Tumati, X. Xie, L.C. Cho, B.D. Kavanagh, J. Brindle, D. Raben, A. Nanda, S. Cooley, D.W.N. Kim // *Eur. J. Cancer.* – 2016. – V. 59. – P. 142-151

64. Hernandez, D. Contemporary evaluation of the D'Amico risk classification of prostate cancer / D. Hernandez, M. Nielsen, M. Han, A.W. Partin // *Urology* – 2007 – V. 70 (5). – P – 931-935.

65. Hindson, B. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Analysis of risk factors / B. Hindson, J. Millar, B. Matheson // *Brachytherapy* – 2013. – V. 12 (1). – P. 50-55.

66. Horwitz, E. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer / E. Horwitz, B. Kyoungwha, G. Hanks, A. Porter, D.J. Grignon, H.D. Brereton, V. Venkatesan, C.A. Lawton, S.A. Rosenthal, H.M. Sandler, W.U. Shipley // *J Clin. Onc.*–2008. – V. 26 (15). – P. 2497-2504.

67. Hoskin, P. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer / P. Hoskin, A. Rojas, P. Bownes, G.S. Lowe, P.J. Ostler, L. Bryant // *Radiother. Oncol.* – 2012. – V. 103 (2). – P. 217-222.

68. Huang, J. Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? / J. Huang, F. Vicini, S. Williams, H. Ye, S. McGrath, M. Ghilezan, D. Krauss, A.A. Martinez, L.L. Kestin // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 83 (4). – P. 1141-1148.

69. Hussain, M. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer / M. Hussain, C. Tangen, D. Berry, C. Higano, E.D. Crawford, G. Liu, G. Wilding, S. Prescott, S. Kanaga Sundaram, E.J. Small, N.A. Dawson, B.J. Donnelly, P.M. Venner, U.N. Vaishampayan, P.F. Schellhammer, D.I. Quinn, D. Raghavan, B. Ely, C.M. Moinpour, N.J. Vogelzang, I.M. Jr. Thompson // *N Engl. J Med.* – 2013. – V. 368 (14). – P. 1314-1325.

70. Inman, B. Long-term outcomes of radical prostatectomy with multimodal adjuvant therapy in men with a preoperative serum prostate-specific antigen level \geq 50 ng/mL / B. Inman, J. Davies, L. Rangel, E.J. Bergstralh, E.D. Kwon, M.L. Blute, R.J. Karnes, B.C. Leibovich // *Cancer* – 2008. – V. 113 (7). – P. 1544-1551.

71. Joniau, S. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multiinstitutional study / S. Joniau, A. Briganti, P. Gontero, G. Gandaglia, L. Tosco, S. Fieuws, B. Tombal, G. Marchioro, J. Walz, B. Kneitz, P. Bader, D. Frohneberg, A. Tizzani, M.

Graefen, P. van Cangh, R.J. Karnes, F. Montorsi, H. Van Poppel, M. Spahn // *Eur. Urol.* – 2015. – V. 67 (1). – P. 157-164.

72. Kaprealian, T. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Comparison of two different fractionation schemes / T. Kaprealian, V. Weinberg, J.L. Speight, A.R. Gottschalk, M. 3rd Roach, K. Shinohara, I.C. Hsu // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 82 (1). – P. 222-227.

73. Keyes, M. Effect of aging and long-term erectile function after iodine-125 prostate Brachytherapy /M. Keyes, T. Pickles, J. Crook, M. McKenzie, A. Cheung, I. Spadinger, V. LaPointe, W.F. Bachand, J. Morris // *Brachytherapy* – 2015. – V. 14 (3). – P. 334-341.

74. Kim, S. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer / S. Kim, S. Shen, D. Moore, W. Shih, Y. Lin, H. Li, M. Dolan, Y.H. Shao, G.L. Lu-Yao // *Eur. Urol.* – 2011 – V. 60 (5). – P. 908-916.

75. Kishan, A. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer / A. Kishan, R. Cook, J. Ciezki, A. Ross, M. Pomerantz, P.L. Nguyen, T. Shaikh, P.T. Tran, K.A. Sandler, R.G. Stock, G.S. Merrick, D.J. Demanes, D.E. Spratt, E.I. Abu-Isa, T.B. Wedde, W. Lilleby, D.J. Krauss, G.K. Shaw, R. Alam, C.A. Reddy, A.J. Stephenson, E.A. Klein, D.Y. Song, J.J. Tosoian, J.V. Hegde, S.M. Yoo, R. Fiano, A.V. D'Amico, N.G. Nickols, W.J. Aronson, A. Sadeghi, S. Greco, C. Deville, T. McNutt, T.L. DeWeese, R.E. Reiter, J.W. Said, M.L. Steinberg, E.M. Horwitz, P.A. Kupelian, C.R. King // *JAMA* – 2018. – V. 319 (9). – P. 896-905.

76. Kishan, A. Clinical outcomes for patients with Gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: A multi-institutional comparative analysis / A. Kishan, T. Shaikh, P. Wang, R.E. Reiter, J. Said, G. Raghavan, N.G. Nickols, W.J. Aronson, A. Sadeghi, M. Kamrava, D.J. Demanes, M.L. Steinberg, E.M. Horwitz, P.A. Kupelian, C.R. King // *Eur. Urol.* – 2016. – V. 71 (5) – P. 766-773.

77. Klein, E. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories /E. Klein, F. Bianco, A. Serio, J. Eastham, M.W. Kattan, J.E. Pontes, A.J. Vickers, P. T. Scardino // *J Urol.* – 2008. – V. 179 (6). – P. 2212-2216.

78. Kuban, D. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? / D. Kuban, L. Levy, M. Cheung, A. Lee, S. Choi, S. Frank, A. Pollack // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 79 (5). – P. 1310-1317.

79. Kupelian, P. Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era / P. Kupelian, J. Buchsbaum, C. Patel, M. Elshaikh, C.A. Reddy, C. Zippe, E.A. Klein // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – V. 52 (3). – P. 704-711.

80. Kupelian, P. Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? / P. Kupelian, C. Reddy, T. Carlson, T. Willoughby // *Cancer J.* – 2002. – V. 8 (1). – P. 62-66.
81. Kupelian, P. Multi-institutional clinical experience with the Calypso System in localization and continuous, real-time monitoring of the prostate gland during external radiotherapy / P. Kupelian, T. Willoughby, A. Mahadevan, T. Djemil, G. Weinstein, S. Jani, C. Enke, T. Solberg, N. Flores, D. Liu, D. Beyer, L. Levine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – V. 67 (4). – P. 1088-1098.
82. Langen, K. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking / K. Langen, T. Willoughby, S. Meeks, A. Santhanam, A. Cunningham, L. Levine, P.A. Kupelian // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – V. 71 (4). – P. 1084-1090.
83. Lawton, C. RTOG GU radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer / C. Lawton, J. Michalski, I. El-Naqa, C.A. Lawton, J. Michalski, I. El-Naqa, M.K. Buyyounouski, W.R. Lee, C. Menard, E. O'Meara, S.A. Rosenthal, M. Ritter, M. Seider // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 74 (2). – P. 383-387.
84. Lawton, C. Long-term results of an RTOG phase II trial (00-19) of external-beam radiation therapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk clinically localized adenocarcinoma of the prostate / C. Lawton, Y. Yan, W. Lee, M. Gillin, S. Firat, M. Baikadi, J. Crook, M. Kuettel, G. Morton, H. Sandler // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 82 (5). – P. 795-801.
85. Lee, J. Vessel-sparing radiation and functional anatomy-based preservation for erectile function after prostate radiotherapy / J. Lee, D. Spratt, A. Liss, P.W. McLaughlin // *Lancet Oncol.* – 2016. – V. 17 (5). – P. 198-208.
86. Liss, A. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: The impact of Gleason pattern 5 / A. Liss, E. Abu-Isa, M. Jawad, F.Y. Feng, S.M. Vance, R.J. Winfield, V. Narayana, H.M. Sandler, P.W. McLaughlin, D.A. Hamstra // *Brachytherapy* – 2015. – V. 14 (4). – P. 502-510.
87. Liss, A. Comparison of external beam and combination therapy for prostate cancer: patient-reported outcomes of sexual function with 5-year follow-up / A. Liss, C. Evans, V. Narayana // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – V. 90 (1). – P. S54.
88. Litwin, M. The UCLA prostate cancer index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure / M. Litwin, R. Hays, A. Fink, P. Ganz, B. Leake, R.H. Brook // *Med. Care* – 1998. – V. 36 (7). – P. 1002-1012.
89. Litzenberg, D. Prostate intrafraction translation margins for real-time monitoring and correction strategies / D. Litzenberg, J. Balter, S. Hadley, D.A. Hamstra, T.R. Willoughby, P.A.

Kupelian, T. Djemil, A. Mahadevan, S. Jani, G. Weinstein, T. Solberg, C. Enke, L. Levine, H.M. Sandler // *Prostate Cancer* – 2011. – V. 2012. – ID 130579.

90. Loeb, S. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? / S. Loeb, E. Schaeffer, B. Trock, J.L. Epstein, E.B. Humphreys, P.C. Walsh // *Urology* – 2010. – V. 76 (3). – P. 710-714.

91. Marshall, R. 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. Marshall, M. Buckstein, N. Stone, R. Stock // *Urol. Oncol.* – 2014. – V. 32 (1). – P. 38. e1-7.

92. Martinez, A. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy / A.A. Martinez, J. Gonzalez, H. Ye, M. Ghilezan, S. Shetty, K. Kernan, G. Gustafson, D. Krauss, F. Vicini, L. Kestin // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 79 (2). – P. 363-370.

93. McLaughlin, P. Vessel-sparing prostate radiotherapy: Dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI / P. McLaughlin, V. Narayana, A. Meirovitz, S. Troyer, P.L. Roberson, R. Jr. Gonda, H. Sandler, L. Marsh, T. Lawrence, M. Kessler // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 61 (1). – P. 20-31.

94. Menard, C. MRI-guided HDR prostate brachytherapy in standard 1.5T scanner / C. Menard, R. Susil, P. Choyke, G.S. Gustafson, W. Kammerer, H. Ning, R.W. Miller, K.L. Ullman, N. Sears Crouse, S. Smith, E. Lessard, J. Pouliot, V. Wright, E. McVeigh, C.N. Coleman, K. Camphausen // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – V. 59 (5). – P. 1414-1423.

95. Merrick, G. Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confined carcinoma of the prostate gland / G. Merrick, W. Butler, R. Galbreath, J.H. Lief, E. Adamovich // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – V. 52 (3). – P. 664-673.

96. Merrick, G. Erectile function after prostate brachytherapy / G. Merrick, W. Butler, K. Wallner, R.W. Galbreath, R.L. Anderson, B.S. Kurko, J.H. Lief, Z.A. Allen // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 62 (2). – P. 437-447.

97. Michalski, J. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial / J. Michalski, J. Moughan, J. Purdy, W. Bosch, D.W. Bruner, J.P. Bahary, H. Lau, M. Duclos, M. Parliament, G. Morton, D. Hamstra, M. Seider, M.I. Lock, M. Patel, G. Gay, E. Vigneault, K. Winter, H. Sandler // *JAMA Oncol.* – 2018. – V. 4 (6). – P. 180039.

98. Miles, E. Biologically effective dose (BED) correlation with biochemical control after low-dose rate prostate brachytherapy for clinically low-risk prostate cancer / E. Miles, J. Nelson, A. Alkaiissi, S. Das, R.W. Clough, G. Broadwater, M.S. Anscher, J.P. Chino, J.R. Oleson // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V. 77 (1). – P. 139-146.
99. Moch, H. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours / H. Moch, A. Cubilla, P. Humphrey, V. Reuter, T.M. Ulbright // *Eur. Urol.* – 2016. – V. 70 (1). – P. 93-105.
100. Mohler, J. NCCN Clinical Practice Guidelines for Prostate cancer / J. Mohler, E. Antonarakis, A. Armstrong, A. D'Amico, B.J. Davis, T. Dorff, J.A. Eastham, C.A. Enke, T.A. Farrington, C.S. Higano, E.M. Horwitz, M. Hurwitz, J.E. Ippolito, C.J. Kane, M.R. Kuettel, J.M. Lang, J. McKenney, G. Netto, D.F. Penson, E.R. Plimack, J.M. Pow-Sang, T.J. Pugh, S. Richey, M. Roach, S. Rosenfeld, E. Schaeffer, A. Shabsigh, E.J. Small, D.E. Spratt, S. Srinivas, J. Tward, D.A. Shead, D.A. Freedman-Cass // *JNCCN.* – 2019. – V. 17 (5). – P. 479-505.
101. Morris, W. Is ASCENDE-RT still pertinent? Is LDR-PB obsolete? / W.J. Morris, S. Tyldesley, S. Rodda, R. Halperin // URL: <https://www.prostatebrachytherapy.org.uk/2016-presentations/J-Morris%20170516.pdf> – 2016.
102. Morris, W. 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. Morris, S. Tyldesley, S. Rodda, R. Halperin, H.Pai, M. McKenzie, G. Duncan, G. Morton, J. Hamm, N. Murray // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – V. 98 (2). – P. 275-285.
103. Morton, G. Brachytherapy: Current status and future strategies – can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? / G. Morton, P. Hoskin // *Clin. Oncol. (R Coll. Radiol.)* – 2013. – V. 25 (8). – P. 474-482.
104. Morton, G. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Rationale and technique / G. Morton // *J Contemp. Brachytherapy* – 2014. – V. 6 (3). – P. 323-330.
105. Mottet, N. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / N. Mottet, J. Bellmunt, M. Bolla, E. Briers, M.G. Cumberbatch, M. De Santis, N. Fossati, T. Gross, A.M. Henry, S. Joniau, T.B. Lam, M.D. Mason, V.B. Matveev, P.C. Moldovan, R.C.N. van den Bergh, T. Van den Broeck, H.G. van der Poel, T.H. van der Kwast, O. Rouviere, I.G. Schoots, T. Wiegel, P. Cornford // *Eur. Urol.* – 2017. – V. 71 (4). – P. 618-629.
106. Nath, R. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in

Medicine / R. Nath, L. Anderson, G. Luxton, K. Weaver, J.F. Williamson, A.S. Meigooni // *Med. Phys.* – 1995. – V. 22. – P. 209-234.

107. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. – USA National Cancer Institute, 2017.

108. Oliveira, S. What do we know about the α/β for prostate cancer? / S. Oliveira, N. Teixeira, L. Fernandes // *Med. Phys.* – 2012. – V. 39 (6). – P. 3189-3201.

109. Peeters, S. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy / S. Peeters, W. Heemsbergen, P. Koper, W. van Putten, A. Slot, M.F. Dielwart, J.M. Bonfrer, L. Incrocci, J.V. Lebesque // *J Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24 (13). – P. 1990-1996.

110. Pilepich, M. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31 / M. Pilepich, K. Winter, C. Lawton, R. Krisch, H.B. Wolfov, B. Movsas, E.B. Hug, S.O. Asbell, D. Grignon // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 61 (5). – P. 1285-1290.

111. Pollack, A. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial / A. Pollack, G. Zagars, G. Starkschall, J.A. Antolak, J.J. Lee, E. Huang, A.C. von Eschenbach, D.A. Kuban, I. Rosen // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – V. 53 (5). – P. 1097-1105.

112. 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, T. Torre, P. Fearn, X.H. Wang // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – V. 50 (3). – P. 605-614.

113. Prada, P. Biochemical outcome after high-dose-rate intensity modulated brachytherapy with external beam radiotherapy: 12 years of experience / P. Prada, H. Gonzalez, J. Fernandez, I. Jimenez, A. Iglesias, I. Romo // *BJU Int.* – 2012. – V. 109 (12). – P. 1787-1793.

114. Quinn, M. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons / M. Quinn, P. Babb // *BJU Int.* – 2002. – V. 90 (2) – P. 162-173.

115. Rawla, P. Epidemiology of Prostate Cancer / P. Rawla // *World Journal of Oncol.* – 2019. – V. 10 (2) – P. 63–89.

116. Roach, M. 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. Roach, G. Hanks, H. Thames, P. Schellhammer, W.U. Shipley, G.H. Sokol, H. Sandler // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2006. – V. 65 (4) – P. 965-974.

117. Roach, M. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on Radiation Therapy Oncology Group clinical trials / M. Roach, J.

Lu, M. Pilepich, S. Asbell, M. Mohiuddin, R. Terry, D. Grignon // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – V. 47 (3). – P. 609-615.

118. Roach, M. 3rd. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610 / M. 3rd. Roach, K. Bae, J. Speight, H. Wolkov, P. Rubin, R.J. Lee, C. Lawton, R. Valicenti, D. Grignon, M.V. Pilepich // *J Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26 (4). – P. 585-591.

119. Rodda, S. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer / S. Rodda, S. Tyldesley, W. Morris, M. Keyes, R. Halperin, H. Pai, M. McKenzie, G. Duncan, G. Morton, J. Hamm, N. Murray // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – V. 98 (2). – P. 286-295.

120. Sabolch, A. Gleason pattern 5 is the greatest risk factor for clinical failure and death from prostate cancer after dose-escalated radiation therapy and hormonal ablation / A. Sabolch, F. Feng, S. Daignault-Newton, S. Halverson, K. Blas, L. Phelps, K.B. Olson, H.M. Sandler, D.A. Hamstra // *Int. J Rad. Onc. Biol. Phys.* – 2011. – V. 81 (4). – P. 351-360.

121. 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, P. Mangili, A. Rijnders, A. Polo, J. Venselaar, P. Hoskin // *Rad. Onc.* – 2007. – V. 83 (1). – P. 3-10.

122. Sathya, J. 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. Sathya, I. Davis, J. Julian, Q. Guo, D. Daya, I.S. Dayes, H.R. Lukka, M. Levine // *J Clin. Onc.* – 2005. – V. 23 (6). – P. 1192-1199.

123. Schreiber, D. Clinical and biochemical outcomes of men undergoing radical prostatectomy or radiation therapy for localized prostate cancer / D. Schreiber, J. Rineer, J. Weiss, J. Safdieh, J. Weiner, M. Rotman, D. Schwartz // *Radiat. Oncol. J* – 2015. – V. 33 (1). – P. 21-28.

124. Shilkrut, M. The addition of low-dose-rate brachytherapy and androgen-deprivation therapy decreases biochemical failure and prostate cancer death compared with dose-escalated external-beam radiation therapy for high-risk prostate cancer / M. Shilkrut, G. Merrick, P. McLaughlin, M.H. Stenmark, E. Abu-Isa, S.M. Vance, H.M. Sandler, F.Y. Feng, D.A. Hamstra // *Cancer* – 2013. – V. 119 (3). – P. 681-690.

125. Spahn, M. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients / M. Spahn, S. Joniau, P. Gontero, S. Fieuws, G. Marchioro, B. Tombal, B. Kneitz, C.Y. Hsu, K. Van Der Eeckt, P. Bader, D. Frohneberg, A. Tizzani, H. Van Poppel // *Eur. Urol.* – 2010. – V. 58 (1). – P. 1-7.

126. Spratt, D. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer / D. Spratt, X. Pei, J. Yamada, M.A. Kollmeier, B. Cox, M.J. Zelefsky // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – V. 85 (3). – P. 686-692.
127. Spratt, D. Prognostic importance of Gleason 7 disease among patients treated with external beam radiation therapy for prostate cancer: Results of a detailed biopsy core analysis / D. Spratt, Z. Zumsteg, P. Ghadjar, M. Pangasa, X. Pei, S.W. Fine, Y. Yamada, M. Kollmeier, M.J. Zelefsky // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – V. 85 (5). – P. 1254-1261.
128. Spratt, D. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer / D. Spratt, Z. Zumsteg, P. Ghadjar, M.A. Kollmeier, X. Pei, G. Cohen, W. Polkinghorn, Y. Yamada, M.J. Zelefsky // *BJU Int.* – 2014. – V. 114 (3). – P. 360-367.
129. Stephenson, A. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era / A. Stephenson, M. Kattan, J. Eastham, F. Jr. Bianco, O. Yossepowitch, A.J. Vickers, E.A. Klein, D.P. Wood, P.T. Scardino // *J Clin. Oncol.* – 2009. – V. 27 (26). – P. 4300-4305.
130. Stock, R. Outcomes for patients with high-grade prostate cancer treated with a combination of brachytherapy, external beam radiotherapy and hormonal therapy / R. Stock, J. Cesaretti, S. Hall, N.N. Stone // *BJU Int.* – 2009. – V. 104 (11). – P. 1631-1636.
131. Stock, R. A dose-response study for I-125 prostate implants / R. Stock, N.N. Stone, A. Tabert, C. Iannuzzi, J.K. De Wyngaert // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – V. 41 (1). – P. 101-108.
132. Stone, N. Multicenter analysis of effect of high biologic effective dose on biochemical failure and survival outcomes in patients with Gleason score 7-10 prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy / N. Stone, L. Potters, B. Davis, J.P. Ciezki, M.J. Zelefsky, M. Roach, K. Shinohara, P.A. Fearn, M.W. Kattan, R.G. Stock // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 73 (2). – P. 341-346.
133. Stone, N. Local control following permanent prostate brachytherapy: Effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes / N. Stone, R. Stock, J. Cesaretti, P. Unger // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V. 76 (2). – P. 355-360.
134. Sylvester, J. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following ^{125}I prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience / J. Sylvester, P. Grimm, J. Wong, R. Galbreath, G. Merrick, J.C. Blasko // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – V. 81 (2). – P. 376-381.

135. Taira, A. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy / A. Taira, G. Merrick, R. Galbreath, W.M. Butler, K.E. Wallner, B.S. Kurko, R. Anderson, J.H. Lief // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – V. 75 (3). – P. 639-648.
136. Taira, A. Long-term outcomes of prostate cancer patients with Gleason pattern 5 treated with combined brachytherapy and external beam radiotherapy / A. Taira, G. Merrick, R. Galbreath, W.M. Butler, J.H. Lief, E. Adamovich, K.E. Wallner // *Brachytherapy* – 2013. – V. 12 (5). – P. 408-414.
137. Thompson, I. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline / I. Thompson, R. Valicenti, P. Albertsen, B. Davis, S.L. Goldenberg, C. Hahn, E. Klein, J. Michalski, M. Roach, O. Sartor, J.S. Jr. Wolf, M.M. Faraday // *J Urol.* – 2013. – V. 190 (2). – P. 441-449.
138. Van Andel, G. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer / G. Van Andel, A. Bottomley, S. Fossa, F. Efficace, C. Coens, S. Guerif, H. Kynaston, P. Gontero, G. Thalmann, A. Akdas, S. D'Haese, N.K. Aaronson // *Eur. J Cancer* – 2008. – V. 44 (16). – P. 2418-2424.
139. Valicenti, R. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines / R. Valicenti, I. Thompson, P. Albertsen, B. Davis, S.L. Goldenberg, J.S. Wolf, O. Sartor, E. Klein, C. Hahn, J. Michalski, M 3rd. Roach, M.M. Faraday // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – V. 86 (5). – P. 822-828.
140. Viani, G. High dose rate and external beam radiotherapy in locally advanced prostate cancer / G. Viani, A. Pellizzon, F. Guimaraes, A.A. Jacinto, P.E. dos Santos Novaes, J.V. Salvajoli // *Am. J Clin. Oncol.* – 2009. – V. 32 (2). – P. 187-190.
141. Verhoef, E. Characteristics and outcome of prostate cancer patients with overall biopsy Gleason score 3+4=7 and highest Gleason score 3+4=7 or >3+4=7 / E. Verhoef, C. Kweldam, I. Kummerlin, D. Nieboer, C.H. Bangma, L. Incrocci, T.H. van der Kwast, M.J. Roobol, G.J. van Leenders // *Histopathology.* – 2018. – V. 72 (5). – P. 760-765.
142. Vogelius, I. 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. Vogelius, S. Bentzen // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – V. 85 (1). – P. 89-94.
143. Wallis, C. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: A systematic review and metaanalysis / C.J. Wallis, R. Saskin, R. Choo, S. Herschorn, R/T/ Kodama, R. Satkunasivam, P.S. Shah, C. Danjoux, R.K. Nam // *Eur. Urol.* – 2016 – V. 70 (1). – P. 21-30.

144. Ward, J. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome / J. Ward, J. Slezak, M. Blute, E.J. Bergstralh, H. Zincke // *BJU Int.* – 2005. – V. 95 (6). – P. 751-756.
145. 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, P. Kirkbride, M. Brundage, R. Cowan, M. Gospodarowicz, K. Sanders, E. Kostashuk, G. Swanson, J. Barber, A. Hiltz, M.K. Parmar, J. Sathya, J. Anderson, C. Hayter, J. Hetherington, M.R. Sydes, W. Parulekar // *Lancet* – 2011. – V. 378 (9809). – P. 2104-2111.
146. Wei, J. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer / J. Wei, R. Dunn, M. Litwin, H. Sandler, M.G. Sanda // *Urology* – 2000. – V. 56 (6). – P. 899-905.
147. Widmark, A. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial / A. Widmark, O. Klepp, A. Solberg, J. Damber, A. Angelsen, P. Fransson, J.A. Lund, I. Tasdemir, M. Hoyer, F. Wiklund, S.D. Fossa // *Lancet* – 2009. – V. 373 (9660). – P. 301-308.
148. Wilt, T. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer / T. Wilt, M. Brawer, K. Jones, M.H. Carlyle, T.J. Wilt // *N Engl. J Med.* – 2012. – V. 367. – P. 203-213.
149. Wilt, T. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer / T. Wilt, K. Jones, M. Barry, G.L. Andriole, D. Culkin, T. Wheeler, W.J. Aronson, M.K. Brawer // *N Engl. J Med.* – 2017. – V. 377. – P. 132-142.
150. Yamada, Y. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy / Y. Yamada, L. Rogers, D. Demanes, G. Morton, B.R. Prestidge, J. Pouliot, G.N. Cohen, M. Zaider, M. Ghilezan, I.C. Hsu // *Brachytherapy* – 2012. – V. 11 (1). – P. 20-32.
151. Yamamoto, S. Long-term oncological outcome and risk stratification in men with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy / S. Yamamoto, S. Kawakami, J. Yonese, Y. Fujii, S. Urakami, H. Masuda, N. Numao, Y. Ishikawa, A. Kohno, I. Fukui // *Jpn. J Clin. Oncol.* – 2012. – V. 42 (6). – P. 541-547.
152. Zaider, M. Tumour control probability: A formulation applicable to any temporal protocol of dose delivery / M. Zaider, G. Minerbo // *Phys. Med. Biol.* – 2000. – V. 45. – P. 279-293.
153. Zaider, M. Methodology for biologically-based treatment planning for combined low-dose-rate (permanent implant) and high-dose-rate (fractionated) treatment of prostate cancer / M. Zaider, M. Zelefsky, G. Cohen, C. Chui, E.D. Yorke, L. Ben-Porat, L. Happersett // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 61 (3). – P. 702-713.
154. Zelefsky, M. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer / M. Zelefsky, M.

Kollmeier, B. Cox, A. Fidaleo, D. Sperling, X. Pei, B. Carver, J. Coleman, M. Lovelock, M. Hunt // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – V. 84 (1). – P. 125-129.

155. Zelefsky, M. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer / M. Zelefsky, V. Reuter, Z. Fuks, P. Scardino, A. Shippy // *J Urol.* – 2008. – V. 179 (4). – P. 1368-1373.

156. Zietman, A. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09 / A. Zietman, K. Bae, J. Slater, W. Shipley, J.A. Efstathiou, J.J. Coen, D.A. Bush, M. Lunt, D.Y. Spiegel, R. Skowronski, B.R. Jabola, C.J. Rossi // *J Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28 (7). – P. 1106-1111.

157. Zumsteg, Z. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy / Z. Zumsteg, D. Spratt, I. Pei, Z. Zhang, Y. Yamada, M. Kollmeier, M.J. Zelefsky // *Eur. Urol.* – 2013. – V. 64 (6). – P. 895-902.

158. Zwergel, U. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or = 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy / U. Zwergel, H. Suttman, T. Schroeder, S. Siemer, B. Wullich, J. Kamradt, J. Lehmann, M. Stoeckle // *Eur. Urol.* – 2007. – V. 52 (4) – P. 1058-1065.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Стадирование рака предстательной железы по системе Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 8 изд. 2017

Клиническая стадия	Патоморфологическая стадия	Характеристика
Первичная опухоль (категория T)	Первичная опухоль (категория T)	
cTx	-	Первичная опухоль не может быть оценена
cT0	pT0	Нет признаков наличия первичной опухоли
cT1	-	Клинически неопределяемая (не пальпируемая и не визуализируемая) опухоль
cT1a	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $\leq 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1b	-	Случайная гистологическая находка: опухоль обнаружена в $> 5\%$ образцов удаленной ткани
cT1c	-	Опухоль обнаружена при игольной биопсии, непальпируемая опухоль
cT2	pT2	Опухоль пальпируется и ограничена предстательной железой
cT2a	pT2	Опухоль занимает менее половины одной доли
cT2b	pT2	Опухоль занимает более половины одной доли
cT2c	pT2	Опухоль локализуется в обеих долях, но без выхода за капсулу железы
cT3	pT3	Опухоль распространяется за капсулу предстательной железы, но без инвазии окружающих структур малого таза (не фиксирована при пальпации)
cT3a	pT3a	Распространение опухоли в парапростатическую клетчатку
cT3b	pT3b	Опухолевая инвазия семенных пузырьков (одного или обоих)
cT4	pT4	Опухоль распространяется на структуры малого таза кроме семенных пузырьков (мышцы/стенки таза, мочевого пузыря, прямую кишку)
Лимфатические узлы (категория N)	Лимфатические узлы (категория N)	
cNx	pNx	Оценить состояние регионарных лимфатических узлов невозможно
cN0	pN0	Метастазы в регионарных лимфатических узлах отсутствуют
cN1	pN1	Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (узлы таза ниже бифуркации подвздошной артерии)

-	pN1 _{mic}	Микрометастаз в одном лимфатическом узле
Отдаленные метастазы (категория M)	Отдаленные метастазы (категория M)	
Mx	Mx	Оценить наличие отдаленных метастазов невозможно
M0	M0	Отдаленные метастазы отсутствуют
M1	M1	Определяются отдаленные метастазы
M1a	M1a	Метастазы только в нерегионарных лимфатических узлах
M1b	M1b	Метастазы в костях
M1c	M1c	Метастазы в других органах при наличии или отсутствии метастазов в костях или лимфоузлах

Приложение 2

Шкала оценки острых осложнений лучевой терапии RTOG (выборочные параметры)

Критический орган	I степень	II степень	III степень	IV степень
Нижние отделы ЖКТ	Учащение дефекации или другие изменения, не требующие медикаментозной терапии/дискомфорт в области прямой кишки, не требующие использования анальгетиков	Диарея, требующая назначения терапии парасимпатолитиками, выделение слизи, не требующее использования гигиенических прокладок/боли внизу живота, требующее обезболивания	Диарея, требующая парентерального питания, обильное отделение крови и слизи с калом, требующее использования гигиенических прокладок, вздутие живота (перерастянутые петли на обзорном снимке)	Кишечная непроходимость, развитие свища, перфорации, кровотечения, требующего переливания крови, некупирующаяся боль, необходимость интубации, формирования стомы
Мочевыделительная система	Учащение мочеиспускания или никтурия с удвоением частоты мочеиспускания по сравнению с исходным состоянием, дизурия и императивные позывы, не требующие медикаментозного лечения	Учащение мочеиспускания или никтурия с частотой менее 1 раза в час. Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, спазмы мочевого пузыря, требующие применения локальных анестетиков	Учащение мочеиспускания, императивные позывы к мочеиспусканию, никтурия каждый час или чаще, дизурия, боли внизу живота или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного использования наркотических анальгетиков, гематурия, с выделением сгустков крови	Гематурия, требующая переливания крови, острая задержка мочи, не связанная с прохождением сгустков, изъязвление, некроз

Приложение 3

Шкала оценки поздних осложнений лучевой терапии RTOG (выборочные параметры)

Критический орган	I степень	II степень	III степень	IV степень
Тонкая/толстая кишка	Умеренная диарея, умеренные спазмы, частота дефекаций до 5 раз в сутки, небольшие выделения крови и слизи из прямой кишки	Умеренная диарея с частотой стула >5 раз в день, избыточное выделение слизи из прямой кишки, периодическое выделение крови	Непроходимость или кровотечение, требующее проведения хирургического вмешательства	Некроз, перфорация, свищ
Мочевой пузырь	Небольшая атрофия эпителия, небольшая телеангиоэктазия (микрогематурия)	Умеренное учащение мочеиспускания, генерализованная телеангиоэктазия, преходящая макрогематурия	Тяжелое учащение мочеиспускания и дизурия, тяжелая генерализованная телеангиоэктазия (часто с петехиями), частая гематурия, уменьшение объема мочевого пузыря	Некроз, сокращенный мочевой пузырь (объем <100 см ³), тяжелый геморрагический цистит

Приложение 4

Международная шкала токсичности NCI-CTC v.5.0 (выборочные параметры)

Побочный эффект	I степень	II степень	III степень	IV степень
Ректит	Дискомфорт в области прямой кишки, лечение не требуется	Наличие симптомов, периодическое выделение крови и слизи, боли в области заднего прохода, необходимо медицинское вмешательство, ограничение инструментальных методов исследования	Выраженные симптомы, тенезмы, недержание кала, императивные позывы в туалет, ограничение самообслуживания	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции
Цистит	Микрогематурия/минимальное учащение мочеиспускания, дизурия, никтурия	Умеренная гематурия, умеренное учащение мочеиспускания, его императивность, дизурия, никтурия, показана установка мочевого катетера или ирригация мочевого пузыря	Макрогематурия, необходимость внутривенных инфузий, переливания крови, радиологического и эндоскопического исследования и планового хирургического лечения	Развитие жизнеугрожающего состояния, требующего немедленной коррекции

Приложение 5

Международная шкала симптомов предстательной железы (IPSS)

Фамилия, имя, отчество _____

Возраст _____ Дата заполнения _____

Оценка состояния пациента с доброкачественной аденомой простаты по международной шкале симптомов (IPSS)

Шкала IPSS	никогда	реже, чем 1 раз в неделю	реже, чем в половине случаев	примерно в половине случаев	чаще, чем в половине случаев	почти всегда
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще , чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имелось прерывистое мочеиспускание ?	0	1	2	3	4	5
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания ?	0	1	2	3	4	5
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи ?	0	1	2	3	4	5
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться , чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5
	Ни разу	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 и более
7. Сколько раз в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?	0	1	2	3	4	5
Суммарный балл по IPSS						
Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	прекрасно	0	неудовлетворительно		4	
	хорошо	1	плохо		5	
	удовлетворительно	2	очень плохо		6	
	смешанное чувство	3				

Приложение 7

**EORTC QLQ - PR25**

Пациенты иногда жалуются на наличие у них следующих симптомов или проблем. Пожалуйста укажите степень, в которой Вы испытывали эти симптомы или проблемы в течение последней недели.

В течение последней недели:	Не был	Слегка	Существенно	Очень сильно
31. Часто ли Вам приходилось мочиться в течение дня?	1	2	3	4
32. Часто ли Вам приходилось мочиться ночью?	1	2	3	4
33. Когда у Вас были позывы к мочеиспусканию, требовалось ли Вам спешно бежать в туалет?	1	2	3	4
34. Были ли у Вас проблемы недосыпания из-за необходимости часто вставать ночью, чтобы помочиться?	1	2	3	4
35. Были ли у Вас проблемы с выходом из дома, потому что Вам нужно, чтобы поблизости был туалет?	1	2	3	4
36. Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) мочи?	1	2	3	4
37. Испытывали ли Вы боль при мочеиспускании?	1	2	3	4
38. Ответьте на этот вопрос только если Вы носите средство защиты от недержания. Представляло ли для Вас проблему ношение средства защиты от недержания?	1	2	3	4
39. Была ли Ваша повседневная деятельность ограничена проблемами мочеиспускания?	1	2	3	4
40. Была ли Ваша повседневная деятельность ограничена проблемами кишечника?	1	2	3	4
41. Было ли у Вас непроизвольное испускание (истечение) стула?	1	2	3	4
42. Была ли у Вас кровь в стуле?	1	2	3	4
43. Ощущали ли Вы вздутие живота?	1	2	3	4
44. Были ли у Вас прищипы жара?	1	2	3	4
45. Наблюдалась ли у Вас болезненность или увеличение сосков или груди?	1	2	3	4
46. Опухали ли у Вас ноги или лодыжки?	1	2	3	4

Пожалуйста, перейдите на следующую страницу

Продолжение приложения 7

В течение последних 4 недель....	Не был	Слегка	Существенно	Очень сильно
47. Была ли для Вас проблемой потеря веса?	1	2	3	4
48. Было ли для Вас проблемой возрастание веса?	1	2	3	4
49. Чувствовали ли Вы себя менее мужественным в результате Вашего заболевания или лечения?	1	2	3	4
50. В какой степени Вас интересовали половые отношения?	1	2	3	4
51. Насколько активной была Ваша половая жизнь (при наличии или в отсутствие полового акта)?	1	2	3	4

ПОЖАЛУЙСТА, ОТВЕТИТЕ НА СЛЕДУЮЩИЕ 4 ВОПРОСА ТОЛЬКО ЕСЛИ ВЫ ВЕЛИ ПОЛОВУЮ ЖИЗНЬ В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНИХ 4 НЕДЕЛЬ

52. В какой степени половые отношения приносили Вам удовольствие?	1	2	3	4
53. Были ли у Вас трудности с достижением или поддержанием эрекции?	1	2	3	4
54. Были ли у Вас проблемы с эякуляцией (например, сухая эякуляция)?	1	2	3	4
55. Испытывали ли Вы стеснение в связи с половой близостью?	1	2	3	4

Приложение 8

Классификации групп риска по шкале D'Amico

Группа риска	Клиническая стадия	ПСА, нг/мл	Сумма баллов по Глисону
Низкий (наличие всех факторов)	T1-T2a	<10	2-6
Промежуточный (наличие одного из факторов)	T2в-T2с	10-20	7
Высокий (наличие одного из факторов)	T3a	>20	8-10