

*С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Р.В. Новиков, Г.И. Гафтон, М.Ю. Готовчикова,  
М.М. Гиршович, Ю.С. Мельник, Н.Д. Ильин, Ю.О. Мережко*

## **Брахитерапия рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии: анализ пятилетних результатов**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность лечения рака предстательной железы (РПЖ) с помощью брахитерапии источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме монотерапии на основании 5-ти летнего наблюдения.

**Материалы и методы:** БТ-ВМД выполнена у 198 больных РПЖ. Режим фракционирования был представлен двумя вариантами: два сеанса по 13 Гр в первой группе (67 человек) и три сеанса по 11,5 Гр во второй (131 пациент).

Схема лучевой терапии подразумевала выполнение за одну госпитализацию одного сеанса БТ-ВМД. Лечение осуществлялось при помощи закрытого радионуклидного источника <sup>192</sup>Ir на аппарате Microselectron.

**Результаты:** медиана наблюдения за больными составила: I группа — 59,2 (41,4-90,3), II — 56,1 (39,4-86,4) мес. В течение всего периода наблюдения от прогрессирования РПЖ не умер ни один больной. Трехлетняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии составила: в первой группе — 98,5%, второй — 92,8%; пятилетняя — 88,8% и 88,1% соответственно. Значимых различий в показателях выживаемости между сравниваемыми режимами фракционирования БТ-ВМД не получено.

В большинстве случаев поздняя мочеполювая лучевая токсичность (П-МПЛТ) была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как 1 степени. Всего среди 161 пациента с периодом наблюдения три года отмечено три случая (1,8%) радиационно-индуцированной стриктурной болезни уретры (осложнения 3 степени): из них в I группе — два, во II — один.

За время наблюдения только у одного пациента (1,5%) I группы в период 12 месяцев зафиксирована поздняя прямокишечно-интестинальная токсичность 2 степени. Нарушений 3 степени и выше в наблюдаемых группах отмечено не было.

**Выводы:** исследуемые монорежимы фракционирования БТ-ВМД РПЖ (две фракции по 13 Гр и три фракции по 11,5 Гр) проде-

монстрировали вполне приемлемые показатели эффективности и безопасности при пятилетнем сроке наблюдения. Установлено, что значимых различий в частоте биохимических рецидивов, а также выраженности ранней и поздней лучевой токсичности в сравниваемых группах нет.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; брахитерапия источником высокой мощности дозы; лучевая токсичность; выживаемость; осложнения

### **Введение**

Опубликованные в 2016 г. результаты рандомизированного исследования [1] продемонстрировали отсутствие значимых различий в показателях выживаемости между радикальной простатэктомией (РПЭ) и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) у больных (РПЖ) в течение десятилетнего периода наблюдения. Несмотря на определенные достижения, обусловленные внедрением в клиническую практику передовых хирургических технологий (роботическая РПЭ), функциональные результаты хирургических вмешательств [2, 3] характеризуются достаточно высоким уровнем осложнений: частота послеоперационной инконтиненции в среднем составляет 15-20%, достигая в отдельных сериях наблюдений 30%, а сохранение удовлетворительной эректильной функции, даже при нервосберегающей технике, редко превышает 25-30%. В случае различных вариантов лучевой терапии (ЛТ), к числу которых также относится брахитерапия, вероятность сохранить потенцию достигает 50-70%, а недержание мочи встречается всего в 1%-3% и носит характер функциональных нарушений, разрешаясь в течение первого года наблюдения [4, 5].

Согласно данным мета-анализа, проведенного G.A. Viani et al. [6], повышение суммарной очаговой дозы (СОД) на предстательную железу свыше 60 Гр на каждый последующий грей снижает вероятность биохимической прогрессии на 1,8%. Эти результаты легли в основу развития концепции максимальной эскалации дозы, что нашло свое отражение в современных рекомен-

дациях: минимально рекомендуемая СОД при лучевом лечении РПЖ групп низкого и промежуточного риска должна быть не менее 74 Гр [7].

Вторым важным моментом, в вопросах оптимизации режимов фракционирования ЛТ РПЖ являются представления о способности опухоли к регенерации. Радиационным онкологам хорошо известно, что основной переменной, характеризующей этот радиобиологический феномен, служит соотношение  $\alpha/\beta$ . Многочисленные исследования [8-11], проведенные в разное время, показывают, что расчетное значение этого показателя, с большой долей вероятности, лежит в интервале 1,5 — 3 Гр. При таком значении  $\alpha/\beta$  с целью уменьшения поздних лучевых осложнений наиболее оправдано применение режимов гипофракционирования, то есть снижение общего числа фракций с одновременным увеличением разовой очаговой дозы (РОД).

Высокомощностная внутритканевая лучевая терапия или брахитерапия — фактически идеальный вариант лучевого лечения, позволяющий реализовать преимущества концепции эскалации дозы с учетом радиобиологических особенностей РПЖ. Начав использоваться в качестве монотерапии с конца прошлого столетия, этот метод лечения продемонстрировал многообещающие предварительные результаты в лечении РПЖ различных групп риска [12].

### Материалы и методы

С июля 2012 по август 2016 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова у 198 РПЖ проведена БТ-ВМД в монорежиме. Лучевое лечение осуществлялось на специализированном брахитерапевтическом комплексе, состоящем из трехмерного (3D) УЗ аппарата, снабженного эндоректальным датчиком с возможностью поперечного и продольного автоматического сканирования, закрепленного на специализированной подставке-степере и соединенного с трехмерной планирующей системой Oncentra Prostate. Принципиальная особенность указанной планирующей системы заключается в том, что после получения информации с 3D УЗИ с помощью программного обеспечения системы планирования становится возможным восстановление трехмерных УЗИ-изображений предстательной железы и окружающих ее нормальных тканей, оконтуривание предстательной железы и прилежащих к ней органов риска. После чего, по предлагаемым системой алгоритмам, выполняется расчет дозиметрического плана. Важным достоинством данной системы планирования, является возможность корректировки основных параметров, используемых при расчете дозных нагрузок (топографии игл-интратастов, контуров предстательной железы и окружающих ее органов риска) в режиме реального времени, что позволяет осуществлять окончательное планирование облучения после введения игл-интратастов непосредственно перед сеансом облучения. Центральным компонентом брахитерапевтического комплекса является 30 каналный аппарат “microSelectron HDR”, предназначенный для хранения и подачи источников  $^{192}\text{Ir}$  в установленные в предстательной железе полые иглы-интратасты, соединенные с аппаратом “microSelectron

HDR” с помощью гибких транспортировочных шлангов. Следует отметить, что процесс облучения осуществляется при пошаговом (длина шага 2.5мм) последовательном перемещения источника  $^{192}\text{Ir}$  по введенным иглам-интратастам. Траектория движения источников и время их остановки программируются при расчете окончательного дозиметрического плана, что обеспечивает высокую точность.

За одну госпитализацию выполняется один сеанс БТ-ВМД. Средний межфракционный интервал в нашей работе составил три недели (от двух до четырех). Этапы проведения процедуры БТ-ВМД и важные технические моменты (дозиметрические параметры, методы оптимизации дозной нагрузки) детально описаны нами в ранее опубликованных работах [13, 14]. Применялись две схемы подведения дозы: два сеанса по 13 Гр у 67 пациентов первой группы и три сеанса по 11,5 Гр — у 131 во второй.

Для перевода доз, которые давались нами при БТ-ВМД, в эквивалентные дозы (equi-effective dose — EQD<sub>2</sub>), подводимые при ДЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр), мы использовали предложенное Withers H.R. и соавт. понятие о конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект [15]. EQD<sub>2</sub> — суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной в другом режиме фракционирования. При расчете EQD<sub>2</sub> по формуле H.R. Withers et al. [15] важное значение имеет соотношение  $\alpha/\beta$ , выраженное в греях. Это соотношение фактически отражает реакцию тканей и органов на радиационное воздействие. Есть ткани, быстро реагирующие на ионизирующее излучение, в которых лучевые повреждения возникают в период от нескольких дней или недель после радиационного воздействия. В таких случаях  $\alpha/\beta$  колеблется в пределах от 7 до 20 Гр. Но есть органы и ткани (медленно реагирующего типа), где лучевые повреждения выявляются в пределах от нескольких месяцев до нескольких лет. Для этих тканей соотношение  $\alpha/\beta$  варьирует в пределах от 0,5 до 6 Гр [16].

В нашем исследовании расчеты осуществлялись, исходя из величины отношения  $\alpha/\beta$  равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли (табл. 1).

**Таблица 1. Значения EQD<sub>2</sub> при различных режимах монотерапии БТ-ВМД**

Число фракций БТ-ВМД	3	2
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	11,5	13
EQD2 (за фракцию), Гр	42,7	53,9
EQD2 (суммарно за курс лечения), Гр	128,1	107,7

Длительность сеанса облучения зависела от активности источника и объема ПЖ и составляла в среднем 30 (15-45) минут.

Стандартными критериями включения в наше исследование являлись: отсутствие данных за поражение регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, клинически значимой инфравезикальной обструкции (объем остаточной мочи (ОМ) менее 50 мл, индекс International Prostate Symptom System (IPSS) (WHO, 1993) менее 20 баллов, максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии ( $Q_{\text{max}}$ )  $\geq 10$  мл/сек). Общеизвестные опросники International Index Erectile Function (IIEF-5) [17] и Quality of Life (QoL) (WHO, 1993) применялись для оценки половой функции и качества жизни.

Распределение пациентов на группы в зависимости от риска рецидива РПЖ согласно рекомендациям NCCN [18] оказалось следующим: низкий риск — 44 (22,2%), промежуточный — 133 (67,2%) и высокий — 21 (10,6%) больной.

Эффективность БТ-ВМД исследовали на основании показателей общей выживаемости и выживаемости без признаков биохимической прогрессии. Оценивались одно-, трех- и пятилетние показатели.

Биохимический рецидив после проведенного лечения определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO [19]: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения.

В качестве клинического рецидива рассматривались случаи прогрессирования РПЖ в области предстательной железы (семенных пузырьков) — местный рецидив, в регионарных или отдаленных лимфатических узлах и костях. Пациентов с висцеральными метастазами в нашем исследовании зафиксировано не было. В качестве основного метода диагностики клинических рецидивов использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с <sup>68</sup>Ga-ПСМА или <sup>11</sup>C-холин в качестве радиофармпрепаратов. Дополнительно могла применяться магнитно-резонансная томография и скинтиграфия, выполненная в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) (<sup>99m</sup>Tc-пирфотех). Все случаи подозрения на местный рецидив в области предстательной железы или семенных пузырьков в обязательном порядке подвергались гистологической верификации процесса.

Безопасность исследуемых режимов монотерапии БТ-ВМД оценивалась по частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений. Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии общепринятыми критериями RTOG/EORTC и с учетом терминологических рекомендаций СТСАЕ v 3.0. [20]. Выделяли раннюю (в пределах первых трех месяцев после окончания лучевого лечения) радиационную токсичность со стороны мочевыводящих путей (Р-МПЛТ) и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (прямой кишки) — Р-ПИЛТ, а также поздние (после девяти месяцев с момента окончания лучевого лечения) осложнения ЛТ со стороны мочевыводящих путей (П-МПЛТ) и со стороны прямой кишки (П-ПИЛТ). Отдельно рассматривались изменения выраженности эректильной дисфункции (ЭД) в различные периоды наблюдения на основании данных опросника IIEF-5 [17].

Для статистических расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. При отличающемся от нормального распределения указывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентиля) [Q25;Q75]. Основная масса показателей имела значимые отклонения от нормальности (Shapiro-Wilk's W-тест (p<0,05)). Поэтому для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования (Wilcoxon, Mann-Whitney и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis). Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований определялась на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции  $\Gamma$  -Спирмена). Для анализа показателей выживаемости и возникновения биохимической прогрессии РПЖ, изучения частоты возникновения рецидивов использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест.

## Результаты

Медиана наблюдения за пациентами в группах БТ-ВМД составила: I группа — 59,2 (41,4-90,3) мес., II группа — 56,1 (39,4-86,4) (p=0,45) мес. (табл. 2).

**Эффективность БТ-ВМД.** Однолетние показатели выживаемости были оценены у 198 (100,0%) пациентов (I группа — 67, II группа — 131), трехлетние — у 193 (97,5%) из 198 наблюдаемых (I группа — 67, II группа — 126), пятилетние у 87 (94,5%) из 92 человек (I группа — 31, II группа — 56), переживших этот рубеж. За все время наблюдения из общего числа пациентов (n=198) от прогрессирования РПЖ не умер ни один больной. Общая трехлетняя выживаемость, вне зависимости от схемы БТ-ВМД, прослеженная у 193 пациентов составила 98,4%, а общая пятилетняя выживаемость — 96,5%. Основными причинами смерти больных была декомпенсация сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (в первой группе — один, во второй — двое наблюдаемых) или прогрессирование первично-множественных опухолей других локализаций (по одному пациенту в каждой группе).

Однолетняя выживаемость пациентов без признаков биохимического рецидива в обеих группах (n=198) была 98,4%. Рост уровня сывороточного ПСА, выше критериев, соответствующих биохимическому рецидиву на первом году наблюдения, отмечен у трех человек: одного в I группе и двух — во II-й.

Трехлетняя выживаемость больных без признаков биохимической прогрессии независимо от схемы БТ-ВМД составляла 94,8%. Данный показатель среди пациентов I группы равнялся 98,5%, во второй — 92,8% (рис. 1).

Пятилетняя выживаемость пациентов без биохимического рецидива суммарно в обеих группах БТ-ВМД составила 88,4%: I группа — 88,8%, II группа — 88,1%. Достоверных различий в выживаемости без биохимической прогрессии между группами не получено.

Представляет большой интерес оценка выживаемости без биохимической прогрессии в зависимости от принадлежности больных к группам риска по NCCN [18]. В связи с относительно небольшим числом биохимических рецидивов,

Таблица 2. Длительность наблюдения за пациентами РПЖ после БТ-ВМД

Режим фракционирования БТ-ВМД	Длительность наблюдения (месяцев)					
	60 и более		от 48 до 60		от 36 до 48	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (2 фракции по 13 Гр)	32	34,8	60	37,0	67	33,8
II группа (3 фракции по 11,5 Гр)	60	65,2	102	63,0	131	66,2
Всего пациентов	92	100	162	100	198	100

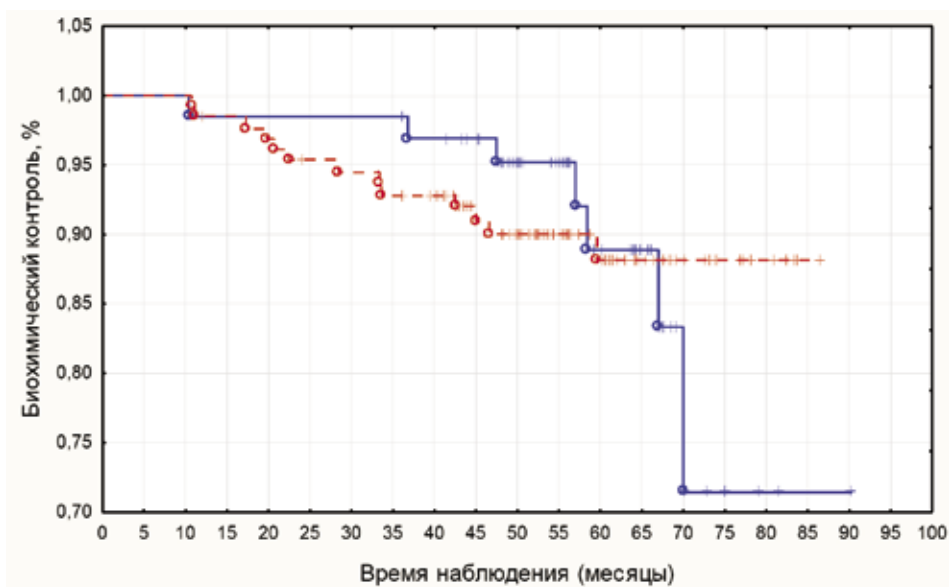


Рис. 1. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива в зависимости от режима БТ-ВМД (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

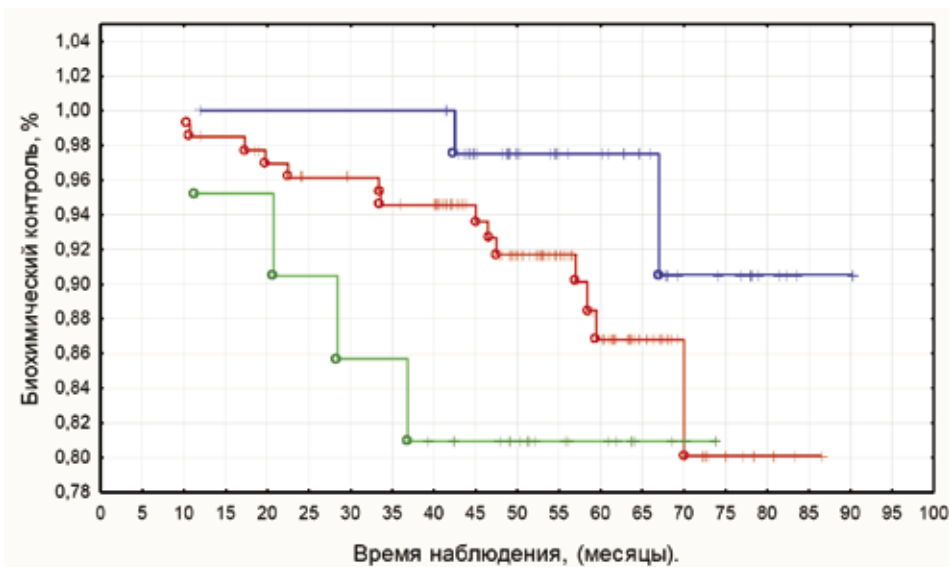


Рис. 2. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива после БТ-ВМД в зависимости от группы риска по NCCN [18] (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

расчет показателей выживаемости осуществлялся независимо от режима фракционирования брахитерапии. При сроках, равных 36 месяцам наблюдения, отсутствие биохимического рецидива составило: низкий риск — 100%, промежуточный риск — 94,6% и высокий — 85,7%, при 60 месяцах — 97,5%, 86,8% и 80,9% соответственно. Достоверных различий в выживаемости без биохимической прогрессии по такому показателю как группа риска в нашем исследовании не получено (рис. 2).

В целом (рис. 2), признаки биохимического прогрессирования РПЖ зафиксированы у 20 (10,1%) пациентов (при низком риске — два, при промежуточном — 14 и при высоком — четыре), из которых семь человек принадлежало к I группе. Дальнейшее обследование пациентов

с ростом уровня ПСА выше критериев биохимического рецидива после БТ-ВМД позволило определить клинический рецидив в 17 (85,0%) из 20 случаев.

Оценка эффективности БТ-ВМД, в первую очередь, характеризуется способностью достигать определенного уровня локального контроля над заболеванием. В течение всего 5-летнего периода наблюдения местный рецидив заподозрен у шести (3,0%) из 198 пациентов: один — I группа (на четвертый год после БТ-ВМД), пять (по одному в первый, второй и четвертый год, двое — в третий год) — II группа. В трех случаях местный рецидив был определен в качестве единственной локализации, в трех остальных сочетался с другими очагами поражения.

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

У двух пациентов РПЖ промежуточного риска (II группа) на втором и третьем году наблюдения выявлено метастатическое поражение скелета. В одном наблюдении изменения в костях сочетались с местным рецидивом и поражением РЛУ, в другом носили изолированный характер.

Безопасность БТ-ВМД. В опубликованной ранее статье [21], посвященной анализу трехлетних результатов лечения данной когорты больных, приводится информация относительно частоты и выраженности ранней лучевой токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

Поэтому в данной работе мы сочли возможным подробно остановиться лишь на характеристике поздних лучевых осложнений, тем более что именно они характеризуют показатели безопасности лучевого лечения в целом.

Оценка поздних радиационных повреждений осуществлялась через 12, 24 и 36 мес. после окончания курса БТ-ВМД. Детальный анализ этих показателей в более поздние сроки можно полагать нецелесообразным, так как существенной динамики их изменения после 36 мес. наблюдения не отмечали.

Поздние лучевые повреждения изучены у большей части больных: в I и II группах в 12 мес. (у 190 из 198 человек) — 66 (34,7%) и 124 (66,3%), 24 мес. (у 175 из 198 человек) — 61 (34,9%) и 114 (65,1%), 36 мес. (у 161 из 198 человек) — 53 (32,9%) и 108 (67,1%) соответственно.

Поздняя мочеполовая лучевая токсичность. Распределение пациентов в зависимости от выраженности поздней мочеполовой лучевой токсичности представлено в табл. 3.

С течением времени частота поздних лучевых осложнений уменьшается. В большинстве случаев П-МПЛТ была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как I степени (не требующие коррекции). Их частота в I группе, в зависимости от длительности наблюдения, варьировала от 30,3% до 18,8%, а во II — от 35,5% до 18,5% (табл. 2). Более значимая П-МПЛТ 2 степени включала в себя два состояния: дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии, и периодическая макрогематурия. П-МПЛТ, подходящая под эти критерии, среди больных I группы через 12 мес.

Таблица 3. Поздняя мочеполовая лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после БТ-ВМД

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

Таблица 4. Оперативные вмешательства в анамнезе

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

отмечена в 7,6%, чрез 24 — 3,3%, 36 мес. — 1,9% наблюдений. Частота аналогичных изменений во II группе была выше, составляя от 21,8% (12 мес.) до 10,2% (36 мес.).

Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения СОД демонстрирует значимые различия во II группе ( $p=0,01$ ) через 12 мес. Со временем, эти различия нивелируются, достигая неразличающихся значений к 36 месяцам ( $p>0,05$ ) (табл. 3).

Формирование стриктуры уретры — наиболее неблагоприятной вариант П-МПЛТ 3 степени. Всего среди 161 пациента с периодом наблюдения три года отмечено три (1,8%) случая радиационно-индуцированной стриктурной болезни уретры: два случая (3,7%) из 53 наблюдений I группы и один (0,9%) из 108 человек II группы. У всех трех пациентов сужение локализовалось в мембранозном отделе мочеиспускательного канала. Хирургическая коррекция позволила разрешить случаи стриктурообразования с хорошими функциональными результатами. Ни у одного из пациентов не было отмечено осложнений 4-5 степени.

Нами был проведен анализ по определению факторов, имеющих связь с П-МПЛТ. При оценке П-МПЛТ наиболее существенное значение имело наличие «операции в анамнезе». По числу оперативных вмешательств в анамнезе исследуемые группы статистически не различались ( $p=0,6$ ) (табл. 4).

У всех пациентов I группы БТ-ВМД проведена в сроки, превышающие 12 мес. после предшествующего хирургического лечения, во II группе: от 6 до 9 мес. — один (0,7%), от 9 до 12 мес. — два (1,5%) и более 12 мес. — семь (5,3%) человек. Наличие операции в период менее шести мес. являлось противопоказанием к лучевому лечению. Связь предшествующих хирургических вмешательств на простате с выраженностью П-МПЛТ носила значимый характер за весь период наблюдения у пациентов в обеих группах ( $p<0,001$ ).

Характеристика изменений статуса эректильной функции (ЭФ), выраженная в величине значений ИЕФ-5 до начала лечения, а также через 3, 12, 24 и 36 мес. после него представлена на рис. 3 и табл. 5.

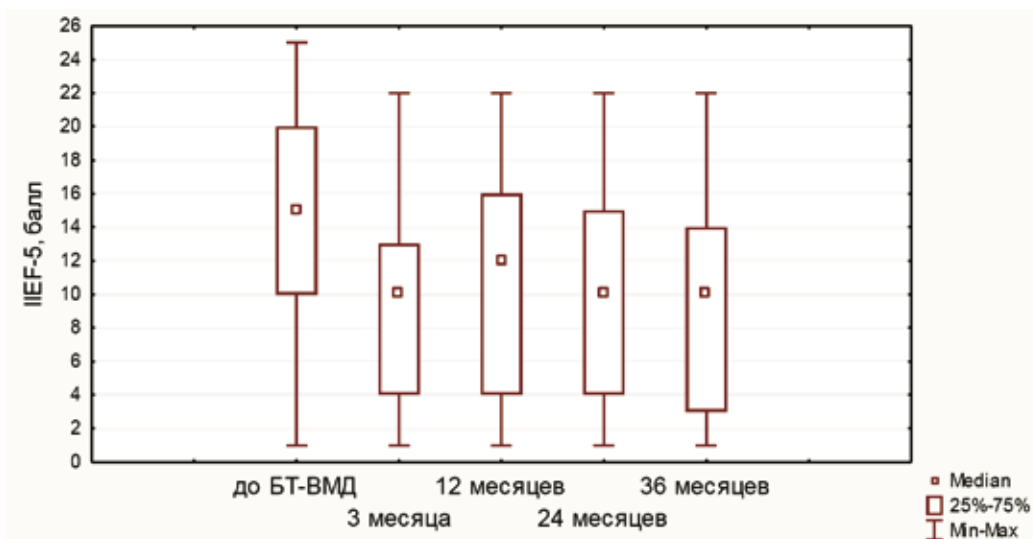


Рис. 3. Динамика изменений значения ИЕФ-5 после БТ-ВМД с течением времени независимо от режима фракционирования БТ-ВМД (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — значения ИЕФ-5 (балл))

Таблица 5. ИЕФ-5 через 12, 24 и 36 мес. после БТ-ВМД

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

Таблица 6. Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после БТ-ВМД

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

Наши данные свидетельствуют об отсутствии значимых изменений уровня сохранности ЭФ после БТ-ВМД в зависимости от применяемой схемы лечения независимо от сроков наблюдения.

*Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность.* Оценка нарушений работы нижних отделов желудочно-кишечного тракта через 12 месяцев после БТ-ВМД осуществлялась на основании данных предложенного нами дневника дефекации. Распределение пациентов в соответствии с бальной оценкой П-ПИЛТ представлено в табл. 6.

Представленные данные свидетельствуют, что клинически значимая ( $\geq 3$  степени) П-ПИЛТ в наблюдаемых группах отсутствовала. Существенных различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 мес. в исследуемых группах не выявлено ( $p=0,38$ ,  $p=0,56$ ,  $p=0,39$  соответственно). Из представленных в табл. 6 данных видно, что с течением времени наблюдается снижение выраженности П-ПИЛТ и, в более поздние сроки наблюдения (2-3 года) она, в основном, представлена признаками незначительного кровотечения из стенки прямой кишки, регистрируемого при дефекации.

### Обсуждение

Интерес к применению высокомоментной брахитерапии РПЖ демонстрирует заметный рост [22]. В отечественной литературе на данный момент опубликован ряд работ [23, 24], посвященных этому вопросу. Большинство исследований [25, 26] касается сочетанного применения БТ-ВМД с дистанционной лучевой терапией при высоком риске рецидива заболевания.

Первым кто, предложил использовать высокомоментную брахитерапию в режиме монотерапии еще в 1995 г. был Y. Yoshioka [27]. Этот опыт характеризовался достаточно большим числом фракций — 6-9, выполненных в одну или несколько имплантаций. Другим вариантом такого лечения является однофракционное облучение с величиной подводимой дозы в 19-22 Гр

[28-30], первоначально продемонстрировавшее хорошие результаты у больных групп низкого и промежуточного риска. Однако, длительное наблюдение за этими пациентами выявило субоптимальные уровни достижения локального контроля опухоли при приемлемой частоте осложнений [29, 30].

По всей видимости, двух- или трехфракционный вариант внутритканевого лучевого лечения РПЖ в наибольшей степени подходит для стандартного клинического применения с точки зрения онкологической эффективности и безопасности.

Наш опыт проведения БТ-ВМД в качестве монотерапии больных РПЖ указывает на высокие показатели биохимического контроля (88,8%) на протяжении пяти лет наблюдения за больными в группе пациентов с преимущественно низким и промежуточным риском рецидива заболевания. Эти данные соответствуют результатам, демонстрируемым в других сериях, с аналогичными сроками наблюдения [22]. Важно отметить, что исследуемые нами режимы фракционирования фактически не отличались между собой по величине показателя выживаемости без признаков биохимического рецидива ( $p=0,9$ ), что позволяет думать о переходе на более короткие схемы лечения.

В представленном исследовании частота местных рецидивов была незначительной — 3,0% (у шести из 198 наблюдаемых). Всем пациентам с подозрением на местный рецидив предлагалась гистологическая верификация процесса посредством сатурационной промежуточной биопсии (СПБ), так как даже ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА не всегда может исключить наличие ложноположительных результатов.

Нами продемонстрирована высокая безопасность БТ-ВМД, выполненной в режиме монотерапии. Показатели П-МПЛТ находились на приемлемых уровнях. Формирование стриктуры уретры, являясь наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ, имело место лишь у трех из 161 пациента. В первые три мес. после лечения наблюдается достаточно высокий уровень ЭД (ПЕФ-5 1-10 баллов), имеющий нередко

психогенный генез. К исходу первого года отмечается увеличение показателей удовлетворенности пациентов своей половой жизнью, которые постепенно снижается и остается на приблизительно одном уровне к исходу трех лет после лечения. Технические возможности, заложенные в программное обеспечение процедуры БТ-ВМД, наряду с успехами в области получения изображений предстательной железы, позволяют оптимизировать стандартную процедуру брахитерапии для максимального сохранения потенции на приемлемом уровне, что делает этот метод лучевого лечения еще более привлекательным для больных.

Клинически значимые осложнения со стороны прямой кишки (П-ППЛТ) на протяжении всего периода наблюдения практически отсутствовали.

В заключение хотелось отметить, что результаты, полученные в ходе данного исследования в совокупности с опытом специалистов из других ведущих онкологических учреждений Российской Федерации, легли в основу разработки первых отечественных рекомендаций по клиническому использованию БТ-ВМД у больных раком простаты, которые были опубликованы в конце 2017 г. [31].

### Заключение

Изучены два режима монотерапии БТ-ВМД РПЖ преимущественно групп низкого и промежуточного риска (две фракции по 13 Гр или три по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели). Показатели пятилетней выживаемости без признаков биохимической прогрессии при двух и трех фракционном режимах фактически не различались, составляя 88,8% и 88,1%, соответственно.

Формирование стриктуры уретры, являясь наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ, в обеих группах суммарно составило 1,6%. Существенным фактором, повышающим выраженность Р-МПЛТ и П-МПЛТ после БТ-ВМД в режиме монотерапии, является наличие в анамнезе оперативных вмешательств на ПЖ.

Лучевые осложнения (2 степени) со стороны прямой кишки были предельно малыми, составляя не более 1,5% в различные сроки наблюдения независимо от схемы БТ-ВМД.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 375 (15). — P. 1415-1424.
2. Salomon L., Droupy S., Yiu R., Soulié M. The long-term effect of radical prostatectomy on erectile function,

urinary continence, and lower urinary tract symptoms: a comparison to age-matched healthy controls // *Biomed. Res. Int.* — 2017. — doi: 10.1155/2017/9615080.

3. Heesakkers J., Farag F., Bauer R.M. et al. Pathophysiology and contributing factors in postprostatectomy incontinence: a review // *Eur. Urol.* — 2017. — Vol. 71 (6). — P. 936-44.
4. Barocas D.A., Alvarez J., Resnick M.J. et al. Association between radiation therapy, surgery, or observation for localized prostate cancer and patient-reported outcomes after 3 years // *J.A.M.A.* — 2017. — Vol. 317 (11). — P. 1126-40.
5. Chen R.C., Basak R., Meyer A.M. et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer // *J.A.M.A.* — 2017. — Vol. 317 (11). — P. 1141-1150.
6. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2009. — Vol. 74 (5). — P. 1405-1418.
7. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU Guidelines. <https://uroweb.org/guidelines/2019>.
8. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 43 (5). — P. 1095-1101.
9. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta = 1.4$  (0.9-2.2) Gy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2012. — Vol. 82 (1). — P. 17-24.
10. Datta N.R., Stutz E., Rogers S., Bodis S. Clinical estimation of  $\alpha/\beta$  values for prostate cancer from isoeffective phase III randomized trials with moderately hypofractionated radiotherapy // *Acta. Oncol.* — 2018. — Vol. 57 (7). — P. 883-894.
11. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2018. — Vol. 100 (4). — P. 858-865.
12. Yoshioka Y. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial / Y. Yoshioka, T. Nose, K. Yoshida et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48 (3). — P. 675-681.
13. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического планирования) // *Вопросы онкологии.* — 2015. — Т.61 (1). — С. 130-136.
14. Новиков Р.В. Дозиметрическое планирование брахитерапии источником высокой мощности дозы при раке предстательной железы, с минимальной лучевой нагрузкой на уретру // *Медицинская физика.* — 2019. — № 2. — С. 22-8.
15. Withers H.R., Thames Jr H.D., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction // *Radiother. Oncol.* — 1983. — Vol. 1. — № 2. — P. 187-191.



16. Joiner M.C., van der Kogel A.J. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted. — London, UK: Arnold, 1997. — P. 106-122.
17. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction // *Int. J. Impot. Res.* — 1999. — Vol. 11 (6). — P. 319-326.
18. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2010. — Vol. 8. — № 2. — P. 162-200.
19. 3rd Roach M., Hanks G., Jr. Thames H. et al. 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 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 65 (4). — P. 965-974.
20. Yoshida K., Yamazaki H., Nakamura S. et al. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate cancer // *Anticancer Res.* — 2014. — Vol. 34 (4). — P. 2015-2018.
21. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы // *Вопросы онкологии.* — 2018. — № 3. — С. 366-373.
22. Tselis N., Hoskin P., Baltas D. et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: review of the current status // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* — 2017. — doi: 10.1016/j.clon.2017.02.015.
23. Каприн А.Д., Бирюков В.А., Карякин О.Б. и др. Применение высокомогущностной брахитерапии Ir-192 в лечении рака предстательной железы // *РМЖ.* — 2017. — Т. 8. — С. 492-495.
24. Ионкова Ю.Ю., Хурцев К.В., Селютина И.А. и др. Первые результаты применения HDR-брахитерапии в лечении пациентов с опухолями предстательной железы в ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2017. — № 4. — С. 117.
25. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Результаты применения брахитерапии высокой мощности дозы источником Ir198 в сочетании с дистанционной радиотерапией у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки // *Эксп. и клин. урология.* — 2016. — № 3. — С. 26-30.
26. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Ивашин А.К. Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечение больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования // *Вопросы онкологии.* — 2018. — № 1. — С. 79-83.
27. Yoshioka Y., Nose T., Yoshida K. et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer: treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48 (3). — P. 675-681.
28. Hathout L., Mahmoud O., Wang Y. et al. A phase 2 randomized pilot study comparing high-dose-rate brachytherapy and low-dose-rate brachytherapy as monotherapy in localized prostate cancer // *Adv. Radiat. Oncol.* — 2019. — Vol. 4 (4). — P. 631-640.
29. Barnes J.M., Gabani P., Sanders M. et al. Single fraction high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: toxicities and early outcomes from a single institutional experience // *J. Contemp. Brachytherapy.* — 2019. — Vol. 11 (5). — P. 399-408.
30. Siddiqui Z.A., Gustafson G.S., Ye H. et al. 5-year outcomes of a single institution prospective trial of 19 Gy single-fraction HDR brachytherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2019. — Vol. 104 (5). — P. 1038-1044.
31. Новиков С.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогущностной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва // *Экспериментальная и клиническая урология.* — 2017. — № 3. — С. 10-23.

Поступила в редакцию 25.02.2020 г.

*S.N. Novikov, S.V. Kanaev, R.V. Novikov, G.I. Gafton,  
M.Y. Gotovchikova, M.M. Girshovitch, Y.S. Melnik,  
N.D. Ilin, Y.O. Merezhko*

### **High dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: five year results**

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia, St.Petersburg

Purpose: the aim of the study is to assess the effectiveness and safety of prostate cancer treatment (PCa) with high dose rate brachytherapy (BT-HDR) in monotherapy on 5 years of follow-up.

Materials and methods: BT-HDR is performed in 198 patients of PCa. The fractionation schedule was presented by two options: two fractionations of 13 Gy in the first group (67 people) and three fractionations of 11.5 Gy in the second (131 patients). The treatment was carried out with <sup>192</sup>Ir (Microselectron).

Results: the median for patient care was: I group — 59.2 (41.4-90.3), II — 56.1 (39.4-86.4) months. During the follow-up, no patients died from the progression of the PCa. The three-year survival rate without biochemical progression was 98.5%, while the second group had 92.8%; 88.8% and 88.1%, respectively. There were no significant differences in survival rates between the BT-HDR fractionation regimes compared.

In most cases, late genito-urinary radiation toxicity was represented by changes that could be characterized as 1st degree. A total of 161 patients with a three-year follow-up period had three cases (1.8%) radiation-induced stenosis urethra (complications of 3 degrees): two of them in the first group, one in the second group.

Only one patient (I group) (1.5%) recorded late recto-intestinal toxicity of the 2nd degree. There were no third or higher violations in the observed groups.

Conclusions: the studied mono-modes of fractionation of BT- HDR PCa (two factions of 13 Gy and three factions of 11.5 Gy) demonstrated quite acceptable indicators of effectiveness and safety with a five-year period of observation. It has been established that there are no significant differences in the frequency of biochemical relapses, as well as the severity of early and late radiation toxicity in the groups compared.

Key words: prostate cancer; high-dose rate brachytherapy; radiation toxicity; survival