

С.В. Канаев, С.Н. Новиков

ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Стремительное развитие лучевой терапии онкологических больных является прекрасной иллюстрацией того, как умелое использование новых технологий способно привести к революционным изменениям. Это можно убедительно продемонстрировать на примере лечения пациентов раком предстательной железы (РПЖ). Актуальность проблемы эффективного лечения РПЖ не вызывает сомнений. По данным Санкт-Петербургского популяционного ракового регистра, наблюдается резкое нарастание заболеваемости РПЖ. Так, если в 1999 г. регистрировалось 10,4 случая РПЖ на 100 000 мужского населения, то в 2010 г. эта цифра достигла 45,7 случая и приблизилась к показателям наиболее крупных европейских государств, где ежегодно выявляется 40-55 новых случаев РПЖ на каждые 100 000 населения [2].

На протяжении многих десятилетий основным и, по сути дела, единственным методом терапии у больных РПЖ оставалось хирургическое лечение, заключающееся в выполнении сложных, травматичных вмешательств, часто приводящих к нежелательным последствиям: в 19-45% случаев – к серьезным проблемам мочеиспускания, в 60-93% – выраженным нарушениям сексуальной функции [7]. В настоящее время круг возможных терапевтических решений существенно расширился [11]. В частности, у пациентов с локализованными формами РПЖ лучевые методы лечения рассматриваются как привлекательная альтернатива или важное дополнение к хирургическим вмешательствам. Выбор оптимальной лечебной тактики у этой категории больных, в первую очередь, базируется на оценке прогноза заболевания, который помогает разделить пациентов на три основные группы: с низким (НРР), промежуточным (ПРР) и высоким (ВРР) риском возникновения рецидива РПЖ [3].

У многих больных из группы НРР отмечается благоприятное течение РПЖ даже при отсутствии активного противоопухолевого лечения, что послужило мощным стимулом для поиска более щадящих минимально инвазивных методов лечения. На сегодняшний день, наиболее популярной альтернативой радикальной простатэктомии (РПЭ) у пациентов с НРР является

брахитерапия РПЖ [16]. Принципиальное достоинство брахитерапии по сравнению с РПЭ заключается в достоверно более низком риске серьезных осложнений лечения при сохранении высоких показателей эффективности [13, 15, 17]. Так, значимые (3 степень и выше) осложнения со стороны органов мочеполовой системы наблюдаются в течение 5 и более лет после проведения брахитерапии только в 1-4% случаев [4, 18]. Еще реже (в 1-2%) брахитерапия приводит к серьезным осложнениям со стороны прямой кишки [4, 14, 15]. С другой стороны, мета-анализ 54 исследований указывает на ощутимые преимущества брахитерапии перед хирургическими методами лечения РПЖ с точки зрения сохранения эректильной функции: вероятность ее сохранения после брахитерапии РПЖ составляет 76%, после сочетанного использования брахитерапии и дистанционной лучевой терапии – 60%, только дистанционной лучевой терапии – 55%, простатэктомии с сохранением нервных структур – 34%, а после выполнения стандартной РПЭ – только 25% [17].

Среди методов брахитерапии РПЖ наибольшее распространение получила, т. н., низкодозная брахитерапия (НДБ), которая заключается в однократном введении в предстательную железу изотопов ¹²⁵I или ¹⁰³Pd с относительно невысокой энергией излучения (от 27 до 34 кэВ) и периодом полураспада от 9,7 (¹⁰³Pd) до 59,4 (¹²⁵I) суток. Важное достоинство НДБ заключается в том, что при ее проведении нет необходимости в дополнительной защите и специальном оборудовании, что позволяет использовать данный метод лечения в большинстве крупных урологических и онкологических отделений. Кроме того, на сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт проведения НДБ, в деталях разработана техника выполнения процедуры, многочисленные исследования подтверждают ее высокую эффективность. Вместе с тем, облучение РПЖ с помощью зерен ¹²⁵I и ¹⁰³Pd не лишено и некоторых ощутимых недостатков. Многие авторы указывают на существования ряда факторов негативно влияющих на точность подведения запланированной дозы облучения [14, 18]. К ним относятся: воз-

возможность миграции введенных радиоактивных зерен, различия в запланированном и реальном расположении источников излучения, которые, в ряде случаев, могут достигать 8-13 мм. Важной причиной существенной вариативности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при НДБ являются изменения объема предстательной железы в различные сроки после введения радиоактивных зерен, что объясняется выраженным отеком, развивающимся в ранние сроки после имплантации источников излучения. Наконец, существенным фактором, затрудняющим расчет суммарной дозы, поглощенной окружающими органами, в первую очередь, прямой кишкой и мочевым пузырем является постоянное изменение взаимной топографии простаты, прямой кишки и мочевого пузыря в течение длительного времени облучения после введения радиоактивных зерен.

Вероятно, не будет большим преувеличением сказать, что высокодозная брахитерапия (ВДБ) является, в определенной степени, результатом эволюции НДБ и характеризует новый этап внутритканевой терапии злокачественных новообразований. С одной стороны, оба метода объединяет общая терапевтическая идеология, основанная на облучении злокачественных новообразований с помощью источников излучения, введенных непосредственно в опухоль, что позволяет достигать эффективного воздействия на патологический очаг при минимальном повреждении окружающих нормальных тканей. С другой стороны, существенные отличия в технологии подведения лечебной дозы приводят к существенным различиям при клиническом использовании высокодозной и низкодозной брахитерапии РПЖ [1]. Краткое описание методических особенностей ВДБ, использующейся при лечении больных РПЖ в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, поможет более наглядно показать важные преимущества ВДБ и привлекательные достоинства облучения с помощью перманентных источников излучения.

Первые этапы подготовки больного к внутритканевой терапии РПЖ заключаются в определении показаний и противопоказаний к брахитерапии, уточнению объема предстательной железы, оценке возможностей для беспрепятственного введения игл у больных с низкорасположенным симфизом лонных костей. Наиболее частыми противопоказаниями для проведения брахитерапии у пациентов группы НРР являются серьезные нарушения мочеиспускания (индекс IPSS выше 12, объем остаточной мочи выше 50мл, Q макс. менее 15 мл/сек, ТУР в течение 6 мес. до планируемого лечения) и объем предстательной железы превышающий 50-60 см³ [12].

После принятия решения о целесообразности выполнения брахитерапии на амбулаторном

этапе проводится трансректальное 3D УЗИ предстательной железы с целью создания предварительного брахитерапевтического плана и использования данных МРТ для точного определения области «добавочного облучения» («boost») при РПЖ стадии Т2. В дальнейшем, в стационаре после выполнения спинномозговой анестезии, катетеризирования мочевыводящих путей и тщательной укладки пациента на лечебном столе выполняется интраоперационная 3D УЗИ визуализация предстательной железы для определения топографии предстательной железы, макроскопических границ опухоли (при Т2 стадии РПЖ), расположения уретры, мочевого пузыря и прямой кишки. В целом, на данном этапе не имеется существенных отличий между методикой выполнения ВДБ и НДБ за исключением одной важной особенности. В связи с тем, что ВДБ осуществляется в течение нескольких десятков минут во время нахождения пациента на операционном столе, взаимное расположение предстательной железы и окружающих нормальных тканей, в первую очередь уретры, прямой кишки и мочевого пузыря, в процессе облучения остается стабильным и полностью предсказуемым, что позволяет значительно точнее оценивать и планировать распределение лучевой нагрузки на мишень (предстательную железу и саму опухоль) и окружающие нормальные ткани. В частности, при выполнении предимплантационного 3D УЗИ с помощью изменения положения трансректального датчика можно эффективно управлять взаимным расположением предстательной железы и прямой кишки. Это позволяет достигнуть максимального удаления прямой кишки из облучаемого объема и значительно сократить риск нежелательных побочных явлений со стороны этого органа. В связи с длительным временем облучения и меняющейся взаимной топографией предстательной железы и прямой кишки достигнуть подобного защитного эффекта при выполнении НДБ не представляется возможным.

После завершения 3D ультразвукового исследования полученные данные пересылаются в трехмерную планирующую систему, в нашем случае это брахитерапевтическая планирующая система Oncentra компании Nucletron. В планирующей системе врач-радиолог создает контур предстательной железы, области макроскопически определяемой опухоли (в случае ее визуализации при УЗИ и/или МРТ), участка прямой кишки и области мочевого пузыря, прилежащих к предстательной железе, а также простатической части уретры. К обозначенным контурам прямой кишки и уретры добавляется по 1 см в проксимальном и дистальном направлении. Кроме того, некоторые авторы [6] формируют дополнительную область интереса, включаю-

шую в себя периферическую зону предстательной железы. После завершения создания конура в планирующую систему заводятся параметры для оптимизации лечебного плана: планируемые дозы облучения на предстательную железу, макроскопически определяемую опухоль (обычно на 40-80% выше дозы подводимой на оставшуюся предстательную железу), уретру, прямую кишку и стенку мочевого пузыря. В некоторых центрах, в качестве дополнительной области интереса выделяется периферическая зона предстательной железы, которая облучается в большей на 40-60% дозе, чем оставшаяся ткань предстательной железы.

На этапе планирования начинают определяться некоторые принципиальные отличия ВДБ и НДБ предстательной железы. В первую очередь, это связано с тем, что при НДБ облучение осуществляется в течение фиксированного длительного промежутка времени, определяющегося периодом полураспада источников излучения (^{103}Pd или ^{125}I) вводимых в ткань предстательной железы. В этом случае оптимизация дозы облучения возможна только с помощью изменения геометрии вводимых радиоактивных источников. При проведении ВДБ облучение происходит с помощью передвижения источника излучения, например ^{192}Ir в системе «Nucletron», по полым иглам, введенным в ткань предстательной железы. При этом время остановки источника в различных участках иглы-интродата, а, следовательно, и время облучения прилежащих отделов предстательной железы, может варьировать в широких пределах. Таким образом, создаются идеальные условия для формирования дозного распределения практически любой конфигурации, что дает возможность рассматривать ВДБ как «внутриканальную модифицированную по интенсивности лучевую терапию» [11].

Именно эта особенность ВДБ создает идеальные условия для управляемого неравномерного облучения предстательной железы с точным подведением дополнительных доз облучения («boost») на участки с высоким риском рецидивирования РПЖ – визуализируемую опухоль, периферическую зону — и при этом снижать лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани, в первую очередь, простатическую часть уретры. Решение подобных задач с помощью НДБ представляется крайне затруднительным. Для создания лечебного плана, в максимальной степени отвечающего поставленным терапевтическим задачам, используются различные алгоритмы оптимизации дозы; в нашей практике, предпочтение отдается обратному («инверсному») планированию и, в ряде случаев, последующей графической оптимизации.

Одним из наиболее важных этапов брахитерапии РПЖ является этап реализации лечебного плана, который начинается с введения в ткань предстательной железы источников облучения: радиоактивных капсул, зерен или их аналогов – при НДБ, игл- интродатов – при ВДБ. Для точного воспроизведения рассчитанной в процессе планирования геометрии расположения источников облучения используются УЗИ-навигация и фиксированная на специальной подставке, связанная с аппаратом УЗИ и откалиброванная рамка-проводник. Технологии введения источников облучения при выполнении высокодозной и низкодозной брахитерапии практически не отличаются. Принципиальные различия появляются после завершения этапа введения. В случае выполнения НДБ введение источников облучения может рассматриваться как завершение лечебной процедуры. После этого, облучение предстательной железы происходит в течение нескольких недель после введения ^{103}Pd или нескольких месяцев при использовании ^{125}I .

Следует отметить, что точная оценка величины суммарной дозы облучения в предстательной железе и ее отдельных участках и, тем более, в окружающих ее нормальных тканях в этом случае существенно затруднена, что связано с изменяющейся анатомией самой предстательной железы (постимплантационным отеком, увеличением объема и изменением формы железы) и постоянно меняющимся взаиморасположением предстательной железы, прямой кишки и, в меньшей степени, уретры и мочевого пузыря. Кроме того, следует помнить о возможности миграции введенных зерен и достаточно частом отклонении между спланированной и реальной топографией введенных источников излучения. Указанные недостатки практически полностью нивелируются при выполнении ВДБ. Для этого, после введения в предстательную железу игл-интродатов выполняется повторное трехмерное УЗИ предстательной железы с введенными в железу иглами.

При этом, по нашим наблюдениям, несмотря на использование фиксирующих игл-якорей, в 40-60% случаев регистрируется ощутимое изменение размеров и положения предстательной железы, требующее коррекции со стороны врача-радиолога. После редактирования контуров предстательной железы, зон интереса, топографии введенных игл выполняется корректировка, а правильнее сказать, повторный интраоперационный расчет лечебного плана. На завершающем этапе введенные иглы с помощью специальных шлангов-проводников соединяются с аппаратом, обеспечивающим подачу и запрограммированное движение источника по иглам интродатом

и в течение 15-40 минут осуществляется реализация лечебного плана.

Принципиальные достоинства указанной методики брахитерапии заключаются в чрезвычайно точном подведении дозы, при котором учитывается истинная топография между различными зонами интереса в предстательной железе, окружающими нормальными тканями и иглами-интростатами. Кроме того, за короткое время выполнения процедуры, как отмечалось, не изменяется анатомия самой предстательной железы и ее взаиморасположение с прямой кишкой, мочевым пузырем и уретрой. Таким образом, представленная методика ВДБ обеспечивает воспроизведение лечебного плана с миллиметровой точностью, что, в свою очередь, дает возможность значительно снизить дозу на уретру и, не увеличивая лучевую нагрузку на окружающие ткани, повысить дозу облучения в областях с наиболее высоким риском возникновения рецидивов РПЖ. С клинической точки зрения указанные преимущества реализуются в увеличении показателей безрецидивной выживаемости, которая при выполнении ВДБ в группе больных НРР достигает 93-100%, и снижении частоты нежелательных эффектов лучевой терапии. По данным G.S.Gustafson и соавт., [8] частота болей в прямой кишке после проведения ВДБ отмечается в 10 раз реже, а серьезные нарушения эректильной функции – в 3 раза реже, чем после выполнения НДБ.

Привлекательной особенностью ВДБ является и то, что непосредственный сеанс облучения длится в течение нескольких десятков минут, после чего источник облучения возвращается в терапевтический аппарат, иглы — интростаты извлекаются из предстательной железы и больной уже не является носителем источников излучения. Еще одно важное, а, возможно, наиболее принципиальное и выгодное отличие высокодозной брахитерапии перед облучением источниками с низкой мощностью излучения (НДБ) заключается в радиобиологических особенностях РПЖ. Как показали исследования последних 10-15 лет [5,14] РПЖ относится к новообразованиям с низким коэффициентом α/β (его величина находится в пределах 1,2-3,0), которые характеризуются невысокой скоростью репопуляции и низким потенциалом репарации лучевых повреждений. При облучении опухолей с подобными радиобиологическими характеристиками наиболее выгодное соотношение между туморицидным эффектом лучевой терапии и повреждающим воздействием на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является именно ВДБ.

Вместе с тем, объективное сравнение высокодозной и низкодозной брахитерапии указывает и на некоторые привлекательные особенности последней. Ее наиболее очевидное преимущество заключается в том, что при НДБ достаточно однократного введения радиоактивных зерен, в то время как выполнение ВДБ требует проведения 2-3 процедур. Кроме того, для осуществления ВДБ необходимо наличие достаточно сложного оборудования, обеспечивающего подачу источников облучения (^{192}Ir или ^{60}Co) в иглы-интростаты, что требует наличия специальных помещений и ограничивает возможности выполнения ВДБ лишь стенами крупных радиологических и онкологических учреждений. С другой стороны, важной позитивной стороной указанных особенностей ВДБ является ее высокая экономичность: так, по данным европейских радиологов [9,10] расходы на источники излучения и оборудование при проведении ВДБ в расчете на 1 пациента почти в 8 раз ниже, чем при выполнении НДБ (440 евро против 3500 евро).

Лучевая терапия относится к базовым методам лечения пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска. Принципиальная особенность этой группы больных заключается в более высокой вероятности выхода патологического процесса за пределы капсулы предстательной железы, вовлечения семенных пузырьков, метастатического поражения регионарных лимфатических узлов. Поэтому, для обеспечения стойкого контроля над заболеванием, у пациентов этой группы необходимо выполнение лучевой терапии в достаточно большом объеме – с включением в область облучения всей предстательной железы, окружающей ее клетчатки, семенных пузырьков и зон регионарного метастазирования. Современные виды дистанционной лучевой терапии (3D конформная, модифицированная по интенсивности дистанционная лучевая терапия) обеспечивают условия для подведения на указанные области интереса суммарной очаговой дозы в размере 72-76Гр [11]. Однако, даже при скрупулезном методическом исполнении принципов конформной лучевой терапии (тщательной иммобилизации больного, ежедневном контроле за точностью воспроизведения условий облучения с помощью портальных изображений, КТ в рабочем пучке и т.д.) величина суммарной дозы на предстательную железу выше 76-82Гр сопровождается повышенным риском тяжелых осложнений со стороны окружающих нормальных тканей, в первую очередь, уретры и прямой кишки. Это объясняется целым рядом объективных причин – перистальтикой кишечника, движением самой предстательной железы во время сеанса дистанционной лучевой терапии, изменением положения и формы предстательной же-

лезы между отдельными фракциями облучения, изменением топографии предстательной железы при наполнении кишечника и/или мочевого пузыря и т.д.

Вместе с тем, значение высокодозного облучения предстательной железы у пациентов ПРР и ВРР трудно переоценить. В настоящее время имеется не менее 10 исследований, выполненных в различных онкологических центрах (в том числе, два проспективных рандомизированных исследования), которые указывают на достоверное увеличение показателей потенциального биохимического контроля над течением РПЖ, а в ряде случаев — и на увеличение выживаемости при возрастании величины суммарной очаговой дозы, подводимой на опухоль и предстательную железу. Это послужило основанием для разработки схем комбинированной лучевой терапии, которая состоит из дистанционной лучевой терапии на область предстательной железы и зон субклинического распространения РПЖ — перипростатическую область и регионарные лимфоузлы. Величина суммарной дозы облучения, подводимой на этапе дистанционной лучевой терапии, не превышает 50-55Гр и, как показывает клинический опыт, является достаточной для контроля над субклиническими опухолевыми очагами. На втором этапе выполняется брахитерапия РПЖ, как правило в режиме ВДБ, с подведением на опухоль и ткань предстательной железы суммарной дозы, биологически эквивалентной классическому фракционированному облучению в дозе 268-366 Гр [10], т.е. в 3-4 раза выше суммарных радиационных доз, достигаемых при использовании дистанционного лучевого лечения в режиме монотерапии.

Любопытным остается вопрос о причинах очевидного предпочтения, отдаваемого ВДБ при использовании брахитерапии в качестве добавки («boost») к дистанционной лучевой терапии. Возможно, эти причины объясняются высокой точностью подведения дозы или радиобиологическими преимуществами ВДБ перед облучением с низкой мощностью дозы. С позиций радиобиологии ВДБ обладает еще одним важным достоинством, которое заключается в возможности использования различных схем фракционирования и адаптации режима подведения дозы к особенностям тех или иных новообразований. Поэтому, не случайно, что в настоящее время насчитываются десятки различных схем ВДБ больных РПЖ: от 6.5-7Гр x 6 до 13Гр x 2 фракции [4,10,14,15]. Можно предположить, что причиной популярности ВДБ как метода подведения добавочной дозы является ее способность точно воспроизводить неравномерное распределение дозы с повышением лучевой нагрузки на опухоль и периферическую зону при одновре-

менном снижении нагрузки на уретру, прямую кишку и мочевого пузырь. Наконец, это могут быть экономичность ВДБ и ее достаточно высокая доступность в тех онкологических центрах, где осуществляется первый этап лучевой терапии — дистанционное конформное облучение.

В заключение, следует отметить еще одно существенное преимущество, отличающее ВДБ от брахитерапии с помощью зерен ¹²⁵I или ¹⁰³Pd. При НДБ РПЖ не рекомендуется введение зерен с источниками облучения в непосредственной близости и за пределами капсулы предстательной железы в связи с высоким риском миграции введенных изотопов в указанных случаях. По этой причине НДБ не проводится больным с инвазией капсулы предстательной железы и при распространении опухоли на семенные пузырьки. Напротив, в случае выполнения ВДБ имеются благоприятные условия для установки игл-интродостатов за пределами капсулы предстательной железы, что позволяет проводить облучение семенных пузырьков и парарпростатической области. Поэтому в последние годы активно ведется дискуссия о целесообразности выполнения ВДБ в режиме монотерапии у больных группы ПРР и ВРР в тех случаях, когда не предполагается профилактического облучения регионарных лимфоузлов. По данным исследования P.J. Hoskin и соавт. [10] 3-х летняя безрецидивная выживаемость больных РПЖ их групп ПРР и ВРР после монотерапии в режиме ВДБ составили 99% и 91%, соответственно. С нашей точки зрения, чрезвычайно перспективным инструментом для отбора больных для ВДБ в режиме монотерапии у больных распространенным РПЖ является биопсия сигнальных лимфоузлов — процедура, которая поможет выявить пациентов, нуждающихся в дистанционной лучевой терапии регионарных лимфоузлов, и тех больных, у которых лечение может быть ограничено ВДБ в высоких туморицидных дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хмелевский Е.В., Миленин К.Н., Альбицкий И.А. Высокодозная внутритканевая лучевая терапия рака предстательной железы источниками ¹⁹²Ir // Радиология-Практика. — 2008. — № 6. — С. 40-42.
2. Bracarda S, de Cobelli O, Greco C. et al. Cancer of the prostate // Crit Rev Oncol Haematol. — 2005. — Vol. 56. — P.379-396.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer // JAMA. — 1998. — Vol. 280. — P. 969-974.
4. Demanes D.J., Martinez A.A., Ghilezan M. et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer // Int. J.

- Radiation Oncology Biol. Phys. — 2011. Vol. 78. — P. 1–7.
5. Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1021–1031.
6. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J. et al. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2002. — Vol. 52. — P. 81–90.
7. Gore J.L., Kwan L., Lee S.P., et al. Survivorship beyond convalescent: 48-months quality-of-life outcomes after treatment of localized prostate cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2009. — Vol. 101. — P. 888–892.
8. Gustafson G.S, Grills I., Huang R. et al. Comparing the effect of higher activity (source strength) of Ir-192 versus lower activity on toxicity and clinical outcomes of prostate high dose rate (HDR) brachytherapy (BT) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2002. — Vol. 54. (Suppl. 1). — P. 262.
9. Hoskin PJ, Bownes PJ, Ostler P. et al. High dose rate afterloading brachytherapy for prostate cancer: catheter and gland movement between fractions // *Radiother. Oncol.* — 2003. — Vol. 6. — P. 285–288.
10. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer // *Radiother. Oncol.* — 2012. — Vol. 103. — P. 217–222.
11. Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer // *Radiother. Oncol.* -2007. — Vol. 84. — P. 197–215.
12. Kovacs G., Potter R., Loch T. et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer // *Radiother. Oncol.* -2005. — Vol. 74. — P. 137–148.
13. Kupelian P.A., Elshaikh M., Reddy C.A. et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy // *J Clin Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 3376–3385.
14. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K. et al. 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 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2011. Vol. 79. — P.363–370.
15. Mohamed N., Kestin L., Ghilezan M. et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2012. — Vol. 82. — P. 2004–2012.
16. Potters L., Kleinc E.A., Kattanb M.V. et al. Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation // *Radiother. Oncol.* — 2004. — Vol. 71. — P. 29–33.
17. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2002. — Vol. 54. — P. 1063–1068.
18. Vicini F.A., Vargas C., Edmundson G. et al. The role of high-dose rate brachytherapy in locally advanced prostate cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2003. — Vol. 13. — P.98–108.

Поступила в редакцию 20.08. 2013