

*С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Р.В. Новиков, Н.Д. Ильин,  
М.Ю. Готовчикова, М.М. Гиршович*

## **Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы**

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность брахитерапии рака предстательной железы (РПЖ) источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме монотерапии.

**Материалы и методы:** с 1 июля 2012 года по 1 июня 2017 года БТ-ВМД использовалась для качества метода монотерапии 198 больных РПЖ. Лечебный протокол был представлен двумя схемами лечения: два сеанса по 13 Гр — 67 (33,8%) пациентов и три сеанса по 11,5 Гр — 131 (66,2%) человек. Критериями включения являлись: отсутствие данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов ( $cT_{1-3}N_0M_0$ ), отсутствие выраженных обструктивных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи менее 50 мл, IPSS менее 20 баллов, максимальная скорость мочеиспускания  $\geq 10$  мл/сек). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схеме — 1 фракция за 1 имплантацию. Оценка нежелательных последствий лучевого лечения осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC.

**Результаты:** медиана наблюдения за пациентами составила 28,7 [19,3; 36,6] (10,9-58,9) месяцев. Трёхлетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива РПЖ составила 94,1%. Наиболее значимыми нелучевыми осложнениями БТ-ВМД явились тампонада мочевого пузыря сгустками крови (1,5%) и острая задержка мочи (ОЗМ) (2,5%), которые, во всех наблюдениях, удалось купировать консервативным путем. Ранние осложнения со стороны мочевыводящей системы 3-4 степени не отмечались. Наиболее значимым фактором появления ранней мочеполовой лучевой токсичности явилось наличие оперативных вмешательств в анамнезе ( $p=0,000$ ). Формирование стриктуры уретры имело место в 1,6% случаев. До начала лечения выраженная эректильная дисфункция (менее 16 баллов по шкале МИЭФ-5) наблю-

дались в 28,8% случаев, через 24-36 месяцев после завершения БТ-ВМД эта величина составила 50,3%-52,9% случаев.

**Выводы:** БТ-ВМД в режиме монотерапии является эффективным и безопасным методом радикального лечения больных с локализованным РПЖ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, радиотерапия

### **Введение**

В 2017 году впервые в рекомендациях европейской ассоциации урологов лучевая терапия (ЛТ) стала рассматриваться в качестве равноправного метода лечения рака предстательной железы (РПЖ) наряду с радикальной операцией [18]. Такое принципиальное изменение взглядов на вопрос выбора оптимального метода лечения при одном из наиболее распространённых онкологических заболеваний у мужского населения во всем мире стало возможным после опубликования результатов первого проспективного рандомизированного исследования ProtecT, включавшего в себя 1643 пациента [14]. Данная работа продемонстрировала, что показатели 10-ти летней общей и безметастатической выживаемости, а также, риск смерти от РПЖ были одинаковыми в группах радикального лечения (различные варианты ЛТ и радикальная простатэктомия (РПЭ)), в то время как безрецидивная выживаемость оказалось достоверно выше в группах, получающих радикальное лечение в сравнении с больными, оставленными под активным наблюдением [14]. На основании этих данных авторы сделали вывод о том, что выбор метода радикального лечения больных РПЖ группы низкого и промежуточного риска рецидива должен определяться, в первую очередь, в соответствии с риском возникновения осложнений предполагаемой терапии.

Несмотря на достижения, обусловленные внедрением в клиническую практику новых хирургических технологий (робот-ассистированная РПЭ) функциональные результаты этих вмеша-

тельств характеризуются достаточно высоким уровнем осложнений. Специалистам, занимающимся лечением РПЖ хорошо известно понятие «TRIFESTA» и «PENTAFESTA», которые помимо контроля над опухолевым процессом включают в себя еще и уровень недержания мочи, а также, процент сохранения адекватной эректильной функции [15]. Обзор данных, посвященных результатам хирургического лечения РПЖ указывает на то, что частота послеоперационного недержания мочи, в среднем, составляет 15-20%, а сохранение достаточной эректильной функции, даже при нерво-сберегающей технике, редко превышает 30% [13, 25].

Выбор в качестве метода лечения различных вариантов современной ЛТ характеризуется существенно более низким уровнем осложнений. Так, вероятность сохранить потенцию достигает 60-70%, а недержание мочи, в отличие от РПЭ, встречается в 1%-3%, носит характер функциональных нарушений и разрешается в течение первого года наблюдения [6, 8].

К современным методам лучевого лечения РПЖ, наряду со стереотаксической и протонной лучевой терапией, в полной мере можно отнести и БТ-ВМД. Очевидные технические преимущества этой технологии ЛТ, по сравнению с более распространенной технологией брахитерапии источниками низкой мощности дозы, дает веские основания для широкого клинического использования БТ-ВМД [3, 9, 24, 25, 27].

В предлагаемом исследовании нами будут представлены предварительные данные об эффективности и безопасности БТ-ВМД при лечении локализованного РПЖ в режиме монотерапии.

### Материалы и методы

С 1 июля 2012 года по 1 июня 2017 года у 198 больных локализованным и местно-распространенным РПЖ нами проведена БТ-ВМД в режиме монотерапии. Использовались две базовые схемы подведения дозы: БТ-ВМД в режиме двух сеансов по 13 Гр проведена у 67 (33,8%) и три сеанса по 11,5 Гр — у 131 (66,2%) пациента. Критериями включения являлись: отсутствие данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов (сT1-3NoMo), отсутствие выраженных обструктивных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ООМ) менее 50 мл, индекс IPSS менее 20 баллов, максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии ( $Q_{max}$ )  $\geq 10$  мл/сек). Оценка половой функции и качества жизни осуществлялись с помощью стандартных опросников с определением международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5) и качества жизни (КЖ).

Распределение пациентов на группы в зависимости от риска рецидива РПЖ после лечения согласно рекомендациям NCCN [18, 20], представлено следующим образом: низкий риск — 44 (22,2%), промежуточный — 133 (67,2%) и высокий — 21 (10,6%) больной. В группе, состоящей из 51 пациента со сроками наблюдения не менее

36 мес. после завершения БТ-ВМД высокий риск рецидива определялся в 4, промежуточный — в 36, низкий — в 11 случаях.

Лечение проводилось на аппарате Microselectron (Elekta, Швеция) с источником  $^{192}\text{Ir}$  высокой мощности дозы и планированием облучения на специализированной системе Oncentra Prostate (Elekta, Швеция). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схеме — 1 фракция за 1 имплантацию. Интервал между фракциями облучения составлял от двух до четырех недель, в среднем, три недели.

Биохимический рецидив после проведенного лечения определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего значения ПСА, достигнутого после завершения лечения [20, 26].

Оценка лучевых реакций и осложнений после ЛТ осуществлялась в соответствии общепринятыми критериями RTOG/EORTC и с учетом терминологических рекомендаций СТCAE v 3.0. [20, 26]. Проводилась оценка ранней лучевой токсичности и поздних осложнений ЛТ со стороны мочевыводящих путей (МПЛТ) и со стороны прямой кишки (ПЛТ).

### Результаты

**Нелучевые осложнения БТ-ВМД в режиме монотерапии.** К этой категории были отнесены осложнения, наблюдающиеся во время выполнения процедуры БТ-ВМД и непосредственно после ее завершения.

Наличие примеси крови в моче наблюдалось у 122 (61,6%) пациентов. Медиана продолжительности гематурии составила 8,0 [6,0;10,0] (2,0-30,0) часов. Продолжительность макрогематурии более чем в 90,0% случаев не превышала 12 часов. Тампонада мочевого пузыря сгустками крови наблюдалась у трех (1,5%) из 198 пациентов и во всех случаях была купирована с помощью консервативной терапии.

Инфекционные осложнения были представлены эпидидимитами в сочетании с фуникулитами и отмечались у 3 (1,5%) из 198 пролеченных больных. Антибактериальная терапия была эффективной во всех случаях.

Крайней степенью дизурических расстройств является острая задержка мочи (ОЗМ). Это осложнение отмечено у пяти (2,5%) из 198 пациентов. Во всех случаях имела место однократная ОЗМ, которая диагностировалась в пределах первых суток после удаления уретрального катетера. Повторная катетеризация мочевого пузыря на срок от 2 до 3 суток с одновременным назначением  $\alpha$ -блокаторов и противовоспалительной терапии позволила восстановить самостоятельное мочеиспускание у всех пациентов.

**Ранние лучевые осложнения БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии.** Медиана общего числа мочеиспусканий в сутки у наблюдаемых пациентов через три месяца после БТ-ВМД составила 9,0 [8,0; 10,0] (6,0-15,0), что по срав-

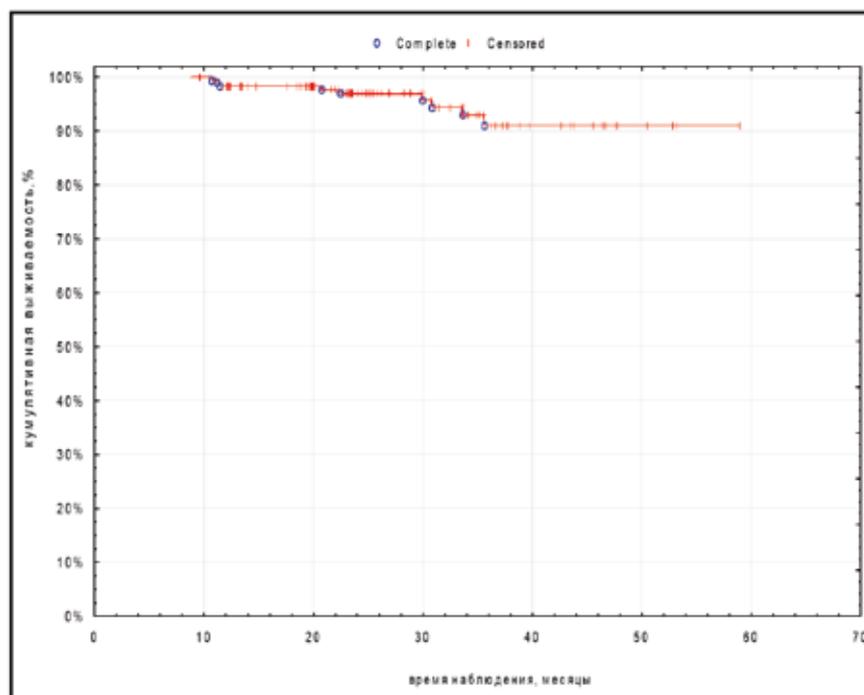


Рис.1. Трехлетняя выживаемость больных без признаков биохимического рецидива рака предстательной железы брахитерапии источниками высокой мощности дозы в режиме монотерапии

**Таблица 1. Степень выраженности ранних лучевых реакций со стороны органов мочеполовой системы и прямой кишки в течение первых трех месяцев после окончания брахитерапии источниками высокой мощности дозы**

Токсичность (RTOG/EORTC)	Органы мочеполовой системы		Прямая кишка	
	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	63	31,8	189	95,5
I степени	103	52,0	7	3,5
II степени	32	16,2	2	1,0
III степени	-	-	-	-
Всего	198	100	198	100

**Таблица 2. Степень выраженности поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы через 12, 24 и 36 месяцев после брахитерапии источниками высокой мощности дозы**

Токсичность (RTOG/EORTC)	Время после окончания облучения					
	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	94	59,1	78	64,5	38	74,5
I степени	58	31,8	27	22,3	7	13,8
II степени	31	7,6	13	10,7	5	9,8
III степени	1	1,5	3	2,5	1	1,9
Всего	184	100	121	100	51	100

**Таблица 3. Динамика индекса эректильной функции (МИЭФ-5) в различные сроки после окончания брахитерапии источниками высокой мощности дозы**

Эректильная функция (МИЭФ-5, балл)	Время после окончания облучения							
	До лечения		12 месяцев		24 месяца		36 месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
норма (21-25)	36	18,2	7	3,8	4	3,3	-	-
легкая дисфункция (16-20)	57	28,8	44	23,9	28	23,1	8	15,7
умеренная дисфункция (11-15)	48	24,2	50	27,2	28	23,1	16	31,4
выраженная дисфункция (5-10)	30	15,2	36	19,6	29	23,9	17	33,3
отсутствие функции (менее 5)	27	13,6	47	25,5	32	26,4	10	19,6
Всего	198	100	184	100	121	100	51	100

МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции

**Таблица 4. Степень выраженности поздних лучевых осложнений со стороны прямой кишки через 12, 24 и 36 месяцев после брахитерапии источниками высокой мощности дозы**

Токсичность (RTOG/EORTC)	Сроки после облучения					
	12 месяцев		24 месяца		36 месяцев	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	177	95,5	117	96,7	49	96,1
I степени	6	3,0	4	3,3	2	3,9
II степени	1	1,5	-	-	-	-
III степени	-	-	-	-	-	-
Всего	184	100	121	100	51	100

нению с исходным значением свидетельствует об увеличении, в среднем, с семи до девяти раз ( $p=0,001$ ). Аналогичные изменения ( $p=0,001$ ) отмечены и по другим показателям (ургентность, частота ночной поллакиурии, недержание мочи и болезненность при мочеиспускании) дневника мочеиспускания, заполненного до и после БТ-ВМД через 3 месяца.

Медианы значений IPSS до и через три месяца после БТ-ВМД составили 8,0 [4,0; 12,0] (0,0-21,0) и 12,0 [7,0;16,0] (1,0-28,0) баллов, соответственно ( $p=0,001$ ). По показателю КЖ изменения также носили значимый характер: 2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0) и 3,0 [3,0;4,0] (1,0-5,0) баллов, соответственно ( $p=0,001$ ).

Исходные значения медиан урофлоуметрического показателя  $Q_{max}$  и ООМ составили 15,0 [12,7;18,0] (9,0-36,0) мл/сек и 15,0 [0,0;26,0] (0,0-57,0) см<sup>3</sup>, а через три месяца после БТ-ВМД — 14,3 [12,0; 17,0] (7,0-30,0) мл/сек и 20,0 [10,0; 30,0] (0,0-70,0) см<sup>3</sup>, соответственно. По обоим показателям продемонстрировано небольшое, но значимое увеличение обструктивных изменений после БТ-ВМД ( $p=0,001$ ).

Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено выраженной ( $\geq 3$  степени) Р-МПЛТ. Умеренная (2 степени) Р-МПЛТ характеризовалась выраженным болевым синдромом, ургентностью (2-3 балла) и недержанием мочи. Недержание мочи зарегистрировано у 20 (10,1%) пациентов: I степени — в 15, II степени — в 4 и III степени — в 1 случае. Необходимо отметить, что в большинстве случаев недержание мочи проявлялось ургентностью и только у одного (0,5%) из 198 больных недержание мочи III степени носило смешанный характер.

Оценка эректильной функции (ЭФ) через три месяца после лечения показала, что медиана значений МИЭФ-5 в группах составила: до лечения — 15,0 [10,0;20,0] (1,0-25,0) баллов, после — 10,0 [4,0; 10,0] (1,0-21,0) баллов. Таким образом, после БТ-ВМД наблюдается существенное снижение ЭФ по сравнению с исходным уровнем ( $p=0,000$ ). Обращает на себя внимание достаточно высокий процент пациен-

тов, имеющих выраженную эректильную дисфункцию (ЭД) (1-10 баллов) — 57,4%. Опрос пациентов показывает, что во многих случаях в этот период расстройства носят психогенный характер и в их основе лежит боязнь «возможного рецидива заболевания» из-за начала половой жизни, гемоспермия.

Данные дневника дефекаций, заполненного через три месяца после БТ-ВМД, свидетельствуют о низкой частоте лучевых осложнений со стороны прямой кишки. Эпизоды непроизвольного стула отмечены у двух (1,0%) из 198 пациентов. Наличие крови и слизи при дефекации не было ни у одного наблюдаемого.

Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у двух больных. В 6 случаях (3,0%) появление болезненных ощущений сопровождало акт дефекации. У 2-х из этих 6 больных боль носила выраженный характер (2 балла), что послужило основанием к назначению медикаментозной терапии (противоболевой) и отнесению этих случаев к группе лучевой токсичности II степени. В табл. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от выраженности ранней МПЛТ и ранней ПЛТ, представленного в виде интегрального балльного показателя по RTOG/EORTC [26].

**Поздние осложнения БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии.** Оценка поздней МПЛТ осуществлялась через 3, 12, 24 и 36 месяцев после окончания курса БТ-ВМД. Через три месяца после окончания БТ-ВМД отмечалось увеличение частоты мочеиспусканий — в среднем на два акта, с последующим постепенным снижением. Медианы общего числа мочеиспусканий через один, два и три года после лучевого лечения составили 8,0 [7,0; 9,0] (5,0-12,0), 8,0 [7,0; 9,0] (5,0-15,0) и 7,0 [7,0; 8,0] (6,0-12,0) раз в сутки ( $p=0,000$ ). Таким образом, к исходу трех лет после БТ-ВМД этот показатель возвращается к исходным значениям.

Дисперсионный анализ продемонстрировал существенное различие величин IPSS в различные интервалы времени после окончания БТ-ВМД ( $p=0,001$ ). При парном статистическом

сравнении с исходным уровнем было показано, что у пациентов через 12 месяцев после БТ-ВМД повышение показателя IPSS носит значимый характер ( $p=0,001$ ), в то время как через два и три года изменения практически не отличались от базовых ( $p=0,32$  и  $p=0,33$ ).

Медианы значений  $Q_{\max}$  через 12, 24 и 36 месяцев составили 14,9 [13,1;17,0] (7,0-25,0), 14,7 [13,2;16,0] (4,2-23,0) и 14,1 [13,0;16,0] (6,0-29,0) мл/сек, соответственно. Анализ динамики величины максимальной скорости мочеиспускания посредством рангового дисперсионного анализа множественных зависимых переменных показал отсутствие существенных изменений этого показателя в зависимости от фактора времени при оценке поздней МПЛТ ( $p<0,05$ ). Аналогичные зависимости продемонстрированы на примере изменений ООМ: значимые отличия в группах отмечены только через три месяца после лечения ( $p=0,001$ ), в то время как начиная с 12 месяцев после окончания лучевого лечения эти изменения носили незначимый характер ( $p>0,05$ ).

Распределение пациентов в зависимости от величины показателя поздней МПЛТ по RTOG/EORTC [26], представлено в табл. 1. В обследованной группе ни в одном случае не возникали тяжелые постлучевые осложнения IV-V степени. Поздняя МПЛТ III степени зарегистрирована у трех больных и была представлена стриктурой уретры. Наиболее часто поздняя МПЛТ проявлялась в виде дизурических явлений, не требующих назначения лечения (токсичность I степени). Более значимая поздняя МПЛТ II степени проявлялась дизурией, требовавшей назначения медикаментозной терапии, и периодической макрогематурией.

Всего, среди 184 пациентов с минимальным периодом наблюдения в один год, отмечено три (1,6%) случая стриктурной болезни уретры. У всех трех пациентов сужение локализовалось в мембранозном отделе мочеиспускательного канала и рассматривалось нами как радиационное осложнение.

Клинически формирование стриктуры уретры у двух пациентов манифестировало прогрессирующим увеличением выраженности проявлений инфравезикальной обструкции, у одного — ОЗМ, потребовавшей наложения надлобкового моче-пузырного свища. Сроки формирования стриктур были следующими: в течение первого года — один пациент, второго — два человека.

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

сроком более одного года до лучевого воздействия. В качестве лечебной манипуляции двум пациентам с сужением уретры была выполнена внутренняя оптическая уретротомия. При последующем наблюдении одному из них, в связи с рецидивом стриктуры, выполнена повторная операция (буккальная пластика) с удовлетворительным результатом. Один пациент, учитывая сохранность самостоятельного мочеиспускания, от оперативной коррекции отказался.

Детальная характеристика пациентов в зависимости от статуса эректильной функции через 12, 24 и 36 месяцев после лечения представлена в табл. 2. Обращает на себя внимание некоторое повышение показателя через 12 месяцев, возможно обусловленное снижением влияния психогенного фактора.

Распределение пациентов в группы в зависимости от величины показателя поздней ПЛТ по RTOG/EORTC представлено в табл. 3. Через 12 месяцев после БТ-ВМД учащенный стул (3 раза в сутки) отмечен у двух (1,1%) пациентов. Эпизоды непроизвольной дефекации, обусловленной появлением выраженных императивных позывов, выявлены в трех (1,6%) случаях. У одного (0,5%) больного через шесть месяцев после завершения лечения сохранялись жалобы на жидкий стул. Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации отмечался у одного (0,5%) пациента и болезненная дефекация у другого (0,5%). В обоих наблюдениях болевой синдром носил незначительный характер (1 балл) и не требовал медикаментозной коррекции. Признаки умеренного кровотечения из прямой кишки (вне акта дефекации) отмечались у одного (0,5%) пациента, что послужило основанием к отнесению его к группе II степени П-ПИЛТ.

Через 24 месяца наблюдения все четыре (3,3%) из 121 случаев, отнесенных к поздней ПЛТ I степени, были обусловлены периодическим наличием видимой примеси крови в кале при дефекации. Оценка частоты и выраженности поздней ПЛТ через 36 месяцев после лучевого лечения показала, что нарушения I степени зарегистрированы у двух (3,9%) пациентов. Так же, как и в случае двухлетней поздней ПЛТ эти нарушения характеризовались периодическим наличием видимой примеси крови в кале при дефекации, потребовавшей назначения местной терапии и препаратов железа.

Представленные данные свидетельствуют о том, что выраженная ( $\geq$ III степени) поздняя ПЛТ в наблюдаемых группах отсутствовала. С течением времени наблюдается снижение выраженности поздней ПЛТ и в сроки наблюдения от двух до трех лет она, в основном, была представлена признаками незначительной кровоте-

чивости стенки прямой кишки, регистрируемой при дефекации и отмечавшейся у 3,9% больных.

**Эффективность БТ-ВМД в режиме монотерапии.** Основным и наиболее простым методом контроля за эффективностью БТ-ВМД является определение динамики уровня ПСА. В различные сроки после окончания БТ-ВМД признаки прогрессирования РПЖ были зафиксированы у 9 (4,9%) из 184 пациентов с минимальной длительностью наблюдения не менее одного года, из которых только один больной принадлежал к группе низкого риска рецидива РПЖ. За все время наблюдения ни один из 198 пациентов, получавших БТ-ВМД в режиме монотерапии, не умер по причине прогрессирования РПЖ. Один больной (0,5%) с первично-множественным опухолевым процессом скончался вследствие прогрессирования метастатического рака почки.

В группе, состоящей из 51 больного РПЖ со сроками наблюдения после завершения БТ-ВМД не менее 36 месяцев, трёхлетняя выживаемость больных без признаков биохимического рецидива заболевания составила 94,1% (рис. 1).

### Обсуждение

На протяжении многих десятилетий радикальная простатэктомия рассматривалась в качестве основного метода лечения больных РПЖ. Несмотря на совершенствование оперативной техники радикальная простатэктомия остается сложным и травматичным вмешательством, которое сопряжено с высокой частотой нежелательных явлений, в первую очередь, расстройств мочеиспускания, которые отмечаются в 10%-20% случаев, и эректильной дисфункции, наблюдающейся у 50%-80% больных [2, 7, 22]. В последнее десятилетие брахитерапия источниками высокой мощности дозы рассматривается в качестве привлекательной альтернативы хирургическому вмешательству [1, 5]. Ее основным достоинством является высокая эффективность в сочетании с незначительным риском серьезных осложнений лечения [6, 8].

К сожалению, Российский опыт использования БТ-ВМД в режиме монотерапии у больных РПЖ из группы низкого-промежуточного риска ограничивается отдельными наблюдениями [5]. Представленные нами результаты проведения БТ-ВМД в качестве монотерапии больных РПЖ указывает на высокие показатели биохимического контроля (94,5%) на протяжении трехлетнего наблюдения за больными в группе пациентов с низким и промежуточным риском рецидива заболевания. Учитывая литературные данные, указывающие на то, что около 60% биохимических рецидивов РПЖ возникают на протяжении первых 3 лет после окончания терапии [6, 8],

можно предположить, что результаты длительного наблюдения за больными подтвердят высокую эффективность БТ-ВМД.

Хорошая переносимость и низкий риск осложнений рассматриваются в качестве одного из наиболее важных достоинств БТ-ВМД по сравнению с хирургическими методами лечения РПЖ и дистанционной лучевой терапией. Действительно, в представленной группе больных ранние осложнения БТ-ВМД, в основном, были представлены умеренно выраженными (I-II степени) изменениями в виде преходящей гематурии, дизурических явлений, не требующих медикаментозной коррекции. Значимая ранняя и поздняя ПЛТ редко превышает 1% [9, 12, 24]. Нарушения со стороны органов мочеполовой системы встречаются значительно чаще, однако, в большинстве случаев они носят незначительный или умеренный характер (I-II степени). Jaward M.S. et al. [16] оценили уровень токсичности при различных режимах подведения дозы при БТ-ВМД. В исследование вошло 494 пациента ( $T \leq T2b$ , сумма Gleason  $\leq 7$  и ПСА  $\leq 15$  нг/мл). В зависимости от режима БТ-ВМД больные были разделены на следующие группы: 319 человек — 38 Гр за четыре фракции, 79 человек — 24 Гр за две фракции и 96 получили 27 Гр за две фракции. Средний общий период наблюдений составил четыре года (5,5, 3,5 и 2,5 года для 38 Гр, 24 Гр и 27 Гр, соответственно;  $p < 0.001$ ). Острая и хроническая МПЛТ и ПИЛТ (II степени и более) в исследуемых группах были схожими. Умеренная токсичность (до II степени) наблюдалась в виде острой/хронической учащенности мочеиспускания (ургентности) (14%/20%), дизурии (6%/7%), задержки мочеиспускания (7%/4%), недержания мочи (1,5%/2%) и гематурии (1,5%/7%), соответственно. Частота формирования стриктуры уретры составила 0,3%, 2% и 1%, соответственно. Общий уровень ПЛТ при различных режимах был схожим. Острая/хроническая ПЛТ (II степени и более) наблюдалась в виде диареи (1%/1%), болей в прямой кишке (тенезмов) (1%/0,5%), прямокишечных кровотечений (0%/2%) и проктитов (1%/1%). Ни одного случая тяжелой лучевой токсичности (III степени и более) со стороны органов желудочно-кишечного тракта зарегистрировано не было.

Формирование стриктуры уретры рассматривается в качестве одного из наиболее серьезных поздних осложнений лучевого лечения РПЖ. Анализ результатов проведения БТ-ВМД в качестве монотерапии 198 больных РПЖ показал, что частота возникновения стриктуры уретры, требующей хирургической коррекции, наблюдалась в 1,6% случаев. Herschorn S. et al. [14] приводят данные, позволяющие сравнить частоту возникновения стриктуры после различных

видов радикального лечения: РПЭ — в 5-10% (от 1,4% до 29%), различные варианты БТ — в 4%-9% и дистанционной конформной ЛТ — 1%-13%. Местом наиболее частой локализации сужения уретры после БТ является мембранозный отдел (более 90% случаев), в отличие от простатического отдела, где величина поглощенной дозы, как правило, выше, а стенозы уретры встречаются достаточно редко. Mohammed N. et al. [19] объясняют этот феномен цилиндрической формой клинического объема облучения, что приводит при планировании и проведении БТ-ВМД к формированию «горячего» пятна высокой дозы в области бульбозно-мембранозного отдела уретры. После совершенствования программного обеспечения для планирования БТ-ВМД, позволяющего создавать более адекватную трехмерную модель предстательной железы, частота возникновения стриктуры уретры снизилась с 9% до 0% [19].

Другим осложнением, возникающим вследствие проведения конформной ЛТ и оказывающим значимое влияние на качество жизни пациентов, является ЭД. Основными причинами развития ЭД после облучения являются повреждение сосудисто-нервных пучков, сосудов полового члена и ткани кавернозных тел. Эти процессы во много схожи с теми, что имеют место при развитии ЭД после РПЭ. Однако вес отдельных составляющих в формировании ЭД различен. Так, ведущим фактором послеоперационного нарушения потенции является острое (пересечение) или хроническое (послеоперационное воспаление, рубцевание) повреждение кавернозных нервов, которое ведет к снижению выработки нейротрансмиттеров и недостаточной релаксации пещеристых тел [23]. Возникающая вследствие этого гипоперфузия полового члена, в конечном итоге, приводит к снижению эластичности кавернозной ткани, что представляет собой одну из причин развития недостаточности вено-окклюзионного механизма или, так называемой «венозной утечки». При проведении лучевой терапии (БТ, дистанционной ЛТ) на первую роль в патогенезе нарушений эрекции выходит повреждение сосудов полового члена. Эндотелий, выстилающий синусоиды, формирующие кавернозную ткань, капилляры и мелкие внутриорганные артерии, имеет высокую чувствительность к радиационному воздействию. Лучевое повреждение эпителия ведет к стенозу, тромбозу и облитерации сосудистых структур, которые могут прогрессировать на протяжении длительного времени после лучевого повреждения [10].

Частота ЭД при проведении брахитерапии, по данным различных исследователей, варьирует в значительной степени. Так, D. Stemmer и

J. Mulhall [23], проанализировав результаты 20 исследований, проведенных в период с 1995 по 2010 годы, приводят данные о том, что ЭД после БТ встречается 6%-51%, а после сочетанной ЛТ — в 25%-89% случаев. По данным обзора L. Incrocci [17] частота ЭД возрастает в течение первых двух лет после ЛТ и остается относительно неизменной после трех лет наблюдений. Полученные нами данные указывают на то, что после проведения БТ-ВМД частота выраженной ЭД, по сравнению с показателями, полученными до начала лечения, увеличивается на 18%.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности БТ-ВМД в качестве метода монотерапии больных локализованным РПЖ. Применение данного метода лечения позволяет достигать 95,5% трехлетней выживаемости без признаков биохимического рецидива заболевания, что сопоставимо с результатами, полученными после радикального хирургического лечения. При этом наблюдаемая частота и выраженность осложнений лечения существенно ниже, что делает внутритканевую брахитерапию источниками высокой мощности дозы одним из наиболее привлекательных методов монотерапии больных локализованным раком предстательной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Канаев С.В., Новиков С.Н. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы // Вопросы онкологии. — 2013. — Т. 59(5). — С. 645-650.
2. Кызласов П.С., Соколыщик М.М., Байкова Н.В. и др. Недержание мочи после радикальной простатэктомии // Экспериментальная и клиническая урология. — 2015. — №3. — С. 38-41.
3. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника <sup>192</sup>Ir (особенности дозиметрического планирования) // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 1. — С. 130-136.
4. Новиков С.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокодозной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва // Экспериментальная и клиническая урология. — 2017. — № 3. — С. 10-23.
5. Харченко В.П., Каприн А.Д., Панышин Г.А. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы — технология будущего // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54(6). — С. 765-767.
6. 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. 1126-1140.
7. Benoit R.M., Naslund M.J., Cohen J.K. Complications after radical retropubic prostatectomy in the medicare population // Urology. — 2000. — Vol. 56(1). — P. 116-120.

8. 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.
9. de Bari B., Daidone A., Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature // Crit. Rev. Oncol. Hematol. — 2015. — Vol. 94. — № 3. — P. 360-370.
10. Fajardo L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns // Acta. Oncol. — 2005. — Vol. 44. — № 1. — P. 13-22.
11. 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.
12. Hauswald H., Kamrava M.R., Fallon J.M. et al. High-dose-rate monotherapy for localized prostate cancer: 10-year results // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2016. — Vol. 94. — № 4. — P. 667-674.
13. 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. 936-944.
14. Herschorn S., Elliott S., Coburn M. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer // Urology. — 2014. — Vol. 83, suppl. 3. — P. 59-70.
15. Jazayeri S.B., Weissman B., Samadi D.B. Outcomes following robotic-assisted laparoscopic prostatectomy: Pentafecta and Trifecta achievements // Minerva Urol. Nefrol. — 2018. — Vol. 70. — № 1. — P. 66-73.
16. Jawad M.S., Dilworth J.T., Gustafson G.S. et al. Outcomes associated with 3 treatment schedules of high-dose-rate brachytherapy monotherapy for favorable-risk prostate cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2016. — Vol. 94 — № 4. — P. 657-666.
17. Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health // Transl. Androl. Urol. — 2015. — Vol. 4. — № 2. — P. 124-130.
18. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent // Eur. Urol. — 2017. — Vol. 71. — № 4. — P. 618-629.
19. Mohammed 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. — № 1. — P. 204-212.
20. Roach M. 3rd. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference / M. 3rd Roach, G. Hanks, H. Jr. Thames et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2006. — Vol. 65. — № 4. — P. 965-974.
21. Salomon L., Droupy S., You 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.
22. Salonia A, Burnett AL, Graefen M, Hatzimouratidis K, Montorsi F, Mulhall JP, et al. Prevention and management of postprostatectomy sexual dysfunctions. Part 1: choosing the right patient at the right time for the right surgery // Eur. Urol. — 2012. — Vol. 62(2). — P. 261-272. — doi: 10.1016/j.eururo.2012.04.046.
23. Stember D.S., Mulhall J.P. The concept of erectile function preservation (penile rehabilitation) in the patient after brachytherapy for prostate cancer // Brachytherapy. — 2012. — Vol. 11. — № 2. — P. 87-96.
24. 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.
25. Yang R., Zhao N., Liao A. et al. Dosimetric and radiobiological comparison of volumetric modulated arc therapy, high-dose rate brachytherapy, and low-dose rate permanent seeds implant for localized prostate cancer // Med. Dosim. — 2016. — Vol. 41. — № 3. — P. 236-241.
26. Yoshida K. Comparison of common terminology criteria for adverse events v3.0 and radiation therapy oncology group toxicity score system after high-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for prostate // Anticancer Res. — 2014. — Vol. 34. — № 4. — P. 2015-2018.
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.

Поступила в редакцию 04.04.2018 г.

*S.N. Novikov, S.V. Kanaev, R.V. Novikov, N.D. Iliin,  
M.Yu. Gotovchikova, M.M. Girshovich*

### **Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients**

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology

**The aim of the study:** to evaluate efficacy and toxicity of interstitial high-dose-rate prostate brachytherapy when it was used as monotherapy for low-, intermediate risk prostate cancer. Material and methods: 198 primary patients with low-, intermediate risk prostate cancer that were treated from 1.07.2012 to 01.07.2017 were included in the study. Two fractions of 13Gy were used in 67 men, 3 fractions of 11.5Gy – in the remaining 131 patients. The reported end points were overall/cancer-specific survival, biochemical control rates according to Phoenix definition. Toxicity was scored according to the RTOG scale.

**Results:** The median follow-up time was 28.7 [19.3; 36.6] (10.9-58.9) months. The 3-year biochemical control (nadir+2) was reached in 94.1% cases. Late grade III genito-urinary toxicity was represented by urethral strictures in 1.6% of evaluated patients. Grade III rectal toxicity was not mentioned. IIEF score before treatment was below 16 in 28.8% patients and after brachytherapy – in 52.9% cases.

**Conclusion:** high dose rate brachytherapy can be effectively and safely used for monotherapy of patients with low-, intermediate risk prostate cancer.

**Key words:** prostate cancer, high-dose rate brachytherapy, radiotherapy