

*В.А. Солодкий<sup>1</sup>, А.Ю. Павлов<sup>1</sup>, А.Д. Цыбульский<sup>1</sup>, А.С. Пчелинцев<sup>1</sup>, И.П. Мошуров<sup>2</sup>,  
Н.В. Коротких<sup>2</sup>, Д.Ю. Каменев<sup>2</sup>*

## **Брахитерапия высокой и низкой мощности дозы в лечении клинически локализованного рака предстательной железы**

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва,  
<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

**Цель:** Сравнить эффективность и токсичность низкоэнергетической и высокоэнергетической брахитерапии, применяемой в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 165 пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам была проведена брахитерапия в период с 2015 по 2016г. 65 пациентов получили лечение в объеме брахитерапии высокой мощности дозы (БТ-ВМД) с использованием микроисточника <sup>192</sup>Ir в виде 2 фракций по 15 Гр с интервалом в 2 недели. 100 пациентов получили лечение в объеме брахитерапии с применением микроисточников <sup>125</sup>I (БТ-НМД) в стандартном режиме до суммарной очаговой дозы 145 Гр. Медиана наблюдения составила 32 месяца. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

**Результаты.** Общая ПСА-специфическая выживаемость составила 95,8%. За весь период наблюдения у 7 пациентов отмечен рост простатического специфического антигена (ПСА) (в группе БТ-ВМД - 2 пациента, БТ-НМД - 5 пациентов). По данным ПЭТ-КТ <sup>68</sup>Ga-PSMA в группе HDR-БТ в двух случаях рецидива выявлены отдаленные метастазы в кости скелета и регионарные лимфатические узлы. В группе БТ-НМД у 4 пациентов из 5 был выявлен местный рецидив опухоли ( $p = 0,085$ ). Все случаи рецидива были выявлены у пациентов с промежуточным риском прогрессирования ( $p = 0,041$ ). БТ-НМД показала более высокую частоту развития ранней генитоуринарной токсичности (ГУ)  $\geq 2$  степени, чем БТ-ВМД ( $p < 0,05$ ). Частота поздней ГУ токсичности в группах достоверно не отличалась.

**Заключение.** БТ-ВМД показала эквивалентные результаты по сравнению с БТ-НМД у пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Острая ГУ токсичность  $\geq 2$  отмечалась чаще у пациентов, пере-

несших БТ-НМД. Поздняя ГУ токсичность в группах не отличалась.

**Ключевые слова:** Брахитерапия; Высокая мощность дозы; Низкая мощность дозы; Рак предстательной железы

**Цель:** Сравнить эффективность и токсичность низкоэнергетической и высокоэнергетической брахитерапии, применяемой в монорежиме у пациентов с локализованным раком предстательной железы групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования.

### **Введение**

В настоящее время имеется большое количество литературы, подтверждающей эффективность как перманентной брахитерапии, так и брахитерапии с применением временных источников высокой мощности дозы в лечении рака предстательной железы (РПЖ) [3, 6, 10]. Изначально технология внутритканевой лучевой терапии разрабатывалась в качестве метода, позволяющего подвести дополнительную дозу облучения (boost – добавка (англ.)) в рамках стандартных схем дистанционной радиотерапии. В последующем начаты исследования, направленные на определение эффективности брахитерапии низкой мощности дозы (БТ-НМД) в монорежиме, а в последнее десятилетие отмечается значительный интерес к использованию брахитерапии высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в качестве самостоятельного метода лечения РПЖ.

Распределение брахитерапии низкой и высокой мощности дозы основано на определении Международной комиссии по радиационным частицам и измерениям (International Commission on Radiation Units & Measurements, ICRU) в соответствии с величиной мощности поглощенной дозы: от 40 до 200 сГр/ч – БТ-НМД,  $> 1200$  сГр/ч – БТ-ВМД [1].

В настоящее время БТ-НМД и БТ-ВМД являются конкурирующими методами лечения локализованного рака предстательной железы. Хотя крупных рандомизированных исследований еще

не проводилось, сравнительный анализ этих методик определит особенности отбора пациентов, факторы риска развития рецидива и токсических реакций, что в свою очередь послужит улучшению качества оказания медицинской помощи больным РПЖ.

Предположительно, каждый из этих методов имеет свои особенности, обеспечивающие тумороцидный эффект радиотерапии. Во-первых, они различаются по мощности и фракционированию дозы, что различает их по радиобиологическим свойствам. Во-вторых, методы отличаются по технике имплантации источников. БТ-НМД имеет определенное преимущество в том, что это одна процедура, минимальный риск внутренних кровотечений и результаты лечения подтверждены длительным наблюдением достаточно большого количества пациентов, что в свою очередь позволило включить БТ-НМД во многие стандарты лечения РПЖ [9]. Суммарная очаговая доза (СОД) при проведении БТ-НМД составляет не менее 145 Гр в предстательной железе и рассчитывается на весь срок активной персистенции импланта. Нижний предел эффективной дозы составляет D90 144 Гр по контуру предстательной железы. При этом максимальная допустимая нагрузка на уретру составляет 140 Гр, прямую кишку и мочевой пузырь – 30 Гр. Использование низких энергий гарантирует высокий градиент падения дозы. Нагрузка на прочие органы и структуры малого таза не превышает 0,1 Гр [2].

С другой стороны, БТ-ВМД является довольно инвазивной процедурой, требующей проведения нескольких последовательных операций с различными интервалами между собой. Несмотря на отсутствие достаточного количества длительных результатов лечения (более 10 лет), БТ-ВМД обладает преимуществом в отношении дозиметрического контроля в процессе проведения облучения, что нельзя сказать про БТ-НМД при которой возможны смещения имплантированных источников за счет различных факторов. С точки зрения современной радиобиологии, при проведении лучевой терапии РПЖ предпочтительно применение режимов гипофракционирования и, следовательно, БТ-ВМД. Так, отношение  $\alpha/\beta$  для аденокарциномы предстательной железы принято считать как 1,5 Гр (1,2-3 Гр). Если отношение  $\alpha/\beta$  в опухоли ниже, чем для обычных тканей, увеличение дозы за фракцию (на пример с помощью ВТ-ВМД) приведет к увеличению биологически эффективной дозы для опухоли (при соотношении  $\alpha/\beta$  1,5) в большем объеме, чем для нормальных тканей (при соотношении  $\alpha/\beta$  3-10), тем самым увеличивая терапевтическое соотношение. Эти радиобиологические особенности позволяют предполагать,

что БТ-ВМД при РПЖ является более эффективной методикой по сравнению с традиционными технологиями лучевого лечения даже с эскалацией дозы, а также с БТ-НМД.

## Материалы и методы

В исследование было включено 165 пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам была проведена внутритканевая лучевая терапия в период с 2015 по 2016 гг. 65 пациентов получили лечение в объеме БТ-ВМД с использованием микроисточника  $^{192}\text{Ir}$ . 100 пациентов получили лечение в объеме брахитерапии с применением микроисточников 125I (БТ-НМД). БТ-ВМД проводилась на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России и на базе БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер». БТ-НМД с применением радиоизотопов 125I выполнялась на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Риск прогрессирования оценивался как низкий или промежуточный согласно критериям NCCN [5]. Пациенты с наличием хотя бы 1 фактора высокого риска (сТ3-4, ПСА>20, сумма баллов по шкале Глисона > 7) не включались в исследование.

В первую группу пациентов вошли 65 мужчин. Средний возраст в группе составил 65 лет (от 44 до 78 лет). Всем пациентам в этой группе проведена БТ-ВМД в монорежиме в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 15 Гр с двухнедельным перерывом между фракциями.

Все вмешательства проводились под спинномозговой анестезией. У всех пациентов использовался источник ионизирующего излучения на основе радионуклида  $^{192}\text{Ir}$  на аппаратах лучевой контактной терапии систем MicroSelectron и GammaMed iX plus.

Во вторую группу вошли 100 пациентов, которым была проведена БТ-НМД. Все имплантации выполнялись под УЗИ контролем биплановым датчиком, спинномозговой анестезией, с использованием микроисточников 125I до СОД 145 Гр. Средний возраст группы составил 67 лет (от 50 до 81 года). Медиана наблюдения в обеих группах составила 32 мес. (24-42 мес.). Подробная характеристика пациентов в группах представлена в табл. 1.

Как видно из табл., группы пациентов были сопоставимы по основным признакам. Значимо группы различались только по проведению андроген-депривационной терапии. Как видно из табл., 95% пациенты из группы БТ-НМД получали андроген-депривационную терапию, тогда как в группе БТ-ВМД андроген-депривационную терапию получали только 66,2%. По остальным показателям группы достоверно не различались.

Контрольное обследование, заключающееся в определении уровня ПСА крови, заполнение опросников IPSS и МИЭФ-5 проводили через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев, далее каждые 6 мес; Урофлоуметрию, ТРУЗИ – каждые 6 мес. после брахитерапии; МРТ малого таза с контрастированием, Остеосцинтиграфия, ПЭТ-КТ выполнялись при необходимости с целью выявления рецидива и отдаленного метастазирования.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала ПСА- специфическая выживаемость, которая оценивалась на основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2нг/мл). За событие считалось повышение уровня ПСА крови более чем на 2 нг/мл от надира. Для оценки выживаемости применяли метод Каплана-Мейера. Значения  $P$  ниже 0,05 считались статистически значимыми. Значения  $p < 0,1$  включались в многофакторный анализ. Статистич-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Характеристика	БТ-ВМД		БТ-НМД	
n	65		100	
Возраст	65 ± 7,8		67 ± 6,6	
Стадия				
T1a-T2a	35	53,8%	45	45%
T2b	22	33,8%	30	30%
T2c	8	12,3%	25	25%
Индекс Глисона				
G1 - Gleason score 5-6	48	73,8%	80	80%
G2 - Gleason score 7 (3+4) и (4+3)	17	26,2%	20	20%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия				
Нет	61	93,8%	90	90%
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия	4	6,2%	10	10%
Максимальный уровень ПСА до лечения				
Менее 10 нг/мл.	43	66,2%	63	63%
10-20 нг/мл.	22	33,8%	37	37%
Андроген-депривационная терапия				
Не было	22	33,8%*	5	5%*
Была	43	66,2%*	95	95%*
Группа риска NCCN				
Низкий риск	27	41,5 %	38	38%
Промежуточный риск	38	58,5 %	62	62%

\*p < 0,05; БТ-ВМД – брахитерапия высокой мощности дозы; БТ-НМД брахитерапия низкой мощности дозы; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN - National Comprehensive Cancer Network

ский анализ был выполнен с использованием программы SPSS v. 17. Оценка ранней и поздней токсичности радиотерапии проводилась согласно классификации RTOG/EORTC.

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов взяты: группа риска (низкий и промежуточный), стадия заболевания (сT1a-T2a против T2b и против T2c), индекс Глисона (5-6 против 7 (3+4) и 7 (4+3)), максимальный уровень ПСА (ПСА < 10 нг/мл и ПСА ≥ 10 нг/мл). Кроме того, определена частота развития ранних и поздних генитоуринарных (ГУ) и гастроинтерстициальных (ГИ) токсических реакций, частота развития эректильной дисфункции в группах, а также проведена оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием.

### Результаты

Медиана времени наблюдения в группах составила 32 мес. (24-42 мес.). За указанный период времени у 7 пациентов выявлен биохимический рецидив заболевания. Общая ПСА-специфическая выживаемость составила 95,8%. В группе БТ-ВМД отмечено 2 случая и в группе БТ-НМД – 5 случаев биохимической прогрессии. ПСА-специфическая выживаемость составила 96,9 и 95% соответственно. Графики

кривых ПСА-специфической выживаемости в группах представлены на рис. 1.

Как видно из графика, ПСА-специфическая выживаемость в группах статистически не различалась. Надо отметить, что все случаи биохимического рецидива выявлены у пациентов промежуточного риска прогрессирования (рис. 2).

Таким образом, группа промежуточного риска в нашем исследовании являлась независимым прогностическим фактором, влияющим на ПСА-специфическую выживаемость у пациентов после проведения брахитерапии (p=0,041).

Все пациенты с подозрением на рецидив заболевания проходили комплексное обследование, включающее МРТ малого таза с контрастированием, ПЭТ-КТ с Ga+PSMA. Принципиально было получить данные о частоте развития локальных рецидивов в исследуемых группах. В результате проведенной диагностики причиной развития биохимической прогрессии в группе БТ-ВМД в обоих случаях явились отдаленные метастазы в кости скелета. Однако, в группе БТ-НМД из 5 пациентов, у которых отмечалась биохимическая прогрессия заболевания, у 4 от-

мечен локальный рецидив РПЖ и у 1 пациента выявлено отдаленное метастазирование. Более наглядно эти данные представлены на рис. 3.

Несмотря на то, что мы не получили статистически значимой разницы в видах прогрессирования в исследуемых группах, надо отметить что частота локальных рецидивов в группе БТ-НМД была больше, чем в группе БТ-ВМД, где локальных рецидивов выявлено не было ( $p=0,085$ ). Так же нами не было выявлено влияния индекса Глисона на прогрессирование в группах. Однако надо отметить, что в обоих случаях системной прогрессии в группе БТ-ВМД индекс Глисона составлял 7 (4+3).

При оценке причин развития локальных рецидивов в группе БТ-НМД мы отметили тот факт, что из 4-х пациентов с локальным рецидивом у 3-х объем предстательной железы был менее 20 см.куб. Небольшой объем предстательной железы не позволяет устанавливать микроисточники 125I в ткань железы на всем ее протяжении. С

целью снижения критических доз на уретру и прямую кишку, часть источников имплантируется по краю предстательной железы, что увеличивает риск их смещения в послеоперационном периоде. На рис. 4 представлены данные ПЭТ-КТ, на которых видно смещение микроисточников в периферические отделы железы с образованием холодной зоны в центральной части.

Как видно на рис. 4, причиной локального рецидива у этого пациента стало смещение микроисточников в периферическую зону предстательной железы. При повторной биопсии в области накопления радиофармпрепарата подтвержден рецидив аденокарциномы, индекс Глисона 6 (3+3).

*Качество жизни*

При оценке качества жизни пациентов после лечения, нужно отметить хорошую переносимость и минимальное количество токсических реакций в обеих группах. В основном все пациенты вернулись к обычному уровню жизни через 5-6 мес. после лечения. Однако надо отметить, что через год на учащенное мочеиспускание жаловалось 47,7% в группе БТ-ВМД и 62% в группе БТ-НМД. Однако только 7% пациентов отмечали эти симптомы как значимые, поскольку у большинства пациентов подобные симптомы наблюдались еще задолго до проведения брахитерапии.

При оценке результатов заполнения пациентами опросников нарушения мочеиспускания (IPSS) нами выявлено, что через год после брахитерапии 6% пациентов в обеих группах отметили количество баллов более 20, что соответствовало тяжелым нарушениям мочеиспускания. Умеренные нарушения мочеиспускания в группах БТ-ВМД и БТ-НМД отмечены у 34,8 и 25% соответственно. Отсутствие симптомов нарушения мочеиспускания или их легкая степень отмечена

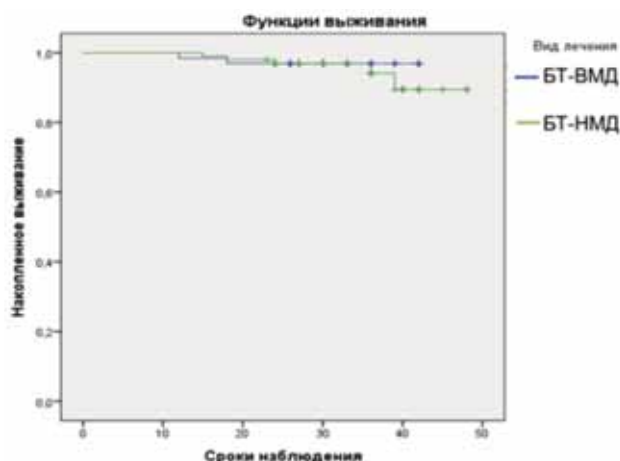


Рис. 1. ПСА-специфическая выживаемость в зависимости от вида брахитерапии. (Plog-rank = 0,549)

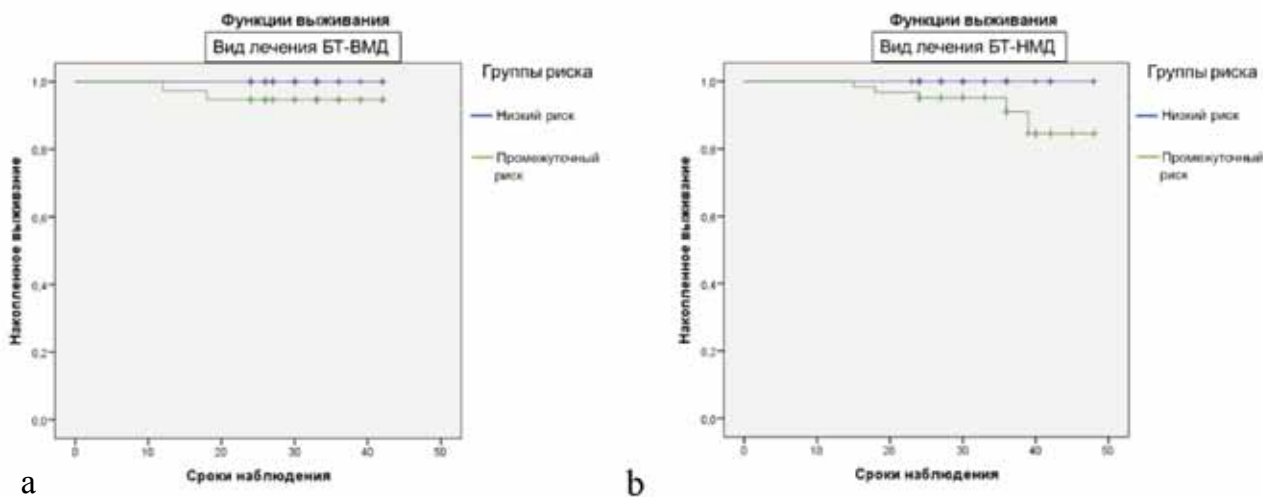


Рис. 2. ПСА-специфическая выживаемость в группах БТ-ВМД (а) и БТ-НМД (б) зависимости от группы риска. (Plog-rank < 0,05)

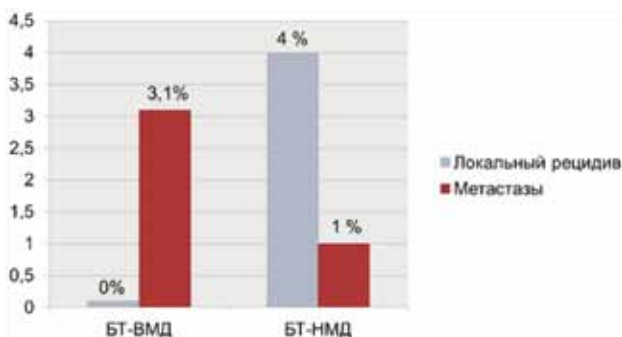


Рис. 3. Частота развития локальных рецидивов и регионарного метастазирования в группах



Рис. 4. На серии ПЭТ-КТ с Ga + PSMA определяется очаг патологического накопления в центральной части железы – в зоне, свободной от микроисточников. Микроисточники смещены в периферические отделы предстательной железы

в 58,7% и 69% в группах BT-BMD и BT-NMD соответственно. При оценке таблицы сопряженности с помощью  $\chi^2$  - критерия Пирсона мы не получили достоверных различий в группах.

При оценке качества жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL) через 12 и более мес. после лечения, нами также не выявлено достоверных отличий в группах.

Основная часть пациентов после брахитерапии имели хорошее (BT-BMD - 35%, BT-NMD – 39%) и удовлетворительное (BT-BMD - 55%, BT-NMD – 56%) качество жизни в группах. Лишь 10% в группе BT-BMD и 5% в группе BT-NMD отмечали не удовлетворительное и плохое QoL.

Стрессовое недержание мочи легкой степени отмечалось только в группе BT-BMD у 2-х пациентов после ранее проведенной ТУР предстательной железы. Острая задержка мочеиспускания отмечена у 4,6% пациентов в группе BT-BMD и у 5% в группе BT-NMD. В основном задержка мочеиспускания была связана с послеоперационным отеком и не требовала установки цистостомического дренажа. У 1 пациента в группе BT-NMD задержка мочеиспускания была обусловлена стриктурой мембранозного отдела уретры.

### Токсические реакции

Нами проведен анализ выраженности ранних и поздних ГУ и ГИ токсических реакций. Подробные данные о ранних ГУ токсических реакциях представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, отмечена достоверная разница в проявлении ранних токсических реакций в группах. В группе BT-NMD ранние ГУ токсические реакции I и II степени встречались достоверно чаще, чем в группе BT-BMD.

При дальнейшем наблюдении частота ранних ГУ токсических реакций постепенно снижалась и достоверно в группах не отличалась. ГУ токсические реакции II степени в группах BT-BMD и BT-NMD наблюдались в 7,7 и 16% соответственно. Поздние токсические реакции III степени наблюдались только в 2% в группе BT-NMD. Осложнений IV степени выявлено не было.

Ранние и поздние ГИ токсические реакции отмечались только I степени и в основном в группе BT-NMD.

### Эректильная дисфункция

Сохранение эректильной функции (ЭФ) является одним из основных параметров, определяющих уровень качества жизни больных после лечения РПЖ. Это должно учитываться при выборе тактики лечения. Нами проведен анализ влияния брахитерапии на развитие нарушений ЭФ. В исследование ЭФ вошло 95 пациентов (BT-BMD – 47 пациентов, BT-NMD – 48 пациентов). Все пациенты были заинтересованы в сохранении ЭФ после лечения основного заболевания. Степень эректильной дисфункции (ЭД) определялось по опросникам МИЭФ-5, которые заполнялись пациентами до лечения и после в течение всего срока наблюдения. Отмечено, что через 12 мес. после брахитерапии, отсутствие ЭД или наличие ЭД легкой степени в группах достоверно не различалось и соответствовало 51 и 35% в группах BT-BMD и BT-NMD соответственно ( $p=0,214$ ).

### Обсуждение

Задачей брахитерапии, как и любого другого метода лечения локализованного РПЖ, является достижение локального контроля опухоли с минимальной потерей качества жизни больного. На сегодняшний день, в связи с развитием программ скрининга рака, РПЖ все чаще выявляется на более ранних стадиях заболевания у более молодых мужчин, заинтересованных в сохранении физической формы, мочевой и половой функций. Брахитерапия, как метод лечения РПЖ, в нашем исследовании показала себя как высокоэффективная технология, позволяющая

Таблица 2. Частота ранних ГУ токсических реакций в группах БТ-ВМД и БТ-НМД через 1-1,5 мес. после лечения

Ранние ГУ токсические реакции	БТ-ВМД (%)	БТ-НМД (%)	p
Нет	35,4*	5*	< 0,05*
I степень	50,8*	66*	
II степень	9*	27*	
III степень	0	2	

добиваться превосходных результатов локального контроля опухоли с минимальной токсичностью со стороны смежных критических органов и систем организма. В нашем исследовании мы видим, что при проведении как БТ-ВМД так и при БТ-НМД у пациентов группы низкого риска ПСА специфическая 3х летняя выживаемость достигнута у 100% пациентов. Согласно полученными нами данным, группа промежуточного риска оказалась независимым фактором, влияющим на ПСА-специфическую выживаемость. Так у пациентов промежуточного риска в общей когорте ПСА-специфическая выживаемость составляла 95,8% (p=0,041).

При анализе локального контроля опухоли нами выявлено преимущество БТ-ВМД, в группе которой не отмечено случаев местного рецидива. Напротив, в группе БТ-НМД у 4-х больных выявлен локальный рецидив опухоли, развившейся в следствие латерального смещения имплантированных микроисточников в короткие сроки послеоперационного периода. Многие исследования указывают на существование ряда факторов, негативно влияющих на точность подведения запланированной дозы облучения при проведении БТ-НМД [11, 7]. В первую очередь таким фактором является смещение микроисточников, что ведет к различиям в дозиметрических планах предварительного и постимплантационного планирования. Анализ данных литературы показывает, что миграция введенных радиоактивных зерен может достигать 5-20% [4, 8]. Одной из причин смещения источников является отек предстательной железы, который развивается в первые сутки после имплантации. Помимо этого, немаловажной причиной искажения запланированной дозы облучения является постоянное изменение архитектоники органов малого таза за счет изменений объема мочевого пузыря, прямой кишки в процессе жизнедеятельности человека. И третьим немаловажным фактором снижения эффективности БТ-НМД является объем предстательной железы. Чем меньше предстательная железа, тем более сложным становится планирование расположения радиоактивных зерен и больше риск миграции последних. При небольших объемах предстательной железы с целью адекватной лучевой нагрузки на крити-

ческие органы часть микроисточников имплантируется по капсуле, либо за капсулой железы. При таком расположении снижается их степень фиксации в тканях и увеличивается риск смещения источников. В нашем исследовании из 4 пациентов с локальным рецидивом у 3 объем предстательной железы был менее 20 см.куб., что привело к значимым смещениям источников в послеоперационном периоде. Однако, объем предстательной железы в нашем исследовании не явился отдельным независимым фактором, влияющим на ПСА-специфическую выживаемость.

При проведении БТ-ВМД облучение происходит в течение нескольких минут (10-30 минут). При этом предстательная железа фиксирована за счет введенных в нее интрастатов. Прямая кишка, простатический отдел уретры, мочевой пузырь так же не меняют свою форму и объем в течение всего периода облучения. Это позволяет значительно более точно подводить запланированную дозу облучения к предстательной железе и критическим органам в запланированном объеме, что в конечном счете сказывается на результатах радиотерапии, в том числе выраженности ГУ и ГИ токсических реакций.

### Заключение

В течение многих лет БТ-НМД являлась золотым стандартом внутритканевой лучевой терапии у пациентов РПЖ группы низкого риска прогрессирования. И действительно, имеющиеся клинические данные характеризуют метод БТ-НМД как высокоэффективный с низким профилем токсичности.

Однако недавние достижения БТ-ВМД повысили интерес к этому методу в лечении локализованных форм РПЖ в самостоятельном режиме. БТ-ВМД позволяет с высокой точностью проводить облучение с модификацией последней в зонах опухолевого поражения. При этом учитывается истинная анатомия органов и структур малого таза, что ведет к снижению токсичности лечения и быстрому восстановлению после операции. Радиобиологические особенности гипофракционирования с применением ультравысоких доз облучения создает наиболее выгодное терапевтическое соотношение между

тумороцидным эффектом радиотерапии опухолевых клеток и повреждающим воздействием на нормальные ткани.

Тем не менее, некоторые вопросы, касающиеся БТ-ВМД, остаются нерешенными. Оптимальная доза облучения и количество фракций пока не определены, поскольку отсутствуют прямые сравнения между различными схемами лечения. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В. и др. Брахи-терапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик. // Онкоурология. – 2015. – Т. 11(2). – С. 69-76. – <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-2-69-76>.
- Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Брахи-терапия. // МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ. – Обнинск, 2017. – С. 142.
- Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической внутритканевой лучевой терапии (брахи-терапии). Экспертное совещание, 17 ноября 2016 Москва // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 3. – С. 10-22.
- Agarwal M., Chhabra A.M., Amin N. et al. Long-term outcomes analysis of low-dose-rate brachytherapy in clinically T3 high-risk prostate cancer // Brachytherapy. – 2018. – Vol. 17(6). – P. 882-887. – doi:10.1016/j.brachy.2018.07.001.
- Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. // [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
- Demanes D., Ghilezan M. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer // Brachytherapy. – 2014. – Vol. 13. – P. 529-541.
- D'hulst P., Mattelaer P., Darras J. et al. Low-dose-rate brachytherapy as a minimally invasive curative treatment for localized prostate cancer has excellent oncological and functional outcomes: a retrospective analysis from a single center // Cent. European J. Urol. – 2018. – Vol. 71(3). – P. 270-275.
- Lamb D.S., Greig L., Russell G. et al. A prospective audit of the 10-year outcomes from low dose-rate brachytherapy for early stage prostate cancer // N. Z. Med. J. – 2018. – Vol. 131(1485). – P. 13-18.
- Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options // J. Contemp. Brachytherapy. – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 33-41. – DOI: 10.5114/jcb.2013.34342.
- Strom T.J., Cruz A.A., Figura N.B. et al. Health-related quality-of-life changes due to high-dose-rate brachytherapy, low-dose-rate brachytherapy, or intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer // Brachytherapy. – 2015. – Vol. 14(6). – P. 818-825. – doi: 10.1016.
- Yamazaki H., Masui K., Suzuki G. et al. High-dose-rate brachytherapy monotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer // Radiother. Oncol. – 2018. – pii: S0167-8140(18)33544-8.

Поступила в редакцию 11.02.2019 г.

V.A. Solodkiy<sup>1</sup>, A.Yu. Pavlov<sup>1</sup>, A.D. Tsybulskii<sup>1</sup>,  
A.S. Pchelincev<sup>1</sup>, I.P. Moshurov<sup>2</sup>, N.V. Korotkih<sup>2</sup>,  
D.Yu. Kamenev<sup>2</sup>

#### High-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer

<sup>1</sup>«Russian Research Center for Radiology» of the Russian Ministry of Health, Moscow,

<sup>2</sup>FSBE HE «N.N. Burdenko Voronezh State Medical University» of the Russian Ministry of Health, Voronezh

**PURPOSE:** To compare the outcome of high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-BT) and low-dose-rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for localized prostate cancer of low and intermediate risks progression.

**METHODS AND MATERIALS:** The study included 165 patients with localized prostate cancer in low and intermediate progression risk groups. We compared 65 patients treated with HDR-BT and 100 patients with LDR-BT as monotherapy. LDR-BT treated advanced disease with more hormonal therapy than HDR-BT. All patients were in low and intermediate risk groups for prostate cancer progression. HDR-BT as monotherapy was delivered in 2 fractions of 15 Gy, two weeks apart. LDR-BT was performed in a standard mode of 145 Gy. The median observation was 32 months. All patients gave written informed consent.

**RESULTS:** Overall biochemical free survival rate (BFSR) is 95,8%. There are 7 people having a growing prostatic specific antigen (PSA) while the case follow-up (in the group HDR-BT - 2 patients, LDR - 5 patients). Two recurrence cases with metastases in lymph nodes and bones were brought out as a result of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET examination in the group of HDR-BT. In 4 cases out of 5 LDR-BT, a local recurrence was detected (p=0,085). All cases of relapse were found in patients at intermediate risk (p = 0,041). LDR-BT showed a higher incidence of genitourinary (GU) toxicity grade  $\geq 2$  than that of HDR-BT in the acute phase and grade 1 toxicity in late phase. Accumulated incidence of late grade  $\geq 2$  GU and GU toxicity was equivalent between HDR-BT and LDR-BT.

**CONCLUSION:** HDR-BT monotherapy showed an equivalent outcome to that of LDR-BT for low and intermediate risk patients. LDR-BT showed equivalent incidence of grade  $\geq 2$  late GU toxicities and higher grade  $\geq 2$  acute GU toxicity as that of HDR-BT as a monotherapy.

**KEYWORDS:** Brachytherapy; High dose rate; Low dose rate; Prostate cancer