



Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов

В.А. Солодкий¹, А.Ю. Павлов¹, А.Д. Цыбульский¹, А.Г. Дзидзария¹, А.С. Сорокин², Р.И. Мирзаханов¹

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86;

²ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова»; Россия, 117997 Москва, Стремянный пер., 36

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Цель исследования – оценка клинической эффективности брахитерапии высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в монорежиме при лечении рака предстательной железы.

Материалы и методы. С января 2015 г. по декабрь 2017 г. 97 мужчинам с локализованным раком предстательной железы была проведена БТ-ВМД с временным имплантатом на аппарате MicroSelectron HDR. Предписанная доза составила 30 Гр за 2 фракции с интервалом 2 нед. Проведена оценка 5-летней общей выживаемости и специфической выживаемости по уровню простатического специфического антигена. Также проведена оценка генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности. Проанализированы качество жизни, связанное с мочеиспусканием, до лечения и в динамике в течение 5 лет, а также частота и степень развития эректильной дисфункции и ее динамика в течение всего периода наблюдения.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 65,2 (44–80) года. Рак предстательной железы у 29 пациентов оценен как низкого риска, у 63 – промежуточного, у 5 – высокого. Средний период наблюдения составил 54,3 (18–72) мес (95 % доверительный интервал 52,3–59 мес). Общая выживаемость и выживаемость без биохимического рецидива составили 96 и 99 % соответственно. Токсичность оценивали по шкале RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака) для каждого события. Поздние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней тяжести отмечены у 23,9 и 6,3 % соответственно. Поздняя гастроинтестинальная токсичность II степени тяжести не наблюдалась. Генитоуринарных и гастроинтестинальных токсических реакций III степени также не отмечалось.

Уровень качества жизни, связанного с мочеиспусканием, после лечения был сопоставим с таковым на момент включения пациентов в протокол лечения.

Эректильная дисфункция в большей степени развивалась в первые 1–2 года после БТ-ВМД с последующей тенденцией к восстановлению.

Заключение. БТ-ВМД в монорежиме является безопасным и высокоэффективным лечением локализованного рака предстательной железы. Режим фракционирования в виде 30 Гр за 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед с модулирующей дозы в области опухолевого очага с применением объемообразующих гелей в целях протекции прямой кишки или без нее имеет профиль низкой токсичности со стороны критических органов малого таза.

Ключевые слова: простатический специфический антиген, брахитерапия, высокодозная брахитерапия, рак предстательной железы, иридий, качество жизни, эректильная функция

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Брахитерапия высокой мощности дозы в монорежиме в лечении рака предстательной железы: анализ 5-летних результатов. Онкоурология 2022;18(1):58–69. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69.

High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results

V.A. Solodkiy¹, A. Yu. Pavlov¹, A.D. Tsybulskiy¹, A.G. Dzidzaria¹, A.S. Sorokin², R.I. Mirzakhanov¹

¹Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia;

²Plekhanov Russian University of Economics; 36 Stremyanny Pereulok, Moscow 117997, Russia

Contacts: Aleksey Dmitrievich Tsybulskiy vracheg@mail.ru

Objective: to evaluate clinical outcomes in patients with prostate cancer treated with high-dose-rate (HDR) brachytherapy (BT) as monotherapy.

Materials and methods. From January 2015 to December 2017, 97 men with localized prostate cancer underwent HDR-BT as monotherapy, with a temporary implant on a MicroSelectron HDR device. The dose prescription was: 30 Gy in 2 fractions with an interval of 2 weeks. The overall and biochemical survival rate was assessed. The assessment of genitourinary and gastrointestinal toxicity was also carried out. The quality of life associated with urination before treatment and in dynamics during 5 years of observation, as well as the frequency and degree of development of erectile dysfunction and its dynamics during the entire observation period were analyzed.

Results. The median age was 65.2 (44 to 80) years. Overall, 29 patients had low risk prostate cancer, 63 patients had moderate risk, and 5 patients – high risk. The follow-up period was five years (range, 18 to 72 months). The median follow-up was 54.3 (95 % confidence interval 52.3–59) months. Overall survival and survival without biochemical recurrence were 96 and 99 %, respectively. Toxicity was assessed according to the RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) scale for each event. Late genitourinary toxic reactions of grade 1 and 2 were noted in 23.9 and 6.3 %, respectively. Late gastrointestinal grade 2 toxicity was not observed. Genitourinary and gastrointestinal toxic reactions of grade 3 were not observed.

The quality of life associated with urination after treatment was comparable to the level of quality of life at the time of inclusion of patients in the treatment protocol.

Erectile dysfunction developed to a greater extent in the first 1–2 years after HDR-BT with a subsequent tendency to recovery.

Conclusion. HDR-BT as monotherapy is a safe and highly effective treatment for localized prostate cancer. The fractionation mode in the form of 30 Gy for 2 fractions of 15 Gy with an interval of 2 weeks with or without dose modulation in the area of the tumor focus using a gel has a low toxicity profile from the side of critical organs.

Key words: prostate-specific antigen, brachytherapy, high-dose-rate brachytherapy, prostate cancer, iridium, quality of life, erectile function

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: 5-year results. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):58–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-58-69.

Введение

В настоящее время пациенты с диагнозом рака предстательной железы (РПЖ) зачастую имеют выбор современных технологий лечения, позволяющих добиться высокой эффективности и низкой частоты осложнений. Выбор тактики лечения зависит от группы риска, объема поражения опухолью, наличия симптомов обструкции нижних мочевых путей, объема предстательной железы и предпочтений больного. С учетом развития высокотехнологичных методов лечения в онкоурологии вопросы качества жизни больного приобретают все большее значение, на фоне чего возрастает интерес к методу брахитерапии (БТ) РПЖ как высокоэффективного и органосохраняющего варианта радикального воздействия на опухолевый очаг. В настоящее время существует достаточно большое количество научной литературы, подтверждающей эффективность как перманентной БТ низкой мощности дозы (БТ-НМД), так и БТ высокой мощности дозы (БТ-ВМД) с временным имплантированным источником. В частности, в последнее время отмечается увеличение числа публикаций относительно БТ-ВМД [1–6], в которых подтверждается эффективность метода, таким образом поддерживая данную технологию как альтернативу БТ-НМД.

Использование высоких доз за фракцию при БТ-ВМД дает радиобиологическое преимущество при опухолях с низким соотношением α/β , таких как РПЖ. Соотношение α/β фактически отражает реакцию тканей и органов

на радиационное воздействие. Отношение α/β в клинике используется для описания реакции на дозу облучения различных типов тканей организма. Кроме этого, коэффициент α/β является важным компонентом при расчете эквивалента дозы. В случае, если ткани относятся к быстрореагирующим на ионизирующее излучение, лучевые повреждения возникают в течение нескольких дней после радиационного воздействия. Для таких тканей α/β составляет от 7 до 20 Гр (кожа, слизистые оболочки, большинство злокачественных опухолей). Для тканей, в которых лучевые повреждения развиваются в течение нескольких месяцев, α/β составляет от 0,5 до 6 Гр (соединительная ткань, мышечная ткань). Клинические радиобиологические модели предполагают, что РПЖ имеет низкое соотношение α/β (1,5–3).

Если соотношение α/β для опухоли ниже, чем для окружающих тканей, как это предполагается для РПЖ, повышение дозы за фракцию приводит к увеличению биологически эффективной дозы (БЭД) для опухоли больше, чем для нормальных тканей, т.е. БЭД ($\alpha/\beta = 1,5$) увеличивается больше, чем БЭД ($\alpha/\beta = 10$) [7]. Различия в значениях БЭД приводят к возрастанию терапевтического соотношения. Таким образом, режимы радиотерапии с более высокими дозами за фракцию при БТ-ВМД приводят к усилению контроля над опухолью с низким профилем токсичности со стороны окружающих тканей.

С учетом отсутствия крупных рандомизированных клинических исследований, касающихся БТ-ВМД, стратегия оптимального фракционирования у больных клинически локализованным РПЖ остается спорной и решение о тактике и режимах лечения зависит от опыта врача и предпочтений больного. Кроме этого, несмотря на наличие доступных публикаций, касающихся эффективности БТ-ВМД в монорежиме у больных РПЖ различных рисков прогрессирования [3–8], информация об эффективности различных схем лечения, а также о параметрах распределения дозы внутри предстательной железы и способах профилактики и снижения токсичности БТ способствует формированию единых рекомендаций касательно внутритканевой радиотерапии органов таза.

Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы донести до практикующих врачей наш опыт лечения больных клинически локализованным РПЖ методом БТ-ВМД с учетом анализа эффективности радиотерапии, а также с описанием способов профилактики развития осложнений.

Цель исследования – клиническая оценка эффективности БТ-ВМД в монорежиме в лечении РПЖ.

Материалы и методы

В период с января 2015 г. по декабрь 2017 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии БТ-ВМД источником ¹⁹²Ir проведена 97 пациентам. Все вмешательства проводились под спинномозговой анестезией на аппарате MicroSelectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. БТ проводили в монорежиме в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе 15 Гр с перерывом 2 нед между фракциями до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Такая доза эквивалентна примерно 141 Гр, подведенным обычным способом, – 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. БЭД составила 330 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$). Предписанная доза на орган-мишень (V100) составляла не менее 95 % (в среднем 97,1 %). Объем органа-мишени, на который приходится 150 % предписанной дозы (V150), составлял менее 30 %. Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовалась линейно-квадратичная модель.

Большинство пациентов, включенных в исследование, относились к группе низкого и промежуточного риска прогрессирования РПЖ по стратификации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN), 5 пациентов – к группе высокого риска. Медиана возраста составила $65,2 \pm 7,4$ (44–80) года (95 % доверительный интервал (ДИ) 63,7–66,7 года). Большинство больных перед БТ получали курс андрогендепривационной терапии аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Средняя продолжительность андрогендепривационной терапии перед БТ составила

1,8 мес. Пациентам групп промежуточного (с наличием 2 и более неблагоприятных факторов) и высокого риска прогрессирования проводилась адьювантная андрогендепривационная терапия в течение 1–3 мес. Характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты, которым ранее была проведена трансуретральная резекция предстательной железы, не исключались из исследования, однако БТ таким больным выполнялась не ранее чем через 6 мес после

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 97)

Table 1. General characteristics of the patients included in the study (n = 97)

Характеристика Characteristic	n	%
Стадия: Stage:		
T1c	15	15,5
T2a	27	27,8
T2b	33	34,0
T2c	21	21,6
T3a	1	1,0
Сумма баллов по шкале Глисона (G): Gleason score (G):		
5–6 (G ₁)	65	67,0
7 (3 + 4) (G ₂)	22	22,7
7 (4 + 3) (G ₃)	7	7,2
8 (4 + 4) (G ₄)	3	3,1
Максимальный уровень простатического специфического антигена до лечения, нг/мл: Maximum prostate-specific antigen level before treatment, ng/ml:		
<10	70	72,2
10–20	27	27,8
Андрогендепривационная терапия: Androgen deprivation therapy:		
не было	9	9,3
по аналогии ЛГРГ LGRG analogs	88	90,7
Группа риска по классификации NCCN: Risk group NCCN:		
низкий риск low risk	29	29,9
промежуточный риск intermediate risk	63	64,9
высокий риск high risk	5	5,2

Примечание. ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. LGRG – luteinizing hormone-releasing hormone; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

трансуретральной резекции с предварительной оценкой ее дефекта (с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии через 3–4 мес) для анализа риска развития недержания мочи в послеоперационном периоде. В данном исследовании предварительная трансуретральная резекция предстательной железы проведена 2 пациентам, у 1 из них в последующем развилось стрессовое недержание мочи. В исследовании также включены 5 пациентов группы высокого риска, которые отказались от других вариантов проведения лечения (радикальной простатэктомии или комбинации БТ и дистанционной радиотерапии). Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, направленное на выявление локализации опухолевого очага в предстательной железе, регионарного и отдаленного метастазирования, определение объема предстательной железы, а также определение нарушений уродинамики нижних и верхних мочевых путей. Результаты обследования представлены в табл. 2.

Надо отметить, что в целом в исследование вошли пациенты с отсутствием нарушений или с умеренными нарушениями мочеиспускания, объемом предстательной железы не более 60 см³. Также в основном пациенты были удовлетворены качеством своей жизни, связанным с мочеиспусканием, и имели умеренные нарушения эректильной функции (согласно опросникам IPSS (Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы) и МИЭФ-5 (Международного индекса эректильной функции)). Критериями исключения явились наличие отдаленного и регионарного метастазирования. Пациентам, у которых было выявлено

обструктивное мочеиспускание, проводилась консервативная терапия. Если консервативная терапия была неэффективна, выполнялась трансуретральная резекция предстательной железы/шейки мочевого пузыря с последующей оценкой уродинамики нижних мочевых путей и решением вопроса о проведении БТ.

Протокол проведения БТ. БТ проводили в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе 15 Гр с интервалом в 14–16 дней (суммарная очаговая доза 30 Гр). Все операции выполняли под спинальной анестезией. Процедуру имплантации игл в предстательную железу осуществляли в литотомическом положении под контролем трансректального ультразвукового исследования с использованием координатной решетки. С учетом многолетнего опыта применения БТ-ВМТ предварительное планирование с расстановкой виртуальных игл пациентам не проводилось и необходимое количество игл определялось интраоперационно, что существенно влияло на сокращение времени операции без потери качества облучения. В среднем количество игл-интрататов составляло 12–14, они располагались по периферии равноудаленно от простатического отдела уретры. Классическая расстановка игл-интрататов представлена на рис. 1.

Для получения изображения предстательной железы, уретры, мочевого пузыря и передней стенки прямой кишки использовали трансректальный ультразвуковой датчик в режиме реального времени с применением техники непрерывного сканирования с частотой срезов 1 мм. На основании получения трехмерной модели органов малого таза с заранее имплантированными

Таблица 2. Результаты комплексного обследования до брахитерапии

Table 2. Comprehensive examination results before brachytherapy

Показатель Parameter	Среднее значение Mean	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Объем предстательной железы, см ³ Prostate volume, cm ³	32,4 ± 10,4	30,3–34,6
Максимальная скорость мочеиспускания (Q _{max}) по данным урофлоуметрии, мл/с Maximum urination rate (Q _{max}) according to uroflowmetry, ml/s	20,6 ± 7,5	19,1–22,2
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, ml	15,2 ± 8,3	15,5–20,8
Сумма баллов по IPSS IPSS score	6,64 ± 5,7	5,47–7,81
Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (QoL), баллы Urinary Quality of Life (QoL), score	2,2 ± 1,2	1,96–2,47
МИЭФ-5 IIEF	15 ± 7,6	12,5–15,6

Примечание. IPSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы; МИЭФ – Международный индекс эректильной функции.

Note. IPSS – International Prostate Symptom Score; IIEF – International Index of Erectile Function.

Фронтальное изображение / Front image

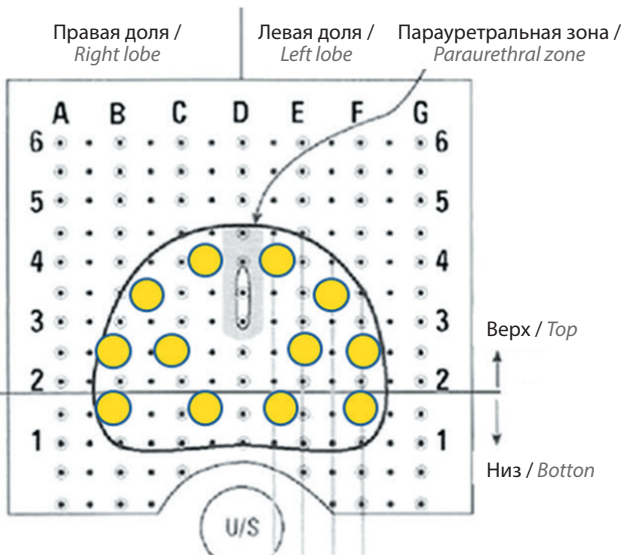


Рис. 1. Зоны установки игл-интрататов при брахитерапии высокой мощности дозы
 Fig. 1. Areas of insertion needles for high-dose-rate brachytherapy

иглами-интрататами с помощью аппарата планирования радиотерапии PLATO-Oncentra (Nucletron, Нидерланды) осуществляли оконтуривание предстательной железы и критических органов (прямой кишки и простатического отдела уретры) (рис. 2).

Помимо оконтуривания предстательной железы и критических органов, мы считаем, что немаловажны выявление и оконтуривание так называемого внутрипростатического доминантного очага (см. рис. 2, обозначение В). Внутрипростатический доминантный очаг – самый большой опухолевый узел, который

обладает наиболее агрессивными биологическими признаками и, следовательно, определяет общий клинический прогноз развития и течения РПЖ. Важность эскалации и контроля дозы облучения в доминантном очаге обусловлена гипотезой о стволовых клетках, которая постулирует, что радиочувствительность ткани основана на числе и внутренней радиочувствительности тканевых специфических стволовых клеток, составляющих основу доминантного очага. Поэтому у всех пациентов, у которых по данным комплексного обследования было возможно определение внутрипростатического доминантного очага, его включали в зону эскалации облучения при дозиметрическом планировании БТ-ВМД и доза, приходящаяся на 90 % от доминантного очага, соответствовала в среднем 20,37 за фракцию (средняя доза за 2 фракции 40,74 Гр), что эквивалентно 254 Гр для стандартного фракционирования при дистанционной радиотерапии (2 Гр за фракцию) (эквивалентная суммарная очаговая доза (EQD₂) при $\alpha/\beta = 1,5$ равна 254,6 Гр, EQD₂ ($\alpha/\beta = 3$) равна 190,4 Гр). С учетом того что в зоне доминантного очага клетки могут быть более радиорезистентны (более высокое соотношение α/β), эскалация дозы в последнем имеет значимую клиническую важность. Среди 97 больных доминантный очаг определялся у 72 (74,2 %) пациентов: в 1 доле – у 58 (59,8 %), в 2 долях – у 14 (14,4 %).

Положение каждой имплантированной иглы определяли с учетом визуализации в 3 проекциях. При выявлении прилегания предстательной железы к передней стенке прямой кишки (расстояние менее 2мм), а также в случаях расположения доминантного очага опухоли на уровне 5–7 ч условного циферблата, эскалация дозы в котором могла привести к лучевым повреждениям стенки прямой кишки, вводили объемообразующий биодеградирующий гель «Коллаген» (5–10 мл)

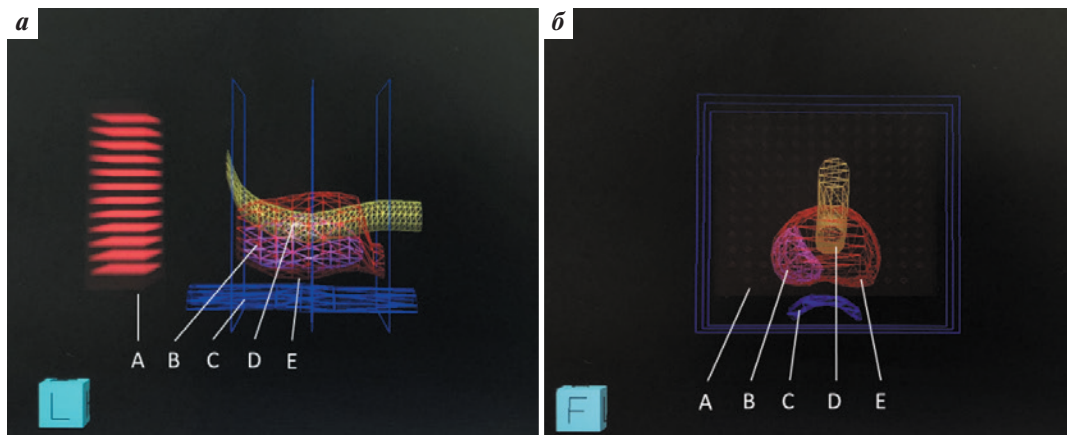


Рис. 2. Трехмерная реконструкция на планирующей системе PLATO-Oncentra (Nucletron, Нидерланды): а – сагиттальный вид; б – фронтальный вид. А – координатная решетка; В – доминантный очаг опухоли; С – передняя стенка прямой кишки; D – простатическая часть уретры; E – предстательная железа
 Fig. 2. 3D reconstruction on the planning system PLATO-Oncentra (Nucletron, Netherlands): a – sagittal view; б – frontal view. A – coordinate grid; B – dominant tumor focus; C – rectum; D – prostatic urethra; E – prostate

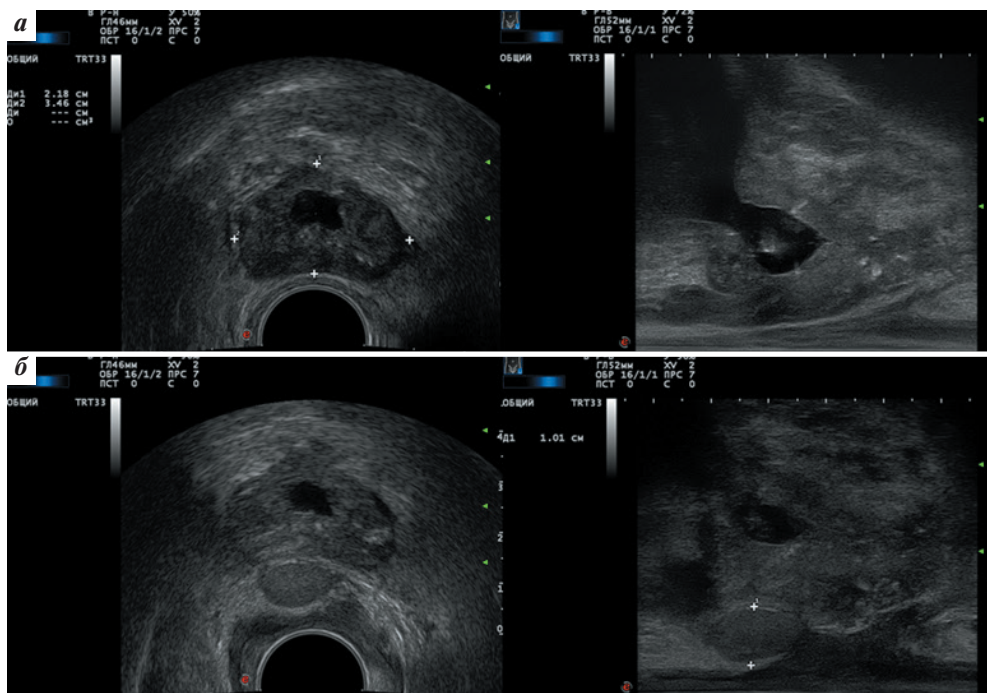


Рис. 3. Ультразвуковая картина фронтального и сагиттального срезов предстательной железы: а — до введения геля «Коллаген». В центре предстательной железы наблюдается дефект трансуретральной резекции. Предстательная железа прилежит к передней стенке прямой кишки. Расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки 1 мм; б — после введения геля «Коллаген». Расстояние между предстательной железой и передней стенкой прямой кишки 10 мм

Fig. 3. Ultrasound image of the frontal and sagittal sections of the prostate: a — before the introduction of the Collagen gel. There is a defect of transurethral resection in the center of the prostate. The prostate is adjacent to the anterior wall of the rectum. The distance between the prostate and the anterior rectal wall is 1 mm; б — after the introduction of the Collagen gel. The distance between the prostate and the anterior rectal wall is 10 mm

для осуществления протекции и снижения критической дозы на указанную область кишки (рис. 3).

Биодеградирующий гель «Коллаген» — бычий коллаген с глутаральдегидом, который, в свою очередь, представлен на 95 % коллагеном 1-го типа и на 5 % коллагеном 3-го типа и является биологически совместимым биодеградирующим веществом. При применении технологии протекции прямой кишки рас-

стояние между передней стенкой прямой кишки и задней частью предстательной железы увеличивалось с 1–2 до 10–15 мм, что существенно влияло на частоту развития ранних и поздних гастроинтестинальных токсических реакций. Изодозное распределение при применении геля с учетом наличия доминантного опухолевого очага в зоне 3–7 ч условного циферблата представлено на рис. 4.

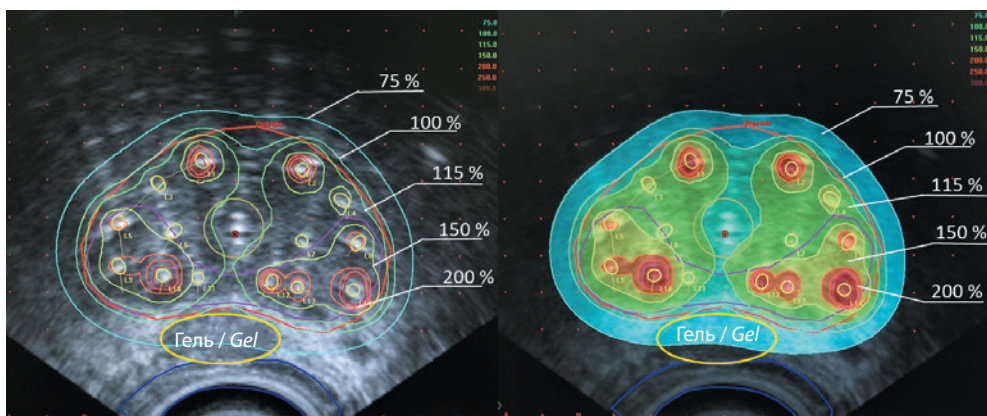


Рис. 4. Изодозное распределение при брахитерапии высокой мощности дозы с применением объемобразующего геля с учетом наличия доминантного опухолевого очага в зоне 3–7 ч условного циферблата

Fig. 4. Isodose distribution during high-dose-rate brachytherapy with the use of a gel, taking into account the presence of a dominant tumor focus in the zone of 3–7 hours of the conventional dial

На рис. 4 видно, что изодозная кривая в 75 % дозы от предписанной (15 Гр), составляющей критическую дозу для прямой кишки (75 %, или 11,25 Гр, EQD₂ ($\alpha/\beta = 3$) = 37,4 Гр), не заходит за контуры прямой кишки в связи с наличием буферной подушки из объемообразующего геля. При этом у данного пациента внутрипростатический доминантный очаг расположен на уровне с 3 до 9 ч условного циферблата, т. е. занимает практически всю периферическую часть железы. Эскалация дозы облучения в этой зоне была сопряжена с высокими рисками лучевого повреждения прямой кишки, что, в свою очередь, явилось причиной использования объемообразующего геля, за счет которого передняя стенка прямой кишки полностью выведена из зоны критических доз облучения.

Введение геля выполнено 23 (23,7 %) из 97 пациентов. Осложнений в виде развития инфекционно-воспалительных явлений в данной группе пациентов на зафиксировано.

Для проведения БТ-ВМД использовали аппарат планирования радиотерапии PLATO-Оncentra и аппарат контактной радиотерапии модели MicroSelectron HDR, оснащенный закрытым радионуклидным источником ¹⁹²Ir со стандартными заданными характеристиками излучения (Nucletron, Нидерланды). Рабочая активность источника составляла 4–11,42 Ки.

Все пациенты подписали информированное согласие.

Контрольное обследование заключалось в определении уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови. Опросники IPSS и МИЭФ-5 пациенты заполняли через 1, 3, 6, 9, 12 мес, далее каждые 6 мес в течение 3 лет и затем 1 раз в год. Магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием проводили 1 раз в 1–1,5 года. Остеосцинтиграфию, а также позитронно-эмиссионную томографию,

совмещенную с компьютерной томографией, выполняли по показаниям в целях выявления рецидива и отдаленного метастазирования. При подозрении на локальный рецидив проводили повторную биопсию предстательной железы.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала ПСА-специфическая выживаемость, которую оценивали на основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2 нг/мл). За событие было принято повышение уровня ПСА крови более чем на 2 нг/мл от надира. Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Статистически значимыми считали $p < 0,05$. Значения $p < 0,1$ включали в многофакторный анализ. Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Оценку ранней и поздней токсичности радиотерапии проводили согласно классификации RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

Медиана наблюдения в группе исследования составила 54,3 мес (95 % ДИ 52,3–59 мес). В первые 3 года связь с 8 пациентами была потеряна. Более 3 лет наблюдались 89 больных, более 5 лет – 42 (40,7 %) пациента. Общая 5-летняя выживаемость составила 96,9 %. За время наблюдения от причин, не связанных с РПЖ, умерли 3 больных. ПСА-специфическая выживаемость в исследуемой группе составила 99 %. На 32-м месяце наблюдения прогрессирование заболевания в виде развития метастазов в кости скелета отмечено только у 1 больного 76 лет группы высокого риска (сT2cN0M0G4, инициальный уровень ПСА 9,1 нг/мл). Данные по общей выживаемости и ПСА-специфической выживаемости представлены на рис. 5.

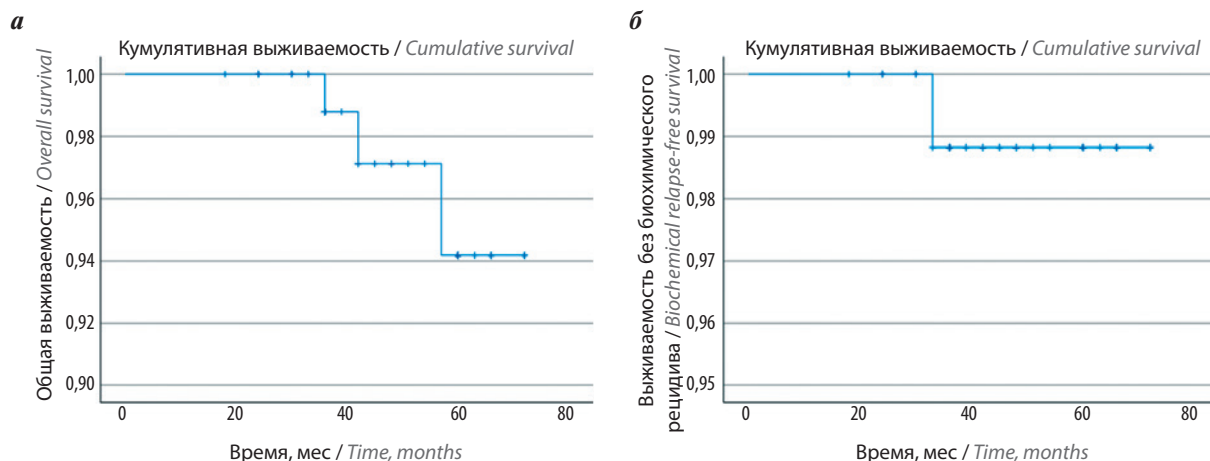


Рис. 5. Показатели общей (а) и биохимической безрецидивной (б) выживаемости в группе исследования
Fig. 5. Indicators of overall (a) and biochemical disease-free (b) survival in the study group

Надо отметить, что БТ-ВМД подтвердила свою колоссальную эффективность в достижении локального контроля за опухолью. В Российском научном центре рентгенодиагностики в настоящий период наблюдаются более 350 больных после БТ-ВМД в монорежиме. За время наблюдения выявлено еще 3 случая биохимического рецидива, но в данное исследование эти пациенты не вошли, так как получали лечение после 2017 г.

Токсичность. Лучевые осложнения оценивали согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки. Надо отметить, что токсичность БТ-ВМД определялась на низком уровне, что соответствовало данным мировой литературы. Ранние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней наблюдались у 56,2 и 9,4 % соответственно. Поздние токсические реакции у пациентов исследуемой группы оценивали через 3 мес после окончания радиотерапии и в течение всего дальнейшего срока наблюдения: 1 раз в 3 мес в течение года, далее 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет и затем 1 раз в год. Более чем у половины пациентов (69,8 %) не зафиксировано поздних лучевых реакций со стороны мочевой системы. При этом 23,9 и 6,3 % больных отмечали поздние генитоуринарные токсические реакции I и II степеней соответственно в различные сроки после БТ. Только у 4 % пациентов наблюдались поздние гастроинтестинальные токсические

реакции I степени. Тяжелые генитоуринарные и гастроинтестинальные токсические реакции III–IV степеней не зарегистрированы.

Токсические реакции, безусловно, отражались на качестве мочеиспускания и качестве жизни пациентов. Перед проведением исследования БТ-ВМД в монорежиме одной из поставленных задач было достижение пациентами уровня качества жизни, связанного с мочеиспусканием, после лечения до уровня, с которым они были включены в протокол лечения при высокой специфической выживаемости. Данные по динамике баллов по IPSS представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что динамика баллов по опроснику IPSS, заполняемому пациентами, отражает отсутствие выраженной токсичности лечения. Отсутствие изменения средних баллов по IPSS говорит о том, что выраженная токсичность (II степени) отмечалась у единичных больных и не влияла на показатели в общей когорте пациентов, у которых токсичность лечения была низкой. На рис. 6 наглядно представлена динамика баллов по IPSS за весь период наблюдения.

Задержка мочи отмечена у 5 (5,1 %) пациентов, при этом у 4 из них она развилась в ранние сроки после БТ и была обусловлена послеоперационным отеком предстательной железы. В 1 случае задержка мочи развилась вследствие склероза шейки мочевого пузыря через 2 года после БТ. Развитие стриктуры уретры отмечено у 3 пациентов. Все стриктуры уретры имели непротяженный характер и локализовались в области

Таблица 3. Динамика баллов по IPSS до лечения и в течение 5 лет наблюдения

Table 3. Dynamics of IPSS scores before treatment and during 5 years of follow-up

Период наблюдения Observation period	Баллы по IPSS IPSS points			Число пациентов Number of patients
	среднее значение mean	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	минимум–максимум minimum–maximum	
До лечения Before treatment	6,64	5,4–7,8	0–25	97
Через 1 год After 1 year	6,38	5,4–7,37	0–28	97
Через 2 года After 2 year	5,06	4,28–5,85	0–18	97
Через 3 года After 3 year	4,72	4,0–5,45	0–18	97
Через 4 года After 4 year	3,97	3,23–4,71	0–15	78
Через 5 лет After 5 year	3,38	2,49–4,27	0–15	42

Примечание. IPSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.
Note. IPSS – International Prostate Symptom Score.

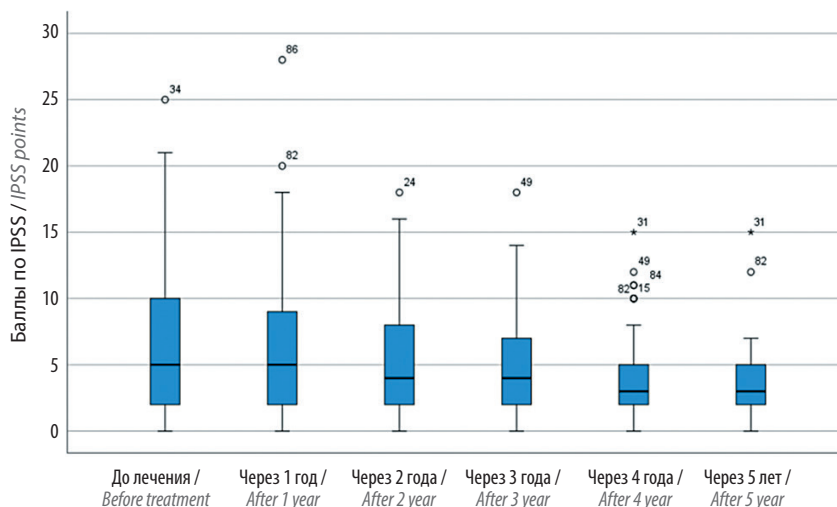


Рис. 6. Динамика баллов по опроснику IPSS (Международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы) до лечения и в течение 5 лет наблюдения

Fig. 6. Dynamics of IPSS (International Prostate Symptom Score) scores before treatment and during 5 years of follow-up

мембранозного отдела. Всем 3 пациентам проведена внутренняя оптическая уретротомия с хорошим эффектом. При анализе зависимостей влияния различных факторов на развитие задержки мочи мы выявили, что у пациентов, у которых урофлоуметрия отражала умеренные нарушения мочеиспускания, задержка мочи отмечалась чаще, чем у пациентов с необструктивным типом мочеиспускания (9,7 и 3,0 % соответственно), тем не менее значимой зависимости от типа мочеиспускания мы не получили ($p = 0,167$). Более значимая зависимость развития задержки мочи прослеживалась у пациентов, в анамнезе которых были жалобы на учащенное мочеиспускание и ночную поллакирию. У 10 % пациентов с такими жалобами наблюдалась задержка мочи после БТ против 1,8 % больных, у которых данные жалобы не отмечались. Тем не менее достоверных различий мы также не получили ($p = 0,071$). У 4 из 5 пациентов с задержкой мочи был установлен цистостомический дренаж, который в последующем удален после снижения отека предстательной железы в среднем через 1–3 мес после БТ.

Важно отметить, что определение доминантного очага в предстательной железе с последующей эскалацией дозы в нем не приводило к увеличению частоты развития как ранних, так и поздних генитоуринарных и гастроинтестинальных токсических реакций.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, до лечения 80 (82 %) больных отмечали как прекрасное, хорошее или удовлетворительное, что соответствует 0–3 баллам по опроснику QoL (quality of life), 17 (17,5 %) – как неудовлетворительное, плохое и очень плохое (4–6 баллов) (95 % ДИ 1,96–2,47 балла).

Во время динамического наблюдения качество жизни пациентов достоверно не изменялось, 95 % ДИ за 1, 2, 3, 4 и 5 лет наблюдения составляли 1,73–2,21; 1,39–1,83; 1,21–1,62; 1,32–1,19 и 1,32–1,85 балла соответственно. Только 2 пациента оценивали качество своей жизни как неудовлетворительное или плохое на протяжении всего периода наблюдения. Однако надо отметить, что до лечения оба этих пациента оценивали качество своей жизни как удовлетворительное. Всего 14 пациентов отмечали качество своей жизни на уровне 4–6 баллов по опроснику QoL в различные сроки после БТ. При этом в 1-й год наблюдения 12 (12,2 %) пациентов оценивали качество своей жизни на уровне «не удовлетворительно–плохо», через 2, 3, 4 и 5 лет число пациентов с низким качеством жизни составило 3, 3, 4 и 3 соответственно.

Эректильную функцию оценивали с помощью опросника МИЭФ-5. До проведения БТ почти половина пациентов отмечали стойкую эректильную дисфункцию и эректильную дисфункцию умеренной степени, соответствующую 5–15 баллам по шкале МИЭФ-5. Эректильную дисфункцию легкой степени (16–20 баллов) отмечали 24 (24,7 %) пациента, у 27 больных эректильной дисфункцией не наблюдалось. Средние показатели эректильной дисфункции в исследуемой группе до лечения составили 14,09 балла (95 % ДИ 12,5–15,6 балла), медиана – 15 баллов. После проведения БТ средние показатели в 1-й год наблюдения снизились до 11,1 балла, однако в последующем отмечалось постепенное увеличение суммы баллов по МИЭФ-5. Данные по динамике баллов по МИЭФ-5 представлены на рис. 7.

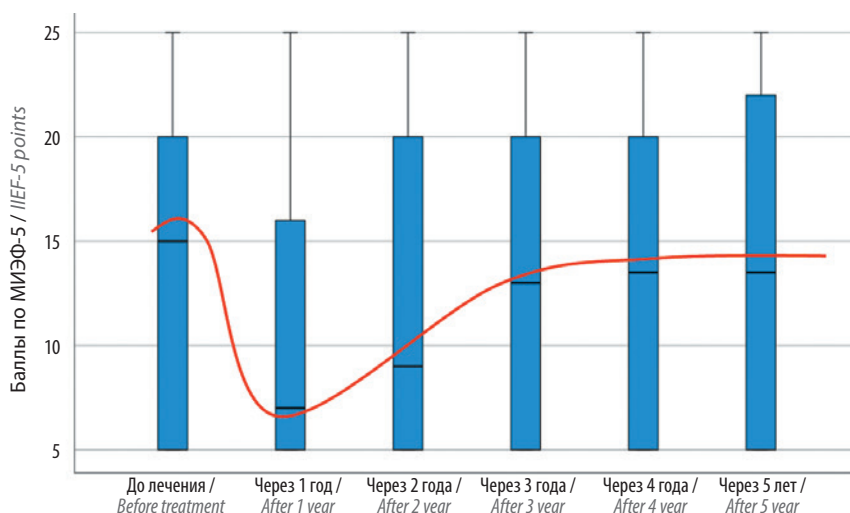


Рис. 7. Динамика баллов по опроснику МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) до лечения и в течение 5 лет наблюдения
 Fig. 7. International Index of Erectile Function (IIEF-5) scores before treatment and during 5 years of follow-up

Обсуждение

Данные достаточно большого количества научной литературы подтверждают эффективность БТ-ВМД в качестве монотерапии локализованного РПЖ, а в недавних публикациях, касающихся отдаленных результатов специфической выживаемости, БТ-ВМД рассматривается как инновационная альтернатива перманентной БТ при РПЖ низкого и среднего риска прогрессирования. Кроме этого, обнадеживающие результаты встречаются и у пациентов группы высокого риска прогрессирования при применении БТ в монорежиме [5, 8]. На сегодняшний день исследования, в которых осуществлялось умеренное гипофракционирование с применением 4–9 фракций, имеют наиболее длительный период наблюдения [9]. Однако в последнее время стало появляться все больше исследований с использованием протоколов ультрагипофракционирования, подразумевающих применение от 1 до 3 фракций. Такие варианты лечения наиболее удобны как для врачей, так и для пациентов. Однако оптимальная доза и фракционирование еще остаются предметом дискуссий и в настоящее время общая доза, режим фракционирования БТ-ВМД при лечении локализованного РПЖ еще не установлены.

В связи с тем что величина α/β РПЖ является низкой, эскалация дозы играет существенную роль в развитии всех форм радиотерапии [10, 11]. При использовании более сложных систем планирования и облучения создается возможность увеличения дозы на опухоль при сохранении органов риска. По данным работы С. R. King, в основу которой вошли радиобиологические исследования РПЖ, можно утверждать, что БТ-ВМД и БТ-НМД обеспечивают лучший контроль над опухолью по сравнению с различными вариантами дистанционной радиотерапии с применением

стандартных режимов облучения, при этом при БТ-ВМД может достигаться лучший контроль над опухолью по сравнению с БТ-НМД [12]. БТ-ВМД обеспечивает более высокую БЭД в опухоли, что, следовательно, улучшает результаты по сравнению с дистанционной радиотерапией.

В нашем исследовании применение БТ-ВМД в рамках клинического протокола, подразумевающего ультрагипофракционный режим с разовой очаговой дозой 15 Гр за 1 фракцию до суммарной очаговой дозы 30 Гр с интервалом 2 нед между 2 фракциями, показало удивительный результат. Из 97 больных, большая часть которых относились к группе промежуточного и высокого риска РПЖ (65 и 5 % соответственно), за 5-летний период наблюдения всего у 1 пациента отмечен рецидив заболевания, при этом локальный контроль над опухолью был достигнут у всех больных. Мы считаем, что такой результат лечения достигнут не только за счет этапа проведения БТ-ВМД, но в значимой степени и благодаря тщательно проведенному диагностическому этапу, в задачи которого включалось определение внутрипростатического доминантного очага, на который в последующем подводились максимальные дозы облучения, соответствующие более 20 Гр за фракцию. В целом данные о клинических исходах БТ-ВМД в монорежиме в нашем исследовании отражают текущие радиобиологические соображения для оптимального контроля над опухолью посредством гипофракционирования.

Низкий профиль токсичности, описанный в нашем исследовании, соответствует современным данным литературы о долгосрочных побочных эффектах. Не было задокументировано острой или поздней токсичности III–IV степеней тяжести, что несколько выделяет нашу работу среди существующих. Так, в недавно опубликованном обзоре, посвященном БТ-ВМД

в монорежиме, уровень поздней генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности III степени составил 0–6 и 0–2 % соответственно [13]. Мы считаем, что такой низкий профиль тяжелой токсичности в нашем исследовании определяется применением технологий протекции прямой кишки с использованием объемообразующих биодеградирующих гелей, а также эскалацией дозы в области доминантного очага, что, в свою очередь, позволяет снизить дозу облучения на критические органы при дозиметрическом планировании БТ.

Заключение

По нашему опыту, БТ-ВМД в монорежиме является эффективным методом лечения локализованного РПЖ, позволяющим достичь высокого уровня

биохимического и локального контроля над опухолью. Общая доза 30 Гр, доставленная в виде 2 фракций по 15 Гр с проведением андрогендепривационной терапии и без нее, была достаточна для эффективного лечения локализованного РПЖ как низкого, промежуточного, так и в отдельных случаях высокого риска прогрессирования. При этом БТ-ВМД в указанных дозах не сопровождалась высоким профилем генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности как в ранние, так и в отдаленные периоды наблюдения, позволяя достигать дооперационного качества жизни по критериям мочеиспускания. Сохранение эректильной функции как неотъемлемого фактора качества жизни значительного числа больных РПЖ определяет БТ-ВМД методом выбора у пациентов молодого возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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* 2019;132:162–70. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.10.020.
2. Crook J.M., Gomez-Iturriaga A., Wallace K. et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol* 2011;29(4):362–8. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7305.
3. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450.
4. Johansson B., Olsén J.S., Karlsson L. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(3):245–53. DOI: 10.5114/jcb.2021.105846.
5. Soatti C.P., Delishaj D., D'Amico R. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer using three different doses – 14 years of single-center experience. *J Contemp Brachytherapy* 2020;12(6):533–9. DOI: 10.5114/jcb.2020.101685.
6. Morton G., McGuffin M., Chung H.T. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiother Oncol* 2020;146:90–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.009.
7. Zaorsky N.G., Harrison A.S., Trabulsi E.J. et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. *Nat Rev Urol* 2013;10(10):565–79. DOI: 10.1038/nrurol.2013.185.
8. Yoshioka Y., Suzuki O., Isohashi F. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer: clinical results for a median 8-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(4):675–82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.044.
9. Behmueller M., Tselis N., Zamboglou N. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Oncological outcomes after a median 15-year follow-up. Front Oncol* 2021;11:770959. DOI: 10.3389/fonc.2021.770959.
10. Vanneste B.G., van Limbergen E.J., van Lin E.N. et al. Prostate cancer radiation therapy: what do clinicians have to know? *Biomed Res Int* 2016;2016:6829875. DOI: 10.1155/2016/6829875.
11. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):89–94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.004.
12. King C.R. LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy* 2002;1(4):219–26. DOI: 10.1016/S1538-4721(02)00101-0.
13. Martell K., Kollmeier M.A. Complications and side effects of high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2021;20(5):966–75. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.10.007.

Вклад авторов

В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования;
 А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи;
 А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, написание текста рукописи;
 А.Г. Дзидзария: анализ результатов, редактирование рукописи;
 А.С. Сорокин: статистический анализ полученных данных;
 Р.И. Мирзаханов: анализ результатов.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy: development of research design;
 A.Yu. Pavlov: development of research design, article scientific editing;
 A.D. Tsybulskiy: obtaining data for analysis, analyzing of results, article writing;

A.G. Dzidzaria: analyzing of results, article editing;
A.S. Sorokin: statistical analysis of the data;
R.I. Mirzakhanov: analyzing of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsybulskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
А.С. Сорокин / A.S. Sorokin: <https://orcid.org/0000-0002-9328-7017>
Р.И. Мирзаханов / R.I. Mirzakhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.09.2021. Принята к публикации: 28.02.2022.
Article submitted: 12.09.2021. Accepted for publication: 28.02.2022.