

# Клиническое применение высокодозной брахитерапии в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы при наличии инфравезикальной обструкции

Д.М. Ягудаев<sup>1,2</sup>, А.Г. Мартов<sup>3,4,5</sup>, Д.В. Ергаков<sup>3,4</sup>, Д.Д. Ягудаев<sup>3,4</sup>, З.А. Кадыров<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 105077 Москва, ул. 11-я Парковая, 32;

<sup>4</sup>ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

**Контакты:** Даниэль Меерович Ягудаев [y.d.m.21@mail.ru](mailto:y.d.m.21@mail.ru)

**Введение.** Высокодозная брахитерапия является новым методом интерстициальной лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы, отличается от низкодозной терапии временной имплантацией радиоактивных источников с таргетным облучением высокой мощности пораженного органа.

**Цель исследования** – оценка 3-летней эффективности и безопасности высокодозной брахитерапии у пациентов с инфравезикальной обструкцией.

**Материалы и методы.** С января 2017 г. по декабрь 2019 г. 49 пациентам (возраст  $67,8 \pm 7,5$  года) с верифицированным диагнозом рака предстательной железы на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» проведена высокодозная брахитерапия источником  $^{192}\text{Ir}$  2 сеансами по 15 Гр. Критерии включения: стадия заболевания  $\leq \text{T2c}$ , сумма баллов по шкале Глисона  $\leq 7$ . Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с инцидентальным раком предстательной железы ( $n = 21$ ), которым ранее (более 6 мес назад, в среднем  $9,4 \pm 2,4$  мес) была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы; 2-я – пациенты с верифицированным раком предстательной железы (средний объем предстательной железы  $56 \text{ см}^3$ ) и наличием обструктивной симптоматики без ранее проведенной трансуретральной резекции предстательной железы ( $n = 28$ ).

**Результаты.** Интраоперационных осложнений в обеих группах не зарегистрировано. У 6 (28 %) пациентов 1-й группы и у 2 пациентов 2-й группы отмечена генитоуретральная токсичность II степени в виде умеренной дизурии и ноктурии. Острая гастроинтестинальная токсичность выявлена у 3 (14 %) пациентов 1-й группы, во 2-й группе подобных осложнений не наблюдалось. Во 2-й группе в послеоперационном периоде у 4 (14 %) пациентов после 2-го сеанса высокодозной брахитерапии отмечена острая задержка мочеиспускания, которая потребовала установки цистостомического дренажа.

**Заключение.** Высокодозная брахитерапия является безопасным и эффективным радикальным методом лечения локализованного рака предстательной железы у пациентов с обструктивной симптоматикой, которым противопоказано хирургическое лечение.

**Ключевые слова:** брахитерапия, рак предстательной железы, инфравезикальная обструкция, трансуретральная резекция предстательной железы

**Для цитирования:** Ягудаев Д.М., Мартов А.Г., Ергаков Д.В. и др. Клиническое применение высокодозной брахитерапии в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы при наличии инфравезикальной обструкции. Онкоурология 2023;19(3):60–8. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-60-68>

## Clinical use of high dose-rate brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and infravesical obstruction

D.M. Yagudaev<sup>1,2</sup>, A.G. Martov<sup>3,4,5</sup>, D.V. Ergakov<sup>3,4</sup>, D.D. Yagudaev<sup>3,4</sup>, Z.A. Kadyrov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 32 11<sup>th</sup> Parkovaya St., Moscow 105077, Russia;

<sup>4</sup>State Scientific Center of the Russian Federation – A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

<sup>5</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

**Contacts:** Daniel Meerovich Yagudaev y.d.m.21@mail.ru

**Background.** High dose-rate brachytherapy is a new method of interstitial radiation therapy for treatment of localized prostate cancer. The difference from low dose therapy is temporary implantation of radiation sources with targeted high dose-rate irradiation of the affected organ.

**Aim.** To evaluate 3-year effectiveness and safety of high dose-rate brachytherapy in patients with infravesical obstruction.

**Materials and methods.** Between January of 2017 and December of 2019 at the Central Clinical Hospital "RZD-medicine", 49 patients (mean age  $67.8 \pm 7.5$  years) with verified prostate cancer diagnosis underwent high dose-rate brachytherapy in the regimen of 2 sessions of 15 Gy with <sup>192</sup>Ir source. The inclusion criteria were disease stage  $\leq$  cT2c, Gleason score  $\leq$  7. Patients were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> – patients with incidental prostate cancer ( $n = 21$ ) who previously (more than 6 months ago, mean time  $9.4 \pm 2.4$  months) underwent transurethral prostatectomy; 2<sup>nd</sup> – patients with verified prostate cancer (mean prostate volume 56 cm<sup>3</sup>) and obstructive symptoms without previous transurethral prostatectomy ( $n = 28$ ).

**Results.** In both groups, no intraoperative complications were observed. In 6 (28 %) patients of the 1<sup>st</sup> group and 2 patients of the 2<sup>nd</sup> group, grade II genitourinary toxicity in the form of moderate dysuria and nocturia was observed. Acute gastrointestinal toxicity was observed in 3 (14 %) patients of the 1<sup>st</sup> group, in the 2<sup>nd</sup> group such complications were absent. In the 2<sup>nd</sup> group during the postoperative period after the 2<sup>nd</sup> session, 4 patients (14 %) experienced acute urinary retention requiring cystostomy.

**Conclusion.** High dose-rate brachytherapy is a safe and effective radical treatment method for patients with localized prostate cancer with obstructive symptoms who have contraindications for surgical treatment.

**Keywords:** brachytherapy, prostate cancer, infravesical obstruction, transurethral prostatectomy

**For citation:** Yagudaev D.M., Martov A.G., Ergakov D.V. et al. Clinical use of high dose-rate brachytherapy in treatment of patients with localized prostate cancer and infravesical obstruction. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):60–8. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-60-68>

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием мочеполовой системы у мужчин и представляет собой важную проблему для врачей – урологов и онкологов по всему миру. По данным литературы, ежегодно в мире регистрируют до 1,4 млн новых случаев заболевания РПЖ [1].

Высоккодозная брахитерапия (ВДБТ) – относительно новый и наиболее интересный метод радикального лечения РПЖ. Использование данного метода лечения в качестве буста к дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), монотерапии, а также сальважной терапии при локальном рецидиве после ДЛТ продемонстрировало его эффективность и безопасность [2–4]. Особенностью ВДБТ является обеспечение более высокой дозы непосредственно в пораженном органе, что позволяет снизить лучевую нагрузку на расположенные рядом органы.

Внедрение ВДБТ позволило в значительной степени расширить возможности интерстициальной лучевой терапии [5]. Так, например, объем предстательной железы  $>50$  см<sup>3</sup> является противопоказанием для низкодозной брахитерапии (НДБТ), также наличие инфравезикальной обструкции не дает возможность выполнения трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРП) в ранние сроки в случае возникновения задержки мочеиспускания после НДБТ [6]. Другое позднее осложнение НДБТ со стороны мочеиспускательного канала – формирование стриктуры с вовлечением в рубцовый процесс зоны наружного сфинктера и одновременным постлучевым фиброзом в области шейки мочевого пузыря и простатической уретры [7]. При ВДБТ создаются условия для ее проведения пациентам с большим объемом предстательной железы (до 70 см<sup>3</sup>), но наличие инфравезикальной обструкции до последнего времени расценивалось как относительное противопоказание и для ВДБТ [8].

**Цель исследования** – оценка 3-летней эффективности и безопасности ВДБТ у пациентов с инфравезикальной обструкцией и после ее устранения посредством ТУРП.

### Материалы и методы

С января 2017 г. по декабрь 2019 г. 49 пациентам (возраст  $67,8 \pm 7,5$  года) с верифицированным диагнозом РПЖ на базе Центральной клинической больницы «РЖД-Медицина» проведена ВДБТ источником  $^{192}\text{Ir}$  2 сеансами по 15 Гр (данный метод лечения используется в клинике с 2017 г.).

Критериями включения в исследование были стадия заболевания  $\leq \text{T2c}$ , сумма баллов по шкале Глисона  $\leq 7$ . Также важно отметить, что все пациенты относились к группе либо низкого, либо промежуточного риска прогрессирования заболевания по стратификации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN).

Во всех случаях перед включением пациентов в исследование был проведен онкологический консилиум, по результатам которого принято решение о выполнении ВДБТ с суммарной очаговой дозой 30 Гр. Всем пациентам лечение проводилось в 2 сеанса с интервалом 2 нед с разовой очаговой дозой 15 Гр.

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включен 21 пациент с инцидентальным РПЖ, которому ранее была выполнена ТУРП в связи с наличием обструктивной симптоматики, при референсных значениях простатического специфического антигена (ПСА) крови в соответствии с возрастной нормой. Срок проведения ВДБТ превышал 6 мес после первичной ТУРП и составил в среднем  $9,4 \pm 2,4$  мес.

Во 2-ю группу вошли 28 пациентов с верифицированным РПЖ, наличием обструктивной симптоматики, без ранее проведенной ТУРП. Особенностью данной

группы являлись относительные противопоказания к выполнению радикальной простатэктомии в связи с соматической отягощенностью больных (ишемическая болезнь сердца, декомпенсированный сахарный диабет, острый инфаркт миокарда в анамнезе).

Все пациенты подписали информированное согласие о готовности проходить контрольные обследования. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Основные предоперационные характеристики пациентов обеих групп приведены в табл. 1.

Особенностью явилось наличие у половины пациентов 1-й группы I стадии заболевания, при которой диагноз был установлен лишь в послеоперационном материале, во 2-й группе таких пациентов не было. Всем пациентам были проведены магнитно-резонансная томография органов малого таза и остеосцинтиграфия, по данным которых лимфаденопатии и метастазов не выявлено.

Предоперационные данные пациентов обеих групп приведены в табл. 2.

В 1-й группе средний балл I-PSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы) соответствовал легким симптомам со стороны нижних мочевыводящих путей, т. е. пациенты после проведенной операции не испытывали субъективных расстройств мочеиспускания, а также по объективным данным исследований у них не выявлена инфравезикальная обструкция. Средняя максимальная скорость мочеиспускания в этой группе составила  $18,2 \pm 2,3$  мл/с. Средний уровень ПСА в 1-й группе был статистически значимо ниже, чем во 2-й, что является отражением проведенной ТУРП. Еще одной характерной особенностью пациентов 1-й группы был нормальный размер предстательной железы с наличием специфического послеоперационного дефекта (ТУР-дефект) в переходной зоне.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям T и сумме баллов по шкале Глисона, n

Table 1. Patient distribution by T stage and Gleason score, n

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 21) 1 <sup>st</sup> group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 <sup>nd</sup> group (n = 28)
Стадия T:		
T stage:		
T1a	5	—
T1b	6	—
T1c	—	3
T2a	7	10
T2b	3	9
T2c	—	6
Сумма баллов по шкале Глисона:		
Gleason score:		
6 (3 + 3)	12	13
7 (3 + 4)	9	15

Таблица 2. Предоперационные данные пациентов

Table 2. Preoperative patient data

Показатель Characteristic	1-я группа (n = 21) 1 <sup>st</sup> group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 <sup>nd</sup> group (n = 28)
I-PSS, балл I-PSS, points	6 ± 4	16 ± 3*
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	2,2 ± 2,0	7,3 ± 1,4*
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	20 ± 9,2	56 ± 17*
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup>	24 ± 6	56 ± 12*
Q <sub>max</sub> , мл/с Q <sub>max</sub> , mL/s	18,2 ± 2,3*	11 ± 2,8

\* $p < 0,05$  при проведении межгруппового сравнения.

**Примечание.** I-PSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.

\* $p < 0.05$  for intergroup comparison.

Note. I-PSS – International Prostate Symptom Score.

Пациенты 2-й группы испытывали симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей средней степени выраженности. У пациентов данной группы не было клинически значимого количества остаточной мочи, средний объем предстательной железы составил 56 (36–2) см<sup>3</sup>. При отборе пациентов для выполнения ВДБТ нами исключались больные с наличием выраженной средней доли. Средняя максимальная скорость мочеиспускания во 2-й группе составила 11 мл/с.

Все результаты обследования и лечения подвергались статистической обработке с определением стандартного отклонения. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$  (точный критерий Фишера).

**Техника ВДБТ.** Всем пациентам было проведено 2 курса брахитерапии высокой мощности дозы с разовой очаговой дозой 15 Гр (суммарная очаговая доза 30 Гр). Все пациенты в рамках подготовки к сеансу ВДБТ в день процедуры получали антибактериальную терапию с профилактической целью. ВДБТ выполняли по одинаковой схеме (плану).

Под спинальной анестезией пациента укладывали в литотомическое положение. Мочевой пузырь дренировали уретральным катетером Фолея, в прямую кишку вводили ультразвуковой трансректальный линейный датчик, закрепленный на подставке-степпере.

Процедура делилась на условные 5 частей. Первоначально проводили оконтуривание предстательной железы и органов риска и создавали преплан. В 1-й группе оценивали так называемый ТУР-дефект. Далее устанавливали полые иглы-интрастаты в пораженный орган. После данного этапа операционная бригада приступала к созданию постплана, при котором вновь проводили оконтуривание смещенных иглами органов для правильного дозиметрического планирования. Заключительным этапом выполняли облучение опу-

холи источником <sup>192</sup>Ir с последующим извлечением интрастатов.

Уретральный катетер удаляли на 1-е сутки после сеанса. Через 2 нед выполняли повторную процедуру.

При оценке осложнений после процедуры последние были разделены на 3 группы: геморрагические, воспалительные и лучевые. Лучевые осложнения, в свою очередь, делились на гастроинтестинальные и генитоуретральные. Оценку лучевых осложнений проводили по критериям RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Физические параметры и способы воздействия на различные ткани при ВДБТ приведены в табл. 3.

Таблица 3. Предельная радиационная нагрузка на предстательную железу и критические органы при высокодозной брахитерапии

Table 3. Maximum radiation load for the prostate and critical organs during high dose-rate brachytherapy

Орган Organ	Параметры Parameters
Предстательная железа Prostate	V100 ≥ 95 % PTV V100 < 35 % PTV V200 < 12 %
Простатическая уретра Prostatic urethra	D <sub>max</sub> < 120 % D10cc < 115 %
Прямая кишка Rectum	D <sub>max</sub> < 80 % V80 < 0,2 см <sup>3</sup>

**Примечание.** V – объем; PTV – планируемый объем мишени; D – доза; D<sub>max</sub> – максимальная доза в точке приложения или мишени.

Note. V – volume; PTV – planned target volume; D – dose; D<sub>max</sub> is the maximum dose at the point of application or target.

### Результаты

Интраоперационных осложнений не отмечено ни у одного пациента. В течение первого года после операции все пациенты проходили контрольные обследования через 3, 6 и 12 мес (табл. 4).

У 6 (28 %) пациентов 1-й группы после удаления уретрального катетера была отмечена генитоуретральная токсичность II степени в виде умеренной дизурии и ноктурии. Острой генитоуретральной токсичности III–IV степеней не выявлено. Отсроченная генитоуретральная токсичность I степени в виде микрогематурии на 3-м месяце наблюдения зарегистрирована у 2 пациентов. Острая гастроинтестинальная токсич-

ность отмечалась у 3 (14 %) пациентов, отсроченная гастроинтестинальная токсичность – у 2.

У 4 (14 %) пациентов 2-й группы после 2-го сеанса ВДБТ после удаления уретрального катетера развилась острая задержка мочеиспускания, которая потребовала установки цистостомического дренажа. В последующем больным была выполнена паллиативная ТУРП, позволившая избавить пациентов от цистостомы. У 2 пациентов данной группы зарегистрирована острая генитоуретральная токсичность II степени. На 3-й месяц наблюдения отсроченная генитоуретральная токсичность II степени в виде учащенного мочеиспуска-

Таблица 4. Результаты высокодозной брахитерапии у пациентов 1-й и 2-й групп

Table 4. Outcomes of high dose-rate brachytherapy in patients of the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups

Показатель Characteristic	До высокодозной брахитерапии Prior to high dose-rate brachytherapy	Через 3 мес After 3 months	Через 6 мес After 6 months	Через 12 мес After 12 months
<b>1-я группа (n = 21)</b> 1 <sup>st</sup> group (n = 21)				
I-PSS, балл I-PSS, points	6 ± 4	14 ± 2*	5 ± 1	4 ± 2
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	2,2 ± 2,0	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	20 ± 9,2	24 ± 8,3	17 ± 6	15 ± 3
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup>	24 ± 6	33 ± 3*	25 ± 7	19 ± 5
Q <sub>max</sub> , мл/с Q <sub>max</sub> , mL/s	18,2 ± 1,3	14 ± 2,2*	13,7 ± 0,9*	14,1 ± 1,5*
<b>2-я группа (n = 28)</b> 2 <sup>nd</sup> group (n = 28)				
I-PSS, балл I-PSS, points	16 ± 3	17 ± 4	13 ± 2	10 ± 1*
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/mL	7,3 ± 1,8	1,4 ± 0,7*	1,0 ± 0,4*	0,7 ± 1*
Объем остаточной мочи, мл Residual urine volume, mL	56 ± 17	65 ± 11	58 ± 18	48 ± 16
Объем предстательной железы, см <sup>3</sup> Prostate volume, cm <sup>3</sup>	56 ± 12	54 ± 6	47 ± 8	38 ± 4*
Q <sub>max</sub> , мл/с Q <sub>max</sub> , mL/s	11 ± 2,8	9 ± 2	10,4 ± 1,5	12,4 ± 1

\*p < 0,05 при сравнении с дооперационным показателем исследуемого признака.

**Примечание.** I-PSS – Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы.

\*p < 0.05 for comparison with preoperative value of the characteristic.

Note. I-PSS – International Prostate Symptom Score.

Таблица 5. Отдаленные результаты высокодозной брахитерапии, n (%)

Table 5. Long-term outcomes of high dose-rate brachytherapy, n (%)

Результат Outcome	1-я группа (n = 21) 1 <sup>st</sup> group (n = 21)	2-я группа (n = 28) 2 <sup>nd</sup> group (n = 28)
Склероз шейки мочевого пузыря Bladder neck sclerosis	1 (4)	0
Стриктура уретры Urethral stricture	2 (9)	0
Недержание мочи Urinary incontinence	1 (4)	0
Рецидив Recurrence	0	1 (3)
Прогрессирование заболевания Disease progression	0	0

\* $p < 0,05$  при проведении межгруппового сравнения.

\* $p < 0.05$  for intergroup comparison.

ния наблюдалась у 2 пациентов. К 6-му месяцу наблюдения обструктивная симптоматика у данных пациентов не отмечалась.

Как видно из табл. 4, показатели обструктивной симптоматики в обеих группах на 3-й месяц наблюдения повышались, что было связано с проведением 2 сеансов ВДБТ. В дальнейшем данные показатели неуклонно уменьшались к 6-му и 12-му месяцам наблюдения. Важно отметить повышенную частоту генитоуретральной токсичности в 1-й группе пациентов, что связано с более высокими дозиметрическими показателями на мочеиспускательный канал.

Через 36 мес была проведена оценка отдаленных онкологических результатов ВДБТ (табл. 5).

### Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ВДБТ в обеих группах пациентов [9, 10].

В клинической практике описано использование ВДБТ в качестве спасительной терапии при местном рецидиве после проведения ДЛТ или в качестве комбинированного лечения у пациентов группы промежуточного и высокого риска [5]. Нами также накоплен опыт выполнения ВДБТ у подобной категории пациентов, однако в связи с различными исходными параметрами, прогнозом, частым использованием интермиттирующей гормональной терапии мы сочли описание и выделение данной когорты пациентов в настоящей работе избыточными.

Нами проведена ВДБТ у пациентов с локализованным РПЖ. Первая группа представляла собой «типичную» когорту пациентов [11], которым стандартно проводится НДБТ после случайно выявленного РПЖ

после ТУРП. Группа была сбалансирована, однородна и включала пациентов с начальными стадиями РПЖ без наличия инфравезикальной обструкции, с нормальным объемом предстательной железы, нормальным уровнем ПСА и симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей легкой степени, т. е. практически асимптоматичных пациентов, у которых не ранее чем через 6 мес после ТУРП выявлена аденокарцинома по результатам гистологического исследования. Вопрос сочетания качества жизни и онкологической эффективности является краеугольным у подобного контингента пациентов [12]. Для них характерны высокая 5-летняя опухолеспецифическая выживаемость, низкая частота использования гормональной терапии, невысокая частота прогрессии при отсутствии опухолеспецифического лечения [13]. Все это в совокупности по настоящее время служит обоснованием для динамического наблюдения за пациентами подобной когорты. Основанием для проведения лучевой терапии являются рост уровня ПСА и желание пациентов получить опухолеспецифическое лечение [7]. Использование НДБТ показало себя эффективным и безопасным методом у данной когорты пациентов, однако частота развития отсроченных лучевых осложнений со стороны мочеиспускательного канала остается клинически значимой, что служит основанием для поиска новых решений. Альтернативным методом для таких пациентов является ВДБТ [6].

Применение ВДБТ позволяет в значительной мере снизить частоту поражений мочеиспускательного канала и сохранить эффективность брахитерапии. В нашем исследовании среднее снижение максимальной объемной скорости мочеиспускания составило 4 мл/с за первые 3 мес, что является клинически значимым,

т. е. пациенты должны быть информированы об ухудшении функции мочеиспускания после ВДБТ. Также при отборе пациентов, несмотря на перенесенную операцию, в обязательном порядке стоит проводить урофлоуметрию, и при уменьшении скорости мочеиспускания ниже 10 мл/с необходимо предупреждать пациентов о вероятности развития клинически важных симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей вплоть до наступления острой задержки мочеиспускания, последняя весьма вероятна при максимальной скорости ниже 5 мл/с. Важно отметить, что в данной группе пациентов снижение максимальной скорости не носило временный характер, а осталось стабильным на протяжении всего периода наблюдения и статистически значимо отличалось от уродинамических показателей до применения ВДБТ. Интересной является динамика показателя I-PSS. Как и скорость мочеиспускания, этот показатель снижается к 3-му месяцу, однако в последующем нормализуется, отражая тот факт, что большая часть жалоб приходится на ирритативные симптомы или симптомы наполнения, которые к 6-му месяцу практически самоликвидируются.

Вторая группа больных представляла собой также относительно однородную группу пациентов, которым по тем или иным причинам была противопоказана радикальная простатэктомия [12]. Особенностью данной группы было включение в нее пациентов с наличием инфравезикальной обструкции (средняя максимальная объемная скорость 11 мл/с). В связи с этим полученные результаты представляют научный интерес, так как ранее наличие подобных клинических данных было противопоказанием для НДБТ в связи с повышенным риском острой задержки мочеиспускания [14]. Внедрение в клиническую практику ВДБТ открывает новые возможности в проведении интерстициальной лучевой терапии. Поэтому нами выполнен детальный анализ изменений основных показателей в этой группе.

Показатель I-PSS, являясь важнейшим прогностическим критерием развития обструктивных осложнений брахитерапии, к 3-му месяцу после операции статистически незначимо повышается (с 16 до 17 баллов), а в последующем снижается до 10 баллов, т. е. статистически значимое улучшение достигается лишь спустя 1 год после проведения лечения. Данный вывод является клинически важным при проведении ВДБТ пациентов с симптомами со стороны нижних мочевыводящих путей средней и сильной степеней выраженности.

Уровень ПСА к 3-му месяцу статистически значимо снижается, достигая своего наименьшего значения также к 12-му месяцу. Необходимо отметить, что различия в уровне ПСА статистически незначимы между показателями, зафиксированными в 3, 6 и 12 мес. Данные изменения свидетельствуют об онкологической эффективности операции и стабильности достигнутых изменений в течение года.

Объем остаточной мочи и максимальная объемная скорость мочеиспускания не претерпели значимых изменений в течение всего времени наблюдения, динамика объема предстательной железы отмечена лишь к концу 1-го года, объем железы снизился с 56 до 38 см<sup>3</sup>.

Одним из наиболее вероятных осложнений у больных 2-й группы, как мы и предполагали, явилась острая задержка мочеиспускания. У 4 пациентов данной группы после удаления уретрального катетера самостоятельное мочеиспускание не было восстановлено, что потребовало установки цистостомического дренажа. В дальнейшем пациентам была выполнена паллиативная ТУРП. У всех пациентов было восстановлено адекватное самостоятельное мочеиспускание.

Невысокая частота рубцовых осложнений выгодно отличает ВДБТ от традиционной НДБТ [6]. Важно отметить, что у 1 пациента (сТ2с) 2-й группы на 24-м месяце наблюдения развился биохимический рецидив РПЖ. Впоследствии данному пациенту была проведена спасительная ДЛТ.

Безопасность ВДБТ у пациентов с обструктивной симптоматикой была продемонстрирована в исследовании Т.М. Morgan и соавт. В исследование были включены пациенты, которым в период с 2012 по 2015 г. проведена ВДБТ в монорежиме или в качестве буста к ДЛТ. У всех больных была верифицирована аденокарцинома предстательной железы. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от суммы баллов по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы). В группе IPSS <15 ( $n = 79$ ) медиана возраста пациентов составила 66 лет, объем предстательной железы – 46,3 см<sup>3</sup>, медиана суммы баллов по IPSS – 6. В группе IPSS  $\geq 15$  ( $n = 16$ ) медиана возраста пациентов составила 63,5 года, объем железы – 45,4 см<sup>3</sup>, сумма баллов по IPSS – 19. В режиме буста пациентам было проведено 2 сеанса ВДБТ с дозой 9,5 Гр ( $n = 21$ ), 10 Гр ( $n = 10$ ), 10,5 Гр ( $n = 2$ ) на каждую фракцию. В режиме монотерапии пациентам также выполняли 2 сеанса ВДБТ с дозой 12 Гр ( $n = 2$ ) и 13,5 Гр ( $n = 64$ ). После проведенного лечения все больные были выписаны из больницы без катетера. В течение 30 дней после процедуры также не было необходимости в установке катетера. Несмотря на то что в группе IPSS  $\geq 15$  через 12 и 18 мес показатели по данной шкале у пациентов были значительно выше, чем в группе IPSS <15, уже через 24 мес показатели IPSS снизились на 10,7 балла. Только у 1 пациента с показателем IPSS 30 через 18 мес после проведенного лечения развилась гематурия с последующей острой задержкой мочеиспускания, потребовавшей выполнения ТУРП. Ретроспективный характер исследования, небольшое число пациентов и отсутствие регулярных контрольных осмотров снижают ценность полученных результатов данной работы [15].

Как и в нашем исследовании, в работу G. Yang и соавт. были включены пациенты с РПЖ и объемом органа более 50 см<sup>3</sup>. Пациентам групп низкого и благоприятного промежуточного риска по классификации NCCN была проведена ВДБТ в дозе 13,5–14 Гр, 2 фракции. Пациентам групп неблагоприятного промежуточного, высокого и очень высокого риска выполнена ВДБТ в дозе 9,5–11,5 Гр, 2 фракции, в режиме буста к ДЛТ (45 Гр, 25 фракций) в комбинации с адъювантной гормональной терапией. У 17 из 102 пациентов развилась задержка мочеиспускания II степени, которая потребовала дренирования мочевого пузыря меньше чем на 6 нед. Единственный показатель, который был связан с задержкой

мочеиспускания, – AUA (в нашем исследовании – число баллов по I-PSS). Острой токсичности III степени не возникло ни у одного пациента [16]. В нашем исследовании острая задержка мочеиспускания развилась у 14 % пациентов, что соответствует данным G. Yang и соавт. [16].

### Заключение

Брахитерапия высокой мощности дозы является безопасным и эффективным методом лечения локализованного РПЖ у пациентов с обструктивной симптоматикой, у которых проведение радикального хирургического лечения сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Ghilezan M., Martinez A., Gustason G. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):927–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.001
3. Deutsch I., Zelefsky M.J., Zhang Z. et al. Comparison of PSA relapse-free survival in patients treated with ultra-high-dose IMRT versus combination HDR brachytherapy and IMRT. *Brachytherapy* 2010;9(4):313–8. DOI: 10.1016/j.brachy.2010.02.196
4. Martinez A.A., Gonzalez J., Ye H. et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(2):363–70. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.10.035
5. Villalba S.R., Denia P.M., Pérez-Calatayud M.J. et al. Low-/high-dose-rate brachytherapy boost in patients with intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results from a single institution team experience. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(2):135–44. DOI: 10.5114/jcb.2021.105280
6. Овчинников В.А., Довнар О.С., Жмакина Е.Д., Губарь Л.М. Динамика простатспецифического антигена после сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с различной дозой брахитерапии. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015;(3):56–9. Ovchinnikov V.A., Dovnar O.S., Zhmakina E.D., Gubar L.M. Dynamics of prostate-specific antigen after combined radiotherapy for prostate cancer with different dose brachytherapy. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2015;(3):56–9. (In Russ.).
7. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Канаев С.В. и др. Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы. СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. 40 с. Novikov S.N., Novikov R.V., Kanaev S.V. et al. High dose-rate brachytherapy in treatment of patients with prostate cancer. Saint Petersburg: NII onkologii im. N.N. Petrova, 2016. 40 p. (In Russ.).
8. Бобков М.С. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы – первые результаты использования метода в Тульской области. *Материалы XXI Российского онкологического конгресса. Злокачественные опухоли* 2017;7(3, прил.1):102. Bobkov M.S. High dose-rate brachytherapy of prostate cancer – first results in the Tula District. *Materials of the XXI Russian Oncology Congress. Zlokachestvennie opukholy = Malignant Tumors* 2017;7(3, appendix 1):102. (In Russ.).
9. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. *Онкоурология* 2018;14(2):171–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175 Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(2):171–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175
10. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Астраханцев А.Ф. и др. Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. *Онкоурология* 2019;15(3):150–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155 Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Astrakhantsev A.F. et al. Prostate cancer: from diagnosis to treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):150–5. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155
11. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep* 2022;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450
12. Dutta S.W., Alonso C.E., Libby B., Showalter T.N. Prostate cancer high dose-rate brachytherapy: review of evidence and current perspectives. *Expert Rev Med Devices* 2018;15(1):71–9. DOI: 10.1080/17434440.2018.1419058
13. 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* 2017;29(7):401–11. DOI: 10.1016/j.clon.2017.02.015
14. 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 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
15. Morgan T.M., Rossi P.J., Cutrell P.K. et al. High-dose-rate prostate brachytherapy appears safe in patients with high baseline International Prostate Symptom Scores. *Brachytherapy* 2019;18(6):793–9. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.06.001
16. Yang G., Strom T.J., Wilder R.B. et al. Dosimetric coverage of the prostate, normal tissue sparing, and acute toxicity with high-dose-rate brachytherapy for large prostate volumes. *Int Braz J Urol* 2015;41(3):435–41. DOI: 10.1590/S1677-5538



**Вклад авторов**

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, выполнение высокодозной брахитерапии, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
А.Г. Мартов: анализ полученных данных, разработка дизайна исследования;  
Д.В. Ергаков: анализ полученных данных, написание текста статьи;  
Д.Д. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;  
З.А. Кадиров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, high dose-rate brachytherapy, analysis of the obtained data, article writing;  
A.G. Martov: analysis of the obtained data, developing the research design;  
D.V. Ergakov: analysis of the obtained data, article writing;  
D.D. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
Z.A. Kadyrov: developing the research design, analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Д.М. Ягудаев / D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>  
А.Г. Мартов / A.G. Martov: <https://orcid.org/0000-0001-6324-6110>  
Д.В. Ергаков / D.V. Ergakov: <https://orcid.org/0000-0003-1682-7208>  
Д.Д. Ягудаев / D.D. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2727>  
З.А. Кадиров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики**

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина». 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 Central Clinical Hospital "RZD-Medicine". All patients gave written informed consent to participate in the study.