

НОВИКОВ
Роман Владимирович

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – онкология
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2018 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации

Канаев Сергей Васильевич

доктор медицинских наук **Гафтон Георгий Иванович**

Официальные оппоненты:

Школьник Михаил Иосифович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения оперативной онкологии и оперативной урологии

Паньшин Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований

Ткачев Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии, главный радиационный онколог Центрального Федерального округа Российской Федерации, заместитель главного радиационного онколога Российской Федерации

Ведущее учреждение: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «27» ноября 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www.niioncologii.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

По данным исследований, проведенных на больших выборках пациентов, число первичных случаев обнаружения рака предстательной железы (РПЖ) во всем мире неуклонно растет [Мерабишвили В.М., 2011, 2017; Maxwell S., 2014; Hoffman К.Е., 2014; Katanoda К., 2015; Jung К.W., 2015; Torre L.A., 2015]. В России за последние десять лет (2006-2016 гг.) показатель заболеваемости РПЖ в расчете на 100 000 населения увеличился с 47,8 до 138,4 случаев [Каприн А.Д., 2017]. В Санкт-Петербурге величина «грубого» показателя заболеваемости РПЖ с 1990 г. по 2016 г. возросла больше чем в шесть раз (с 10,4 до 64,9), стандартизованного – с 9,6 до 43,2, то есть более чем в четыре раза [Мерабишвили В.М., 2017]. В 2015 году рак простаты был диагностирован приблизительно у 220 800 человек, составив одну четвертую часть всей онкологической заболеваемости в США [Siegel R.L., 2015].

Возросший за последнее время интерес к органосохраняющим методам лечения больных РПЖ, предъявляет новые требования к биопсии предстательной железы (ПЖ) [Садченко А.В., 2014; Kanthabalan А., 2014; Passoni, N.M., 2014]. В этой связи особое внимание заслуживает сатурационная биопсия предстательной железы (СБПЖ). Большинство профессиональных урологических и онкологических сообществ не рассматривают СБПЖ в качестве первичной процедуры [Massagnano С., 2012]. Вместе с тем, проведение органосохраняющей терапии локализованных форм РПЖ требуют четкого представления о распространенности опухолевого процесса в пределах железы, что возможно только при современных методах визуализации и стандартизованном системном заборе биопсийных образцов в ходе СБПЖ [Садченко А.В., 2014; De la Rosette J., 2010; Singh P.V., 2014].

К современным органосохраняющим методам лечения РПЖ относится и внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия). Первоначально брахитерапия РПЖ источником высокой мощности дозы (^{60}Co , ^{198}Ir) применялась в качестве вспомогательной методики, дополняя дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) [Солодкий В.А., 2016; Spratt D.E., 2017]. С конца прошлого столетия были сделаны первые попытки использования брахитерапии источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в качестве самостоятельного вида лечения [Yoshioka Y., 2000].

Накопленный опыт в области радиобиологии РПЖ привел к изменению подходов применения БТ-ВМД – снижению числа фракций облучения (реализация концепции ультра-гипофракционирования) вплоть до лечения посредством одной фракции в дозе 19-21 Гр [Mavroidis P., 2014; Al-Hanaqta M.M., 2016; Krauss D.J., 2017; Tselis N., 2017]. При сочетанной лучевой терапии (СЛТ), многофракционной БТ-ВМД субоптимальное дозиметрическое планирование может быть компенсировано за счет последующих этапов лечения. Очевидно, что при однократном облучении такая возможность отсутствует. В отличие от брахитерапии с ^{125}I , применение источника высокой мощности дозы наряду с современным программным обеспечением и технологией автоматического «afterloading» дает возможность интраоперационной оптимизации в режиме реального времени и определяет настоятельную необходимость дальнейшего всестороннего анализа планирования процедуры [Канаев С.В., 2013].

Уровень локального контроля над опухолевым процессом, обеспечиваемый БТ-ВМД в монорежиме, сопоставим с таковым при радикальной простатэктомии (РПЭ), которая до последнего времени рассматривалась в качестве «золотого стандарта» лечения локализованных форм заболевания [Park D.S., 2012, 2013; Yoshioka Y., 2014]. При этом, качество жизни пациентов после внутритканевого лучевого воздействия выше по сравнению с оперативным вмешательством [Miwa S., 2013; Martín-López J.E., 2015]. Вместе с тем БТ-ВМД, как и любой метод радикального лечения, сопровождается рядом лучевых осложнений. Наиболее значимыми из них являются изменения со стороны нижних мочевыводящих путей, эректильная дисфункция (ЭД) и нарушения работы нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Анализ отечественной литературы показывает, что имеется ряд работ, посвященных вопросам диагностики, лечения осложнений, возникающих после проведения брахитерапии как в монорежиме, так и совместно с ДЛТ и оценки качества жизни в сравнении с другими методами радикального лечения [Иванов С.А., 2011; Перов Р.А., 2011; Горелов В.П., 2014]. Однако, во всех этих работах использовалась брахитерапия источником низкой мощности дозы (^{125}I). Информация относительно безопасности клинического применения сравнительно нового для нашей страны метода лечения, которым является БТ-ВМД, практически отсутствует. Имеются единичные работы о результатах СЛТ больных разных групп риска с использованием источника высокой мощности (^{192}Ir), что недостаточно для всесторонней оценки данного метода лечения [Павлов А.Ю., 2013; Герасимов А.А., 2014; Солодкий В.А., 2016].

Таким образом, недостаточное освещение в литературе целого ряда проблемных вопросов лучевого лечения больных РПЖ посредством БТ-ВМД в режиме монотерапии и в сочетании с конформной ДЛТ, а также большая распространенность РПЖ послужили основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Оптимизация методов лучевого лечения РПЖ различных групп риска с использованием БТ-ВМД, конформной ДЛТ и их сочетания.

Задачи исследования

1. Разработать способ планирования БТ-ВМД на основе усовершенствованной методики сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы (СПБПЖ). Оценить эффективность СПБПЖ в диагностике РПЖ и частоту наблюдающихся при ней осложнений.

2. Установить необходима или нет повторная корректировка дозиметрического плана (ДП) при БТ-ВМД РПЖ, обусловленная изменением формы предстательной железы (ПЖ) и топографии критических органов, возникающих после имплантации игл-интрататов.

3. Оценить эффективность, а также частоту ранних и поздних лучевых осложнений БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии при различных режимах фракционирования.

4. Изучить эффективность, частоту ранних и поздних лучевых осложнений при сочетании БТ-ВМД и конформной ДЛТ РПЖ при различных режимах

фракционирования внутритканевой БТ-ВМД.

Научная новизна исследования

Разработан способ планирования БТ-ВМД РПЖ (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы») у пациентов групп низкого и промежуточного риска, при котором требуется обязательное применение СПБПЖ.

Оценена эффективность, а также структура и частота осложнений предложенной процедуры СПБПЖ.

Обоснована необходимость повторной корректировки дозой нагрузки при проведении процедуры БТ-ВМД у больных РПЖ после введения игл-интрататов, с целью разработки наиболее рационального плана облучения в каждом конкретном случае.

Проанализированы эффективность, частота, структура ранних и поздних лучевых осложнений монотерапии БТ-ВМД РПЖ, при различных режимах подведения дозы. Оценены клинические и патоморфологические факторы, влияющие на показатели выживаемости и выраженность лучевой токсичности после БТ-ВМД.

Изучены эффективность, частота, структура ранних и поздних лучевых осложнений сочетания конформной ДЛТ с суммарной очаговой дозой (СОД) 46-50 Гр и БТ-ВМД РПЖ, при различных режимах подведения дополнительной дозой нагрузки на ПЖ. Оценены факторы, влияющие на показатели выживаемости и выраженность лучевой токсичности после СЛТ.

Научно-практическое значение исследования

Разработан и внедрен в клиническую практику новый способ планирования процедуры БТ-ВМД (патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы») вполне доступный для клинического применения, позволяющий при отсутствии поражения парауретральной зоны (ПУЗ), снижать лучевую нагрузку на уретру приблизительно на 30%. Благодаря этому обеспечивается уменьшение дозой нагрузки на мочеиспускательный канал примерно у трети пациентов.

Обоснована необходимость обязательной повторной корректировки ДП при проведении БТ-ВМД, обусловленная изменением формы ПЖ и топографии критических органов, возникающих после имплантации игл-интрататов.

Апробирована методика БТ-ВМД РПЖ в виде монотерапии посредством двух режимов подведения дозы (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели). Установлено, что эти режимы БТ-ВМД имеют схожую эффективность и безопасность у пациентов групп низкого и промежуточного риска.

Осуществлен сравнительный анализ сочетания конформной ДЛТ (СОД 46-50 Гр) и БТ-ВМД в виде двух режимов фракционирования (одна фракция в 15 Гр или две фракции по 10 Гр со средним межфракционным интервалом три недели), используемой для подведения дополнительной дозой нагрузки на ПЖ у пациентов групп высокого и крайне высокого риска РПЖ. Показана сопоставимая эффективность этих режимов, а также схожие уровни ранней и поздней лучевой токсичности со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что СПБПЖ в предложенном нами варианте является эффективным методом диагностики РПЖ, дающим возможность обнаруживать опухолевый процесс более чем в 60% наблюдений при наличии в анамнезе негативных стандартных биопсий и сопровождающимся сопоставимым с ними уровнем значимых осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработан метод планирования БТ-ВМД РПЖ у пациентов групп низкого и промежуточного риска, позволяющий реализовывать концепцию «тоннеля низкой мощности дозы» при отсутствии вовлечения в опухолевый процесс ПУЗ, благодаря чему удается снизить суммарную лучевую нагрузку на уретру приблизительно на 30% у трети пациентов, что способствует индивидуализации лучевого лечения.

2. Доказано, что повторная интраоперационная коррекция ДП при внутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы обязательно должна выполняться из-за изменений формы ПЖ и нарушения ее топографических взаимоотношений с прилежащими к ней критическими органами после имплантации игл-интрастатов.

3. Установлено, что монотерапия БТ-ВМД РПЖ по схемам две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели в группах низкого и промежуточного риска имеет практически схожую эффективность, а также частоту и структуру ранних и поздних лучевых осложнений.

4. Добавление к конформной ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр) двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр со средним межфракционным интервалом три недели или одной фракции в 15 Гр для усиления радиационной нагрузки на ПЖ способствует повышению уровня локального контроля опухоли при схожей частоте ранних и поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

Внедрение в практику

Проведенные исследования позволили получить результаты, которые могут быть рекомендованы для применения в медицинских учреждениях, оказывающих помощь больным РПЖ и имеющих необходимую для этого аппаратуру.

На основе полученных данных разработаны и опубликованы рекомендации (Москва, 2016) по клиническому применению БТ-ВМД в лечении РПЖ, созданные совместно с представителями ведущих онкологических и радиотерапевтических учреждений России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, «МРНЦ им. А.Ф. Цыба» – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ, ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ), а также сотрудниками других онкологических организаций (кафедра онкологии ГБОУ ВПО ТюмГМУ, ГБУЗ СО «СООД», БУЗ ВО «ВОКОД», КГБУЗ «ККЦО»).

Апробация и реализация работы

Апробация состоялась на совместной конференции научных отделений радиационной онкологии и ядерной медицины, общей онкологии и урологии, а также диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 03 августа 2018 г.

Материалы диссертации доложены на конференции Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе (СПб., 2015 г.), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017 г.), IV Невском урологическом форуме (СПб., 2018 г.), I-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «Актуальные вопросы урологии» (СПб., 2015 г.), I, II, III и IV Российском онкологическом научно-образовательном форуме с международным участием «Белые Ночи» (СПб., 2015 г., 2016 г., 2017 г., 2018 г.), IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 2017 г.), конференциях European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (Турин, 2016; Вена, 2017 г.).

По теме диссертации опубликовано 34 печатных работ, в том числе 11 статей, в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, включенных ВАК Минобрнауки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, а также в материалах конгрессов и конференций: российских – 8, российских с международным участием – 13 и международных – две.

Подготовлено учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования (СПб., 2016 г.).

Получен патент на изобретение: «Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы» (№ 2576875 от 10.02.2016 г.).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, шести глав, из которых одна – обзор литературы, одна – материалы и методы, четырех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Диссертация изложена на 266 страницах машинописного текста, иллюстрирована 119 таблицами, 9 рисунками, 13 графиками и 26 диаграммами. Библиографический указатель включает 338 работ, из них 25 отечественных и 313 зарубежных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу настоящего исследования положен анализ результатов обследования и лечения 355 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу подозрения или наличия РПЖ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 1 июля 2012 года по 1 июня 2018 года.

При проведении данной работы учитывались рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций:

- стандартное урологическое и онкоурологическое обследование проводили в соответствии с рекомендациями European Association Urology (EAU, 2012);
- клиническую стадию заболевания устанавливали в соответствии с предложенной Международным Противораковым Союзом классификацией TNM восьмого издания (2017);
- степень дифференцировки опухоли определяли на основании рекомендаций

International Society of Urological Pathology – Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma (ISUP, 2014);

- определение группы риска РПЖ осуществляли в соответствии с классификацией National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2010);

- при дозиметрическом планировании, лечении и последующем наблюдении пациентов, которым выполнялась БТ-ВМД, принимались во внимание рекомендации American Brachytherapy Society (ABS, 2012) и Groupe Européen de Curiothérapie - European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC/ESTRO, 2013);

- планирование дистанционного этапа лечения осуществлялось в соответствии с рекомендациями Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 2009).

Использовались стандартизованные опросники и дневники: дневник мочеиспускания, дневник дефекации, международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system – IPSS), оценка качества жизни (Quality of Life – QoL) и международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function – ИИЭФ-5).

Биохимический рецидив определяли, как повышение сывороточного уровня простатоспецифического антигена (ПСА) более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения. Феномен «биохимического скачка ПСА» («bounce») регистрировали, как его повышение равное или более 0,3 нг/мл на фоне прогрессивного снижения, достигнутого после лечения и самостоятельно снижающегося до исходных или меньших значений самостоятельно или на фоне противовоспалительной терапии.

Стандартное инструментальное обследование включало магнитно-резонансную томографию (МРТ), остеосцинтиграфию и урофлоуметрию.

Методика СПБПЖ. Процедура проводилась на специализированном брахитерапевтическом комплексе «В-К Medical» (Дания) с использованием откалиброванной решетки (Nucletron) под спинальной анестезией. Определяющим этапом в проведении биопсии по представленной методике являлось получение биоптатов из ПУЗ (рис. 1.).

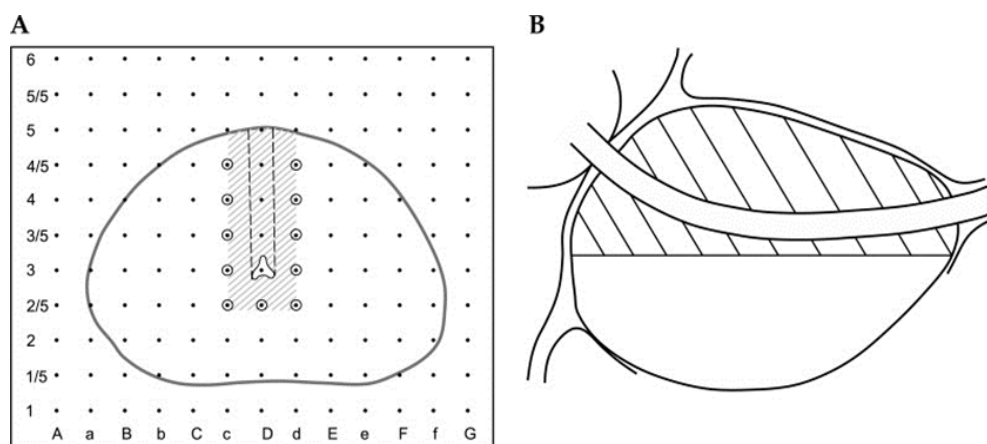


Рисунок 1. Схема забора биоптатов из ПУЗ: А) схема забора парауретральных биоптатов (отмечены кружками). Проекция уретры на поперечный скан обозначена итриховой линией; В) продольный скан ПЖ: границы ПУЗ соответствуют заштрихованной области.

В основе схемы забора лежала потребность максимально полного покрытия вколами всего объема железы с шагом между ними в 5 мм. Отдельно маркировались биоптаты, полученные из ПУЗ.

Методика БТ-ВМД. У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся один сеанс БТ-ВМД. Перерыв между сеансами облучения составлял в среднем три (2-4) недели. Лечение осуществлялось при помощи источника ^{192}Ir на аппарате «Microselectron» (Нидерланды). ДП проводилось с использованием планирующей системы «Oncentra Prostate» Nucletron (США), находящейся в операционной и позволяющей осуществлять коррекцию лечебного плана в режиме реального времени. При осуществлении ДП и контроля введения интрастатов использовался трехмерный ультразвуковой (УЗИ)-аппарат «ВК-Medical» (Дания) с трансректальным датчиком.

В клинический объем облучения (clinical target volume – СТВ) помимо простаты во всех случаях включалась проксимальная треть семенных пузырьков. При наличии данных о распространении процесса на семенные пузырьки (сТЗб) они включались в объем облучения на всем протяжении. В качестве критических органов рассматривались: уретра, прямая кишка и мочевого пузырь.

Оценивались результаты четырех схем подведения дозы посредством БТ-ВМД: две в режиме монотерапии (две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр) и две при ее сочетании с конформной ДЛТ (две фракции по 10 Гр или 1 фракция в 15 Гр + 46-50 Гр на ПЖ и пути регионарного лимфоотока посредством ДЛТ).

Для перевода доз, которые давались нами при БТ-ВМД, в эквивалентные дозы (equi-effective dose – EQD₂), подводимые при ДЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр), мы использовали предложенное Withers H.R. и соавт. (1983) понятие о конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект. EQD₂ – суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной в другом режиме фракционирования. При расчете EQD₂ по формуле Withers H.R. и соавт. (1983) важное значение имеет соотношение α/β , выраженное в греях. Это соотношение фактически отражает реакцию тканей и органов на радиационное воздействие. Есть ткани, быстро реагирующие на ионизирующее излучение, в которых лучевые повреждения возникают в период от нескольких дней или недель после радиационного воздействия. В таких случаях α/β колеблется в пределах от 7 до 20 Гр. Но есть органы и ткани (медленно реагирующего типа) где лучевые повреждения выявляются в пределах от нескольких месяцев до нескольких лет. Для этих тканей соотношение α/β варьирует в пределах от 0,5 до 6 Гр [Joiner M.C., van der Kogel A.J., 1997]. В случае предстательной железы при пересчете подводимых при БТ-ВМД доз для расчета EQD₂ на основе многочисленных клинических исследований [Fowler J.F., 2005; Vogelius I.R., Bentzen S.M., 2013; van Leeuwen C.M., 2018] соотношение α/β берется равным 1,5 Гр не только для монотерапии, но и тогда, когда БТ-ВМД используется в качестве так называемого «boost» (добавка) при дистанционном облучении [Zaorsky N.G., 2015].

В нашем исследовании расчеты также осуществлялись исходя из значения величины отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли (таб. 1).

Таблица 1

Значения EQD₂ при различных режимах монотерапии БТ-ВМД

Число фракций БТ-ВМД	3	2
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	11,5	13
EQD ₂ (за фракцию), Гр	42,7	53,9
EQD ₂ (суммарно за курс лечения), Гр	128,1	107,7

Длительность сеанса облучения зависела от активности источника и объема ПЖ и составляла в среднем 30 (15-45) минут.

Методика конформной ДЛТ. Предварительно выполнялась компьютерная топометрия таза на специализированном рентгеновском компьютерном томографе «Somatom Definition AS» Siemens (Германия) по стандартной методике. В СТВ включалась ПЖ с семенными пузырьками и зоны регионарного метастазирования. В качестве критических структур определялись: прямая кишка, мочевого пузыря и головки бедренных костей. Стандартные отступы от границ СТВ (planning treatment volume – PTV) составляли: в направлении прямой кишки – 0,5 см, в остальных направлениях – 1 см.

Для проведения конформной ДЛТ использовался линейный ускоритель «Novalis Tx» Varian (США) с энергией тормозного рентгеновского излучения 18 МэВ. Облучение осуществлялось до суммарной очаговой дозы 46-50 Гр. Фракционирование дозы было стандартным и предполагало подведение разовой очаговой дозы (РОД) в 2 Гр 5 раз в неделю. Значения эквивалентных доз при изучаемых режимах фракционирования СЛТ представлено в таблице 2.

Таблица 2

Значения EQD₂ при различных режимах сочетания БТ-ВМД и конформной ДЛТ

Число фракций БТ-ВМД	2	1
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	10	15
EQD ₂ (за фракцию), Гр	32,9	70,7
EQD ₂ (суммарная доза «boost»), Гр	65,7	70,7
EQD ₂ (суммарно за курс лечения), Гр	111,7 - 115,7	116,7 - 120,7

Пациентам, у которых имелись данные за поражение регионарных лимфатических узлов (РЛУ), в ходе проведения дистанционного этапа облучения в стандартной поглощенной дозе на увеличенные узлы подводилась дополнительная доза по схеме: три фракции по 4 Гр (EQD₂ – 18,9 Гр) до СОД 68,9 Гр.

Оценка лучевых осложнений (токсичности) осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer – RTOG/EORTC (1995) и с учетом терминологических рекомендаций Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 – CTCAE v 4.0 (2009) (далее – RTOG/CTCAE, 1995/2009). Выделяли раннюю (Р-МПЛТ) и позднюю (П-МПЛТ) мочеполовую лучевую токсичность, а также раннюю (Р-ПИЛТ) и позднюю (П-ПИЛТ) прямокишечноинтестинальную лучевую токсичность.

Кратность контрольных осмотров больных была следующей: в первые три года каждые три месяца, после трех лет наблюдений каждые шесть месяцев. В рамках проводимого исследования для анализа и статистической обработки учитывались данные, полученные при шести визитах: первичный осмотр на амбулаторном этапе,

оценка осложнений и ранних лучевых реакций, возникающих в процессе лечения и непосредственно после его завершения, повторные осмотры через три месяца (ранние лучевые повреждения), 12, 24 и 36 месяцев (поздние лучевые осложнения) (Тернова С.К., 2012).

Статистический анализ и обработка полученных данных выполнен с использованием пакета стандартных прикладных программ STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. При отличающемся от нормального распределения указывалась медиана (*Me*) и интерквартильный размах (25% и 75% процентиля) [$Q_{25}; Q_{75}$], дополнительно указывались минимальные и максимальные значения переменной (*min.-max.*). Для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования. Для анализа показателей выживаемости, изучения частоты возникновения рецидивов на всем протяжении наблюдения, оценки влияния нескольких факторов на выживаемость больных использовали метод Kaplan-Meier и регрессионную модель пропорциональных рисков Cox.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Роль СПБПЖ в планировании БТ-ВМД РПЖ

Показания к процедуре были разделены на первичные и повторные. Обязательным условием включения в группу пациентов, которым выполнялась первичная СПБПЖ, являлся уровень ПСА, не превышающий 10 нг/мл. Для оценки эффективности и безопасности предложенной методики СПБПЖ в качестве контрольной группы в исследование была включены больные, которым выполнялась трансректальная мультифокальная биопсия простаты (ТМБПЖ) по первичным показаниям, при сывороточном уровне ПСА ≥ 10 нг/мл.

Всего в исследование включено 132 пациента: первичная СПБПЖ (СПБПЖ-1) – 44 (33,3%), повторная СПБПЖ (СПБПЖ-2) – 43 (32,6%) и первичная ТМБПЖ – 45 (34,1%) человек. В случае СПБПЖ-2 в анамнезе у каждого пациента имелись негативные ТМБПЖ, выполненные по стандартной методике: у 27 (62,8%) одна, у 14 (32,6%) две и в двух (4,6%) случаях три биопсии. По основным клиническим (возраст, масса тела, наличие жалоб и их длительность) сравниваемые группы не различались.

Число биоптатов, получаемых в ходе ТМБПЖ было стандартным и во всех случаях равнялось 12. Медианы числа биоптатов в группах СПБПЖ составили: СПБПЖ-1 – 36,0 [31,0;42,5] (25-78) и СПБПЖ-2 – 35,0 [30,0;43,0] (21-81) биоптатов ($p=0,78$), а медиана объема ПЖ: ТМБПЖ – 44,9 [35,0;57,9] (14,0-103,0) см³, СПБПЖ-1 – 43,2 [34,9;48,7] (17,9-113,9) см³ и СПБПЖ-2 – 41,5 [32,5;53,2] (20,2-96,8) см³ ($p=0,51$). Расчет числа получаемых в ходе промежуточной биопсии биоптатов относительно объема ПЖ показал, что в среднем на 1 см³ ткани железы приходилось 1,1 и 1,2 биоптата.

Результаты БПЖ. Независимо от вида биопсии частота выявления РПЖ была фактически одинаковой ($p=0,48$): СПБПЖ-1 – 23 (52,3%), СПБПЖ-2 – 27(62,8%), ТМБПЖ – 23 (51,1%) человека.

Аденокарцинома ПЖ была представлена высоко дифференцированной опухолью (ISUP grade group 1) в 48,1% (СПБПЖ-2) и 69,7% (ТМБПЖ, СПБПЖ-1) случаев. При СПБПЖ-2 чаще выявлялись более агрессивные опухоли (ISUP grade

group 4) по сравнению с первичными биопсиями – 18,5% против 8,7% (ТМБПЖ) и 4,3% (СПБПЖ-1), однако указанные различия были статистически не существенными ($p=0,18$).

Различия в частоте и локализации фокального РПЖ получены не были ($p=0,7$) (таб. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов в зависимости от числа фокусов РПЖ

Число фокусов РПЖ	СПБПЖ-1		СПБПЖ-2	
	* n	%	n	%
Фокальный	6	26,1	8	29,6
Два фокуса	8	34,8	9	33,4
Три фокуса	5	21,7	8	29,6
Четыре фокуса и более	4	17,4	2	7,4
Всего	23	100	27	100

* n – число пациентов с верифицированным РПЖ

Наличие РПЖ в передней зоне ПЖ в зависимости от вида биопсии отмечено в 17,4% и 13,1% при СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно.

В соответствии с адаптированными критериями Epstein (Epstein J.I., 1994) клинически незначимый РПЖ (КНРПЖ) определен в 15 (20,5%) из 73 наблюдений, когда был верифицирован опухолевый процесс: ТМБПЖ – 5 (21,7%) из 23, СПБПЖ-1 – 8 (34,8%) из 23 и в 2 (7,4%) из 27 случаях СПБПЖ-2 ($p=0,05$). При попарном сравнении различий по частоте обнаружения КНРПЖ в группах СПБПЖ-1 и ТМБПЖ значимых различий не продемонстрировано ($p=0,32$), в то время как при сравнении СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2 по точному критерию Fisher эта разница была значимой ($p=0,02$). Наиболее часто клинически значимый РПЖ (КЗРПЖ) диагностировался при СПБПЖ-2 – у 25 (92,6%) пациентов, что может быть объяснено более длительным анамнезом заболевания. При этом у 14 (56%) из них клиническая значимость определялась степенью дифференцировки (ISUP grade group 2-5), а у 11 (44%) – объемом поражения.

Планирование БТ-ВМД на основе результатов СПБПЖ. С целью максимального снижения лучевой нагрузки на уретру была предложен метод планирования БТ-ВМД на основании данных СПБПЖ.

Отсутствие опухолевых клеток в биоптатах из ПУЗ давало основание снижать лучевую нагрузку на уретру в среднем на 30% ($(D_{10(ur)})$ (максимальная разрешенная доза на 10% от объема уретры) не более 80%) у пациентов групп низкого и промежуточного риска, что позволило реализовать концепцию создания «туннеля низкой мощности дозы» (рис. 2А, 4Б).

Практическая реализация предложенной идеи применительно ко всему курсу лечения осуществлялась двумя путями (рис. 2В):

- проведение всего лечения (2-3 сеанса БТ-ВМД) у пациентов, которым диагноз установлен при предложенной методике СПБПЖ со снижением нагрузки на уретру;
- при отсутствии данных о вовлечении ПУЗ на момент начала лечения (диагноз установлен посредством стандартной ТМБПЖ) при проведении первого сеанса БТ-ВМД осуществляется забор биоптатов из ПУЗ и выполняется процедура по стандартной методике. Оставшиеся 1-2 сеанса проводятся с учетом результатов патоморфологического исследования.

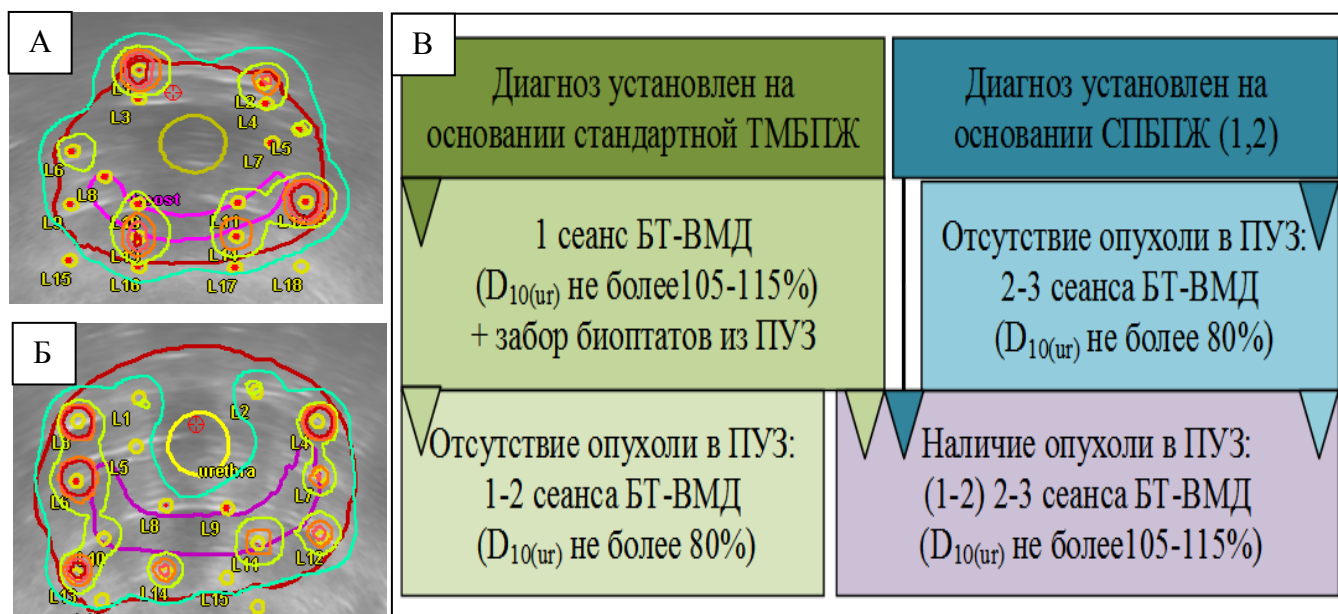


Рисунок 2. Реализация концепции планирования БТ-ВМД по результатам СПБПЖ: А. расположение интрастатов соответствует топографии позитивного столбика из ПУЗ, 100% изодоза (зеленая линия) полностью включает в себя мочеиспускательный канал ($D_{10(ur)} = 104,3\%$); Б. иглы-интрастаты расположены на достаточном расстоянии от мочеиспускательного канала. 100% изодоза не включает в себя уретру, формируя «туннель низкой мощности дозы» ($D_{10(ur)} = 79,1\%$); В. оптимизация всего курса БТ-ВМД с учетом результата забора биоптатов из ПУЗ.

Ацинарная аденокарцинома обнаружена в ПУЗ у 33 (66,0%) из 50 больных, которым выполнена СПБПЖ с положительным результатом. Из них 14 (42,4%) человек в группе СПБПЖ-1 и 19 (57,6%) – СПБПЖ-2 ($p=0,48$). Более частое обнаружение опухолевых клеток при повторной процедуре (различие более чем в 15%) может быть объяснено центральной локализацией опухоли, что подтверждается наличием у этой группы в анамнезе негативных ТМБПЖ, когда реализуется принцип максимальной латерализации вколов.

Медиана числа биоптатов из ПУЗ в группах первичной и повторной СПБПЖ составила 10,0 [9,0;12,0] (7,0-20,0) и 11,0 [9,0;12,0] (6,0-17,0), соответственно ($p=0,48$). У большинства пациентов в обеих группах осуществлялся забор 9-11 биоптатов: 54,5% – СПБПЖ-1 и 58,2% – СПБПЖ-2. Медианы относительного числа позитивных столбиков из ПУЗ в наблюдаемых группах составили: СПБПЖ-1 – 22,2 [12,5;81,8] (6,3-81,8) % и СПБПЖ-2 – 30,0 [30,0;46,1] (1,4-46,1) % ($p=0,36$). Таким образом, при СПБПЖ-2 чаще выявляются случаи РПЖ не позволяющие реализовать концепцию «тоннеля низкой мощности дозы» для уретры. Эти ограничения выражается как в частоте обнаружения опухоли в ПУЗ, так и в ее объеме.

Анализ показал наличие умеренной обратной корреляции объема ПЖ и общего числа биоптатов с выявляемостью РПЖ только в группе СПБПЖ-2 ($\rho=-0,52$, $p<0,001$ и $\rho=-0,46$, $p=0,001$). Частота обнаружения КЗРПЖ имела умеренную обратную корреляционную связь с величиной плотности ПСА (ППСА) (отношение уровня сывороточного ПСА к объему ПЖ) во всех группах промежуточной биопсии

($\rho=-0,46$, $p=0,02$ и $\rho=-0,52$, $p=0,01$, соответственно), в то время как уровень ПСА ($\rho=-0,42$, $p=0,05$) и общее число биоптатов ($\rho=0,53$, $p=0,009$) соотносились с КЗРПЖ только в группе СПБПЖ-1. Частота вовлечения в процесс ПУЗ демонстрировала значимую обратную корреляционную связь с объемом ПЖ у пациентов только в группе СПБПЖ-2 ($\rho=-0,41$, $p=0,03$).

Частота и структура осложнений биопсии ПЖ. Наличие примеси крови в моче в той или иной степени наблюдалось у большинства пациентов при промежностном доступе – 68 (78,2%) из 87 человек и рассматривалось нами, как критерий адекватности забора материала из базальных отделов ПЖ. Гематурия в группе ТМБПЖ после процедуры отмечена у 10 (22,2%) человек и во всех случаях носила кратковременный характер. Более длительная гематурия (следующие после БПЖ сутки) отмечалась у 9 (20,5%) и 7 (16,3%) наблюдаемых в группах СПБПЖ-1 и СПБПЖ-2, соответственно. Случаев тампонады мочевого пузыря сгустками крови отмечено не было.

В связи с хорошей визуализацией границ уретры за счет установки уретрального катетера уретроррагии, свидетельствующей о повреждении мочеиспускательного канала в ходе забора биоптатов из ПУЗ не наблюдалось, в то время как в группе ТМБПЖ таких наблюдений было два (4,4%). Ректоррагия наблюдалась в двух (4,4%) случаях в группе ТМБПЖ. Гемоспермия отмечалась у всех сексуально активных пациентов вне зависимости от вида биопсии.

Острая задержка мочеиспускания (ОЗМ) после удаления уретрального катетера развилась у трех из 87 (3,4%) пациентов: в одном (2,3%) случае при СПБПЖ-1 и двух (4,7%) и при СПБПЖ-2. Самостоятельное мочеиспускание удалось восстановить консервативными методами.

В группе пациентов СПБПЖ-2 отмечен один случай острого простатита (2,3%) и острого эпидидимита (2,3%). В лечении острого эпидидимита потребовалось хирургическое вмешательство – ревизия органов мошонки и эпидидимэктомия. В группе ТМБПЖ также отмечен один случай острого простатита (2,2%).

2. Роль повторной корректировки ДП при БТ-ВМД РПЖ

В рамках исследования в стандартную методику дозиметрического планирования, был внесен дополнительный этап – моделирование некорректированного плана. Посредством планирующей системы «Oncentra prostate» осуществлялось наложение контуров ПЖ и критических органов (уретры, прямой кишки), сформированных после введения игл, на первоначальный план, созданный перед началом имплантации (рис. 3).

Таким образом, мы имели возможность оценить предполагаемое дозное распределение в тех случаях, когда лечение осуществляется без повторной коррекции дозного плана с учетом изменившихся контуров облучаемых структур.

Наиболее часто (34,6%) подведение дозы к ПЖ осуществлялось посредством 18 интрастатов, что достаточно для создания равномерного дозного покрытия СТВ (в среднем – 45 см³).

Во всех случаях применялся гибридный обратный алгоритм планирования и оптимизации. У 81 пациента проанализировано 162 плана: 81 скорректированных (лечебных) и 81 некорректированных (моделированных).

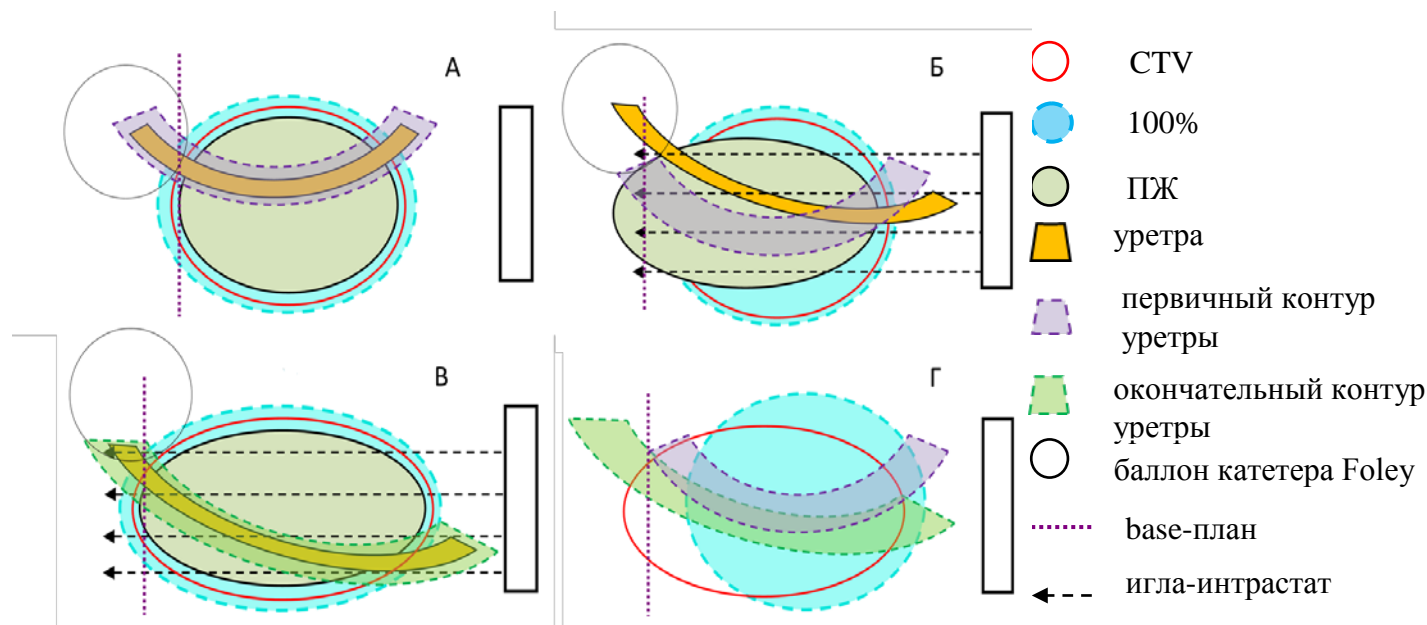


Рисунок 3. Этапы БТ-ВМД (дизайн исследования): А) создание исходного плана (первичное сканирование ПЖ, оконтуривание СТV и критических органов, предварительная оптимизация ДП»; Б) введение игл-интрастатов, эллипсоидная деформация ПЖ и ее смещение в краниальном направлении, изменение исходного хода уретры, смещение base-plan (нулевая точка отсчета); В) создание откорректированного (лечебного) плана (корректировка base-plan, корректировка введения игл-интрастатов, повторное сканирование ПЖ, корректировка контуров СТV и критических органов, окончательная оптимизация ДП); Г) моделирование некорректированного плана (компьютерное наложение исходного ДП на откорректированные СТV и положение критических органов, расчет показателей полученного ДП).

ДП считается удовлетворительным в том случае, если доза подводимая к 90% объема предстательной железы (D_{90}), превышает 100% предписанной дозы, а объем ПЖ, получающий 100% предписанной дозы (V_{100}), выше 90% (ABS, 2012; GEC/ESTRO, 2013).

Медиана показателя D_{90} в корректированных планах составила 105,0 [103,0;106,0] (96,1-108,0)%, а в некорректированных планах – 89,0 [80,1;98,7] (39,7-110,0)% ($p < 0,001$). В случае откорректированного плана только у 5 (6,2%) пациентов D_{90} был менее требуемого и находился в интервале от 96,6% до 97,6% (таб. 4).

Таблица 4

Значения D_{90}^* в корректированных и некорректированных планах

D_{90} (%)	Корректированный план		Некорректированный план	
	** n	%	n	%
менее 80%	-	-	20	24,7
от 80,1% до 90%	-	-	25	30,9
от 90,1% до 100%	5	6,2	20	24,7
от 100,1% до 105%	43	53,1	14	17,3
от 105,1% до 110%	33	40,7	1	1,2
более 110%	-	-	1	1,2
Всего планов	81	100	81	100

* D_{90} – доза, подводимая к 90% объема предстательной железы; ** n – число планов

У остальных 93,8% человек значение показателя превысило требуемый минимум. В некорректированных ДП это соотношение имеет иную пропорцию: у 65 (80,2%) больных D_{90} не достигал запланированных минимальных значений, а у 20 (24,7%) были ниже 80% (таб. 4).

Медиана V_{100} в корректированных планах составила 94,3 [92,6; 95,1] (87,6-97,7)%, в некорректированных – 82,6 [75,4; 89,1](55,7-94,6)% ($p < 0,001$). Показатель V_{100} в случае откорректированного плана имел субоптимальные значения у тех же 5 (6,2%) пациентов (интервал от 87,6% до 88,7%) (таб. 5).

Таблица 5

Значения V_{100}^* в корректированных и некорректированных планах

V_{100} (%)	Корректированный план		Некорректированный план	
	n	%	n	%
менее 80%	-	-	32	39,5
от 80,1% до 90%	5	6,2	33	40,7
от 90,1% до 95%	57	70,4	16	19,8
от 95,1% до 105%	19	23,4	-	-
Всего планов	81	100	81	100

* V_{100} – объем ПЖ, получающий 100% предписанной дозы; ** n – число планов

У 93,8% наблюдаемых значение показателя соответствовало заданным критериям, а у 19 (23,4%) находилось в интервале от 95,1% до 105%. Отсутствие корректировки плана приводило к тому, что у 65 (80,2%) пациентов отсутствует гарантированное покрытие всего объема СТВ 100%-изодозой (таб.5).

Таким образом, в том случае, когда исходный ДП, составленный до имплантации интрастатов, применялся по отношению к изменившей свою форму и размеры ПЖ, вероятность некорректного облучения СТВ, увеличивалась до 80%.

При оценке лучевой нагрузки на уретру у 81 больного были проанализированы показатели $D_{\max(ur)}$ (максимальная разрешенная доза на уретру) (таб. 6) и $D_{10(ur)}$ (максимальная разрешенная доза на 10% от объема уретры) (таб. 7)

Таблица 6

Значения $D_{\max(ur)}^*$ в корректированных и некорректированных планах

$D_{\max(ur)}$ (%)	Корректированный план		Некорректированный план	
	n	%	n	%
менее 105%	2	2,5	-	-
от 105,1% до 110%	4	4,9	2	2,5
от 110,1% до 115%	21	25,9	6	7,4
от 115,1% до 120 %	30	37,0	13	16,0
от 120,1% до 125%	13	16,1	15	18,5
свыше 125%	11	13,6	45	55,6
Всего планов	81	100	81	100

* $D_{\max(ur)}$ – максимальная разрешенная доза на уретру; ** n – число планов

Обращает на себя внимание (таб. 6) то, что в корректированных планах превышение допустимых значений по $D_{\max(ur)}$ имело место в 11(13,6%) случаях, в то время как в случае некорректированного плана число таких наблюдений составило свыше половины – 45 (55,6%) планов ($p < 0,001$). Подавляющее большинство значений максимальной дозы на уретру в группе корректированных планов находилось в интервале от 110% до 125% – 64(79,0%) случаев. Расчет ДП без

корректировки контуров CTV и критических органов дал существенно меньшее число наблюдений – 34(41,9%) в том же интервале (110-125%).

Медианы $D_{10(ur)}$, при рассмотрении откорректированного и неоткорректированного ДП составили 109,0 [108,0;113,0](99,6-122,0)% и 110,0 [108,0;114,0](103,0-189,0)%, соответственно ($p=0,002$).

В том случае, когда корректировка изменившихся контуров уретры и ПЖ не выполнялась, у 17,3% больных величина $D_{10(ur)}$ превышала пограничные 115%, и достигала критических 189% (таб. 7).

Таблица 7

Значения $D_{10(ur)}$ * в корректированных и некорректированных планах

$D_{10(ur)}(\%)$	Корректированный план		Некорректированный план	
	n**	%	n	%
менее 105%	12	14,8	10	12,3
от 105,1% до 110%	37	45,7	28	34,6
от 110,1% до 115%	29	35,8	29	35,8
более 115 %	3	3,7	14	17,3
Всего планов	81	100	81	100

* $D_{10(ur)}$ – максимальная разрешенная доза на 10% от объема уретры; ** n – число планов

При пересчете ДП с учетом изменений в геометрии уретры, вызванных имплантацией в ПЖ полых игл, только у трех пациентов (таб. 7) с небольшим объемом железы и косым ходом уретрального канала отмечалось превышение допустимых 115% значений $D_{10(ur)}$.

Таким образом, возникающее после имплантации смещение контуров мочеиспускательного канала, которое не корректируется повторным расчетом ДП после переоконтуривания границ уретры, может привести к ее переоблучению более чем в половине (55,6%) случаев (таб. 5).

Был осуществлен анализ влияния изменений топографии прямой кишки и ПЖ, наблюдаемых после имплантации на финальное распределение дозы. В качестве основных переменных использовались $D_{0,1cc(rec)}$ и $D_{2cc(rec)}$ (максимальная разрешенная доза, поглощенная в 0,1 см³ и 2 см³ прямой кишки, соответственно). Медианы значений этих показателей в корректированных и некорректированных ДП составили: $D_{0,1cc(rec)}$ – 72,9 [69,3; 74,8](49,5-87,5)% и 70,2 [64,9; 94,1](48,2-94,1)% ($p=0,001$); $D_{2cc(rec)}$ – 58,1[52,2; 60,3](39,4-69,4)% и 54,5 [48,0; 58,8](35,4-71,4)% ($p=0,001$), соответственно. Обращает на себя внимание парадоксально более низкие значения медиан представленных показателей в некорректированных планах по сравнению с откорректированными. Причин, объясняющих этот феномен, по нашему мнению, может быть три. Первая – имплантация игл-интрастатов в подавляющем большинстве случаев вызывает существенную эллипсоидную деформацию ПЖ. Увеличение продольного размера CTV, совпадающее с ходом прямой кишки может способствовать повышению лучевой нагрузки на этот критический орган. Вторая – часто наблюдаемое на практике поджатие ПЖ, фиксированной и иммобилизованной на иглах-интрастатах в сторону передней стенки кишки, что ведет к сокращению расстояния между ними. Этот эффект обусловлен особенностями введения игл в ПЖ: процесс имплантации начинается с периферии (передняя часть ПЖ), максимально удаленной от УЗИ-датчика, введенного в прямую кишку. Такой алгоритм ведет к ротации органа в краниальном

направлении и одновременному смещению в сторону прямой кишки. Третья – незначительное увеличение финального объема СТ_V, обусловленное необходимым компромиссом между потребностью адекватного покрытия всего объема облучения и худшей, по сравнению с первоначальным сканированием зоны лучевого воздействия, возникающее вследствие акустической интерференции от игл-интрастатов.

Определенное влияние на степень смещения ПЖ при введении игл-интрастатов может оказывать число интрастатов, объем ПЖ и выраженность парапростатической клетчатки (индекс массы тела (ИМТ)). Расчеты выявили отсутствие значимой корреляции по всем перечисленным показателям, что, по всей видимости, может быть объяснено тем, что уже при введении первых игл наблюдается максимальное смещение анатомических структур и фиксация ПЖ, то есть увеличение числа вводимых игл-интрастатов не оказывает значимого воздействия на окончательную топографию органов.

3. Результаты БТ-ВМД РПЖ в режиме монотерапии

Критериями включения в группу БТ-ВМД в режиме монотерапии являлись: РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN (2010); отсутствие противопоказаний в виде выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ОМ) не более 50 см³, максимальная скорость при урофлоуметрии (Q_{max}) ≥ 10 мл/сек и IPSS ≤ 20 баллов).

Всего в исследование включено 198 больных РПЖ, разделенных на две группы. Распределение пациентов на группы основывалось на различии в схеме монотерапии БТ-ВМД: в первую группу вошло 67 (33,8%) больных, у которых лучевое лечение было представлено двумя сеанса по 13 Гр, во вторую – 131 (66,2%) человек с тремя сеансами по 11,5 Гр. Сравнительная клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 8.

Таблица 8

Характеристика исследуемых групп БТ-ВМД на момент начала лечения

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	67 [63,0;74,0] (50,0-82,0)	67 [61,0;74,0] (47,0-82,0)	0,6
Масса тела (ИМТ), балл	27,3 [24,6;29,1] (20,7-35,6)	26,4 [24,4;29,8] (18,8-46,1)	0,7
Продолжительность жалоб, месяцев	24,0 [6,0; 36,0] (0,0-64,0)	24,0 [12,0; 36,0] (0,0-120,0)	0,1
IPSS, балл	6,0 [5,0;10,0] (1,0-24,0)	8,0 [4,0;12,0] (0,0-21,0)	0,2
QoL, балл	2,0 [2,0;2,0](1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-4,0)	0,01
Число мочеиспусканий	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,3
ШЕФ-5, балл	15,0 [8,0;20,0] (1,0-24,0)	15,0 [10,0;20,0](1,0-25,0)	0,7
Q_{max} , мл/сек	14,0 [12,1;17,5](9,8-37,8)	15,0 [12,7;18,0](9,0-36,0)	0,6
ОМ, см ³	10,0 [0,0;23,0](0,0-50,0)	15,0 [0,0;26,0](0,0-57,0)	0,07
Объем ПЖ, см ³	34,7 [28,5; 43,4] (10,3-75,7)	34,9 [26,4;46,7](11,8-106,0)	0,9
ПСА, нг/мл	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0)	0,4

Распределение пациентов I и II групп относительно значения показателя сT было следующим: сT1с – 11(16,4%) и 16 (12,2%), сT2a – 36 (53,7%) и 18 (13,8%), сT2b – 4 (5,9%) и 35 (26,7%), сT2c – 13 (19,5%) и 55 (41,9%), сT3a – 3 (4,5%) и 7 (5,4%), соответственно. Анализ принадлежности пациентов к той или иной группе риска по NCCN (2010) показывает, что в I группу входили пациенты низкого и

промежуточного риска практически в равной пропорции – 41,8 и 50,7%, соответственно, а II группа состояла в основном из больных промежуточного риска – 75,6% ($p < 0,001$).

Ряду пациентов ($n=21$) (I группа – 5 (7,5%), II – 16 (12,2%)), несмотря на отнесение к группе высокого риска, была проведена БТ-ВМД в режиме монотерапии, что обусловлено их отказом от конформной ДЛТ. В дальнейшем, учитывая большой интерес к вопросу о том, допустима или нет монотерапия БТ-ВМД пациентам высокого риска, мы решили при учете длительности жизни без биохимического рецидива объединить их в одну группу и рассчитывать данный показатель.

По количеству оперативных вмешательств на ПЖ в анамнезе исследуемые группы статистически не различались: в I группе – 3 (4,5%), во II-й – 10 (7,6%) случаев ($p=0,6$). У всех пациентов I группы БТ-ВМД проведена в сроки, превышающие 12 месяцев после предшествующего хирургического лечения, во II группе: от 6 до 9 месяцев – один (0,7%), от 9 до 12 месяцев – два (1,5%) и более 12 месяцев – семь (5,3%) человек. Наличие вмешательств на ПЖ в период менее шести месяцев являлось противопоказанием к лучевому лечению.

До лечения ЭФ отсутствовала у 10 (14,9%) и 17 (12,9%) пациентов в I и II группе.

До поступления в клинику у части больных (11 (16,4%) и 31 (23,7%) пациент в I и II группах, соответственно) была проведена предоперационная гормональная депривация. По частоте назначения неoadъювантной гормональной терапии (НГТ) (монотерапия антиандрогенами, агонисты(антагонисты) гонадотропин-рилизинг гормона и их сочетание) и ее длительности статистически значимых различий в наблюдаемых группах не было.

Медиана наблюдения за пациентами в группах монотерапии БТ-ВМД составила: I группа – 40,9 [31,5; 48,8] (23,1-71,1) месяцев, II группа – 37,8 [31,5;48,1] (21,1-68,2) ($p=0,45$) месяцев (таб. 9).

Таблица 9

Длительность наблюдения за пациентами после БТ-ВМД РПЖ в монорежиме

Вариант БТ-ВМД	Длительность наблюдения, месяцев					
	36 и более		от 24 до 36		от 12 до 24	
	* n	%	n	%	n	%
I группа	40	33,9	66	35,9	67	33,8
II группа	81	66,1	118	64,1	131	66,2
Всего пациентов	121	100	184	100	198	100

*n – число пациентов

Ранние лучевые осложнения оценены у всех ($n=198$) пациентов. Поздние лучевые повреждения изучены у большей части больных: в I и II группах в 12 месяцев ($n=184$) – 66 (35,9%) и 118 (64,1%), 24 месяца ($n=121$) – 41 (33,9%) и 80 (66,1%), 36 месяцев ($n=51$) – 17 (33,3%) и 34 (66,7%), соответственно.

Осложнения, обусловленные инвазивностью процедуры БТ-ВМД. К этой категории были отнесены осложнения, наблюдающиеся во время выполнения процедуры БТ-ВМД и непосредственно после нее (до 3-х суток).

Наличие примеси крови в моче в той или иной степени наблюдалось у большинства пациентов: I группа – в 39 (58,2%), II – 83 (63,3%) случаев ($p=0,47$).

Наиболее часто имела место незначительная и умеренная примесь крови в моче, составляя в совокупности в группах 82,1% и 85,6%, соответственно. Продолжительность макрогематурии независимо от схемы БТ-ВМД более чем в 90,0% случаев была до 12 часов. Крайней степенью проявления данного осложнения являлась тампонада мочевого пузыря сгустками крови, что наблюдалось у трех пациентов II группы. Ни в одном из наблюдений не потребовалась хирургическая коррекция данного состояния.

Инфекционные осложнения были представлены эпидидимитами: один (1,5%) в I группе и два (1,5%) во II-ой. Во всех случаях воспалительный процесс был купирован консервативной терапией.

Среди дизурических расстройств наиболее выраженным является ОЗМ. Это осложнение отмечено у пяти (2,5%) из 198 наблюдаемых: в I группе – один (1,5%), во II-й – четыре (3,1%) человека. Во всех случаях имела место однократная ОЗМ, которая диагностировалась в пределах первых суток после удаления уретрального катетера. Повторная катетеризация мочевого пузыря на срок 2-3 суток позволила восстановить самостоятельное мочеиспускание у всех пациентов.

Ранние лучевые осложнения БТ-ВМД РПЖ. Сравнительная характеристика основных показателей оценки функции мочеполовой системы через три месяца после монотерапии БТ-ВМД представлены в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика исследуемых групп через три месяца после БТ-ВМД

Показатель	I группа	II группа	p
Число мочеиспусканий	9,0 [8,0; 10,0] (6,0-14,0)	9,0 [8,0; 10,0] (5,0-15,0)	0,2
IPSS, балл	10,0 [7,0; 14,0] (5,0-28,0)	12,0 [9,0; 16,0] (1,0-25,0)	0,04
QoL, балл	3,0 [2,0; 3,0] (1,0-5,0)	3,0 [3,0; 4,0] (1,0-5,0)	0,17
Q _{max} , мл/сек	14,0 [12,0; 18,0] (7,0-35,0)	14,3 [12,0; 17,0] (7,0-30,0)	0,8
ООМ, см ³	15,0 [0,0; 25,0] (0,0-65,0)	20,0 [10,0; 30,0] (0,0-70,0)	0,05
ШЕФ-5, балл	10,0 [4,0; 12,0] (1,0-22,0)	10,0 [4,0; 10,0] (1,0-21,0)	0,83

Заполнение дневника мочеиспускания пациентами выявило, что через три месяца после БТ-ВМД по всем регистрируемым показателям (ночная поллакиурия, боль при мочеиспускании, urgenность, недержание мочи и макрогематурия) имеется превышение значений в группе, где БТ-ВМД выполнялась в виде трех фракций (II группа). Только по частоте и выраженности urgenности в исследуемых группах разница носила значимый характер (p=0,02). Сравнение значений показателей, субъективно характеризующих качество мочеиспускания через три месяца с исходными, демонстрирует существенное их повышение в этот период (p<0,001).

После БТ-ВМД наблюдается выраженное снижение ЭФ в обеих группах по сравнению с исходным уровнем: число пациентов имеющих от 1 до 10 баллов (ШЕФ-5) в I группе составило 58,3%, во II-й – 56,4% (p<0,001). Опрос пациентов показывает, что у многих в этот период расстройства носят психогенный характер.

Эпизоды непроизвольного стула отмечены у двух из 198 пациентов – по одному (1,5% и 0,8%) в каждой группе. Длительно сохраняющийся жидкий стул (более одного месяца) имел место у одного (0,8%) пациента II группы. Наличие крови и слизи при дефекации ни было ни у одного наблюдаемого.

Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у

двух больных (по одному в каждой группе). У трех пациентов в I и II группах (4,5% и 3,1%, соответственно) появление болезненных ощущений сопровождало стул. Из этого числа больных у двух человек боль носила выраженный характер (2 балла).

В таблице 11 представлено распределение пациентов в зависимости от степени Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ, выраженной в виде интегрального показателя (RTOG/CTCAE, 1995/2009). Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено выраженной Р-МПЛТ (≥ 3 степени).

Таблица 11

Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ после монотерапии БТ-ВМД

Р-МПЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	I группа		II группа		Р-ПИЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	I группа		II группа	
	* n	%	n	%		n	%	n	%
отсутствует	26	38,8	37	28,2	отсутствует	63	94,0	126	96,2
1 степени	33	49,3	70	53,4	1 степени	3	4,5	4	3,0
2 степени	8	11,9	24	18,3	2 степени	1	1,5	1	0,8
3 степени	-	-	-	-	3 степени	-	-	-	-
Всего	67	100	131	100	Всего	67	100	131	100

* n – число пациентов

Регистрация Р-МПЛТ 2 степени основывалось на наличии выраженного болевого синдрома (2-3 бала), ургентности (2-3 балла) и недержания мочи, требовавших назначения медикаментозной терапии. Все случаи недержания мочи носили ургентный характер и только у одного (6,3%) из 16 больных, имеющих признаки неконтролируемой потери мочи II группы, инконтиненция носила смешанный характер. При осуществлении БТ-ВМД посредством трех фракций отмечается более выраженные ранние лучевые реакции. Однако, эти отличия носят статистически незначимый характер.

С целью выявления прогностических факторов ранней лучевой токсичности проведен корреляционный анализ, который показал, что большинство показателей имеют слабую связь ($\rho < 0,3$) с выраженностью Р-МПЛТ. К их числу относятся такие переменные как «возраст», «сТ», «IPSS», «QoL», «OOM». «Длительность жалоб» и «Q_{max}» продемонстрировали умеренную ($0,3 < \rho < 0,6$) прямую и обратную связи, соответственно. Особое внимание заслуживает наличие оперативных вмешательств в анамнезе, которое продемонстрировало наибольшее влияние на Р-МПЛТ в обеих группах (I – ($p < 0,001$), II – ($p < 0,001$)). Клинически, течение раннего (первые три месяца) постлучевого периода у этой категории больных (I группа – 3 (4,5%), II группа – 10 (7,6%)) проявлялось выраженной ургентностью с эпизодами непроизвольной потери мочи и характеризующейся кратковременностью лечебного эффекта к проводимой терапии м-холинолитиками.

Поздние осложнения БТ-ВМД РПЖ. Ни у одного из пациентов не было отмечено осложнений 4-5 степени. П-МПЛТ 3 степени зарегистрирована у трех больных. В основном П-МПЛТ была представлена изменениями 1 степени (таб. 12). Клинически эти случаи, как правило, представляли собой дизурические явления, не требующие какого-либо лечения. Их частота среди наблюдаемых I группы, в зависимости от сроков наблюдения, варьировала от 31,8% до 11,8%, а во II группе – от 31,4% до 14,7%. Более значимая П-МПЛТ 2 степени включала в себя два состояния: дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии и периодическая макрогематурия. П-МПЛТ, соответствующая этим критериям, среди

Таблица 12

П-МПЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

П-МПЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	*n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
отсутствует	39	59,1	55	46,6	31	75,6	47	58,6	14	82,4	24	70,6
1 степени	21	31,8	37	31,4	6	14,6	21	26,3	2	11,8	5	14,7
2 степени	5	7,6	26	22,0	2	4,9	11	13,8	-	-	5	14,7
3 степени	1	1,5	-	-	2	4,9	1	1,3	1	5,9	-	-
Всего	66	100	118	100	41	100	80	100	17	100	34	100

* n – число пациентов

больных I группы через один год отмечена в 7,6%, через 24 месяца – 4,9%. Необходимо отметить, что через 36 месяцев наблюдения в данной группе не зарегистрировано ни одного случая П-МПЛТ 2 степени. Частота аналогичных изменений во II группе была выше, составляя от 22,0% (12 месяцев) до 14,7% (36 месяцев). В целом, межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при сравниваемых режимах фракционирования монотерапии БТ-ВМД демонстрирует значимое превышение этого показателя во II группе ($p=0,04$) через 12 месяцев, тогда как со временем (24 и 36 месяцев), эти различия нивелируются (таб. 12).

Всего среди 184 пациентов с минимальным периодом наблюдения в один год отмечено три (1,6%) случая радиационно-индуцированной стриктуры мембранозного отдела уретры: два случая (3,0%) из 66 наблюдений I группы и один (0,8%) из 118 человек II группы. Сроки формирования стриктур были следующими: в течение первого года после БТ-ВМД – один пациент I группы, на втором году наблюдения выявлены еще по одному человеку в каждой из групп с постлучевым сужением мочеиспускательного канала. В двух из трех наблюдений проведено коррегирующее хирургическое лечение с удовлетворительными результатами. Один из пациентов от предложенного вмешательства (оптическая уретротомия) отказался.

Связь предшествующих вмешательств на ПЖ с выраженностью П-МПЛТ с течением времени (максимально 36 месяцев) уменьшалась и носила значимый характер за весь период наблюдения только у больных II группы.

Распределение пациентов в зависимости от сохранности ЭФ демонстрирует постепенное снижение показателя ПЕФ-5: в I группе число больных, имеющих выраженную ЭД и отсутствие ЭФ (1-10 баллов), через 12 месяцев суммарно составило 42,4%, через 24 месяца – 48,8% и 36 месяцев – 53,0%; во II группе – 46,6%, 51,3% и 52,9%, соответственно ($p<0,001$). До лечения уровень ЭФ, соответствующий 1-10 баллам по ПЕФ-5 в I группе составил 28,3%, во II-й – 28,9%.

С течением времени (таб. 13) наблюдается снижение выраженности П-ПИЛТ.

Таблица 13

П-ПИЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

П-ПИЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	*n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
отсутствует	63	95,5	114	87,0	40	97,6	77	96,3	-	-	32	94,1
1 степени	2	3,0	4	3,0	1	2,4	3	3,7	-	-	2	5,9
2 степени	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3 степени	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	66	100	118	100	41	100	80	100	17	100	34	100

В более поздние сроки (2-3 года) после БТ-ВМД осложнения со стороны прямой кишки, главным образом, представлены признаками незначительного кровотечения из стенки прямой кишки, регистрируемого при дефекации.

Значимых различий по показателю П-ПИЛТ (таб. 13) в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено.

Эффективность БТ-ВМД РПЖ. Феномен «биохимического скачка ПСА» («bounce») определялся нами в сроки от 12 до 36 месяцев у 61 (30,8%) из 198 пациентов. В зависимости от режима фракционирования БТ-ВМД частота выявления «bounce» была следующей: I группа – у 20 (29,8%) из 67 и II-я – у 41 (31,3%) из 131 пациентов.

Подавляющее большинство случаев «биохимического скачка ПСА» приходится на первый год наблюдения: в первой группе – у 12 (60,0%) из 20 больных, во второй – у 28 (68,3%) из 41 человек. У четырех (20,0%) пациентов I группы и семи (17,0%) II-й отмечено два эпизода «биохимического скачка ПСА». Продолжительность периода подъёма ПСА у большинства пациентов – у 50 (81,9%) из 61 человек обеих групп составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 11 (18,1%) наблюдаемых – от шести до девяти месяцев.

В обеих группах отмечена умеренная прямая связь ($\rho=0,5$; $p<0,001$) и ($\rho=0,6$; $p<0,001$) частоты «скачка ПСА» и объема ПЖ. Расчеты показали, что медиана объема ПЖ в группе, где отмечено наличие «биохимического скачка ПСА» составляет 48,7 [40,0; 60,4] (21,9-106,0) в отличие ($p<0,001$) от случаев его отсутствия – 31,4 [24,7; 38,2] (10,3-81,6). Помимо этого, продемонстрирована умеренная прямая связь частоты «bounce» с исходным уровнем ЭФ у пациентов I группы ($\rho=0,39$; $p=0,001$), которая отсутствовала у пациентов II группы.

За все время наблюдения из общего числа пациентов ($n=198$) умер один больной на втором году наблюдения вследствие прогрессирования у пациента с первично-множественным заболеванием (метастатический рак почки и РПЖ) почечной карциномы. Таким образом, общая однолетняя выживаемость, вне зависимости от схемы БТ-ВМД, прослеженная у 198 пациентов составила 100%, трехлетняя (121 наблюдений) – 99,2%.

Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива при монотерапии БТ-ВМД ($n=198$) составила 98,37%: рост уровня сывороточного ПСА, выше критериев, соответствующих биохимическому рецидиву на первом году наблюдения отмечен у трех из 198 человек: один в I группе и два – во II-й. Из трех пациентов с признаками биохимической прогрессии один (II группа) имел высокий риск рецидива по NCCN (2010), двое (по одному в каждой группе) – промежуточный.

Трехлетняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии независимо от схемы БТ-ВМД равнялась 95,5%. Данный показатель среди пациентов I группы был – 98,5%, во второй – 93,2% (рис. 4А). Сравнение кривых трёхлетней выживаемости без биохимического рецидива двух изучаемых групп монотерапии БТ-ВМД по непараметрическому критерию log-rank продемонстрировало отсутствие значимого различия.

Оценка трехлетней выживаемости без биохимической прогрессии в зависимости от принадлежности к группе риска по NCCN (2010) в связи с небольшим числом рецидивов осуществлялась независимо от режима БТ-ВМД.

Согласно нашим данным эти показатели распределились следующим образом: низкий риск – 100,0%, промежуточный риск – 94,2% и высокий – 90,5% (рис. 4Б).

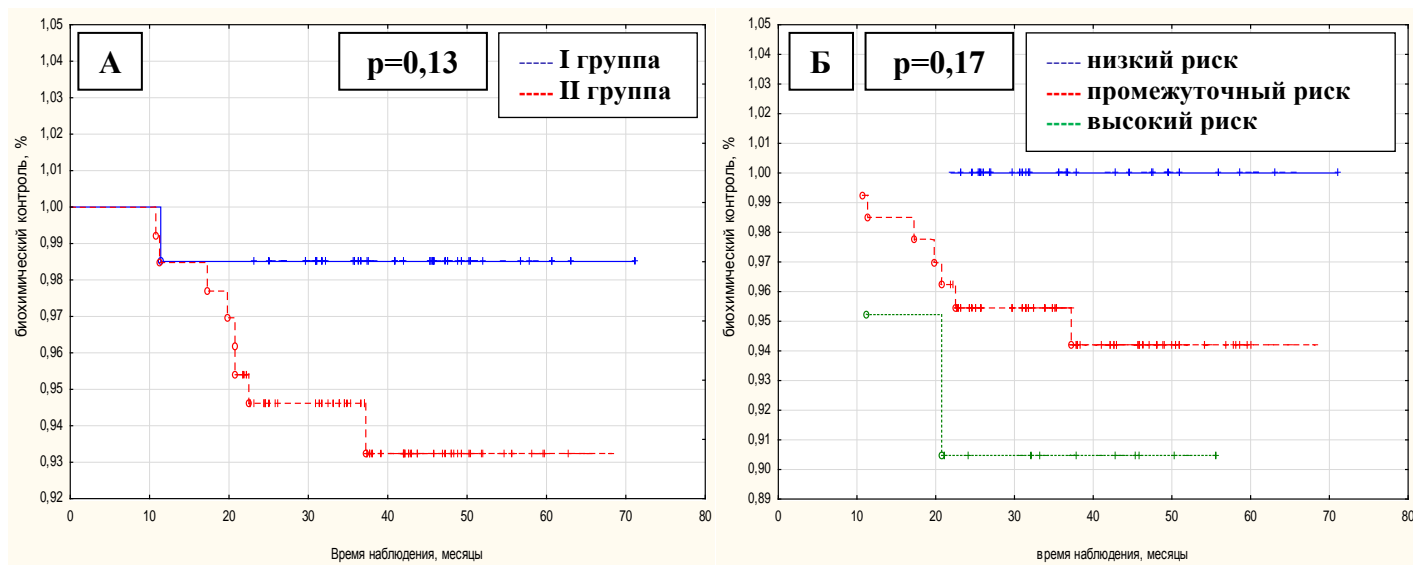


Рисунок 4. Выживаемость без биохимического рецидива после монотерапии БТ-ВМД: А. в зависимости от режима БТ-ВМД; Б. в зависимости от группы риска по NCCN (2010).

Признаки биохимического прогрессирования РПЖ зафиксированы у 9 (4,9%) из 198 пациентов (семь – промежуточный риск, два – высокий риск) с длительностью наблюдения от 21,1 до 71,1 месяцев, из которых только один принадлежал к I группе.

Дальнейшее обследование пациентов с ростом уровня ПСА выше критериев рецидива после БТ-ВМД позволило определить клинический рецидив в восьми из девяти случаев (шесть – промежуточный риск, два – высокий риск).

Важнейшей характеристикой внутритканевой лучевой терапии РПЖ является ее эффективность в достижении локального контроля над заболеванием. За весь период наблюдения местный рецидив обнаружен в трех случаях (два – промежуточный риск, один – высокий риск) из 198 – по одному за каждый год, что составило 1,5%. В двух из них осуществлена гистологическая верификация процесса и выполнена спасительная лапароскопическая РПЭ. У одного пациента промежуточного риска на втором году выявлено метастатическое поражение скелета.

Анализ статуса лимфатических узлов у пациентов с признаками биохимической прогрессии позволил определить рецидив в РЛУ у шести пациентов (четыре – промежуточный риск, два – высокий риск): три случая в первый, два во второй и один – в третий год наблюдения после монотерапии БТ-ВМД. Из этого числа только один больной принадлежал к I группе. Эпизодов вовлечения в процесс отдаленных ЛУ отмечено не было.

Нами был проведен анализ влияния клинических (таб. 14) и морфологических факторов (таб. 15) на вероятность биохимического прогрессирования РПЖ после лучевого лечения. Расчеты продемонстрировали отсутствие значимой связи клинических показателей с частотой прогрессии РПЖ после монотерапии БТ-ВМД ($\chi^2=2,84$; $df=6$; $p=0,82$).

В тоже время, модель, разработанная на основе морфологических характеристик РПЖ (данные биопсии) отличалась высоким уровнем значимости ($\chi^2=18,95$; $df=3$; $p=0,0002$). Приведенные в таблице 15 данные свидетельствуют о том, что основными факторами, связанными с выживаемостью больных, явились сумма Gleason ($p=0,017$) и объем опухолевого поражения (МКОБ) ($p=0,002$), т.е. показатели, характеризующие степень дифференцировки опухоли и объем поражения ПЖ.

Таблица 14

Сох-регрессия основных клинических показателей

n=198	Beta	SE*	p	Risk ratio	CI** 95%	
					low	upper
возраст	0,045	0,049	0,35	1,046	0,949	1,154
ИМТ	0,011	0,085	0,88	1,012	0,856	1,195
cT	0,266	0,317	0,4	1,305	0,7005	2,433
ПСА	-0,066	0,077	0,39	0,935	0,803	1,089
объем ПЖ	0,006	0,024	0,77	1,006	0,9605	1,055
НГТ	0,033	0,891	0,96	1,034	0,1801	5,940

*SE - standard error; **CI - confidence interval

Таблица 15

Сох-регрессия основных морфологических показателей

n=198	Beta	SE*	p	Risk ratio	CI** 95%	
					low	upper
Gleason	1,364	0,573	0,017	3,915	1,272	12,04
ОППС	-0,051	0,027	0,06	0,949	0,899	1,002
МКОБ	0,049	0,016	0,002	1,050	1,017	1,085

*SE - standard error; **CI - confidence interval

4. Результаты СЛТ РПЖ с использованием БТ-ВМД

В группу СЛТ были включены больные РПЖ групп высокого и крайне высокого риска по NCCN (2010). Противопоказания к СЛТ соответствовали таковым при монотерапии БТ-ВМД. Всего в исследование вошло 98 больных РПЖ, которым выполнена СЛТ с использованием в качестве добавки дозной нагрузки («boost») на ПЖ БТ-ВМД. Различие в сравниваемых схемах лучевого лечения заключалось в подведении БТ-ВМД. Этот этап был реализован посредством двух вариантов: два сеанса по 10 Гр – 81 (82,7%) пациент (I группа) и один сеанс 15 Гр – 17 (17,3%) больных (II группа). Подведение «boost» осуществлялось по завершению конформной ДЛТ.

По числу оперативных вмешательств в анамнезе исследуемые группы фактически не различались: в I группе – 5 (6,1%), во II – один (5,9%) случаев.

Наиболее частым вариантом НГТ был прием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (I группа – 40,7%, II группа – 23,5%) и монотерапия антиандрогенами (II группа – 23,5%). У 15 (18,5%) и 4 (23,5%) больных I и II групп гормональная терапия на момент начала лучевого лечения не проводилась. Общая рекомендованная продолжительность гормональной терапии составляла в среднем два года.

На момент начала лечения ЭФ отсутствовала у 25 (30,9%) и 5 (29,4%) пациентов в I и II группе, соответственно. Столь высокий процент, по всей видимости, может

быть объяснен более частым и длительным назначением НГТ при СЛТ (посткастрационный синдром). Сравнительная клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 16.

Таблица 16

Характеристика исследуемых групп СЛТ РПЖ до лечения

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	65,1±6,6 (49,0-82,0)	65,9±8,0 (53,0-76,0)	0,27
Масса тела (ИМТ), балл	28,7±4,3 (19,4-44,19)	29,3±3,9 (22,8-38,4)	0,64
IPSS, балл	10,0 [5,0;12,0] (1,0-26,0)	8,0 [7,0;10,0] (3,0-17,0)	0,52
QoL, балл	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	0,8
Число мочеиспусканий	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-12,0)	6,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,17
ШЕФ-5, балл	10,0 [3,0;17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0;22,0] (2,0-18,0)	0,9
Q _{max} , мл/сек	14,0 [12,0;17,0](9,0-38,0)	14,0 [13,0;15,0](9,0-28,0)	0,89
ООМ, см ³	15,0 [10,0;30,0](0,0-60,0)	15,0 [6,0;30,0](0,0-56,0)	0,97
Объем ПЖ, см ³	34,9 [26,1; 41,9] (10,7-73,2)	32,1 [23,9; 42,1] (14,0-81,5)	0,59
ПСА, нг/мл	33,4 [14,0; 58,0] (4,1-189,0)	19,0 [13,0; 43,0] (7,5-148,0)	0,3
Сумма Gleason, балл	7,0 [7,0;8,0] (6,0-10,0)	8,0 [7,0;8,0] (6,0-8,0)	0,8

У значительного числа пациентов аденокарцинома ПЖ была представлена низко дифференцированной опухолью (ISUP grade group 4-5) – 35,8% (I группа) и 68,7% (II группа). Перинеуральная инвазия по данным биопсии в I и II группах выявлены в 37 (45,7%) и 6 (35,3%) (p=0,43) случаях, соответственно.

Признаки поражения РЛУ (увеличение при КТ или МРТ) у пациентов групп СЛТ имели место у 32 (32,7%) из 98 пациентов: I группа – 28 (34,6%), II группа – 4 (23,5%) человек. Группировка пациентов относительно значения показателя cT была следующей: I группа – cT1c – 1(1,2%), cT2a – 1 (1,2%), cT2b – 2 (2,5%), cT2c – 14 (17,3%), cT3a – 24 (29,6%), cT3b – 39 (48,1%); II групп – cT3a 6 (35,3%, cT3b – 11 (64,7%).

Анализ принадлежности наблюдаемых к той или иной группе риска по NCCN (2010) демонстрирует приблизительно одинаковые пропорции: высокий риск и крайне высокий риск в I и II группах составили 40,7%, 59,3% и 35,3%, 64,7%, соответственно (p=0,6).

Медиана наблюдения в группах СЛТ составила: I группа – 39,2 [30,7; 48,7] (20,3-69,8) месяцев, II группа – 37,0 [30,9; 47,9] (23,7-50,7) месяцев (p=0,8) (таб. 17).

Таблица 17

Длительность наблюдения за пациентами групп СЛТ

Схема лечения	Длительность наблюдения, месяцев					
	36 и более		от 24 до 36		от 12 до 24	
	*n	%	n	%	n	%
I группа	49	81,3	67	80,7	81	82,7
II группа	10	16,9	16	19,3	17	17,3
Всего пациентов	59	100	83	100	98	100

*n – число пациентов

Ранние лучевые осложнения оценены у всех (n=98) пациентов обеих групп. Поздние лучевые повреждения изучены у большей части больных: в I и II группах в 12 месяцев (n=83) – 67 (80,7%) и 16 (19,3%), 24 месяца (n=57) – 48 (84,2%) и 9 (15,8%), 36 месяцев (n=27) – 23 (85,2%) и 4 (14,8%), соответственно.

Ранние лучевые осложнения СЛТ РПЖ. Сравнительная характеристика основных показателей оценки функции мочеполовой системы через три месяца после СЛТ представлены в таблице 18.

Заполнение дневника мочеиспускания выявило достоверную отрицательную динамику по всем показателям в обеих группах ($p < 0,001$). В группе с двумя фракциями БТ-ВМД уровень этих изменений был незначимо выше по сравнению с группой, где подведение «boost» осуществлялось в виде одной фракции. Отмечен достаточно высокий процент недержания мочи у пациентов в ранний период после СЛТ: I группа – 20 (24,6%), II группа – 2 (11,8%) человек. Во всех случаях инконтиненция носила urgentный характер и, как правило, была представлена легкой степенью нарушений (потеря при внезапном позыве нескольких капель мочи).

Таблица 18

Характеристика исследуемых групп через три месяца после СЛТ РПЖ

Показатель	I группа	II группа	p
Число мочеиспусканий	10,0 [9,0; 12,0] (6,0-15,0)	9,0 [8,0; 11,0] (7,0-12,0)	0,06
IPSS, балл	16,0 [12,0; 19,0] (8,0-30,0)	14,0 [10,0; 17,0] (7,0-21,0)	0,09
QoL, балл	4,0 [3,0; 4,0] (2,0-6,0)	3,0 [3,0; 4,0] (2,0-4,0)	0,07
Q _{max} , мл/сек	12,8 [10,0; 15,0] (7,0-30,0)	12,0 [11,0; 16,0] (6,5-23,0)	0,7
ООМ, см ³	30,0 [20,0; 40,0] (0,0-75,0)	30,0 [20,0; 35,0] (0,0-65,0)	0,6
ШЕФ-5, балл	5,0 [2,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-17,0)	0,5

Отсутствие ЭФ или выраженная ЭД (1-10 баллов по ШЕФ-5) суммарно составили в I группе 71,6%, во II-й – 70,5 % наблюдений. Столь существенное снижение сохранности ЭФ по сравнению с исходным уровнем обусловлено двумя основными причинами: длительная гормональная депривация и лучевое воздействие на внутреннюю половую артерию в ходе дистанционного этапа лечения [Lee J.Y., 2016; Spratt D.E., 2017].

Диарея (более одного месяца) наблюдалась в 19,8% и 23,5% случаев, соответственно. Болевой синдром в области прямой кишки вне акта дефекации имел место у 19 (23,5%) из 81 больных I группы: незначительная боль (1 балл) – 12 (14,8%) и выраженная (2 балла) – 7 (8,6%) наблюдаемых. Во II группе болезненные ощущения вне акта дефекации отмечены у трех (17,6%) пациентов, из которых в двух (11,8%) случаях боль носила незначительный характер. Аналогичные пропорции отмечены при оценке болевых ощущений, возникающих в процессе акта дефекации. Наличие видимой примеси крови в стуле рассматривалось нами, как наиболее выраженные радиационно-индуцированные нарушения со стороны нижних отделов ЖКТ в пределах трех месяцев после окончания СЛТ. В обеих группах число таких пациентов было приблизительно равным, составляя около трети всех наблюдений: I группа – 33,3%, II группа – 29,4%. Наличие выраженной примеси крови при дефекации, которая определялась по устойчивому характеру, наблюдавшейся при каждом акте, наряду с обильным выделением слизи служило основанием к включению этих случаев в группу Р-ПИЛТ 3 степени (таб. 19).

У 11 (13,5%) и 3 (10,0%) пациентов I и II групп была зарегистрирована Р-МПЛТ 3 степени. Во всех случаях отнесение к этой категории осложнений было обусловлено наличием видимой примеси крови в моче при мочеиспускании (не реже чем один раз в месяц) и болевой синдром (3 балла).

Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ после СЛТ

Р-МПЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	I группа		II группа		Р-ПИЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	I группа		II группа	
	*n	%	n	%		n	%	n	%
отсутствует	4	4,9	-	-	отсутствует	19	23,5	5	29,4
1 степени	43	53,1	9	52,9	1 степени	36	44,4	8	47,1
2 степени	23	28,5	5	29,5	2 степени	16	19,8	3	17,6
3 степени	11	13,5	3	17,6	3 степени	10	12,3	1	5,9
4 степени	-	-	-	-	4 степени	-	-	-	-
Всего	81	100	17	100	Всего	81	100	17	100

* n – число пациентов

При двух фракциях по 10 Гр отмечаются более выраженные ранние лучевые реакции 2-3 степени по сравнению с одной фракцией в 15 Гр. Вместе с тем, различия имеют незначимый характер. Значимых различий по показателю Р-ПИЛТ в исследуемых группах СЛТ также не выявлено.

При СЛТ не продемонстрировано значимого влияния вмешательств на ПЖ в анамнезе на выраженность лучевой токсичности, что может быть объяснено незначительным числом наблюдений – предшествующие СЛТ операции на железе имели место у шести (6,1%) из 98 пациентов. Проведенные расчеты также продемонстрировали отсутствие каких-либо корреляций с основными клиническими показателями («возраст», «ИМТ», «сТ», «IPSS», «QoL», «ООМ», «Q_{max}», «длительность жалоб» и «НГТ») и Р-ПИЛТ при СЛТ ($p > 0,05$).

Поздние лучевые осложнения СЛТ РПЖ. Распределение пациентов в группы в зависимости от величины показателя П-МПЛТ по RTOG/CTCAE (1995/2009) представлено в таблице 20.

Таблица 20

П-МПЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

П-МПЛТ (RTOG/CTCAE, 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	*n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
отсутствует	14	20,9	6	37,5	15	31,2	4	44,5	8	34,8	2	50,0
1 степени	35	52,2	7	43,7	26	54,2	2	22,2	10	43,5	-	-
2 степени	17	25,4	3	18,3	7	14,6	3	33,3	5	21,7	2	50,0
3 степени	1	1,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	67	100	16	100	48	100	9	100	23	100	4	100

* n – число пациентов

Не было отмечено ни одного случая тяжелых осложнений 4-5 степени. Всего среди 83 пациентов с минимальным периодом наблюдения в один год отмечен один (1,2%) случай формирования стриктуры уретры (П-МПЛТ 3 степени). Этот пациент принадлежал к группе, в которой локальная эскалация дозы осуществлялась посредством двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр. Сужение локализовалось в простатическом отделе уретры и клинически манифестировало прогрессивным нарушением мочеиспускания с образованием множественных конкрементов мочевого пузыря к исходу первого года после окончания СЛТ. Выполнена ТУРПЖ с удовлетворительными (на протяжении последующих трех лет наблюдения) результатами.

С течением времени частота лучевых осложнений уменьшается. Межгрупповое сравнение частоты и выраженности П-МПЛТ при различных схемах подведения «boost» (таб. 20) демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах в течение всего периода изучения (12 месяцев ($p=0,54$); 24 месяца ($p=0,17$); 36 месяцев ($p=0,22$)). Анализ прогностических факторов П-МПЛТ указывает на связь между величиной IPSS и Q_{\max} , имеющих устойчивый характер (24 месяца: $\rho=0,37$, $p=0,008$ и $\rho=-0,41$, $p=0,003$; 36 месяцев: $\rho=0,48$, $p=0,01$; $\rho=-0,63$, $p=0,001$, соответственно).

Распределение пациентов в зависимости от степени сохранности ЭФ представлено в таблице 21.

Таблица 21

ПЕФ-5 через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

ПЕФ-5, балл	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	*n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ЭД отсутствует	-	-	-	-	1	2,0	-	-	-	-	-	-
легкая ЭД	7	10,4	-	-	3	6,3	-	-	2	8,7	-	-
умеренная ЭД	9	13,4	5	31,3	3	6,3	3	33,3	2	8,7	1	25,0
выраженная ЭД	19	28,4	3	18,7	17	35,4	1	11,1	11	47,8	-	-
отсутствие ЭФ	32	47,8	8	50,0	24	50,0	5	55,6	8	34,8	3	75,0
Всего	67	100	16	100	48	100	9	100	23	100	4	100

* n – число пациентов

Отмечены значимые изменения статуса ЭФ в зависимости от времени, прошедшего с момента окончания СЛТ ($p<0,001$). Межгрупповое попарное сравнение с исходным уровнем продемонстрировало аналогичные результаты при всех контрольных измерениях (12, 24 и 36 месяцев) ($p<0,001$). В целом, можно сделать вывод о том, что СЛТ РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива приводит к существенному снижению уровня ЭФ, независимо от схемы СЛТ.

Наиболее часто (более половины) в первый год после окончания лечения у пациентов исследуемых групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к П-ПИЛТ 1 степени – 52,2% и 56,2%, соответственно (таб. 22).

Таблица 22

П-ПИЛТ через 12, 24 и 36 месяцев после СЛТ

П-ПИЛТ (RTOG/ CTCAE, 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	*n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
отсутствует	23	34,4	5	31,3	27	56,3	4	44,3	15	65,2	2	50,0
1 степени	35	52,2	9	56,2	16	33,3	3	33,3	6	26,1	1	25,0
2 степени	9	13,4	2	12,5	5	10,4	1	11,2	2	8,7	1	25,0
3 степени	-	-	-	-	-	-	1	11,2	-	-	-	-
Всего	67	100	16	100	48	100	9	100	23	100	4	100

* n – число пациентов

К выраженной (≥ 3 степени) П-ПИЛТ был отнесен один пациент II группы, у которого на втором году после лучевого лечения сформировалось рубцовое сужение прямой кишки, диагностированное при ректороманоскопии.

Оценка динамики П-ПИЛТ свидетельствует о постепенном ее снижении (таб. 22). Значимых различий по показателю П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 месяцев в исследуемых группах не выявлено ($p=0,33$, $p=0,08$, $p=0,81$, соответственно). Корреляционный анализ по выявлению факторов, связанных с развитием П-ПИЛТ после СЛТ, продемонстрировал отсутствие каких либо связей в обеих исследуемых группах по всем показателям («возраст», «ИМТ», «сТ», «группа риска по NCCN» и «объем ПЖ») ($p>0,05$).

Эффективность СЛТ РПЖ. За время исследования из 98 человек случаев смерти пациентов не наблюдалось, то есть трехлетняя общая выживаемость составила 100,0%.

Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива в обеих группах СЛТ ($n=98$) составила 94,9%.

Трехлетняя выживаемость без биохимической прогрессии в группах независимо от схемы СЛТ составила 77,1%. Причем, величина этого показателя в группах (I группа – 75,9%, II группа – 77,8%) фактически не различалась (рис. 5А). Трехлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов высокого и крайне высокого риска в обеих группах независимо от схемы СЛТ составила 88,6% и 70,8%, соответственно ($p=0,04$) (рис. 5Б).

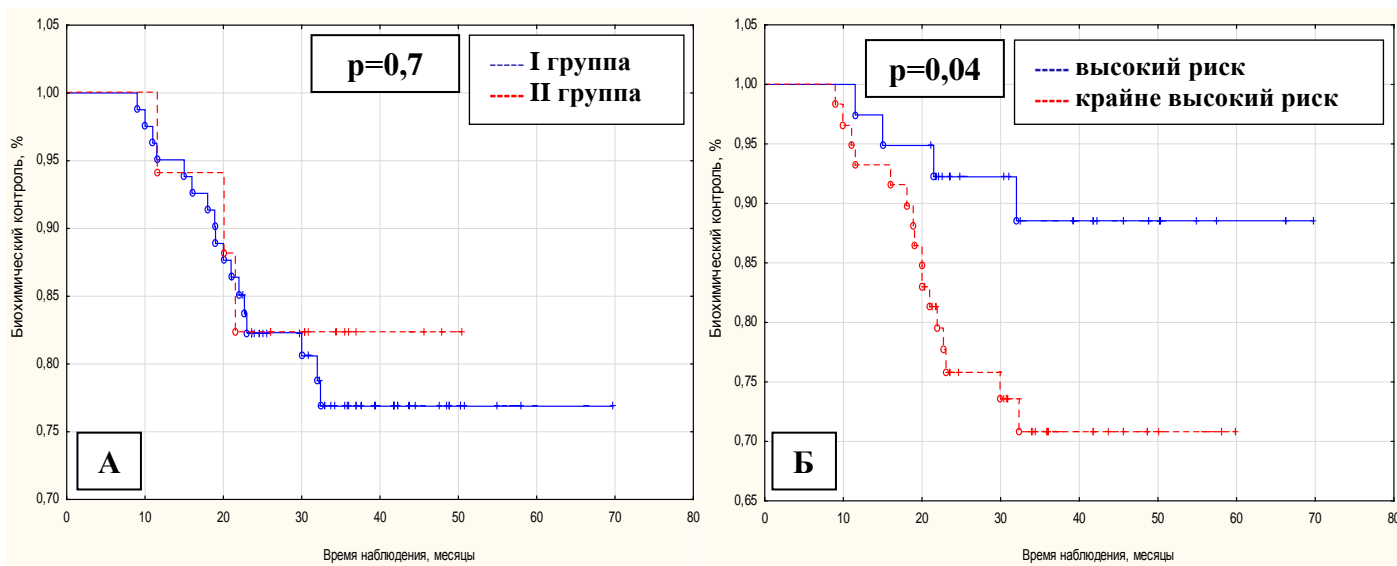


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость (биохимический контроль) после СЛТ: А. в зависимости от схемы СЛТ; Б. в зависимости от группы риска по NCCN (2010).

За время наблюдения (таб. 17) биохимический рецидив определен у 20 (20,4%) из 98 пациентов. Из этого числа трое (15,0%) принадлежало к группе высокого, 17 (85,%) – крайне высокого риска. Обследование позволило выявить причину роста ПСА у 15 из 20 пациентов (2 высокого риска, 13 крайне высокого риска). Для клинической диагностики рецидива использовалась ПЭТ/КТ (^{11}C -холин, ^{68}Ga -ПМСА). Спасительная РПЭ не рассматривалась в качестве метода выбора, из-за чрезмерных технических трудностей, возникающих при удалении железы, обусловленных рубцовыми постлучевыми изменениями, ведущих к тяжелым формам тотального недержания мочи. При отсутствии данных за местный рецидив и поражение костей в качестве возможного варианта предлагалось выполнение спасительной расширенной лимфаденэктомии. При оценке клинического рецидива

различали прогрессию в области ПЖ, РЛУ, отдаленных ЛУ и костные метастазы. У ряда пациентов имелось сочетание нескольких локализаций.

Местный рецидив в области ПЖ за весь период наблюдения отмечен у четырех (26,7%) из 15 пациентов с биохимическим рецидивом. Все эти больные принадлежали к группе крайне высокого риска и получали «boost» на простату в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр (I группа).

Накопление радиофармпрепарата в РЛУ, как возможная причина биохимической прогрессии определена у шести (40,0%) (все I группа) из 15 больных, которые все, как и в случае с местным рецидивом, принадлежали к группе крайне высокого риска. Из шести больных с рецидивом в РЛУ двое (3,5%) входили в группу из 57 человек, которые на момент проведения СЛТ имели категорию cN0, а четверо (15,4%) из 26 пациентов с признаками инвазии в РЛУ (cN1) (p=0,07).

Вовлечение в процесс отдаленных ЛУ выявлено у 8 (53,3%) из 15 пациентов (семь – крайне высокого риска, один – высокого риска), среди которых только один принадлежал ко II группе. Во всех случаях рецидив определен в зоне парааортальных ЛУ, которые на момент начала лечения были признаны интактными.

Прогрессирование РПЖ, в основе которого лежало появление костных метастазов, зафиксировано у шести (40,0%) (два – высокого риска, четыре – крайне высокого риска) из 15 больных с клиническим рецидивом. Аналогичная пропорция наблюдалась и относительно схемы подведения «boost»: I группа – четыре, II группа – два пациента.

Был проведен анализ влияния клинических (таб. 23) и морфологических (таб. 24) факторов на вероятность биохимической прогрессии РПЖ после СЛТ. Учитывая отсутствие статистически значимой разницы по показателю трехлетней безрецидивной выживаемости в рассматриваемых группах, расчеты производились на общей когорте пациентов вне зависимости от схемы подведения «boost».

Модель, включающая в себя клинические переменные, изначально демонстрирует значимую связь с вероятностью биохимической прогрессии РПЖ после СЛТ ($\chi^2=20,8$; df=7; p=0,004). Блочный анализ с пошаговым последовательным исключением переменных позволил, в конечном счете, оставить в предложенной регрессионной модели только значимые из них ($\chi^2=16,51$; df=3; p=0,0008) (таб. 23).

Таблица 23

Сох-регрессия значимых клинических факторы прогноза после СЛТ

n=98	Beta	SE	p	Risk ratio	CI 95%	
					low	upper
возраст	-0,072	0,035	0,04	0,921	0,843	1,006
cT	0,862	0,414	0,03	2,441	1,056	5,638
НГТ	0,402	0,189	0,03	1,404	0,954	2,066

SE* - standard error CI** - confidence interval

Модель, разработанная на основе морфологических характеристик РПЖ (данные биопсии) характеризовалась отсутствием значимой связи с исходом лечения ($\chi^2=8,33$; df=4; p=0,07) (таб. 24).

Сох-регрессия основных морфологических показателей после СЛТ

n=98	Beta	SE	p	Risk ratio	CI 95%	
					Low	upper
Gleason	0,524	0,26	0,04	1,689	1,013	2,814
ОППС	0,019	0,011	0,09	1,019	0,996	1,043
МКОБ	-0,01	0,012	0,39	0,989	0,964	1,014
Перинеуральная инвазия	0,276	0,51	0,58	1,318	0,485	3,583

SE* - standard error CI** - confidence interval

Последующие расчеты с пошаговым исключением наименее значимых переменных показали, что из всех морфологических характеристик опухолевого процесса только степень дифференцировки по Gleason оказывала влияние на отдаленные онкологические результаты ($\chi^2=5,03$; $df=1$; $p=0,02$).

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ планирования БТ-ВМД РПЖ групп низкого и промежуточного риска, дающий возможность снижать суммарную лучевую нагрузку на уретру до 80% вместо стандартных 105-115% от величины СОД, то есть в среднем на 30%, у трети пациентов (34,0%), у которых по данным СПБПЖ отсутствует поражение ПУЗ.

2. Установлено, что необходимо после введения игл-интрастатов в ПЖ, которое ведет к изменениям в геометрии простаты и критических органов, проводить повторное дозное планирование, обеспечивающее создание корректного плана лучевого лечения.

3. Изучены два режима монотерапии БТ-ВМД РПЖ групп низкого и промежуточного риска (две фракции по 13 Гр или три по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом в три недели). Показатели трехлетней выживаемости без признаков биохимической прогрессии при двух и трех фракционном режимах фактически не различались, составляя 98,5% и 93,2%, соответственно. Трехлетний уровень локального контроля опухоли независимо от режима БТ-ВМД – 98,5%.

Основными факторами прогрессии РПЖ после монотерапии БТ-ВМД при обоих режимах фракционирования оказались сумма Gleason ($p=0,017$) и максимальное количество опухоли в биоптате (МКОБ) ($p=0,002$).

4. Исследуемые режимы монотерапии БТ-ВМД характеризуются низким уровнем Р-МПЛТ, максимально представленной в основном изменениями 2 степени (RTOG/CTCAE, 1995/2009), которые наблюдались в группе с двумя фракциями внутритканевой лучевой терапии в 11,9% случаев, а группе с тремя фракциями – 18,3%.

Формирование стриктуры уретры, являясь наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ, в обеих группах суммарно составило 1,6%.

Существенным фактором, повышающим выраженность Р-МПЛТ и П-МПЛТ после БТ-ВМД в режиме монотерапии, является наличие в анамнезе оперативных вмешательств на ПЖ.

Лучевые осложнения (2 степени) со стороны прямой кишки были предельно малыми, составляя не более 1,5% в различные сроки наблюдения независимо от

схемы БТ-ВМД.

5. Для больных РПЖ с высоким и крайне высоким риском использовалась конформная ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр). У этих пациентов подведение дополнительной дозой нагрузки на ПЖ осуществлялось при помощи БТ-ВМД в виде двух фракций по 10 Гр или одной фракции в 15 Гр. Таким образом, суммарная эквивалентная доза в каждой группе больных составила: первая – от 111,7 Гр до 115,7 Гр, вторая – от 116,7 Гр до 120,7 Гр. Уровни трехлетней выживаемости без биохимического рецидива при различных вариантах подведения «boost» были схожими, составляя в первой группе 75,9%, во второй – 77,8%. При обоих режимах СЛТ уровень локального контроля опухоли в течение трех лет наблюдения в области ПЖ составил 95,9%, путей регионарного лимфооттока – 93,9%.

Основными факторами вероятной прогрессии РПЖ после СЛТ являются возраст ($p=0,04$), степень местной распространенности процесса ($p=0,03$), проведение НГТ ($p=0,03$) и сумма Gleason ($p=0,02$).

5. При СЛТ с подведением «boost» в виде двух фракций БТ-ВМД выраженная (3 степени) Р-МПЛТ и Р-ПИЛТ отмечена в 13,5% и 10,0% случаев, в группе с одной фракцией – в 12,3% и 5,9%. Наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ и П-ПИЛТ независимо от режима подведения дозой нагрузки на ПЖ был процесс постлучевого рубцового сужения уретры у одного больного и рубцового стеноза прямой кишки также у одного пациента.

6. СПБПЖ с забором биоптатов из ПУЗ представляет собой безопасную процедуру, частота и структура осложнений при которой, сопоставимы с 12-польной биопсией. Характерное для промежностного доступа осложнение – ОЗМ отмечается в 3,4% случаев. Предложенная методика СПБПЖ дает возможность верифицировать РПЖ более чем в 60,0% наблюдений при наличии в анамнезе негативных ТМБПЖ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При отсутствии данных за вовлеченность в опухолевый процесс ПУЗ по данным СПБПЖ целесообразно при БТ-ВМД у пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска снижать суммарную лучевую нагрузку на уретру до 80%, вместо стандартных 105-115% от величины запланированной дозы, подводимой к СТУ.

2. При проведении БТ-ВМД РПЖ во всех случаях необходимо выполнять повторную интраоперационную коррекцию дозиметрического плана с учетом возникших изменений геометрии простаты и критических структур, обусловленных введением игл-интрастатов в ПЖ.

3. У пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска в качестве метода лучевого лечения целесообразно рассматривать БТ-ВМД в режиме монотерапии. При проведении внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы возможно использовать два режима – две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр со средним межфракционным интервалом три недели. Оба режима фракционирования оказались одинаково эффективны.

4. У пациентов РПЖ групп высокого и крайне высокого риска в качестве метода лучевого лечения нужно применять сочетание конформной ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр) и БТ-ВМД. «Boost» на ПЖ и семенные пузырьки возможно

осуществлять посредством двух режимов БТ-ВМД – две фракции по 10 Гр и одна фракция в 15 Гр (суммарная эквивалентная доза при двух фракциях брахитерапии – от 111,7 Гр до 115,7 Гр, при одной – от 116,7 Гр до 120,7 Гр). Оба варианта СЛТ имеют равную эффективность.

5. При наличии в анамнезе оперативных вмешательств на ПЖ начало проведения лучевого лечения после них должно быть отложено минимум на шесть месяцев. У пациентов, имеющих клинически значимую инфравезикальную обструкцию или предшествующие операции на ПЖ, в качестве лечебного метода возможно рассматривать монотерапию БТ-ВМД или СЛТ, после хирургической коррекции причин, препятствующих нормальному пассажу мочи, в сроки, указанные выше, при этом информируя больных о повышенном риске как ранних, так и поздних лучевых осложнений со стороны нижних мочевыводящих путей.

6. При наличии в анамнезе негативных стандартных ТМБПЖ и сохраняющемся подозрении на РПЖ целесообразно выполнять СБПЖ промежностным доступом. В то же время проведение СПБПЖ по первичным показаниям оправдано только в том случае, когда пациенту планируется БТ-ВМД в режиме монотерапии.

Публикации по теме диссертации

1. Петров С.Б., Ракул С.А., Новиков Р.В. Экстракапсулярная экстензия как неблагоприятный фактор прогноза при раке предстательной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, № 3, 2007. – С. 93-98.

2. Канаев С.В., Петров С.Б., Носов А.К., Новиков С.Н., Гиршович М.М., Новиков Р.В. Расстройства функции нижних мочевыводящих путей при высокодозной брахитерапии по поводу рака предстательной железы // Онкология XXI века — от научных исследований в клиническую практику: Материалы VIII съезда онкологов России, Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2013 г. – СПб.: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России – С. 844.

3. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гиршович М.М., Петров С.Б., Носов А.К., Новиков Р.В. Первый опыт лечения больных раком предстательной железы при помощи высокодозной брахитерапии // Онкология XXI века — от научных исследований в клиническую практику: Материалы VIII съезда онкологов России, Санкт-Петербург, 11-13 сентября 2013 г. – СПб.: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России – С. 845.

4. Reva S., Nosov A., Novikov R., Petrov S. Imaging and markers as novel diagnostic tools in detecting insignificant prostate cancer: a critical overview (electronic resource) // www.hindawi.com (official website) / Int. Sch. Res. Notices. 2014. Article ID 243080, 16 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/243080> (accessed: 15.07.2014).

5. Новиков Р.В., Носов А.К., Новиков С.Н., Канаев С.В., Ильин Н.Д. Осложнения сатурационной промежностной биопсии предстательной железы // Материалы VIII съезда онкологов ирадиологов СНГ и Евразии, Казань, 16 - 18 сентября 2014 г. – Минск.: Евразийский онкологический журнал. – С. 729-730.

6. Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Канаев С.В., Новиков С.Н., Носов А.К. Диагностическая эффективность сатурационной биопсии предстательной железы промежностным доступом // Материалы VIII съезда онкологов ирадиологов СНГ и Евразии, Казань, 16 — 18 сентября 2014 г. – Минск.: Евразийский онкологический журнал. – С. 730.

7. Новиков Р.В., Носов А.К., Новиков С.Н., Канаев С.В., Ильин Н.Д. Роль сатурационной промежностной биопсии предстательной железы при планировании

высокодозной брахитерапии предстательной железы // Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии, Казань, 16 — 18 сентября 2014 г. – Минск.: Евразийский онкологический журнал. – С. 730-731.

8. Новиков Р.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Носов А.К., Петров С.Б. Лечение больных раком предстательной железы при помощи высокодозной брахитерапии // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов, Саратов, 8-12 сентября 2014 г. – Москва: ФГБУ НИИ урологии Минздрава России. – 2014. – С. 191-192.

9. Новиков Р.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Носов А.К., Петров С.Б. Ранние осложнения при высокодозной брахитерапии по поводу рака предстательной железы // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов, Саратов, 8-12 сентября 2014 г. – Москва: ФГБУ НИИ урологии Минздрава России. – 2014. – С. 192-193.

10. Новиков Р.В., Носов А.К., Петров С.Б., Канаев С.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д. Частота и структура осложнений сатурационной биопсии предстательной железы, выполняемой промежностным доступом // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов, Саратов, 8-12 сентября 2014 г. – Москва: ФГБУ НИИ урологии Минздрава России. – 2014. – С. 193-194.

11. Новиков Р.В., Канаев С.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Носов А.К., Петров С.Б. Использование сатурационной биопсии предстательной железы промежностным доступом для оптимизации высокодозной брахитерапии // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов, Саратов, 8-12 сентября 2014 г. – Москва: ФГБУ НИИ урологии Минздрава России. – 2014. – С. 190-191.

12. Новиков Р.В., Носов А.К., Петров С.Б., Канаев С.В., Новиков С.Н., Ильин Н.Д. Эффективность сатурационной промежностной биопсии предстательной железы // Материалы XIV конгресса Российского общества урологов, Саратов, 8-12 сентября 2014 г. – Москва: ФГБУ НИИ урологии Минздрава России. – 2014. – С. 194-195.

13. Новиков Р.В. **Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы // Медицинский вестник МВД, № 6, 2014. – С. 61-65.**

14. **Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ^{192}Ir (особенности дозиметрического планирования) // Вопросы онкологии, № 1, 2015. – С. 130-136.**

15. Новиков Р.В., Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А., Харченко Е.В. Патоморфологические особенности аденокарциномы простаты по данным сатурационной промежностной биопсии // Материалы I-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «актуальные вопросы урологии», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2015 г. – СПб.: Урологические ведомости. – том V, № 1. – С. 22.

16. Новиков Р.В., Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А., Харченко Е.В. Частота встречаемости аденокарциномы в парауретральной зоне // Материалы I-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «актуальные вопросы урологии», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2015 г. – СПб.: Урологические ведомости. – том V, № 1. – С. 23.

17. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д. Результаты лечения больных раком предстательной железы при помощи высокодозной брахитерапии в качестве монотерапии // Материалы I-й научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием «актуальные вопросы урологии», Санкт-Петербург, 23-24 апреля 2015 г. – СПб.: Урологические ведомости. – том V, № 1. – С. 23-24.

18. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. Особенности дозиметрического планирования при проведении при проведении

высокодозной брахитерапии рака предстательной железы // Материалы I-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2015», Санкт-Петербург, 8-10 июня 2015 г. – М. 2015. – С. 148-149.

19. Новиков Р.В., Носов А.К., Ильин Н.Д., Петров С.Б., Рева С.А., Харченко Е.В. Влияние сатурационной биопсии предстательной железы, выполненной промежностным доступом на частоту позитивного хирургического края при лапароскопической радикальной простатэктомии // Материалы I-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2015», Санкт-Петербург, 8-10 июня 2015 г. – М. 2015. – С. 226.

20. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А. Брахитерапия рака предстательной железы: сравнительная характеристика методик // Онкоурология, № 2, 2015. – С. 66-73.**

21. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Канаев С.В., Ильин Н.Д., Климашевский В.Ф., Артемьева А.С., Иванцов А.О., Рева С.А. Клиническое значение трансперинеальной сатурационной биопсии в диагностике и лечении рака предстательной железы // Вопросы онкологии, № 2, 2016. – С. 290-295.

22. Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., Ilin N.D., Artemieva A.S., Ivantsov A.O., Piskunov E.A., Gotovchikova M.Y. Template guided transperineal saturation biopsy of the prostate: lessons for focal and urethra-sparing high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer // J. Contemp. Brachytherapy. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 90-4.

23. Kanaev S., Novikov S.N., Novikov R.V., Ilin N.D., Piskunov E.A., Gotovchikova M.Y. Template guided saturation biopsy of prostate: what is the optimal volume for brachytherapy? // Radiother. Oncol. – 2016. – Vol. 119, suppl. 1. – S. 946.

24. Ильин Н.Д., Артемьева А.С., Климашевский В.Ф., Клещев М.О., Иванцов А.О., Новиков Р.В. Частота выявляемости перинеуральной инвазии рака предстательной железы по данным сатурационной биопсии, выполненной промежностным доступом // Материалы II-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2016», Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 г. – М. 2016. – С. 249.

25. Канаев С.В., Готовчикова М.Ю., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Гиршович М.М., Новиков С.Н. Предварительный анализ результатов высокодозной брахитерапии рака предстательной железы у больных из группы низкого и промежуточного риска // Материалы II-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2016», Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 г. – М. 2016. – С. 255-56.

26. Канаев С.В., Новиков С.Н., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Ильин Н.Д. Клинический опыт использования высокодозной брахитерапии в режиме монотерапии больных раком предстательной железы из группы низкого и промежуточного риска. – Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России, № 4, 2016. – Т. 16 (электронный журнал).

27. Novikov S.N., Kanaev S., Ilin N.D., Novikov R.V., Girshovich M.M. Interstitial HDR prostate brachytherapy: comparison of pre- and post-implant dose distribution // Radiother. Oncol. – 2017. – Vol. 123, suppl. 1. – S. 513-4.

28. **Новиков Р.В. Фокальная брахитерапия рака предстательной железы: современные тенденции развития методики // Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России, № 2, 2017. – Т. 17 (электронный журнал).**

29. Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Новиков С.Н., Канаев С.В., Филиппов А.А., Гиршович М.М., Новиков Р.В. Смещение предстательной железы во время сеанса стереотаксической лучевой терапии: влияние на распределение дозы // Материалы III-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2017», Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 г. – СПб. 2017. – С. 30.

30. Канаев С.В., Новиков С.Н., Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Филиппов А.А., Новиков Р.В. Влияние биодegradирующего спейсера на распределение дозы при проведении стереотаксической лучевой терапии предстательной железы // Материалы III-го Российского онкологического научно-образовательного форума с международным участием «Белые Ночи – 2017», Санкт-Петербург, 23-25 июня 2017 г. – СПб. 2017. – С. 42.

31. Новиков Р.В. Брахитерапия рака предстательной железы с источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии // Медицинская физика, № 3, 2017. – С. 41-49.

32. Новиков С.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н., Бирюков В.А., Коротких Н.В., Молоков А.А., Новиков Р.В., Цыбульский А.Д., Ощепков В.Н. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомогнотной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва // Экспериментальная и клиническая урология, № 3, 2017. – С. 10-23.

33. Новиков С.Н., Канаев С.В., Мельник Ю.С., Ильин Н.Д., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю. Современные методы радикальной лучевой терапии рака предстательной железы – брахитерапия источниками 192-иридия высокой мощности дозы и стереотаксической лучевой терапии: сравнение дозиметрических планов // Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в комплексном лечении злокачественных образований различных локализаций», Москва, 7-8 декабря 2017 г. – Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии Минздрава России, № 4, 2017. – Т. 17 (электронный журнал).

34. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы // Вопросы онкологии, № 3, 2018. – С. 366-73.

Патент:

1. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Крижвицкий П.И. Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы // Патент на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.

Учебно-методическое пособие:

1. Новиков С.Н., Новиков Р.В., Канаев С.В., Рогачев М. В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю. Высокодозная брахитерапия в лечении больных раком предстательной железы: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2016. – 40 с.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит всех сотрудников отделения радиотерапии и патоморфологического отделения (руководитель к.м.н. Артемьева Анна Сергеевна) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, принявших участие в исследовании.

Отдельную признательность за неоценимую помощь в проведении данной работы выражаю заведующему научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России ведущему научному сотруднику д.м.н. Новикову Сергею Николаевичу.

Список сокращений

БТ-ВМД	брахитерапия источником высокой мощности дозы
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
ДП	дозиметрический план
ИМТ	индекс массы тела
КЗРПЖ	клинически значимый рак предстательной железы
КНРПЖ	клинически незначимый рак предстательной железы
КТ	компьютерная томография
МКОБ	максимальное количество опухоли в биоптате
МРТ	магнитно-резонансная томография
НГТ	неоадьювантная гормональная терапия
ОЗМ	острая задержка мочи
ОППС	относительный показатель позитивных столбиков
ООМ	объем остаточной мочи
ПЖ	предстательная железа
П-МПЛТ	поздняя мочеполовая лучевая токсичность
П-ПИЛТ	поздняя прямокишечноинтестинальная лучевая токсичность
ППСА	плотность простатспецифического антигена
ПСА	простатспецифический антиген
ПУЗ	парауретральная зона
РЛУ	регионарные лимфатические узлы
Р-МПЛТ	ранняя мочеполовая лучевая токсичность
РОД	разовая очаговая доза
РПЖ	рак предстательной железы
Р-ПИЛТ	ранняя прямокишечноинтестинальная лучевая токсичность
РПЭ	радикальная простатэктомия
СБПЖ	сатурационная биопсия предстательной железы
СПБПЖ(-1,2)	сатурационная промежностная биопсия предстательной железы (1-первичная, 2-повторная)
СОД	суммарная очаговая доза
СЛТ	сочетанная лучевая терапия
ТМБПЖ	трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы
ТУРПЖ	трансуретральная резекция предстательной железы
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭФ	эректильная функция
ЭД	эректильная дисфункция
СТV	клинический объем облучения (clinical target volume)
EQD ₂	изоэффективная доза биологически эквивалентная дозе, полученной при фракционировании в 2 Гр (equi-effective dose)
ИЕФ-5	международный индекс эректильной функции -5(International Index of Erectile Function-5)
IPSS	международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International Prostate Syndrome System)
РТV	планируемый объем облучения (planning target volume)