

# Роль брахитерапии в лечении рака предстательной железы

**М. Д. Тер-Ованесов**, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>, зам. гл. врача по онкологии<sup>2</sup>

**М. Ю. Кукош**, к.м.н., доцент<sup>1</sup>, врач радиологического отделения<sup>2</sup>

**И. Г. Русаков**, д.м.н., проф., проф. кафедры онкологии<sup>4</sup>, зам. гл. врача по онкологии<sup>3</sup>

**И. В. Пименов**, к.м.н., доцент<sup>1</sup>, зав. дневным стационаром<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

## Role of brachytherapy in therapy of prostate cancer

M. D. Ter-Ovanesov, M. Yu. Kukosh, I. G. Rusakov, I. V. Pimenov

People's Friendship University of Russia, Municipal Clinical Hospital No. 40, Municipal Clinical Hospital n.a. D. D. Pletnyov, First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov; Moscow, Russia

### Резюме

**Проблема выбора оптимального лечебного алгоритма при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы не теряет актуальности на протяжении последних десятилетий. Брахитерапия является эффективным методом лечения рака простаты низкого и промежуточного риска, демонстрируя высокие показатели выживаемости без маркерного рецидива при низкой токсичности лечения. При раке простаты высокого риска прогрессирования брахитерапия является модальностью комбинированного лечения, включающего также дистанционную лучевую терапию и андрогенную депривацию. Вектор дальнейших исследований — это изучение возможностей применения интерстициального облучения при местных рецидивах рака простаты, а также поиск путей удешевления данного метода лечения.**

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, лучевая терапия рака предстательной железы, низкодозная брахитерапия, высокодозная брахитерапия.

### Summary

**The issue of choice of optimal treatment algorithm for localized and locally-advanced prostate cancer remains actual for latest decades. Brachytherapy as monotherapy is an effective method for the treatment of low and intermediate risk. It shows remarkable biochemical recurrence-free survival while avoiding normal tissue toxicity. For the high risk disease brachytherapy is one of the modality combined treatment, includes external beam radiotherapy and androgen deprivation. The further investigations is study of possibility to apply contact radiotherapy for local recurrence. Another issue is to find a cheaper cost of treatment.**

**Key words:** prostate cancer, brachytherapy, radiation therapy of prostate cancer, low-dose rate brachytherapy, high-dose rate brachytherapy.

Эффективная терапия рака предстательной железы (РПЖ) остается актуальной проблемой клинической онкологии на протяжении многих лет. Это связано, с одной стороны, с тем, что данная злокачественная опухоль является самой распространенной у мужчин (ежегодно в мире выявляются более 540 тыс. новых случаев РПЖ), а также с увеличением заболеваемости во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. В США у каждого шестого мужчины в течение жизни был диагностирован РПЖ; в 2009 году данное новообразование составляло 25% от всех злокачественных опухолей. Средняя заболеваемость составила 59,4 случая на 100 тыс. афроамериканцев и 24,6 случая на 100 тыс. белых мужчин [25].

В нашей стране рак простаты занимает третье место, уступая раку легких и желудка. За последнее десятилетие наблюдается значительный рост числа ежегодно регистрируемых случаев РПЖ: 47,8 на 100 тыс. человек в 2006 году до 138,4 в 2016-м, т.е. почти в три раза [5]. Этот факт объясняется широко распространенным скринингом с определением простатспецифического антигена.

В то же время на сегодняшний день нет единых стандартов лечения РПЖ, основывающихся на достижениях доказательной медицины. Особенно дискуссионным остается вопрос лечебной тактики при локализованных и местнораспространенных формах данной опухоли. На сегодняшний день лечебными опциями при местнораспространенном РПЖ

являются: радикальная простатэктомия (радикальная позадилольная простатэктомия, радикальная простатэктомия промежностным доступом, лапароскопическая радикальная и робот-ассистированная радикальная простатэктомия), лучевая терапия (дистанционная лучевая терапия [ДЛТ], предпочтительно IMRT / IGRT, а также брахитерапия) [6, 12, 27].

Нашли применение и методы фокальной терапии (высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук [HIFU], криодеструкция, радиочастотная абляция, фотодинамическая терапия, радиохирurgia). При локализованном РПЖ благоприятной прогностической группы возможна также тактика отсроченного лечения при тщательном динамическом наблюдении [11, 12, 29, 46, 51].

Таблица 1  
Тренды в лечении локализованного рака простаты в США

Группа риска	Активное наблюдение		Радикальная простатэктомия		Брахитерапия		Дистанционная лучевая терапия	
	2004	2011	2004	2011	2004	2011	2004	2011
Низкий	12,4	18,5	40,3	54,4	24,4	11,4	18,2	13,4
Промежуточный	6,1	7,3	48,1	58,5	12,1	6,4	29,7	23,7
Высокий	8,0	7,0	30,6	41,3	8,7	4,1	40,4	38,0

Выбор тактики лечения основывается на потенциале злокачественности опухоли, оцениваемой согласно индексу Глисона, стадии заболевания, а также наличию коморбидного фона и предпочтениях самого пациента.

Несомненно, практикующие онкологи должны иметь четкие ориентиры в показаниях и противопоказаниях к различным методикам лечения и в оценке их эффективности.

Согласно данным National Cancer Data Base (США), трендами в лечении локализованного РПЖ является рост радикальных простатэктомий во всех группах, а также увеличение случаев активного наблюдения в группе низкого риска (табл. 1) [29].

Принимая во внимание успехи онкоурологии, увеличение ожидаемой продолжительности жизни при РПЖ, актуальным является вопрос о качестве жизни (КЖ) пациентов и сравнительной оценке побочных эффектов при реализации различных лечебных модальностей [12]. Именно проблема КЖ при хирургических и консервативных методах лечения была в фокусе масштабного популяционного проспективного исследования NC ProCESS, объединившего 1 141 пациента с раком простаты. Активному клиническому наблюдению подверглись 314 мужчин (27,5%), 469 (41,1%) — радикальной простатэктомии (в 86,6% случаев робот-ассистированной), 249 (21,8%) — ДЛТ (в основном IMRT), 109 (9,6%) — брахитерапии. В ходе исследования установлено, что радикальная простатэктомия вызывает наибольшие расстройства в сексуальной сфере и недержание мочи по сравнению с группой активного клинического наблюдения. ДЛТ и брахитерапия ассоциированы с кратковременной обструкцией мочевыводящих путей и транзиторными дизурическими расстройствами, ДЛТ — с кратко-

временными токсическими реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Однако спустя 24 месяца наблюдения разница между токсическими эффектами в различных группах нивелировалась [12].

В современных реалиях «золотым стандартом» лучевой терапии является избирательная доставка дозы излучения к опухоли («мишени») с минимальным воздействием на окружающие органы и ткани («критические органы»). Как известно, основными характеристиками брахитерапии являются введение источника излучения (ИИ) в облучаемый объем и резкое падение градиента дозы излучения по мере удаления от него, что позволяет при адекватной дозиметрии максимально щадить окружающие здоровые органы.

Согласно новейшим рекомендациям ESMO, NCCN, а также Американского общества брахитерапии (American Brachytherapy Society) брахитерапия является методом выбора при локализованных формах РПЖ низкого риска прогрессирования, при отсутствии отдаленных метастазов и метастазов в регионарных лимфоузлах, а также при низком риске развития серьезных коморбидных состояний [8, 37]. В VII издании классификации TNM низкий риск для РПЖ — это PSA ниже 10 нг/мл, Глисон — шесть баллов и ниже, стадия T2a и ниже [18].

В настоящее время в лечении РПЖ применяют низкодозную и высокодозную брахитерапию (ВДБ).

### Низкодозная брахитерапия

Низкодозная брахитерапия (low dose brachytherapy) (НДБ) с трансперинеальной имплантацией закрытых источников на сегодняшний день является широко используемым методом лечения РПЖ, рассматриваемым в качестве альтернативы хирурги-

ческому методу. При данном виде внутритканевой лучевой терапии используют постоянные импланты с тремя видами радиоактивных источников:  $^{103}\text{Pd}$  (период полураспада 17 дней),  $^{125}\text{I}$  (период полураспада 60 дней, мощность дозы 0,4 Гр/час),  $^{131}\text{Cs}$  (период полураспада 9,7 дня). В большинстве клинических случаев имплантация проводится под контролем УЗИ, реже — КТ [2].

Техника брахитерапии представляет собой определенную модификацию закрытого трансперинеального доступа, как правило, это прямая визуализация игл в простате и их взаимоположения на шаблоне под УЗ-контролем в режиме реального времени. Заряженные ИИ интрастаты вводятся через отверстия шаблона, который представляет собой жесткую матрицу в соответствии с дозиметрическим планом. Микроисточники представлены либо в виде «свободных зерен» (loose seed) или фиксированных на полимерной расщепляющейся нити (stranded seed). Они имплантируются в простату при помощи игл-интрастатов, их количество задается дозиметрическим планом для обеспечения оптимального дозного покрытия органа-мишени. После удаления игл-интрастатов ИИ остаются в предстательной железе, пролонгируя дозную нагрузку в течение 4–6 месяцев. Суммарная очаговая доза (СОД) рассчитывается на весь срок излучения микроисточника (596 суток) и составляет 140–160 Гр по контуру предстательной железы. Нижний предел эффективной дозы  $D_{90}$  составляет 144 Гр. Максимальная допустимая дозная нагрузка на уретру составляет 140 Гр. Применение низких энергий гарантирует высокий градиент падения дозы.

С середины 90-х годов прошлого века накоплен значительный опыт применения низкодозной интерсти-

Таблица 2  
Эффективность низкодозной брахитерапии

Авторы	Число наблюдений	Прогностические группы	Срок наблюдения, месяцев	Показатель выживаемости без маркерного рецидива
Аполихин с соавт. (2011)	213	Низкий и промежуточный риски	54	5-летняя — 79,0%* 10-летняя — 70,0%*
Бирюков с соавт. (2017)	53	Высокий и промежуточный риски**	66	96,0%
Merrick (2008)	145	Низкий и промежуточный риски	108	97,1%
Taira AV (2011)	1656	Низкий, высокий и промежуточный риски	144	95,6%

Примечания: \* — актуальная безрецидивная выживаемость; \*\* — гормонотерапия аналогами ЛГ / РГ в течение 6–12 месяцев.

Таблица 3  
Показатели 12-летней выживаемости при выполнении НДБ

Группа риска	Выживаемость без маркерного рецидива, %	Опухоль-ассоциированная выживаемость, %	Общая выживаемость, %
Низкий	98,6	99,8	77,5
Промежуточный	96,5	99,3	71,1
Высокий	90,5	95,2	69,2

циальной брахитерапии  $^{125}\text{I}$  и  $^{103}\text{Pd}$  в лечении локализованного РПЖ [9, 14, 36, 55]. В России данный метод лечения начал внедряться в повседневную клиническую практику с начала XXI века.

НДБ имеет значимые клинические преимущества: короткую длительность манипуляции, возможность выполнения в поликлинических условиях (что активно применяется за рубежом), малое число осложнений, быстрое восстановление пациентов в сочетании с высокой эффективностью метода, регистрируемой при длительном периоде наблюдений. У большинства пациентов в отсутствие андрогенной депривации удается сохранить сексуальную функцию. Таким образом, эксперты единодушны во мнении, что НДБ позволяет добиться высоких онкологических и функциональных результатов [1–3, 9, 21, 36, 38, 39, 49, 55].

При анализе отдаленных результатов лечения (общей и безрецидивной выживаемости), частоты ранних и поздних лучевых реакций, качества жизни пациентов большинство авторов рассматривают НДБ как предпочтительную лечебную опцию при раке простаты с низким и промежуточным рисками прогрессирования (табл. 2) [7, 14, 36, 44, 55].

Результаты длительного наблюдения за большим числом больных РПЖ (1 656 пациентов) низкого, промежуточного и высокого рисков,

перенесших НДБ, показали, что по эффективности этот метод лечения ничем не уступает радикальной простатэктомии (табл. 3) [50].

Возраст не является противопоказанием для интерстициальной лучевой терапии: G. S. Merrick с соавт. (2008) доказали возможность проведения НДБ при РПЖ всех групп риска у мужчин старческого возраста (75 лет и старше). Медиана наблюдения — 5,8 года. Опухоль-ассоциированная выживаемость, выживаемость без маркерного рецидива и общая выживаемость составили 99,3, 97,1 и 64,5% соответственно [50].

При этом рядом рандомизированных исследований доказано, что дополнительное дистанционное облучение всего таза при РПЖ низкого и промежуточного рисков не улучшает общей выживаемости [15].

Клинический опыт применения  $^{131}\text{Cs}$  не так велик, непосредственные и промежуточные результаты исследований свидетельствуют, что это перспективный ИИ для проведения НДБ [15].

Общезвестным недостатком низкодозной интерстициальной лучевой терапии РПЖ являются высокая стоимость лечения [1, 4, 22, 45]. Так, М. И. Катиров с соавт. [4] при клинико-экономическом анализе оценили сумму прямых медицинских затрат на НДБ с применением  $^{125}\text{I}$  в 517853,1 руб. (за счет высокой стоимости ИИ), что значительно пре-

вышает расходы на радикальную простатэктомию (с лапаротомным и лапароскопическим доступом) и HIFU. Сходные данные демонстрируют и О. И. Аполихин с соавт., отмечая, что на радиоактивные источники приходится 90,6% этой суммы [1].

Имеются ряд противопоказаний к НДБ, большинство авторов относят их к относительным:

1. особенности анатомического строения таза (узкий таз), когда лонная дуга частично «перекрывает» простату и создает трудности для оптимального дозиметрического распределения по передней поверхности органа, обращенного к лобковому симфизу. В диагностике этого состояния помогает компьютерная томография [43];
2. традиционно принято считать, что оптимальный объем простаты для выполнения НДБ находится в интервале от 20 до 60 см<sup>3</sup> [15]. По мнению отечественных авторов, противопоказанием для проведения ВДБ является объем простаты более 50 см<sup>3</sup> [6], однако Монрое с соавт. (2008) считают возможным проведение ВДБ и при большем объеме органа, ожидая при этом большей токсичности лечения [35]. N. N. Stone считает возможным выполнение имплантации «зерен» опытным специалистом и при объеме простаты более 100 см<sup>3</sup> [48]. Примечательными являются результаты исследования P. Ghadjjar с соавт.

(2014), установивших в ходе многофакторного анализа достоверную зависимость между развитием клинически значимых осложнений со стороны мочевых путей и объемом уретры ( $p = 0,001$ ). В том случае, когда весь объем уретры получает 120 % и более от предписанной дозы ( $V_{120}$ ), риск отсроченной урогенитальной токсичности, в том числе стриктур бульбарного отдела уретры, возрастает, что может быть объяснено лучевым повреждением кровеносной сети в этой зоне [20]. В тех клинических случаях, когда объем предстательной железы препятствует выполнению интерстициальной лучевой терапии, допустимо проведение неoadъювантной гормонотерапии с последующим выполнением УЗИ / МРТ и решением вопроса о возможности проведения НДБ [15];

3. острый простатит и другие инфекционно-воспалительные заболевания мочеполовой системы [15];
4. воспалительные заболевания прямой кишки [15].

### Осложнения НДБ

Специалисты, занимающиеся НДБ, единодушны во мнении, что данный метод лечения сопряжен с низкой частотой развития ранних (до 100 дней после окончания облучения) и поздних лучевых реакций и осложнений. Так, О. И. Аполихин с соавт. оценивали развитие всех видов осложнений у 12,4 % больных [1].

Среди ранних лучевых осложнений преобладающими являются токсические реакции мочевыделительной системы I–III степеней, такие как недержание мочи, дизурические явления, острая задержка мочеиспускания (от 2,5 до 5,3 %) [1, 2].

Среди поздних осложнений также преобладали лучевые повреждение мочевыделительной системы II–III степеней по шкале RTOG / EORTC (недержание мочи, задержка мочи, стриктура уретры). При этом ни один из авторов не сообщал о поражениях IV–V степеней.

На основании накопленного опыта можно рассматривать следующие факторы риска развития острой за-

держки мочи после брахитерапии: обструктивный синдром мочевыделительной системы в анамнезе, количество баллов по международной шкале оценки симптомов предстательной железы (IPSS) более 15–20; остаточный объем мочи более 100 см<sup>3</sup>; гиперплазия средней доли предстательной железы [53]. При этом профилактическое назначение альфа-адреноблокаторов перед имплантацией ИИ не оказывает существенного влияния на вероятность развития острой задержки мочи, но позволяет пациенту существенно быстрее вернуться к исходному уровню по шкале IPSS [33].

Частота развития стриктуры уретры в сроки до пяти лет после завершения НДБ составляет 3,3–12 % [1, 2, 21, 38]. Факторами риска данного осложнения являются переоблучение уретры, обусловленное анатомическими особенностями органа или некорректным планом облучения вследствие чрезмерно каудальной дислокации радиоактивных «зерен» [1, 38].

Токсические реакции со стороны ЖКТ, прежде всего прямой кишки (болевой синдром, мукозит, кровотечение, диарея), наблюдались сравнительно редко как в раннем, так и позднем постлучевом периоде: 1,3–9,9 % [1, 2].

При проведении НДБ возможно развитие такого специфического осложнения, как миграция радиоактивных источников за пределы простаты (в легкие и другие органы) через уретру. Описана миграция менее 1 % имплантированных ИИ, причем в большинстве случаев это происходит у пациентов, подвергшихся НДБ с применением радиоактивных «зерен» [48].

В недавнем исследовании К. Mergell с соавт. 990 пациентов были разделены на три группы по виду использованных ИИ: I группа — «свободные зерна»; II — ИИ, фиксированные на нити; III — комбинированная методика. Установлено, что чаще всего ИИ мигрировали в первой группе (43 %), крайне редко (0,9 %) во второй [32]. При этом имеются лишь единичные сообщения о неблагоприятном воздействии мигрировавших ИИ на организм [15].

### Применение брахитерапии в качестве дополнительного локализованного облучения мишени (буста)

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, при раке простаты промежуточного и особенно высокого риска (PSA выше 10 нг/мл, Глисон — семь баллов и выше, стадия T2b–T2c) брахитерапия не может являться единственной терапевтической модальностью, а должна быть дополнена конформной ДЛТ (предпочтительно интенсивно модулированной [IMRT]) или IGRT (ежедневная верификация условий облучения с применением визуализации), а у пациентов высокого риска и гормонотерапией (андрогенной депривацией) [3, 8, 15, 16, 26, 55]. В таком случае брахитерапия используется как буст.

L. L. Kestin с соавт. [26] сообщили о результатах лечения 161 пациента РПЖ T2b–T3c с показателями PSA выше 10 нг/мл. РОД была эскалирована с 5,50 Гр до 10,50 Гр за имплантацию, количество имплантаций составляло 2 или 3. СОД от дистанционного компонента составляла 46 Гр. СОД от сочетанного облучения была изозффективна в среднем 92 Гр (от 73,6 до 118,0 Гр) классического фракционирования. Эффективность сочетанной лучевой терапии (СЛТ) с применением брахитерапии превосходила эффективность ДЛТ как монотерапии: пятилетняя выживаемость без маркерного рецидива при сочетанной лучевой терапии составила 67 % против 44 % ( $P < 0,01$ ). Мультифакторный анализ продемонстрировал, что пятилетний риск биохимического рецидива был значительно выше при проведении только дистанционного облучения.

Анализ отечественных авторов, использующих НДБ и ВДБ в качестве буста при проведении сочетанного облучения в группах промежуточного и высокого риска, показал равную эффективность низко- и высокодозной контактной лучевой терапии [3]. Так, актуальная безрецидивная выживаемость при применении <sup>192</sup>Ir составила 83,2 %, а при <sup>125</sup>I — 83,6 %.

Постулат необходимости дополнения брахитерапии дистанционным облучением был непоколебим в тече-

Таблица 4  
Эффективность высокодозной брахитерапии <sup>192</sup>Ir в качестве единственной модальности

Авторы	Число наблюдений	Прогностические группы	Срок наблюдения, месяцев	Показатель выживаемости без маркерного рецидива, %
А. Ю. Павлов с соавт. (2013)	17	Низкий риск	36,0	100
Prada (2012)	70	Низкий риск	32,0	100
		Промежуточный риск		88,0
Grills (2004)	65	Низкий риск	35,0	98,0
Ghadjar (2014)	36	Низкий и промежуточный риски	60,0	97,0
Tselis с соавт. (2013)	351	Низкий, промежуточный и высокий риски	36,0	98,0
			60,0	94,0*
Rogers (2012)	284	Промежуточный риск	31,9	T2a < 95,1*
				T2b – 100*
				T2c – 77,4*
Mark (2011)	317	Низкий риск	96,0	94,0
		Промежуточный риск		86,0

Примечание: \* — актуальная пятилетняя безрецидивная выживаемость.

ние многих лет, пока не появились довольно убедительные рандомизированные исследования, подвергающие сомнению необходимость проведения СЛТ у пациентов РПЖ промежуточного риска. Предполагалось, что дополнение ДЛТ было необходимо для включения в планируемый объем облучения парапростатической клетчатки как зоны, потенциально опасной в плане распространения опухоли у прогностически неблагоприятной группы пациентов. Однако апологеты брахитерапии как монотерапии утверждают, что при детальном патоморфологическом исследовании радиальная протяженность экстрапростатического распространения опухоли (ЭРО) не превышает 5 мм, что покрывается дозным распределением от брахитерапии [13, 47]. J. C. Blasko [10] с соавт. опубликовали отдаленные результаты монотерапии НДБ <sup>103</sup>Pd у пациентов промежуточного риска с показателем девятилетней выживаемости без маркерного рецидива в 82 %. При этом дополнительно проведенная ДЛТ не улучшила отдаленных результатов: пятилетняя выживаемость без маркерного рецидива при СЛТ составила 85 % против 84 % при монотерапии НДБ [23].

К тому же современные методы визуализации, такие как эндоректальная МРТ, позволяют получить дополнительную информацию при установлении стадии Т3а–б. Так, ис-

следование Pugh с соавт. [40] продемонстрировало, что данный вид визуализации помогает диагностировать и оценить протяженность ЭРО. ЭРО-негативный результат при эндоректальной МРТ служил прогностическим фактором ограничения радиального распространения опухоли в пределах 5 мм за пределы капсулы простаты (негативное предиктивное значение составило 95,6 %).

В проспективном рандомизированном исследовании ASCENDE-RT пациенты РПЖ высокого риска (276) и промежуточного риска (122) были рандомизированы в две группы: в I группе пациенты получали конформную ДЛТ на всю область таза по четырехпольной методике (РОД: 2 Гр; СОД: 46 Гр); во II группе помимо ДЛТ (РОД: 2 Гр; СОД: 32 Гр) дополнительно проводилась НДБ <sup>125</sup>I, минимальная предписанная доза по периферии простаты — 115 Гр. Пациенты обеих групп получали гормонотерапию. Медиана наблюдения составила 6,5 года. Предварительные результаты показали лучшую выживаемость без маркерного рецидива в том рукаве исследования, где применялись все три модальности: гормонотерапия, НДБ и ДЛТ (HR: 0,47) при возрастании поздней уrogenитальной токсичности. Однако следует дождаться конечной точки исследования — общей выживаемости и частоты метастазирования [41].

Интерстициальная лучевая терапия может быть использована как компонент мультимодального лечения и при скомпрометированных тазовых лимфоузлах, однако рандомизированных исследований, посвященных данной теме, явно недостаточно.

Брахитерапия может являться спасительной опцией при локальном рецидиве РПЖ после проведенной ДЛТ, однако при этом закономерно увеличивается токсичность лучевой терапии, резко возрастает риск лучевых повреждений, поэтому контактная лучевая терапия в таких случаях должна проводиться в экспертных центрах лучевой терапии [15]. Спорадические наблюдения, описанные в литературе, не позволяют делать обоснованных выводов об эффективности и безопасности применения брахитерапии в данной сложной клинической ситуации.

Таким образом, НДБ позволяет обеспечить оптимальное распределение высокой радиобиологически эффективной дозы в органе-мишени (предстательной железе) с минимальной токсичностью для окружающих здоровых тканей.

### Высокодозная брахитерапия (ВДБ)

В последние годы большое внимание уделяется высокодозной брахитерапии (ВДБ), при которой используются временные импланты <sup>192</sup>Ir с энергией гамма излучения 0,30–0,61 МэВ

и периодом полураспада 74,7 дня.  $^{192}\text{Ir}$  создает мощность дозы более 12 Гр/ч и обладает высокой удельной радиоактивностью, что позволяет применять ИИ малых размеров для временной имплантации [22, 24, 26, 39].

Высокодозная внутритканевая лучевая терапия с  $^{192}\text{Ir}$  является эффективным методом лечения РПЖ низкого и промежуточного рисков, демонстрируя высокие показатели выживаемости без маркерного рецидива (табл. 2) [19, 20, 22, 30, 39, 51, 52].

Авторами предложены различные режимы фракционирования, разовые и суммарные очаговые дозы, различное число фракций за одну имплантацию при проведении ВДБ. Так, при применении брахитерапии  $^{192}\text{Ir}$  в качестве единственной модальности (при промежуточном риске) наиболее распространенной опцией в клинической практике является подведение разовой очаговой дозы 9,5 Гр, суммарной дозы 38 Гр за четыре фракции [17, 22, 31, 54]. При проведении ВДБ в данном режиме I. S. Grills с соавт. [51] сообщали о 98-процентной четырехлетней выживаемости без маркерного рецидива.

Другие авторы предпочитали применять ВДБ при РПЖ низкого и промежуточного рисков РОД в 6,0–6,5 Гр (СОД: 39–54 Гр) [28, 42] или 7 Гр (СОД: 42 Гр) с числом фракций, равным 6 [16, 30].

Следует отдельно остановиться на исследовании P. J. Prada с соавт. [12], в котором за единственную имплантацию однократно подводилась очаговая доза в 20,5 Гр (что изоэффективно по линейно-квадратичной модели более 90 Гр классического фракционирования) в сочетании с трансперинеальным введением 6–8 см<sup>3</sup> гиалуриновой кислоты в параректальную клетчатку под контролем УЗИ. Инъекция последней позволяет создать некий защитный объем (более 2 см<sup>3</sup>) между прямой кишкой и органом-мишенью (простатой), что позволяет снизить дозу облучения в критическом органе (прямой кишке). Данная модификация ВДБ была выполнена 70 пациентам при РПЖ благоприятной прогностической группы. Ранних и поздних урогенитальных токсических реакций II–III стадий зафиксировано не было, у одного пациента (1,4%) наблюдалась острая задержка мочи. Последующее наблю-

дение показало, что у 89% пациентов (все они не получали гормонотерапию) удалось сохранить сексуальную функцию. К особому достижению авторы относят отсутствие осложнений со стороны ЖКТ при использовании разработанной ими методики.

## Заключение

Обобщая данные доказательной медицины, можно сделать вывод, что контактная лучевая терапия с использованием радиоактивных источников высокой и низкой доз активности является эффективным и безопасным методом лечения больных раком простаты с благоприятным прогнозом. При локализованном РПЖ с промежуточным и неблагоприятным прогнозом методом выбора следует считать проведение комбинированного лечения с брахитерапией в качестве буста. Вектор дальнейших исследований — это изучение возможностей использовать интерстициальное облучение при местных рецидивах рака простаты, а также поиск путей удешевления брахитерапии.

## Список литературы

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки. *Вестник РНЦПР МЗ РФ*. 2011. № 11. [http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v11/papers/apolih3\\_v11.htm](http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v11/papers/apolih3_v11.htm).
2. Бирюков В.А., Леппиана О.Г., Санин Д.Б. и др. Брахитерапия  $^{125}\text{I}$  в лечении рака предстательной железы у пациентов Группы промежуточного и высокого риска. III Петербургский онкологический форум «Белые ночи-2017». Сборник тезисов. М., 2017. С. 103–104.
3. Герасимов А.А. Малоинвазивные методы радикального лечения больных раком предстательной железы промежуточной и неблагоприятной прогностических Групп. Дисс. канд. мед. наук. М., 2014. 131 с.
4. Катибов М.И., Аполихин О.И. Оперативное лечение рака предстательной железы: клинико-экономический анализ. Материалы VIII Конгресса Российского общества урологов. М., 2013. С. 55–56.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2017. 236 с.
6. Харченко В.П., Каприн А.Д., Паньшин Г.А. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы-технология будущего. *Вопросы онкологии*. 2008; 54 (6): С. 765–767.
7. Alemozaffar M., Regan MM., Cooperberg MR., et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA*. 2011; 306: 1205–1214.
8. Ash D. Advances in radiotherapy for prostate cancer. *Br. J. Radiol.* 2005; 78 (2): 112–116.
9. Battermann JJ., Boon TA., Moerland A., et al. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiotherapy and Oncology*. 2000; 57: 315–321.
10. Blasko JC., Grimm PD., Sylvester JE., et al. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2000; 57: 273–278.

11. Chen RC., Rumble RB., Loblaw DA. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline); American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (18): 2182–2190.
12. Chen RC., Basak R., Meyer AM., et al. Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA*. 2017; 317 (11): 1141–1150.
13. Davis BJ, Pisansky TM., Wilson TM., et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer*. 1999; 85: 2630–2637.
14. Davis BJ, Horwitz EM., Lee WR et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012; 11: 6–19.
15. Davis BJ, Taira AI V., Nguen PL et al. ACR appropriates criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy*. Elsevier // <http://dx.doi.org/10.1016/j.brachy.2016.10.002>.
16. Demanes D. J. High dose rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 61 (5): 1306–1316.
17. Duchesne GM., Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose rate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 44: 747–748.
18. Edge S.B. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
19. Fowler JF. The radiobiology of prostate cancer including new aspects of fractionated radiotherapy. *Acta Oncol.* 2005; 44: 265–276.
20. Ghadjar P., Oesch SL., Rentsch CA, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. *Radiation Oncology*. 2014; 9:122–130.
21. Gomez-Iturriaga Pina A., Crook J., Borg J., et al. Median 5 year follow-up of  $^{125}\text{I}$  iodine brachytherapy as monotherapy in men aged < or = 55 years with favorable prostate cancer. *Urology*. 2010; 75: 1412–1416.
22. Grills I.S., et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *Journal of Urology*. 2004; 171 (3): 1098–1104.
23. Grimm PD., Blasko JC., Sylvester JE, et al. 10-year biomedical prostate-specific antigen control of prostate cancer with  $^{125}\text{I}$  brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51: 31–40.
24. Gulley L. Prostate cancer / Updates in radiation therapy for prostate cancer dose matters. E. C. White, et al. *New York Demos Med. Publ.*, 2011: 481–500.
25. Jemal A., Siegel R., Ward E., et al. *Cancer statistics, 2009*. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225–249.
26. Kestin LL., Martinez AA., Stromberg JS., et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose rate brachytherapy boost versus external beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (15): 2869–2880.
27. Kollmeier MA., Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *Radiotherapy in prostate cancer*. Ed. Geintz HANS., Mack Roach III., Nicholas van As, 2014. P. 95–102.
28. Konishi K., Yoshioka Y., Isohashi F, et al. Correlation between dosimetric parameters and late rectal and urinary toxicities in patients treated with high-dose rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75: 1003–1007.
29. Lowrance WT., Eastham JA., Savage C., et al. Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice pattern, 2012.
30. Mark R. J. Interstitial high dose rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: median 8-year results in 317 patients. *Brachytherapy*. 2011; 10 (1): S17.

31. Martin T, Baltas, Kurek R et al. 3D conformal HDR brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer. A pilot study. *Strahlentherapie und onkologie*. 2004; 180 (4): 225–231.
32. Merrell K, Davis B, Goulet C, et al. PO-1039: Comparison of seed migration to the chest after permanent prostate brachytherapy with loose, stranded or mixed seeds. *Radiother. Oncol.* 2015; 115: S560–S561.
33. Merrick GS, Bulter WM, Walner KE, et al. Long-term urinary quality of life after permanent prostate brachytherapy. *Urology*. 2002; 60: 650–655.
34. Merrick GS, Walner KE, Galbreath EW, et al. Prostate brachytherapy in men > or = 75 years of age. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72 (2): 415–420.
35. Monroe AT., Faricy PO., Jennings SB, et al. High-dose rate brachytherapy for large prostate volumes (> or ~50 cc) — Uncompromised dosimetric coverage and acceptable toxicity. *Brachytherapy*. 2008; 72 (2): 7–11.
36. Morris WJ., Keyes M., Spadinger I, et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer*. 2013; 119: 1537–1546.
37. Parker C., Gillissen S., Heidenreich A., et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26 (suppl 5): 69–77.
38. Prada P.J., Helvia M., Juan G, et al. 125 low-dose rate brachytherapy in localized prostate cancer. Preliminary results after 5 years. *Arch. Esp. Urol.* 2005; 58 (3). P. 213–226.
39. Prada P.J., Jimenez I., Gonzales-Suarez H., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary result. *Brachytherapy*. 2012; 11 (2): 105–110.
40. Pugh T.J., Frank S.J., Achim M., et al. Endorectal magnetic resonance imaging for predicting pathologic T3 disease in Gleason score 7 prostate cancer: implication for prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2013; 12: 204–209.
41. Rodda S.L., Tyldeslev S., Keyes M., et al. Low-dose rate prostate brachytherapy is superior to dose-escalated EBRT for unfavorable risk prostate cancer: the results of the ASCENDE-RT randomized control trial. *Radiation Oncol.* 2015; 93 (3). 191–192.
42. Rogers C.L., Alder S.C., Rogers R.L., et al. High dose brachytherapy as monotherapy for intermediate risk prostate cancer. *J. Urol.* 2012; 181 (1): 109–116.
43. Ryu B., Bax J., Edirisinge C., et al. Prostate brachytherapy with oblique needles to treat large glands and overcome pubic arch interference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83: 1463–1472.
44. Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J., et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1250–1261.
45. Satoh T., Ishiyama H., Matsumoto K., et al. Prostate-specific antigen "bounce" after permanent <sup>125</sup>I implant brachytherapy in Japanese men: A multi-institutional pooled analysis. *BJU Int.* 2009; 103: 1064–1068.
46. Sheets N.C., Goldin G.H., Meyer A.M., et al. Intensity modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA*. 2012; 307 (15): 1611–1620.
47. Sohayda C., Kupelian P.A., Levin H.S., et al. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology*. 2000; 55: 382–386.
48. Stone N.N., Stock R.G. Reduction of pulmonary migration of permanent interstitial sources in patients undergoing prostate brachytherapy. *Urology*. 2005; 66: 119–123.
49. Sylvester J.E., Grimm P.D., Wong J., et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following <sup>125</sup>I prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 376–381.
50. Taira A.V., Merrick G.S., Butler W.M., et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 79: 1336–1342.
51. Tselis N., Tunn U.W., Chatzikonstantinou G., et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localized prostate cancer: a hypofractionated two-implant approach in 351 consecutive patients. *Radiation Oncology*. 2013; 8: 115–122.
52. Tselis N., Zamboglou N. High-dose-rate brachytherapy in the treatment of clinically localized prostate cancer // *Radiotherapy in prostate cancer*. Ed. Geintz HANS., Mack Roach III., Nicholas van As 2014. P. 211–214.
53. Wallner K., Smathers S., Sullief S., et al. Prostate brachytherapy in patients with median lobe hyperplasia. *Int. J. Cancer*. 2000; 90. P. 152–156.
54. Zamboglou N. High dose rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (1): 672–678.
55. Zelefsky M.J., Yamada Y., Cohen G.N., et al. Five-year outcome of intraoperative conformal permanent I-125 interstitial implantation for patients with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67. Suppl. 1: 65–70.



## КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА РЕНТГЕНОЛОГОВ И РАДИОЛОГОВ

**Даты проведения:** 8–10 ноября 2017

**Место проведения:** Конгресс-центр здания Правительства Москвы  
(ул. Новый Арбат 36/9, ст.м. «Краснопресненская», «Баррикадная»)

**Основная тема:** Абдоминальная рентгенология и радиология

**Президент Конгресса**  
член-корр. РАН Григорий Григорьевич Кармазановский

**Президент РОПР**  
проф. Валентин Евгеньевич Синицын

**Организаторы**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество рентгенологов и радиологов

**В программе конгресса:**

- Заседание профильной комиссии по лучевой диагностике Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Заседания рабочих групп: Клинические рекомендации в лучевой диагностике
- Школы и мастер-классы от представителей медицинской промышленности
  - Конкурс молодых радиологов
  - Сессии для рентгенлаборантов
- Студенческая Олимпиада по лучевой диагностике
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств

**При участии**

- European Society of Radioology
- Ассоциация медицинских физиков России
- Радиационно-онкологическое сообщество
- Общество ядерной медицины
- Национальное общество нейрорадиологов
- Общество интервенционных онкоррадиологов

**Основные направления конгресса:**

Медицинская визуализация:

- заболевания ЖКТ и брюшной полости
- маммология, женское здоровье
- неврология и нейрохирургия
- фтизиатрия и пульмонология
- сердечно-сосудистые заболевания
- неотложная диагностика
- онкология
- педиатрия
- системные заболевания

Ядерная медицина  
Медицинская физика  
Лучевая терапия  
Ультразвуковая диагностика  
Интервенционная радиология  
Радиобиология, радиохимия  
Информационные технологии, телемедицина  
Радиационная гигиена и лучевая безопасность

**Важные события и даты:**  
Подача заявок на доклады и публикацию тезисов  
— до 1 сентября 2017 г.  
Гарантированное бронирование проживания в отеле  
— до 15 сентября 2017 г.

Тезисы публикуются бесплатно, с правилами оформления тезисов можете ознакомиться на сайте [congress-ph.ru](http://congress-ph.ru)