

Анализ безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы низкого и промежуточного рисков прогрессирования после брахитерапии микроисточниками ¹²⁵I.

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, А.С. Пчелинцев
ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России

Сведения об авторах:

Солодкий В.А. – акад. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ РНЦРР Минздрава России, mailbox@rncrr.rssi.ru, AuthorID 440543

Solodky V.A. – academician of RAS, Dr. Sc., professor, director of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-1641-6452

Павлов А.Ю. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, mailbox@rncrr.rssi.ru, AuthorID 206370
Pavlov A.Yu. – Dr. Sc., professor, Deputy Director for Research and Treatment Program of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-2905-7735

Цыбульский А.Д. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, руководитель клиники урологии, vracheg@mail.ru, AuthorID 723876
Tsybul'skiy A.D. – PhD, senior researcher of the oncology department of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, vracheg@mail.ru, ORCID 0000-0002-1647-6180

Пчелинцев А.С. – клинический ординатор отделения онкоурологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава, mailbox@rncrr.rssi.ru
Pchelintsev A.S. – graduate student of the Federal State Budgetary Organization Scientific Research Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, mailbox@rncrr.rssi.ru, ORCID 0000-0002-0852-5296

Уже более 30 лет низкомошностная брахитерапия с применением радиоактивного ¹²⁵I (LDR-BT) применяется в качестве лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) и призна на многими руководствами стандартами лечения пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования.

В медицинской практике принято говорить о методах лечения РПЖ, сравнивая последние с радикальной простатэктомией. Радикальная простатэктомия позиционируется как «золотой стандарт» лечения РПЖ. Получая все новые данные о радиотерапевтических методах лечения, сопоставляя качество жизни после различных методов лечения РПЖ и частоту локальных рецидивов, термин «золотой стандарт», применяемый к радикальной простатэктомии, становится довольно-таки спорным. Известно, что контроль над перипростатическим краем предстательной железы (ПЖ) является ключевым в эффективности лечения как при радикальной простатэктомии, так и при брахитерапии. Пата-

лого-анатомические исследования после радикальной простатэктомии показывают, что уже при промежуточном риске инвазивный рост аденокарциномы отмечается у 30-50% пациентов [1,2]. Такая инвазия опухоли является наиболее частой причиной возникновения локального рецидива после хирургического удаления ПЖ [3]. Брахитерапия позволяет захватить в целевой объем перипростатическое пространство, что делает этот метод более перспективным. При планировании брахитерапии такой подход является стандартным, подразумевая постимплантационный отек ПЖ и возможные смещения микроисточников в раннем послеоперационном периоде.

Тем не менее, говоря о развитии локальных рецидивов после LDR-BT, значимой причиной развития последних является именно смещение микроисточников относительно друг друга за счет отека предстательной железы, двигательной активности и половой жизни в раннем послеоперационном периоде. Особое внимание нужно уделять пациентом с объемом ПЖ менее 20 см³, так как при таких объемах

железы отмечаются наибольшие риски миграции микроисточников. Именно с целью определения значимости таких смещений через 1 месяц послеоперационного периода проводят компьютерную томографию органов малого таза с последующей повторной дозиметрией [4]. К сожалению, в настоящее время не все пациенты могут провести компьютерную томографию в назначенные сроки.

Несмотря на современные подходы к диагностике и лечению РПЖ, частота рецидивов и прогрессирования у пациентов групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования достигает 18% как при радикальной простатэктомии, так и при лучевых методах лечения [5]. Поэтому крайне важно идентифицировать пациентов, которые подвергаются повышенному риску развития рецидива. Инициальный уровень простатспецифического антигена (ПСА), показатель шкалы Глисона и клиническая стадия широко используются в качестве основных факторов риска развития биохимической прогрессии. Тем не менее, остается актуальным вопрос об идентификации

других прогностических факторов для улучшения оценки вероятности рецидива у больных РПЖ после различных вариантов лечения.

Цель исследования. Оценить клинические результаты лечения больных локализованным РПЖ, которым применялся метод брахитерапии с использованием радиоизотопа ¹²⁵I. Определить значимость прогностических факторов, влияющих на раково-специфическую выживаемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование вошли 290 пациентов с диагнозом РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам в условиях Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России в период с 2011 – 2017 гг. проведена LDR-ВТ до суммарной очаговой дозы (СОД) 145 Гр. Все имплантации выполнялись под ультразвуковым (УЗ) контролем биоплановым датчиком, спинномозговой анестезией, с использованием микроисточника ¹²⁵I. Средний возраст больных в группе составил 65,7 лет (от 50 до 81 года). Медиана наблюдения составила 42 мес. (12-96 мес.). Подробная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

При первичном обращении каждому пациенту определялась клиническая стадия заболевания согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), остеосцинтиграфии, трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), ПЖ, ПСА и гистологического заключения (индекс Глисона). Риск прогрессирования определялся согласно критериям NCCN – National Comprehensive Cancer Network [6].

Перед процедурой имплантации пациентам определялся объем ПЖ, урофлоуметрия, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, количество остаточной мочи. Все пациенты заполняли опросники IPSS и МИЭФ-5.

Динамическое наблюдение после

лечения осуществлялось каждые 3 мес. в течение 1-го года, каждые 6 мес. в течение следующих 2 лет и в дальнейшем каждый год. При необходимости сроки наблюдения могли меняться в индивидуальном порядке. При подозрении на рецидив заболевания пациентам проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза, остеосцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с Ga+PSMA. При подозрении на локальный рецидив, пациентам выполнялась повторная биопсия ПЖ.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала ПСА-специфическая выживаемость. Выживаемость без биохимического рецидива (раково-специфическая выживаемость (PCB)) оценивалась на

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Показатель | Значение | |
|--|------------------|--------|
| Средний возраст (лет) | 47-83 (65,7±6,7) | |
| n | 290 | 100% |
| Стадия | | |
| T1a-T2a | 160 | 55,1% |
| 2b | 78 | 26,9% |
| T2c | 52 | 18% |
| Индекс Глисона (Gleason score) | | |
| G1 - Gleason score 5-6 | 235 | 81% |
| G2 - Gleason score 7 (3+4) | 47 | 16,2% |
| G3 - Gleason score 7 (4+3) | 8 | 2,7% |
| Инфильтративный рост / перинеуральная инвазия | | |
| Нет | 251 | 86,5% |
| Инфильтративный рост | 26 | 8,9% |
| Перинеуральная инвазия | 11 | 4,2% |
| Инфильтративный рост + перинеуральная инвазия | 2 | 0,7% |
| Максимальный уровень ПСА до лечения | | |
| < 10 нг/мл | 195 | 67,3% |
| 10-20 нг/мл | 95 | 32,7% |
| ТУР ПЖ / аденомэктомия | | |
| Нет | 264 | 67,2% |
| ТУР | 23 | 7,9% |
| Аденомэктомия | 2 | 0,7% |
| Группа риска NCCN | | |
| Низкий | 115 | 39,6 % |
| Промежуточный | 175 | 60,4 % |

ПСА – простат-специфический антиген; ТУР ПЖ – трансуретральная резекция предстательной железы; NCCN - National Comprehensive Cancer Network.

основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2нг/мл) методом Каплана-Мейера. Значения *p* ниже 0,05 считались статистически значимыми. Статистический анализ был выполнен с использованием программы SPSS v. 17. Оценка поздней токсичности проводилась согласно классификации RTOG/EORTC.

Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. В качестве изучаемых факторов взяты следующие показатели: клиническая стадия заболевания (сT1a-T2a против T2b и против T2c), индекс Глисона (5-6 против 7 (3+4) и против 7 (4+3)), инфильтративный рост и перинеуральная инвазия опухоли, максимальный уровень ПСА (ПСА < 10 нг/мл и ПСА ≥ 10 нг/мл), наличие ТУР или аденомэктомии в анамнезе, количество активностей источников, активность источников (активности < 0,3 мКи, 0,3-0,5 мКи, более 0,5 мКи и комбинация высокой и низкой активности (< 0,3 мКи + 0,4-0,7 мКи)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость

Медиана времени наблюдения в группе составила 42 мес. (от 12 до 96 мес.). Общая выживаемость в группе составила 98,6%. За указанный период времени умерло 4 пациента, из них 1 – по причине прогрессирования РПЖ. Общая безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость составила 91,4%. В группах низкого и промежуточного рисков прогрессирования ПСА-специфическая выживаемость составила 98,3% и 86,8%, соответственно. При этом всего прогрессирование заболевания отмечено у 25 пациентов. У 10 из них выявлен биохимический рецидив, у 10 – подтвержден локальный рецидив опухоли, у 4 пациентов отмечены отдаленные метастазы в лимфоузлы или в кости скелета и у 1 пациента выявлен локальный

рецидив и отдаленные метастазы. Графики кривых РСВ представлены на рисунке 1. Отмечена статистически значимая разница РСВ в зависимости от группы риска.

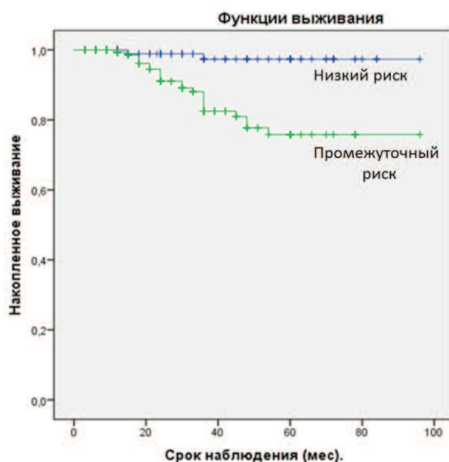


Рис. 1. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от группы риска. ($P_{\log\text{-rank}} = 0,001$)

При анализе зависимости развития прогрессирования заболевания от клинической стадии процесса, мы выявили, что статистически значимой разницы РСВ в группах пациентов со стадиями T1a-T2a и T2b не было и она составляла 96,2% и 94,9%, соответственно. Однако отмечены статистически достоверные отличия РСВ в указанных группах при сравнении их с группой пациентов с клинической стадией T2c, где этот показатель составил 71,2% ($p < 0,001$) (рис. 2).

Как видно из графика на рисунке 2, у пациентов с клинической стадией T2c результаты безрецидивной выживаемости хуже, чем в других исследуемых группах.

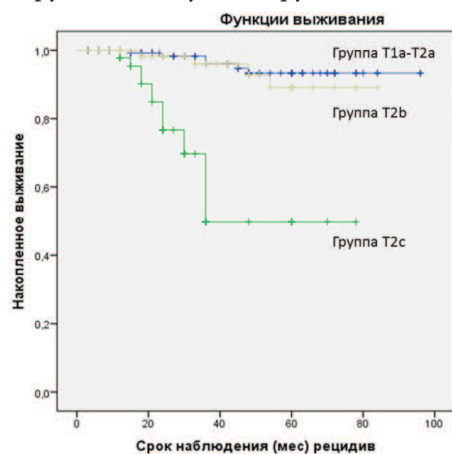


Рис. 2. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от клинической стадии заболевания. ($P_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Для дальнейшего анализа влияния уровня инициального ПСА на конечный результат лечения, все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу мы отнесли пациентов с инициальным ПСА менее 10 нг/мл. Во 2-ю группу вошли пациенты, инициальный ПСА которых составлял от 10 до 20 нг/мл (рис. 3).

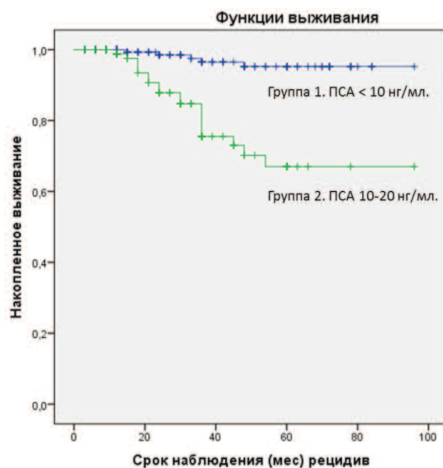


Рис. 3. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от инициального уровня ПСА. ($P_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

Как видно из графика на рисунке 3, уровень инициального ПСА значимо влиял на результат лечения. При этом надо отметить, что РСВ в группах < 10 нг/мл и 10-20 нг/мл составила 97,4 и 79,8 %, соответственно ($p < 0,001$).

При анализе зависимости РСВ и индекса Глисона в группах выявлено, что степень злокачественности опухоли служит существенным фактором, влияющим на выживаемость (рис 4).

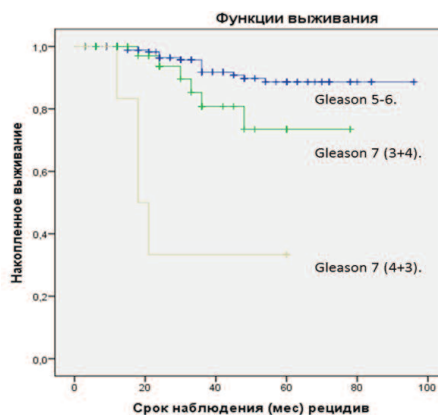


Рис. 4. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от индекса Глисона. ($P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 5-6 и 7 (4+3) $< 0,001$; $P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 5-6 и 7 (3+4) = 0,052; $P_{\log\text{-rank}}$ Gleason 7 (3+4) и 7 (4+3) = 0,003;

Выявлено, что у пациентов, градиция опухоли которых соответствовала индексу Глисона 7 (4+3), отмечено прогрессирование в 50% случаев. Этот показатель значимо отличался от групп пациентов, индекс Глисона которых составлял 6 (3+3) и 7 (3+4) ($p < 0,05$). РСВ выживаемость в группах с индексом Глисона 6 (3+3), 7 (3+4) и 7 (4+3) составила 93,5%, 87% и 50% соответственно. Надо отметить, что последняя группа насчитывала всего 8 пациентов. У 2 из них отмечены отдаленные метастазы, а еще у 2 пациентов отмечен биохимический рецидив заболевания, но характер роста кривой ПСА говорит генерализации процесса. Кроме того, у большинства этих пациентов были и такие неблагоприятные прогностические факторы, как клиническая стадия T2b-T2c и уровень инициального ПСА более 10 нг/мл. Локальных рецидивов в этой группе пациентов отмечено не было.

Так же отмечено, что наличие перинеуральной инвазии является достоверным фактором, влияющим на РСВ. В группах пациентов без перинеуральной инвазии и с перинеуральной инвазией частота локальных рецидивов встречалась в 2,4% и 36,3% соответственно ($p = 0,028$).

При анализе влияния на РСВ других переменных (ТУР ПЖ, количество активностей источников) нами не отмечено статистически значимых зависимостей (рис. 5).

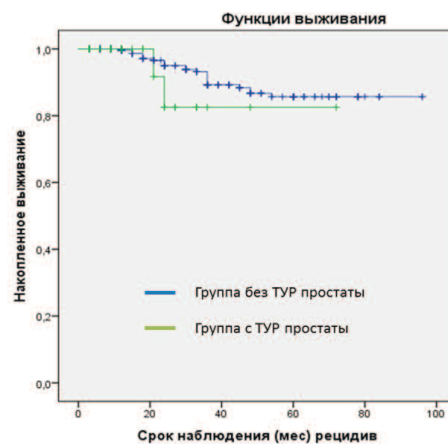


Рис. 5. РСВ в общей когорте пациентов в зависимости от ТУР предстательной железы. ($P_{\log\text{-rank}} = 0,319$)

Качество жизни

При оценке качества жизни пациентов, нужно отметить хорошую переносимость LDR-ВТ и минимальное количество токсических реакций. В основном все пациенты вернулись к обычному уровню жизни через 5-6 мес. после лечения. Так, средний суммарный балл IPSS до лечения составлял у пациентов моложе 60 лет, 61-70 лет и более 71 года 7,1, 7,3 и 9 баллов, соответственно. Средний суммарный балл IPSS после лечения составлял у пациентов моложе 60 лет, 61-70 лет и более 71 года 8,1, 7,3 и 8,9 баллов, соответственно, что соответствует среднему или умеренному уровню нарушений мочеиспускания. Надо отметить, что у пациентов, в анамнезе у которых была проведена ТУР ПЖ, суммарный балл IPSS после лечения не отличался и оказался даже ниже средне статистических значений (6,4 балла). При этом не получено достоверной связи между количеством имплантированных микроисточников и изменением IPSS в послеоперационном периоде, но, тем не менее, отмечено, что у пациентов, которым было имплантировано более 70 микроисточников, сумма баллов IPSS была больше, чем у пациентов с меньшим количеством имплантированных источников.

Токсические реакции

Нами проведен анализ выраженности ранних и поздних генито-уринарных (ГУ) и гастро-интерстициальных (ГИ) токсических реакций.

Ранние ГУ токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 17,8% и 1,7% случаев, соответственно. Поздние ГУ токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 10,5% и 1,7%. Ранние ГИ токсические реакции 1 и 2 степени отмечены в 29,4% и 2,1% наблюдений, соответственно. Поздние ГИ осложнения отмечались крайне редко. Осложнений IV степени выявлено не было.

При анализе влияния различных факторов на развитие токсиче-

ских реакций нами были выявлены значимые закономерности. Так, на выраженность ГИ токсических реакций влияла активность имплантированных микроисточников. Отмечено, что у пациентов, которым применялись источники активностью более 0,6 мКи, отмечались более выраженные как ранние, так и поздние ГУ токсические реакции по сравнению с пациентами, которым использовались источники с меньшей активностью ($p < 0,05$). Так же отмечено, что у пациентов, которым применялись комбинации 3-х активностей (с целью обеспечения более гомогенного распределения дозы внутри предстательной железы), ранние и поздние токсические реакции наблюдались реже, чем у пациентов, которым выполнялась имплантация микроисточников 1-й и 2-й активностей ($p < 0,05$). Однако на общую ПСА-специфическую выживаемость количество используемых активностей не влияло. В группе пациентов, которым использовали 3 активности, поздние токсические реакции наблюдались только 1-й степени. У пациентов, в анамнезе у которых отмечалось учащенное мочеиспускание и нарушения мочеиспускания по данным урофлоуметрии и опросников IPSS, так же отмечено значимое увеличение ранних и поздних токсических реакций в послеоперационном периоде. При этом надо отметить, что мы не получили достоверные различия в выраженности ГИ и ГУ токсических реакций в группах пациентов, у которых ранее была выполнена ТУР предстательной железы. Так же не влияли такие переменные как уровень тестостерона до операции и объем предстательной железы.

Развитие эректильной дисфункции

Сохранение эректильной функции (ЭФ) является одним из основных параметров, определяющих уровень качества жизни больных после лечения РПЖ. Это должно учитываться при выборе тактики

лечения. Нами проведен анализ влияния брахитерапии на развитие нарушений ЭФ. Было исследовано ЭФ 88 пациентов. Все пациенты были заинтересованы в сохранении ЭФ после лечения основного заболевания. Все 88 больных разделены на 3 возрастные группы (моложе 60 лет, 61-70 лет и более 70 лет). Оценка проводилась по заполнению опросников МИЭФ-5 до и после лечения в течение 4-5 лет наблюдения.

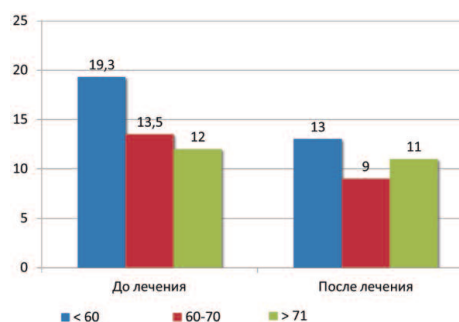


Рис 6. Сравнительная характеристика средних значений баллов МИЭФ-5 до и после брахитерапии в различных возрастных группах

Нами отмечено, что средние значения МИЭФ-5 было больше в группе пациентов младше 60 лет как до, так и после лечения. Наихудшие результаты отмечены в возрастной группе пациентов (рис. 6).

Анализ ЭФ показал, что из 88 пациентов, которые были заинтересованы в сохранении половой жизни после брахитерапии, у 15% отмечено полное сохранение ЭФ через 4-5 лет наблюдения. 12% и 13% отмечали эректильную дисфункцию (ЭД) умеренной и легкой степени. 60% больных спустя 4-5 лет наблюдений отмечали развитие выраженной ЭД. При этом значимая корреляция в развитие ЭД отмечена у тех пациентов, которым применялся 1 тип источников с 1 активностью более 0,5 мКи. У таких пациентов ЭД тяжелой степени развивалась в 64% случаев. Однако у пациентов, которым применялись комбинации источников различной активности, частота развития ЭД тяжелой степени отмечена в 50% случаев.

Надо сказать, что применение андрогендепривационной терапии

(АДТ) является важным фактором развития ЭД у пациентов, перенесших брахитерапию. Так, в нашем исследовании средний балл МИЭФ-5 через 4-5 лет после лечения у пациентов, которым не проводилась АДТ и которым проводилась в режиме максимальной андрогенной блокады, составлял 15,2 и 9,7 баллов соответственно ($p=0,023$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Брахитерапия с применением радиоактивного ^{125}I во всем мире признана эффективным методом лечения локализованного РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Однако нужно понимать, что на сегодняшний день существующий объем диагностических данных не позволяет однозначно говорить об эффективности лечения у пациентов только низкого или только промежуточного рисков. Классическим примером является градация опухоли по шкале Глисона. С момента своего появления оценка по шкале Глисона является важным прогностическим фактором, определяющим результат лечения рака предстательной железы. Об этом свидетельствует тот факт, что почти каждая система стратификации риска рака предстательной железы и различные номограммы включают показатель Глисона в качестве прогностической переменной [7]. Тем не менее, в каждом отдельном подмножестве баллов по Глисону сохраняется степень неоднородности. Это особенно видно при анализе рака с индексом Глисона 7, где некоторые исследования показывают, что первичный паттерн Глисона 4 несет более высокий риск биохимического рецидива, чем первичный паттерн 3 [7,8]. Кроме того, такую же важную значимость имеют такие показатели

как клиническая стадия опухолевого процесса и инициальный уровень ПСА.

Согласно полученным нами данным, независимыми факторами, значимо влияющими на РСВ, явились: клиническая стадия Т2с, индекс Глисона 7, особенно с преобладанием паттерна 4, инициальный уровень ПСА более 10 нг/мл. Так же мы определили, что перинеуральная инвазия является 4-м независимым предиктором развития прогрессирования. Это подтверждают и некоторые современные работы, акцентирующие внимание на наличие признаков перинеуральной инвазии при первичной диагностике РПЖ [9,10]. Важным фактором агрессивного поведения как РПЖ, так и любой другой опухоли является способность нарушать базальные мембраны и распространяться за пределы органа. Перинеуральная инвазия обсуждается как важный путь экстрапростатического распространения при РПЖ. Недавние исследования *in vitro* предположили сложный механизм нейроэпителиального взаимодействия. Присутствие очагов РПЖ приводило к значительному увеличению количества капсульных нервов и площади поверхности капсульных нервов по сравнению с секторами без опухолей [11,12]. Данный факт подтверждает результаты ранее проведенных исследований, позволяющие предположить, что наличие очагов РПЖ может привести к сложным нейроэпителиальным взаимодействиям, приводящим к росту нервов, вызванных РПЖ при инвазивном характере роста опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным анализа пропорциональных рисков Кокса, незави-

симыми факторами, влияющими на показатель РСВ у пациентов, получивших лечение в виде брахитерапии с использованием радиоизотопа ^{125}I , явились клиническая стадия заболевания, индекс Глисона, инициальный уровень ПСА и наличие перинеуральной инвазии.

Надо отметить, что в нашем исследовании распространенность перинеуральной инвазии опухоли встречалась у 5% пациентов. Такой небольшой процент мог быть следствием разных тактик и схем биопсий, проведенных в различных учреждениях. По факту их могло быть гораздо больше, как и не диагностируемых стадий сТ3а, которые только после простатэктомии выявляются в среднем в 30% случаев. Это означает, что примерно такой же процент пациентов с Т3а будет и при брахитерапии. Тем не менее, наше исследование определило достоверную корреляцию развития рецидива и наличия перинеуральной инвазии, что позволяет нам определить его как независимый фактор, влияющий на РСВ у больных после проведения брахитерапии ($p = 0,028$).

В целом же надо отметить, что брахитерапия с использованием радиоизотопа ^{125}I показала себя высокоэффективным методом лечения РПЖ с возможностью сохранения качества жизни пациентов на том уровне, которое было до начала лечения заболевания. Учитывая низкое количество осложнений со стороны мочеполовой системы, брахитерапию можно рассматривать как метод выбора у соматически ослабленных больных, а также у больных, для которых сохранение эректильной функции в послеоперационном периоде имеет немаловажное значение. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, перинеуральная инвазия, лучевая терапия.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, perineural invasion, radiotherapy.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-44-49

Резюме:

Цель исследования. Оценить клинические результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ), которым применялся метод брахитерапии с использованием радиоизотопа ¹²⁵I. Определить значимость прогностических факторов, влияющих на раково-специфическую выживаемость.

Материалы и методы. В исследование вошли 290 больных с клинически локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования. Всем пациентам проведена имплантация радиоактивных источников ¹²⁵I в монорежиме в период с 2010 по 2017 г. Результаты лечения оценивались по уровню ПСА. Биохимический рецидив определялся согласно критериям Phoenix (PSA nadir + 2 нг/мл).

Выводы. Срок наблюдения составил от 12 до 96 мес. Общая выживаемость в группе составила 98,6%. Общая безрецидивная ПСА-специфическая выживаемость составила 91,4% при медиане наблюдения 42 месяца. В группах низкого и промежуточного рисков прогрессирования ПСА-специфическая выживаемость составила 98,3% и 86,5% соответственно. Отмечена достоверная корреляция риска развития рецидива и наличия перинеуральной инвазии опухоли ($p = 0,028$).

Ранние генито-уринарные токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 17,8% и 1,7% случаев. Поздние генито-уринарные токсические реакции 2 и 3 степени отмечены в 10,5% и 1,7%. Ранние гастро-интерстициальные токсические реакции 1 и 2 степени отмечены в 29,4% и 2,1% наблюдений. Поздние гастро-интерстициальные осложнения отмечались крайне редко.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Low-dose rate brachytherapy for patients with low or intermediate-risk prostate cancer. Analysis of relapse-free survival

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.D. Tsybulskiy, A.S. Pchelintsev

Purpose. Evaluate the clinical results of treating patients with localized prostate cancer after low-dose-rate (LDR) brachytherapy. Determine the significance of prognostic factors affecting biochemical free survival.

Materials and methods. 290 patients with low and intermediate risks prostate cancer were given LDR brachytherapy as monotherapy. The patient recruitment period from 2010 to 2017 y. Biochemical relapse was determined according to Phoenix criteria (PSA nadir + 2 ng / ml).

Results. The observation period was from 12 to 96 months. Overall survival in the group was 98.6%. Overall biochemical free survival was 91.4%, with a median follow-up of 42 months. In the low and intermediate progression risk groups, PSA-specific survival was 98.3% and 86.5%, respectively. There was a significant correlation between the risk of recurrence and the presence of perineural tumor invasion ($p = 0.028$).

Early genitourinary toxic reactions of 2 and 3 degrees were noted in 17.8% and 1.7% of cases. Late genitourinary toxic reactions of 2 and 3 degrees were noted in 10.5% and 1.7%. Early gastrointestinal toxic reactions of the 1 st and 2 nd degree were noted in 29.4% and 2.1% of the observations. Late gastrointestinal complications were extremely rare.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Rothenberg HJ, Pacelli A, Hillman DW, et al. The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 1999;85:2630-2637.
- Kattan MW, Skardino PT. Prediction of progression: nomograms of clinical utility. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(12): 90-96.
- Basiri A, de la Roquette JJ, Tabatabaei S, Woo H, Laguna M, Shemshaki H. Comparison of retropubic, laparoscopic and robotic radical prostatectomy: who is the winner? *World J Urol* 2018;36(4):609-62. doi: 10.1007/s00345-018-2174-1
- Зыряннов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бирюков В.А., Коротков В.А., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
- Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, Fiorino C, Gandaglia G, Joniau S, Boorjian SA, Goldner G, et al. Assessing the Optimal Timing for Early Salvage Radiation Therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(4):728-733. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.009.
- Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
- Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Adamovich E, Wallner KE. Gleason score 7 prostate cancer treated with interstitial brachytherapy with or without supplemental external beam radiation and androgen deprivation therapy: Is the primary pattern on needle biopsy prognostic? *Brachytherapy* 2013;12(1):14-18. doi: 10.1016/j.brachy.2012.05.002
- Uesugi T, Saika T, Edamura K, Nose H, Kobuke M, Ebara S, Abarzua F, et al. Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):e219-23. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.018
- Zareba P, Flavin R, Isikbay M, Rider JR, Gerke TA, Finn S, et al. Perineural invasion and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017;26(5): 719-726. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0237.
- Li-jin Zhang L, Wu B, Zha ZL, Qu W, Zhao H, Yuan J, Feng YJ. Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2018;18(1):5. doi: 10.1186/s12894-018-0319-6
- Brundl J, Schneider S, Weber F, Zeman F, Wieland WF, Ganzer R. Computerized quantification and planimetry of prostatic capsular nerves in relation to adjacent prostate cancer foci. *Eur Urol* 2014;65(4):802-808. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.043
- Reeves F, Hovens CM, Harewood L, Battye S, Peters JS, Costello AJ, Corcoran NM. Does perineural invasion in a radical prostatectomy specimen predict biochemical recurrence in men with prostate cancer? *Can Urol Assoc J* 2015; 9(5-6): e252-e255. doi: 10.5489/cuaj.2619

REFERENCES (4)

- Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Kоротков V.A., i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy luchevoy terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshchanie 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachithery). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)