

**ПОТАПОВА АННА ВАЛЕРЬЕВНА**

**СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук  
кандидат медицинских наук

**Гладилина Ирина Анатольевна**  
**Петровский Александр Валерьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Чуприк-Малиновская Татьяна Петровна**, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Рощин Дмитрий Александрович**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом онкоурологии Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2021 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования и степень ее разработанности

Ежегодно в мире выявляется около 400 тысяч случаев рака предстательной железы (РПЖ). В 2018 году в России абсолютное число вновь выявленных случаев достигло 42 тысяч. В структуре онкологической заболеваемости мужского населения России РПЖ занимает второе ранговое место (14,9%). Несмотря на совершенствование методов лечения и диагностики, данное заболевание остается на третьем месте (8,2%) в структуре смертности от онкологических заболеваний в России среди мужского населения, уступая злокачественным новообразованиям легкого (25,9%) и желудка (10,4%) [Каприн А.Д., 2018].

Основным фактором, определяющим тактику лечения больных РПЖ, является клиническая стадия заболевания, соматический статус и принадлежность к группе риска. В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) является одним из основных методов лечения больных РПЖ высокого риска. С целью улучшения показателей локального и биохимического контроля опухоли у больных РПЖ высокого риска целесообразно подведение высоких доз непосредственно к опухоли. Доказано, что подведение дозы в предстательную железу более 78 Гр позволяет снизить частоту локальных рецидивов, улучшить отдаленные результаты лечения больных РПЖ высокого риска [Dearnaley D., 2007, Kuban D., 2011, Kupelian P., 2007, Pollack A., 2002, Sylvester J., 2011].

Однако применение высоких доз дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) повышает частоту поздних побочных эффектов со стороны критических органов, степень выраженности которых прямо пропорциональна величине суммарной поглощённой дозы и режиму фракционирования дозы. Даже при применении новых технологий ДЛТ не всегда возможно снизить частоту поздних побочных эффектов со стороны критических органов [Kupelian P., 2002]. Произвести безопасную эскалацию дозы в предстательной железе возможно при применении сочетанной лучевой терапии (СЛТ): выполнение внутритканевой ЛТ перед или после ДЛТ. Дистанционный этап СЛТ позволяет повысить радикальность ЛТ, воздействуя не только на предстательную железу, но и на пути регионарного лимфооттока, а внутритканевая ЛТ позволяет подвести локальную дозу в предстательную железу. Такая комбинация позволяет значительно повысить биологически эффективную дозу (BED), обеспечивая наилучший локальный контроль и минимизацию осложнений со стороны критических органов.

Однако остаются нерешенные вопросы относительно последовательности применения ДЛТ, внутритканевой ЛТ и гормональной терапии, временного интервала между этапами лечения. Результаты исследований не дают однозначных доказательств о преимуществе любого из методов лечения больных РПЖ высокого риска.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения и качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска с применением сочетанной лучевой терапии радиоактивными источниками  $^{125}\text{I}$  на фоне длительной андрогенной депривационной терапии.

### **Задачи исследования**

Для достижения цели исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ отдаленных результатов лечения у больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии. Проанализировать частоту и степень выраженности ранних и поздних побочных эффектов у больных раком предстательной железы высокого риска после дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии.
2. Оценить отдаленные результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска в зависимости от последовательности проведения этапов сочетанной лучевой терапии и интервала между ними.
3. Разработать оптимальный подход к выбору методики сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и внутритканевой лучевой терапии с использованием постоянных источников  $^{125}\text{I}$ .
4. Провести сравнительный анализ качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска при проведении дистанционной конформной и сочетанной лучевой терапии на фоне длительной андрогенной депривационной терапии.
5. Проанализировать качество жизни больных раком предстательной железы высокого риска при проведении сочетанной лучевой терапии с разной последовательностью контактной лучевой терапии.

### **Методы и методология исследования**

Проведен анализ результатов лечения 109 больных РПЖ высокого риска, которым была проведена ДЛТ или СЛТ радиоактивными источниками  $^{125}\text{I}$  на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (АДТ) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2011 года по 2017 год. Для анализа пациенты были распределены на 2 группы:

1. Основная группа – группа СЛТ с использованием источников  $^{125}\text{I}$  (53 пациента).
2. Контрольная группа – группа ДЛТ (56 пациентов).

Был проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска при проведении ДЛТ и СЛТ. Проведена оценка частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов ЛТ, а также качество жизни больных

после ДЛТ и СЛТ. В анализе использовались следующие клинические характеристики: возраст, стадия заболевания, индекс Глисона, исходный уровень ПСА, число положительных биоптатов. Изучено влияние изменения последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ на безрецидивную выживаемость и качество жизни больных РПЖ высокого риска. Оценка качества жизни больных проводилась с использованием опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-PR25, IPSS. Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc.).

### **Научная новизна**

Впервые в России будет разработана современная программа СЛТ с применением радиоактивных источников  $^{125}\text{I}$  и ДЛТ у больных РПЖ высокого риска. Проведенное исследование позволило провести сравнительный анализ результатов СЛТ больных РПЖ высокого риска с проведением внутритканевой ЛТ до или после ДЛТ.

Новаторская для России методика консервативного лечения больных РПЖ высокого риска с применением современных технологий с последующей оценкой результатов лечения, является чрезвычайно значимой для отечественного здравоохранения. Данная методика позволит улучшить отдаленные результаты лечения, снизить частоту и степень выраженности ранних и поздних побочных эффектов ЛТ, улучшить качество жизни больных РПЖ высокого риска. На основании полученных результатов разработаны практические рекомендации по использованию СЛТ источниками  $^{125}\text{I}$  в лечении больных РПЖ высокого риска.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В работе представлена современная тактика СЛТ больных РПЖ высокого риска с использованием радиоактивных источников  $^{125}\text{I}$  на фоне длительной андрогенной депривационной терапии. Данная методика позволит разработать практические рекомендации по консервативному лечению больных РПЖ высокого риска. Разработанный новый метод СЛТ с применением современных технологий может использоваться в практической работе радиотерапевтов и онкологов.

### **Личный вклад**

Личный вклад соискателя состоит в планировании и осуществлении всех этапов диссертационной работы, проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике, непосредственном участии в дистанционной и внутритканевой лучевой терапии и сборе данных о 109 больных раком предстательной железы высокого риска в радиологическом отделении НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, статистической обработке собранных данных. Автором самостоятельно интерпретированы полученные данные и подготовлены все публикации по выполненной работе.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («медицинские науки») и областям исследований п. 5. «Совершенствование методов лучевой терапии и радиохирургии» и паспорту специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия («медицинские науки») и области исследований п. 2 «Лучевая терапия: клиническая онкология: различные варианты лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения».

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Сочетанная лучевая терапия состоящая из дистанционной лучевой терапии технологией VMAT и внутритканевой лучевой терапии источниками  $^{125}\text{I}$  является эффективным и безопасным методом лечения больных раком предстательной железы высокого риска.
2. Проведение сочетанной лучевой терапии больным раком предстательной железы высокого риска способствует снижению частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов лучевой терапии со стороны мочевого пузыря и прямой кишки по сравнению с дистанционной лучевой терапией в монорежиме.
3. Изменение последовательности внутритканевой лучевой терапии источником  $^{125}\text{I}$  и дистанционной лучевой терапии технологией VMAT не влияло на отдаленные результаты лечения и качество жизни больных раком предстательной железы высокого риска.
4. Использование современных технологий дистанционной и внутритканевой лучевой терапии позволяет снизить лучевую нагрузку на критические органы: прямую кишку, мочевой пузырь и улучшить качество жизни больных.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в клиническую практику радиотерапевтического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные результаты исследования обсуждены на XII Конгрессе Российского общества онкоурологов в 2017 г., на V ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» 2018 г., на XXIII Российском онкологическом конгрессе в 2019 г., на III Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» в 2020 г.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 26 июня 2020 года на совместной научной конференции радиотерапии, отделения ультразвуковой диагностики, отделения рентгенодиагностического, отделения радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, урологического отделения, отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии имени академика РАМН и РАН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, кафедры онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.Н. Пирогова, кафедры онкологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

### **Публикации**

Материалы диссертационного исследования изложены в 4 научных публикациях, из них 4 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация представлена на 117 страницах и содержит следующие разделы: введение, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска, побочные эффекты лучевой терапии, качество жизни больных после сочетанной и дистанционной лучевой терапии), заключение, выводы, практические рекомендации, приложения, список терминов и сокращений, список литературы. Работа проиллюстрирована 29 таблицами и 34 рисунками. Перечень использованной литературы включает 158 источников, из которых 9 – отечественных и 149 – зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены 109 пациентов в возрасте от 51 года до 81 года с клиническим диагнозом рак предстательной железы высокого риска, которым была выполнена конформная ДЛТ или СЛТ с использованием радиоактивных источников  $^{125}\text{I}$  на фоне длительной АДТ. В зависимости от вида ЛТ больные были распределены на 2 группы. Основная группа включала 53 пациента, которым была проведена СЛТ: конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы РОД 2 Гр, СОД 46 Гр за 23 фракции и имплантация источников  $^{125}\text{I}$  в предстательную железу предписанной дозой 110 Гр на фоне АДТ. Контрольная группа включала 56 пациентов, которым была проведена конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования дозы до СОД 70-76 Гр за 36-38 фракций на фоне АДТ.

В исследование были включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом РПЖ, со стадией заболевания  $\text{T}_{2-3}\text{N}_0\text{M}_0$ , с индексом Глисона 6-10, или с уровнем

сывороточного ПСА  $>20$  нг/мл, с объемом предстательной железы менее  $60 \text{ см}^3$ . У всех больных основной и контрольной групп был высокий риск рецидивирования по шкале D'Amico – наличие одного или нескольких неблагоприятных факторов. Критериями исключения пациентов из исследования было наличие отдаленных метастазов, трансуретральная резекция предстательной железы в анамнезе, наличие противопоказаний к проведению спинального и общего обезболивания, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, ранее проведенная ЛТ на органы малого таза, первично-множественное злокачественное новообразование.

### **Характеристика пациентов основной группы**

В исследование было включено 53 больных РПЖ высокого риска которым была проведена СЛТ: дистанционная конформная ЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования до СОД 46 Гр за 23 фракции и имплантация источников  $^{125}\text{I}$  в предстательную железу предписанной дозой 110 Гр. АДТ проводилась в неоадьювантном (3 месяца) и адьювантном (не менее 24 месяцев) режимах.

В зависимости от последовательности дистанционной и внутритканевой ЛТ (брахитерапия) больные основной группы были распределены на 2 группы. В первую группу (БТ-ДЛТ) были включены больные, которым на первом этапе была выполнена имплантация источников  $^{125}\text{I}$  в предстательную железу с последующей ДЛТ (31 больной – 58,5%). Больным второй группы (ДЛТ-БТ) на первом этапе была проведена ДЛТ на область малого таза с последующей имплантацией источников  $^{125}\text{I}$  в предстательную железу (22 больных – 41,5%). В зависимости от интервала между этапами лечения больные были распределены на 3 подгруппы. Причиной длительного интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ более 8 недель были: побочные эффекты после первого этапа СЛТ (18,8%), длительные праздничные дни и несвоевременная явка больных на второй этап СЛТ.

Возраст больных основной группы варьировал от 54 лет до 81 года ( $68,11 \pm 4,7$  лет). Анализ больных по возрастным группам показал, что большинство больных было старше 65 лет (71,6%), в возрасте до 60 лет было 5 больных (10%), 61-65 лет 14 больных (26%), 66-70 лет 16 больных (30%), 71-75 лет 11 больных (21%), старше 75 лет 7 больных – 13%.

Согласно классификации TNM, у 42 больных (79,3%) выявлена  $T_3N_0M_0$  стадия заболевания,  $T_2N_0M_0$  диагностирована у 11 больных (20,7%). У больных со стадией  $T_2N_0M_0$  были диагностированы другие неблагоприятные факторы прогноза (индекс Глисона 8-10 баллов или исходный уровень ПСА  $>20$  нг/мл), что также позволило включить этих больных в группу высокого риска рецидивирования по шкале D'Amico. В исследуемой группе пациентов уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 5,5 нг/мл до 311 нг/мл ( $39,7 \pm 7,9$



нг/мл). У 28 больных (52,8%) уровень ПСА был выше 20 нг/мл. У всех больных была диагностирована мелкоацинарная аденокарцинома.

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) 5 раз в неделю, разовой дозой 2 Гр, суммарной дозой 46 Гр (23 сеанса) с использованием технологии VMAT (лучевая терапия объемной модулированной интенсивностью). В соответствии с рекомендациями ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements), в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запираемые лимфатические узлы). Имплантация источников  $^{125}\text{I}$  (Isocord, BEBIG, Россия) в предстательную железу проводилась под УЗ-контролем с использованием планирующей системы PSID 5.0 в режиме онлайн. Суммарная предписанная доза на предстательную железу составила 110 Гр.

#### **Характеристика пациентов контрольной группы**

В исследование были включены 56 пациентов с РПЖ высокого риска, которым была проведена конформная ДЛТ на область малого таза в режиме стандартного фракционирования до СОД 70-76 Гр и АДТ в неоадьювантном (3 месяца) и адьювантном (не менее 24 месяцев) режимах. Возраст больных варьировал от 51 года до 80 лет (68,48 лет). Большинство больных было старше 65 лет (67,8%), в возрасте до 60 лет было 8 больных (14,3%), 61-65 лет 12 больных (21,4%), 66-70 лет 10 больных (17,8%), 71-75 лет 19 больных (34%), старше 75 лет 7 больных – 12,5%.

У 42 больных (75%) выявлена  $\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$  стадия заболевания,  $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$  диагностирована у 14 больных (25%). У больных со стадией  $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$  были диагностированы другие неблагоприятные факторы прогноза (индекс Глисона 8-10 баллов или исходный уровень ПСА  $>20$  нг/мл), что также позволило включить этих больных в группу высокого риска рецидивирования по шкале D'Amico. В исследуемой группе пациентов уровень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 3,0 нг/мл до 138 нг/мл (31,94 нг/мл). У 55% больных уровень ПСА был выше 20 нг/мл.

ДЛТ выполнялась на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) 5 раз в неделю, разовой дозой 2 Гр, суммарной дозой 70-76 Гр. На первом этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные и запираемые лимфатические узлы), до СОД 46 Гр. На втором этапе в клинический объем облучения включали предстательную железу и семенные пузырьки, до СОД 16 Гр. На третьем этапе проводилось локальное облучения предстательной железы до СОД 8-14 Гр. Суммарная доза ДЛТ за 3 этапа лечения была 70 Гр у 3 больных (5,4%), 72 Гр у 4 больных

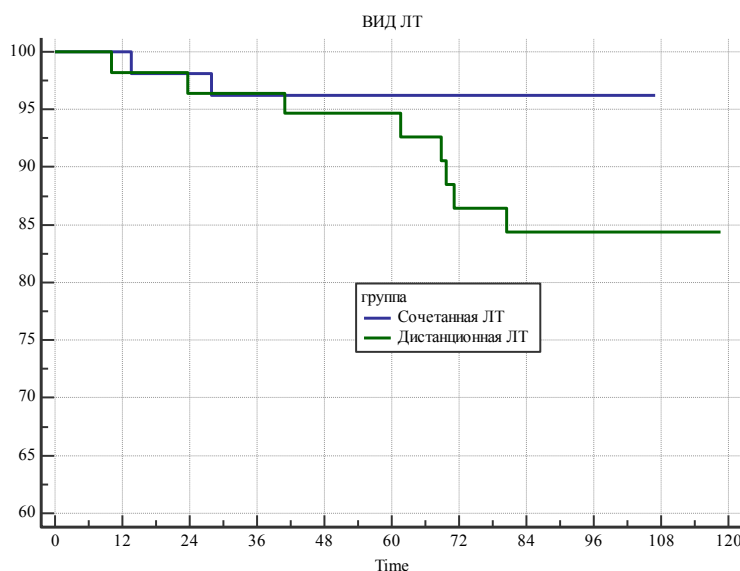
(7,1%), 74 Гр у 23 больных (41,1%) и 76 Гр у 26 больных (46,4%). Полный курс ДЛТ до СОД 74-76 Гр не получили 7 больных (12,5%) из-за развития острых побочных эффектов. АДТ получали все больные в неоадьювантном (2-4 мес.), адьювантном режимах (не менее 24 месяцев) и на фоне ЛТ аналогами ЛГРГ (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней подкожно).

### Результаты исследования

Анализ результатов больных РПЖ высокого риска после ДЛТ и СЛТ был проведен путем оценки показателей общей и безрецидивной выживаемости. В данном исследовании было нецелесообразно анализировать результаты раково-специфической выживаемости и выживаемости без отдаленного метастазирования из-за небольшого числа наблюдений, поскольку в группе ДЛТ от РПЖ умерло четверо больных (7,1%), а в группе СЛТ ни одного больного. Больные были прослежены от 30 до 118 мес. Медиана наблюдения больных составила 68,7 мес.

### Сравнительный анализ общей выживаемости больных в основной и контрольной группах

Среди больных основной группы умерло 2 пациента (3,8%) от причин не связанных с РПЖ. В контрольной группе умерли 8 пациентов (14,2%), из них от РПЖ умерло 4 пациента (7,1%), а от других причин также 4 пациента (7,1%). Показатель 5-летней общей выживаемости в основной группе составил  $96,2 \pm 2,64\%$ , а в контрольной группе  $92,6 \pm 3,56\%$  ( $p=0,46$ ). Динамика общей выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 1.



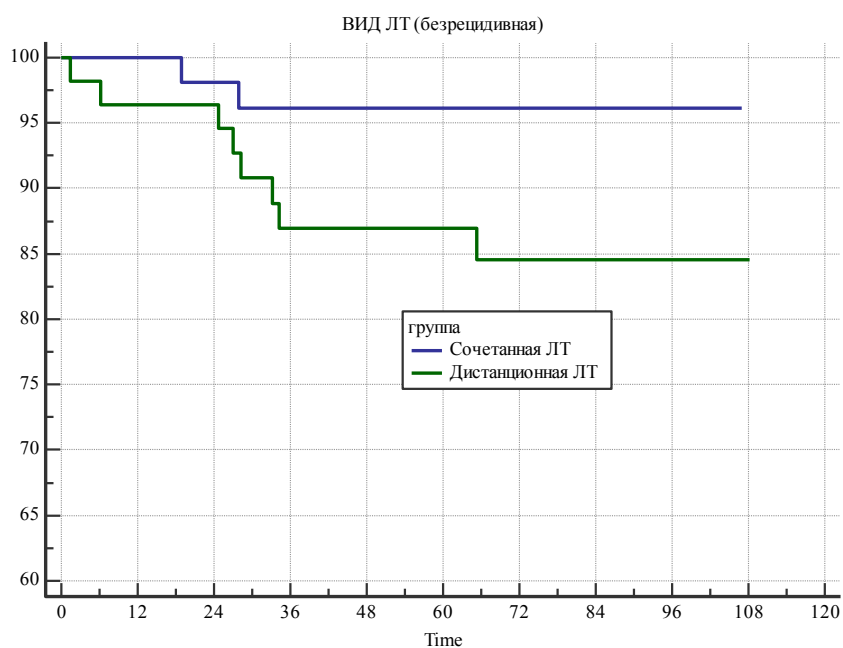
**Рисунок 1** – Общая выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

### Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

У 7 (13,2%) пациентов основной группы наблюдалось прогрессирование заболевания через 20-67 мес. после завершения лучевой терапии. Медиана до прогрессирования заболевания составила 41 мес. У двух больных были диагностированы только биохимические рецидивы (3,8%), у 5 больных выявлены отдаленные метастазы (9,4%). Отдаленные метастазы локализовались в парааортальных лимфатических узлах (1,9%), легких (3,8%) и костях (3,8%).

Среди больных контрольной группы у 18 пациентов (32,1%) наблюдалось прогрессирование заболевания через 23-99 мес. Медиана до прогрессирования составила 42 мес. У 8 пациентов (14,3%) были диагностированы только биохимические рецидивы, у 3 пациентов – локальные рецидивы (5,3%), а у 7 пациентов выявлены отдаленные метастазы (12,5%). Отдаленные метастазы локализовались в костях (10,7%) и в легких (1,8%).

В основной группе 5-летняя безрецидивная выживаемость составила  $96,2 \pm 2,67\%$ , а в контрольной  $86,9 \pm 4,61\%$  ( $p=0,08$ ), однако разница была статистически не значимой. Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2** – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии: СЛТ – синяя линия, ДЛТ – зеленая линия

Для выявления факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, был проведен однофакторный анализ в зависимости от возраста больных, стадии заболевания, индекса Глисона и числа положительных биоптатов, а также исходного уровня ПСА (Таблица 1).

**Таблица 1** – Однофакторный анализ безрецидивной выживаемости больных в основной и контрольной группах

| Группы | 5-летняя безрецидивная выживаемость |     |               |          |
|--------|-------------------------------------|-----|---------------|----------|
|        | ДЛТ                                 | СЛТ | Общая когорта | <i>p</i> |
|        |                                     |     |               |          |

Продолжение таблицы 1

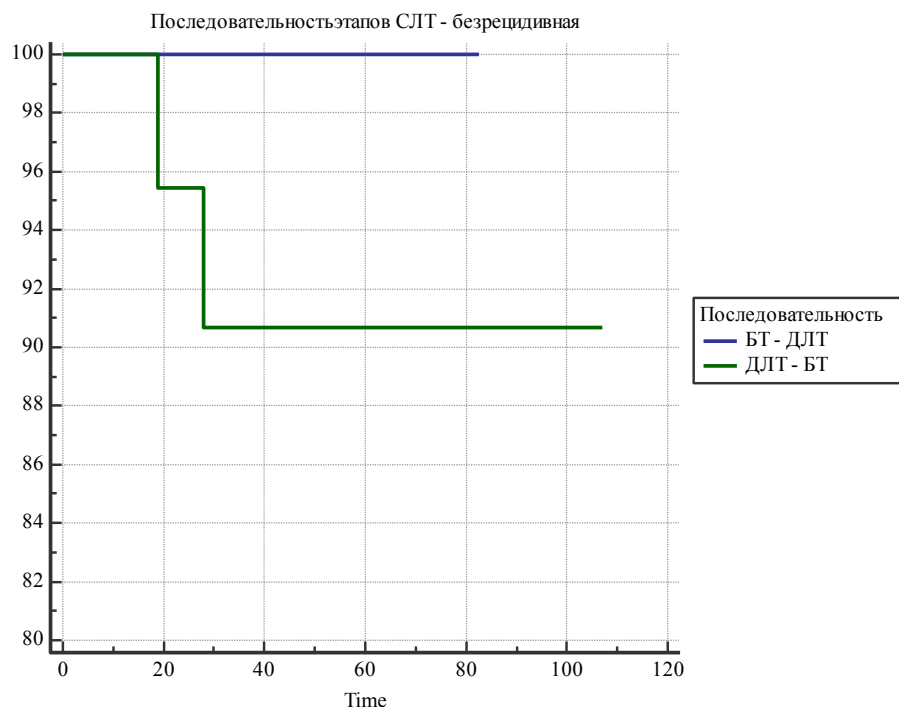
| <i>Возраст</i>                       |            |            |            |               |
|--------------------------------------|------------|------------|------------|---------------|
| До 65 лет                            | 89,2±5,4%  | 94,7±7,2%  | 92±4,4%    | 0,5843        |
| Старше 65 лет                        | 85,7±5,9%  | 97±2,9%    | 91,2±3,4%  | 0,0914        |
| <i>Стадия заболевания</i>            |            |            |            |               |
| Стадия Т2                            | 100%       | 90,9±8,6%  | 96±3,9%    | 0,2593        |
| Стадия Т3                            | 82,6±5,98% | 97,5±2,47% | 90±3,36%   | <b>0,0248</b> |
| <i>Число положительных биоптатов</i> |            |            |            |               |
| <50%                                 | 86,3±7,36% | 93,8±4,22% | 90,7±3,87% | 0,3820        |
| >50%                                 | 83,6±6,77% | 100%       | 88,5±5,12% | 0,1058        |
| <i>ПСА</i>                           |            |            |            |               |
| <10 нг/мл                            | 81,8±1,16% | 90,9±8,67% | 86,1±7,44% | 0,5653        |
| 10-20 нг/мл                          | 91,7±7,98% | 100%       | 96±3,92%   | 0,2980        |
| >20 нг/мл                            | 82,2±3,71% | 96,2±3,77% | 87,6±5,02% | 0,1625        |
| <i>Индекс Глисона</i>                |            |            |            |               |
| 3+3=6                                | 91,8±5,54% | 90,9±8,67% | 91,6±4,65% | 0,9231        |
| 3+4=7                                | 81,1±1,02% | 100%       | 88,2±7,62% | 0,0881        |
| 8-10                                 | 70±1,45%   | 92,3±7,39% | 82,5±7,95% | 0,1623        |

Таким образом, однофакторный анализ выявил, что стадия заболевания Т3 статистически значимо влияет на показатель безрецидивной выживаемости в обеих группах ( $p=0,02$ ). Анализ других неблагоприятных факторов не выявил статистически значимых различий безрецидивной выживаемости в зависимости от вида лечения. Однако прослеживается тенденция к улучшению показателей безрецидивной выживаемости в основной группе по сравнению с контрольной при наличии неблагоприятных факторов (старше 65 лет, стадия заболевания Т3, индекс Глисона 7 и более, число положительных биоптатов >50% и ПСА >20 нг/мл).

**Сравнительный анализ безрецидивной выживаемости больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной ЛТ и временного интервала между ними**

Больные основной группы были распределены на подгруппы в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ (брахитерапия) и ДЛТ – в первой группе (31 – 58,5%) сначала проводилась брахитерапия, а затем ДЛТ (БТ-ДЛТ), а во второй группе (22 – 41,5%) брахитерапия проводилась после ДЛТ (ДЛТ-БТ). В группе БТ-ДЛТ умерших больных не было, а в группе ДЛТ-БТ умерли 2 пациента (3,8%) от сопутствующей патологии. В группе БТ-ДЛТ у 4 больных (7,5%) наблюдалось прогрессирование заболевания, а в группе ДЛТ-БТ у 3

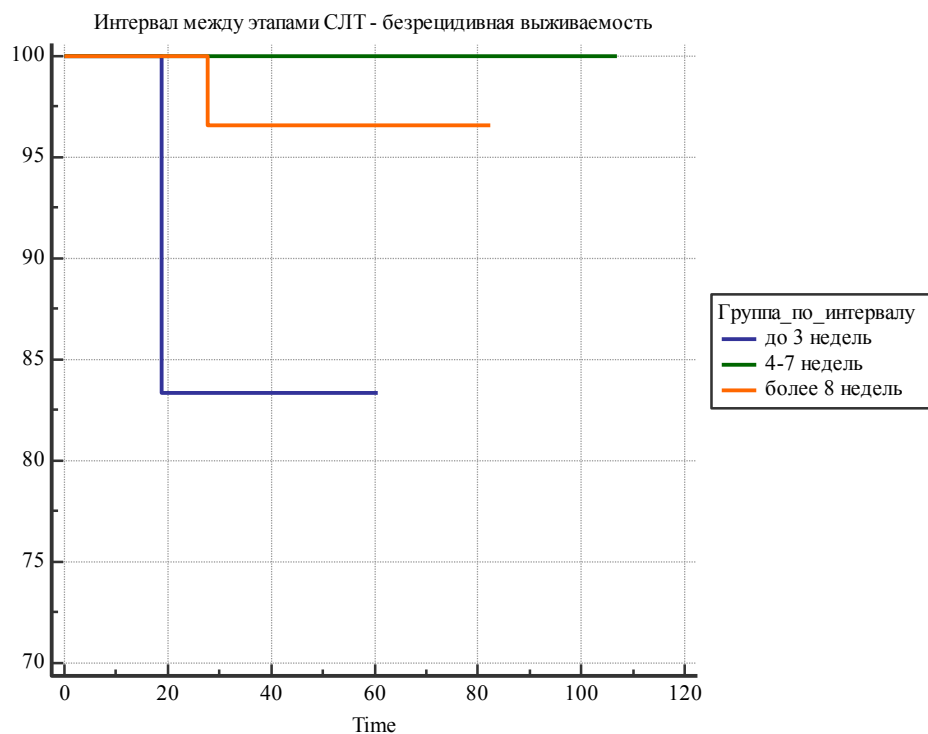
больных (5,7%). Динамика безрецидивной выживаемости больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлена на рисунке 3.



**Рисунок 3** – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от последовательности внутритканевой и дистанционной ЛТ: БТ-ДЛТ – синяя линия, ДЛТ-БТ – зеленая линия

Как видно из рисунка 3, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в группе БТ-ДЛТ и составил 100%, а в группе ДЛТ-БТ  $90,7 \pm 6,28\%$  ( $p=0,08$ ). В группе БТ-ДЛТ отмечено преимущество показателя 5-летней безрецидивной выживаемости по сравнению с группой ДЛТ-БТ.

В зависимости от интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ больные были распределены на 3 подгруппы с интервалом менее 4 недель (6 – 11,3%), 4-7 недель (17 – 32%) и более 8 недель (30 – 56,7%). В подгруппе с интервалом менее 4 недель 1 больной умер от сопутствующей патологии, а прогрессирования не наблюдалось. В подгруппе с интервалом 4-7 недель умерших не было, а прогрессирование заболевания было у 1 больного. В подгруппе с интервалом более 8 недель 1 больной умер и было 6 случаев прогрессирования заболевания. Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлена на рисунке 4.



**Рисунок 4** – Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от интервала между внутритканевой и дистанционной ЛТ

Согласно рисунку 4, 5-летняя безрецидивная выживаемость больных в группе с интервалом менее 4 недель составила  $83,3 \pm 1,52\%$ , 4-7 недель  $100\%$ , с интервалом более 8 недель  $96,6 \pm 3,39\%$  ( $p=0,13$ ).

Таким образом, анализ безрецидивной выживаемости больных при изменении последовательности внутритканевой ЛТ и ДЛТ не выявил статистически значимых различий. В подгруппе с интервалом 8 недель отмечено больше всего случаев прогрессирования заболевания по сравнению с подгруппами с коротким интервалом (менее 4 недель) и интервалом 4-7 недель ( $p>0,05$ ). Следует отметить, что в подгруппах было разное количество больных, а также в подгруппе с интервалом более 8 недель изначально было больше пациентов с неблагоприятными факторами, что несомненно, повлияло на частоту прогрессирования заболевания. На основании проведенного анализа нельзя однозначно утверждать, что увеличение интервала между внутритканевой ЛТ и ДЛТ вызывает увеличение показателя безрецидивной выживаемости.

#### **Побочные эффекты дистанционной и сочетанной лучевой терапии**

Оценку ранних и поздних побочных эффектов ЛТ проводили по шкале RTOG/EORTC. После ЛТ у больных РПЖ наблюдались побочные эффекты со стороны мочевыделительной системы (циститы) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ректиты).

Частота острых постлучевых циститов (ОПЦ) существенно не различалась в обеих группах, в основной группе частота составила 49%, а в контрольной 53,6% (Таблица 2).

**Таблица 2** – Частота возникновения ранних побочных эффектов лучевой терапии в основной и контрольной группах

| Степень выраженности<br>острых лучевых реакций | Дистанционная ЛТ |        | Сочетанная ЛТ |        |
|--|------------------|--------|---------------|--------|
|  | Абс.             | Отн.   | Абс.          | Отн.   |
| Острые постлучевые циститы                     |                  |        |               |        |
| 0  | 26               | 46,4%  | 27            | 50,9%  |
| I степень                                      | 23               | 41,1%  | 23            | 43,4%  |
| II степень                                     | 6                | 10,7%  | 2             | 3,8%   |
| III степень                                    | 1                | 1,8%   | 1             | 1,9%   |
| Частота циститов                               | 30               | 53,6%  | 26            | 49,1%  |
| Острые постлучевые ректиты                     |                  |        |               |        |
| 0  | 30               | 53,6%  | 46            | 86,8%  |
| I степень                                      | 25               | 44,6%  | 7             | 13,2%  |
| II степень                                     | 1                | 1,8%   | 0             | 0%     |
| Частота ректитов                               | 26               | 46,4%* | 7             | 13,2%* |

\* - статистически значимая разница ( $p < 0,01$ ).

Частота развития ОПЦ I степени была сопоставимой в группах, ОПЦ II степени в контрольной группе наблюдались у 6 больных (10,7%), а в основной группе у 2 больных (3,8%). ОПЦ III степени наблюдался всего у 1 больного как в основной (1,9%), так и в контрольной группе (1,8%). Различия были статистически не значимыми. У больных после проведения СЛТ отмечается статистически значимое уменьшение частоты ОПР, по сравнению с больными после ДЛТ: 13,2% против 46,4%, соответственно ( $p < 0,01$ ). Необходимо отметить что в общей когорте больных не наблюдались ОПР III-IV степени, а в основной группе ОПР наблюдались только I степени (13,2%), в то время как в контрольной группе ОПР I степени выявлены у 44,6% больных.

Поздние побочные эффекты (ППЭ) мочевого пузыря чаще наблюдались в контрольной группе – 19,6%, а в основной группе – 9,5%. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, после ДЛТ ППЭ мочевого пузыря наблюдались в 2 раза чаще, чем после СЛТ. Следует отметить, что в обеих группах не наблюдалось поздних побочных эффектов III-IV степени. Частота развития ППЭ мочевого пузыря I степени в контрольной группе составила 12,5%, а в основной группе 5,7%. В контрольной группе также чаще наблюдались ППЭ мочевого пузыря II степени, чем в основной группе: 7,1% против 3,8%, соответственно. Частота

развития ППЭ прямой кишки была на низком уровне в обеих группах: в контрольной группе у 12,5% больных, а в основной у 5,7%. ППЭ прямой кишки III-IV степени не наблюдались, а ППЭ прямой кишки II степени были только у 1 больного из группы ДЛТ. Частота развития ППЭ прямой кишки I степени составила 10,7% в контрольной группе и 5,7% в основной группе, но различия были статистически не значимы. (Таблица 3).

**Таблица 3** – Частота возникновения поздних побочных эффектов мочевого пузыря и прямой кишки в основной и контрольной группах

| Степень выраженности<br>поздних лучевых<br>повреждений | Дистанционная ЛТ |       | Сочетанная ЛТ |       |
|--|------------------|-------|---------------|-------|
|  | Абс.             | Отн.  | Абс.          | Отн.  |
| Поздние побочные эффекты мочевого пузыря               |                  |       |               |       |
| 0  | 45               | 80,4% | 48            | 90,6% |
| I степень  | 7                | 12,5% | 3             | 5,7%  |
| II степень   | 4                | 7,1%  | 2             | 3,8%  |
| Частота  | 11               | 19,6% | 5             | 9,5%  |
| Поздние побочные эффекты прямой кишки                  |                  |       |               |       |
| 0  | 49               | 87,5% | 50            | 94,3% |
| 1  | 6                | 10,7% | 3             | 5,7%  |
| 2  | 1                | 1,8%  | 0             | 0%    |
| Частота  | 7                | 12,5% | 3             | 5,7%  |

**Ранние и поздние побочные эффекты сочетанной лучевой терапии в зависимости от последовательности проведения внутритканевой и дистанционной лучевой терапии**

Оценка ранних и поздних побочных эффектов ЛТ у больных с проведением внутритканевой ЛТ перед или после ДЛТ позволит сделать вывод о безопасности того или иного метода. Таким образом, для более тщательного изучения побочных эффектов ЛТ в основной группе был также проведен анализ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ.

Частота ОПЦ в группе БТ-ДЛТ (n=31) составила 45,1% (14 больных), а в группе ДЛТ-БТ (n=22) 54,5% (12 больных). Частота ОПЦ I степени в группе БТ-ДЛТ составила 41,9%, а в группе ДЛТ-БТ 45,5%, несмотря на незначительное преимущество, разница была статистически не значимой. Частота ОПЦ II-III степени в группе БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ была сопоставимой, не было выявлено статистически значимых различий.

Частота и выраженность ранних и поздних побочных эффектов ЛТ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ представлены в таблице 4.



**Таблица 4** – Сравнительный анализ частоты и выраженности побочных эффектов в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ в основной группе

| Степень выраженности                            | Все больные | БТ-ДЛТ     | ДЛТ- БТ    |
|---|-------------|------------|------------|
| <b>Острый постлучевой цистит</b>                |             |            |            |
| 0   | 27 (50,9%)  | 17 (54,8%) | 10 (45,5%) |
| I степень                                       | 23 (43,4%)  | 13 (41,9%) | 10 (45,5%) |
| II степень                                      | 2 (3,8%)    | 1 (3,2%)   | 1 (4,5%)   |
| III степень                                     | 1 (1,9%)    | 0          | 1 (4,5%)   |
| Частота   | 26 (49,1%)  | 14 (45,1%) | 12 (54,5%) |
| <b>Острый постлучевой ректит</b>                |             |            |            |
| 0   | 46 (86,8%)  | 28 (90,3%) | 18 (81,8%) |
| I степень                                       | 7 (13,2%)   | 3 (9,7%)   | 4 (18,2%)  |
| <b>Поздние побочные эффекты мочевого пузыря</b> |             |            |            |
| 0   | 48 (90,6%)  | 28 (90,3%) | 20 (90,9%) |
| I степень                                       | 3 (5,7%)    | 2 (6,5%)   | 1 (4,5%)   |
| II степень                                      | 2 (3,8%)    | 1 (3,2%)   | 1 (4,5%)   |
| Частота   | 5 (9,5%)    | 3 (9,7%)   | 2 (9%)     |
| <b>Поздние побочные эффекты прямой кишки</b>    |             |            |            |
| 0   | 50 (94,3%)  | 30 (96,8%) | 20 (90,9%) |
| I степень                                       | 3 (5,7%)    | 1 (3,2%)   | 2 (9,1%)   |
| Всего больных                                   | 53 (100%)   | 31 (100%)  | 22 (100%)  |

В группе ДЛТ-БТ у 1 больного (4,5%) с интервалом между этапами СЛТ 5 дней наблюдался ОПЦ III степени. Проведение внутритканевой ЛТ в течение 1 недели после ДЛТ может спровоцировать усиление лучевых реакций после ДЛТ.

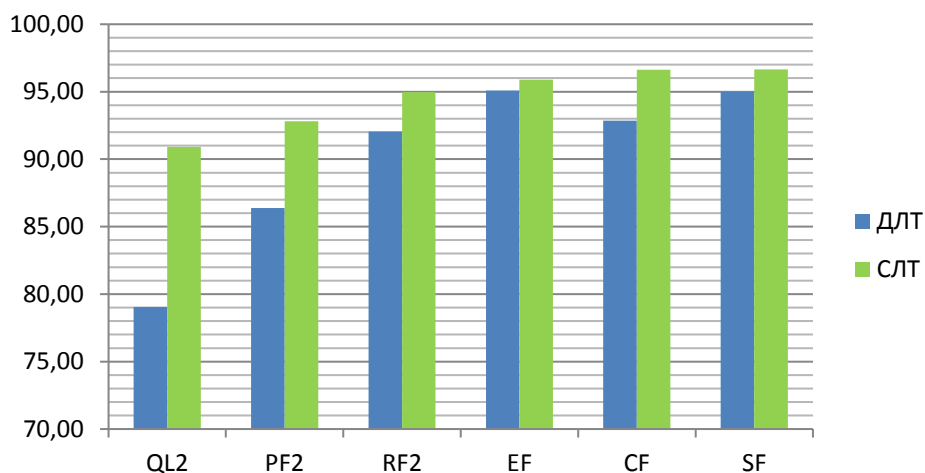
#### **Сравнительная оценка качества жизни больных после сочетанной и дистанционной лучевой терапии**

В отдаленном периоде после окончания лечения 40 больным основной и 40 больным контрольной групп была проведена сравнительная оценка КЖ в зависимости от метода ЛТ с использованием опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25, IPSS.

##### *EORTC QLQ-C30*

При анализе результатов анкетирования по опроснику EORTC QLQ-C30 в отдаленном периоде у всех больных основной и контрольной группы были приемлемые показатели КЖ по всем шкалам. Согласно, данному опроснику, чем выше значение шкал, тем лучше КЖ

больного. На рисунке 5 показаны результаты оценки качества жизни больных в зависимости от проведенного лечения.

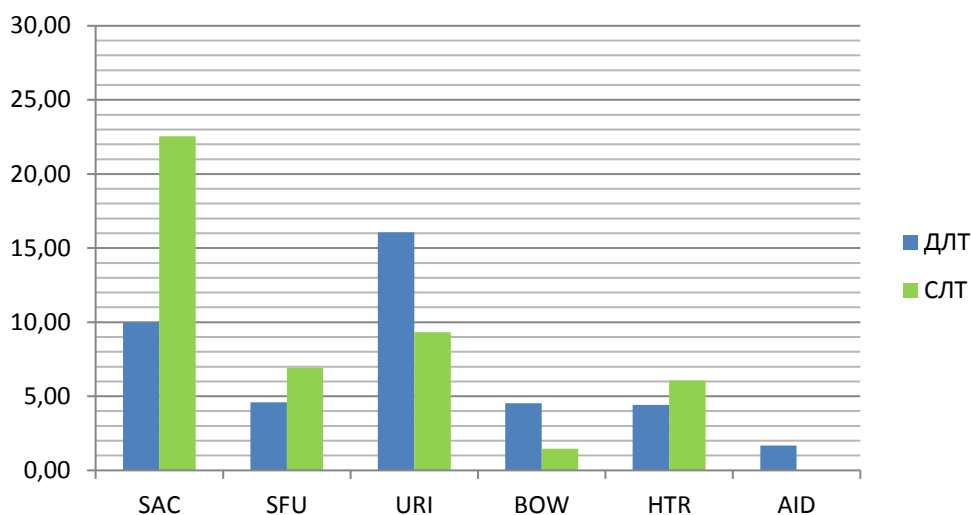


**Рисунок 5** – Результаты оценки качества жизни больных по опроснику EORTC QLQ-C30: синий столбик – контрольная группа, зеленый столбик – основная группа

Модуль QL2 отражает общий статус здоровья. В основной группе было отмечено статистически значимое улучшение показателя QL2 по сравнению с контрольной группой – 91% против 79% ( $p < 0,05$ ). Модуль PF2 отражает физическую функцию больного, средний показатель в основной группе составил 92,8% и 86,3% в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). RF2 отражает ролевую функцию – в обеих группах данный показатель имел высокие значения и статистически значимых различий не наблюдалось. Эмоциональная функция (EF) также имеет немаловажное значение в оценке КЖ больных после ЛТ, поскольку именно этот показатель отражает субъективное отношение больных к заболеванию и проведенному лечению. Больные из обеих групп имели эмоциональную функцию в пределах высоких значений. Также не было выявлено статистически значимых различий показателя когнитивной (CF) и социальной функции (SF) и в обеих группах показатели были стабильными.

#### *EORTC QLQ-PR25*

В данный опросник включены функциональные шкалы (SAC, SFU), значение которых чем выше, тем лучше. А значение симптоматических шкал (URI, BOW, HTR, AID) чем выше, тем неудовлетворительно КЖ, т.е. больше симптомов. На рисунке 6 показаны результаты анкетирования больных опросником EORTC QLQ-PR25 в зависимости от проведенного лечения.



**Рисунок 6** – Результаты анкетирования больных по опроснику EORTC QLQ-PR25: синий столбик – контрольная группа, зеленый столбик – основная группа

Показатели SAC и SFU отражают сексуальную активность и сексуальную функцию. Как видно из рисунка 6, в основной группе отмечается статистически значимое преимущество показателя SAC по сравнению с контрольной группой – 22,5% против 9,98% ( $p < 0,05$ ). Однако, не было статистически значимых различий показателя SFU между группами – в основной группе 6,9%, а в контрольной 4,6%. Показатель URI отражает симптомы дизурии, в основной группе средний показатель составил 9,32%, а в контрольной 16,6% ( $p > 0,05$ ). Показатель BOW отражает симптомы со стороны кишечника и в обеих группах средний показатель был в пределах нормы: 4,53% и 1,4%, соответственно ( $p > 0,05$ ). Показатель HTR отражает симптомы, связанные с гормональной терапией, в основной группе показатель HTR был выше чем в контрольной, различия были статистически не значимые.

#### **Сравнительная оценка качества жизни больных в зависимости от последовательности проведения контактной и дистанционной лучевой терапии**

Для получения полной картины о КЖ больных основной группы анкетирование проводилось в 6 этапов: до лечения, между этапами лечения, через 3, 6, 9 и 12 мес. после СЛТ в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ ( $n=40$ ). В первой группе ( $n=20$ ) внутритканевая ЛТ проводилась на первом этапе с последующей ДЛТ, а во второй группе ( $n=20$ ) внутритканевая ЛТ проводилась на втором этапе после ДЛТ.

#### *EORTC QLQ-C30*

Показатель общего статуса здоровья (QL2) до лечения был расценен удовлетворительным в обеих группах. Между этапами ЛТ изменения показателя были незначительными, через 3 месяца после лечения отмечается тенденция к снижению показателя, но через 6 месяцев показатель улучшается ( $62,5 \pm 4,05\%$  в группе БТ-ДЛТ и  $65,8 \pm 4,49\%$  в группе ДЛТ-БТ). Через 9 месяцев в обеих группах отмечается стабилизация показателя общего КЖ.

Показатель физической функции (PF2) в течение всех этапов в обеих группах был в пределах нормальных значений. Улучшение физической функции наступило через 9 месяцев, а во время лечения и через полгода после его окончания физическая функция изменялась незначительно. Ролевая функция (RF2) до начала лечения была в пределах допустимых значений в обеих группах. Незначительное снижение показателя RF2 отмечалось через 3 месяца после лечения в группе БТ-ДЛТ ( $85,8 \pm 2,57\%$ ) и через 6 месяцев в группе ДЛТ-БТ ( $77 \pm 5,18\%$ ). До начала лечения отмечались статистически значимые различия в показателя RF2 между группами ( $p < 0,02$ ), между этапами лечения ( $p < 0,05$ ), через 6 ( $p < 0,01$ ) и через 9 месяцев после СЛТ ( $p < 0,05$ ). В группе БТ-ДЛТ было отмечено снижение EF через 3 месяца после лечения, а в группе ДЛТ-БТ эмоциональный фон улучшался в течение всего периода наблюдения. Таким образом, эмоциональное состояние больных через 9 и 12 месяцев после лечения улучшилось. Статистически значимых различий в показателе EF в группах не было выявлено.

Когнитивная (CF) и социальная функции (SF) были стабильными и улучшались в течение всего периода наблюдения в обеих группах. На момент начала лечения показатель CF в группе БТ-ДЛТ составил 91%, а в группе ДЛТ-БТ 86,2% ( $p > 0,05$ ), а концу лечения составил 97,6% и 95,1%, соответственно. Показатель SF до лечения в группе БТ-ДЛТ был 96% и 80,2 в группе ДЛТ-БТ, а к концу лечения составил 95% и 95,1%, соответственно ( $p > 0,05$ ).

#### *EORTC QLQ-PR25*

Статистически значимые различия в показателях SAC в группах отмечались между этапами СЛТ: 46% в группе БТ-ДЛТ и 17,5% в группе ДЛТ-БТ ( $p < 0,05$ ). Но несмотря на некоторые различия показателя SAC между этапами лечения, за весь период наблюдения сексуальная активность снижалась в обеих группах. Показатель сексуальной функции (SFU) также снижался за весь период наблюдения. Статистически значимых различий в группах не наблюдалось.

Симптомы дизурии (URI) были диагностированы у всех больных еще до начала лечения, но в группе БТ-ДЛТ симптомов мочеиспускания было на 10% меньше, чем в группе ДЛТ-БТ: 20% и 30%, соответственно ( $p < 0,02$ ). Во время лечения показатель URI стал повышаться в обеих группах и достиг пика через 3 месяца после сочетанной ЛТ: в группе БТ-ДЛТ показатель был  $33 \pm 3,9\%$ , а в группе ДЛТ-БТ  $33,7 \pm 4,1\%$ . Через 6 месяцев в обеих группах отмечается тенденция к снижению симптомов дизурии: 27,5% в группе БТ-ДЛТ и 29,3% в группе ДЛТ-БТ. Через 9 месяцев и 12 месяцев отмечено уменьшение жалоб со стороны мочеиспускания. На момент начала лечения показатель симптомов со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (BOW) был на низком уровне в обеих группах. Ухудшение показателя BOW отмечено в группе БТ-ДЛТ через 3 месяца после СЛТ, хотя статистически значимых различий в группах не выявлено. А через 6 месяцев отмечено улучшение показателя BOW в обеих группах.

Подводя итоги оценки КЖ больных в зависимости от последовательности проведения внутритканевой ЛТ и ДЛТ, необходимо отметить, что в обеих группах КЖ было в пределах высоких значений, а показатели симптоматических шкал были в пределах допустимых значений и различались не значительно. Отмечается общая тенденция к снижению КЖ через 3 месяца после СЛТ в обеих группах, но уже через 6 месяцев после СЛТ отмечается тенденции к улучшению КЖ, что свидетельствует о безопасности СЛТ. А отсутствие статистически значимых различий в показателях КЖ среди групп БТ-ДЛТ и ДЛТ-БТ свидетельствует о безопасности обеих методик. Таким образом, изменение последовательности внутритканевой ЛТ и ДЛТ не влияет на КЖ больных после СЛТ.

### ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ отдаленных результатов дистанционной и сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска выявил улучшение показателей 5-летней безрецидивной выживаемости после сочетанной лучевой терапии по сравнению с больными после дистанционной лучевой терапии:  $96,2 \pm 2,67\%$  и  $86,9 \pm 4,61\%$ , соответственно ( $p=0,08$ ). Показатель 5-летней общей выживаемости больных раком предстательной железы высокого риска составил  $96,2 \pm 2,67\%$  после сочетанной лучевой терапии и  $92,6 \pm 3,56\%$  после дистанционной лучевой терапии ( $p=0,46$ ).
2. При анализе ранних побочных эффектов в зависимости от метода лучевой терапии отмечено статистически значимое уменьшение частоты острых постлучевых ректитов на 33% у больных после сочетанной лучевой терапии по сравнению с дистанционной лучевой терапией: 13,2% и 46,4%, соответственно ( $p<0,01$ ).
3. Оценка отдаленных результатов сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска в зависимости от последовательности контактной и дистанционной лучевой терапии не выявила статистически значимых различий. В группе больных, которым брахитерапия проводилась на первом этапе показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 100%, а в группе больных, которым брахитерапия проводилась на втором этапе –  $90,7 \pm 6,28\%$  ( $p=0,08$ ). При уменьшении или увеличении интервала между контактной и дистанционной лучевой терапией не выявлено статистически значимого снижения эффективности сочетанной лучевой терапии у больных раком предстательной железы высокого риска. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в группе с интервалом менее 4 недель составил  $83,3 \pm 1,52\%$ , 4-7 недель – 100%, с интервалом более 8 недель –  $96,6 \pm 3,39\%$  ( $p=0,13$ ).

4. Сравнительный анализ качества жизни больных раком предстательной железы высокого риска после дистанционной и сочетанной лучевой терапии показал хорошую переносимость данных методик. Однако отмечаются статистически значимые различия в показателе общего статуса здоровья и физической функции: 91% и 92,8% после сочетанной лучевой терапии и 79% и 86,3% после дистанционной лучевой терапии, соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатель сексуальной активности после сочетанной лучевой терапии составил 22,5%, после дистанционной лучевой терапии – 9,98% ( $p < 0,05$ ).
5. Анализ качества жизни больных при изменении последовательности контактной и дистанционной лучевой терапии не показал статистически значимых различий в показателях функциональных и симптоматических шкал у больных раком предстательной железы высокого риска. Через 6 месяцев после окончания курса сочетанной лучевой терапии показатель общего статуса здоровья составил  $62,5 \pm 4,05\%$  в группе больных, которым брахитерапия проводилась на первом этапе и  $65,8 \pm 4,49\%$  в группе больных, которым на первом этапе проводилась дистанционная лучевая терапия.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Методика сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска заключается в проведении внутритканевой лучевой терапии радиоактивными источниками  $^{125}\text{I}$  предписанной дозой 110 Гр и дистанционной конформной лучевой терапии с использованием технологии VMAT РОД 2 Гр, за 23 фракции, СОД 46 Гр на предстательную железу, парапростатическую клетчатку, семенные пузырьки и регионарные зоны, которая проводится на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (не менее 24 месяцев).
2. Внутритканевую лучевую терапию источниками  $^{125}\text{I}$  можно проводить до или после дистанционной лучевой терапии.
3. Сочетанную лучевую терапию также рекомендовано проводить больным раком предстательной железы высокого риска при невозможности проведения хирургического лечения или при отказе больного от него, а также при тяжелой сопутствующей патологии.
4. Для достижения максимального эффекта от сочетанной лучевой терапии рекомендовано проведение АДТ не менее 24 месяцев
5. Для оценки качества жизни больных после проведенной сочетанной лучевой терапии рекомендуется использовать опросники EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-PR25. Для оценки динамики состояния больных предпочтительно проводить анкетирование до начала лечения, между этапами сочетанной лучевой терапии и через 3, 6, 9, 12 месяцев после окончания курса лечения.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ткаченко Г.А. Социально-психологические аспекты качества жизни больных раком предстательной железы пожилого возраста после лучевой терапии / Ткаченко Г.А., Гладилина И.А., Степанова А.М., **Иванова А.В.**, Мерзлякова А.М., А.К. Антонов. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63. – №5. – С. 775-778.
2. **Потапова А.В.** Результаты сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска / **Потапова А.В.**, Гладилина И.А., Петровский А.В., Черняев В.А., Шолохов В.Н., Бухаркин Б.В., Нечушкин М.И., Валиев Р.К., Сергеев Ю.С., Ротобельская Л.Е., Назаренко А.В. // Злокачественные опухоли. – 2019. – Т. 9. – №4. – С. 32-40.
3. Шабанов М.А. Морфологические факторы риска прогрессирования у больных раком предстательной железы после лучевой терапии / Шабанов М.А., **Потапова А.В.**, Гладилина И.А., Ротобельская Л.Е. // Урология. – 2020. – №1. – С. 68-74.
4. **Потапова А.В.** Методические аспекты сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска с использованием радионуклидных источников  $^{125}\text{I}$  / **Потапова А.В.**, Гладилина И.А., Петровский А.В., Шолохов В.Н., Бухаркин Б.В., Иванов С.М., Ротобельская Л.Е., Матвеев В.Б. // Медицинская физика. – 2020. – Т. 87. – №3. – С. 27-35.