

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОНУКЛИДНЫХ ИСТОЧНИКОВ ^{125}I

А.В. Потапова¹, И.А. Гладиллина^{1,2}, А.В. Петровский^{1,3}, В.Н. Шолохов¹,
Б.В. Бухаркин¹, С.М. Иванов¹, Л.Е. Ротобельская¹, В.Б. Матвеев¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва

² Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска в зависимости от последовательности проведения этапов сочетанной лучевой терапии (ЛТ) и интервала между ними. С 2014 по 2017 гг. 53 больным РПЖ высокого риска была проведена сочетанная ЛТ – контактная и дистанционная. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения показал, что не было выявлено статистически значимых различий в показателе 5-летней безрецидивной выживаемости при изменении последовательности контактной и дистанционной ЛТ. Изменение последовательности контактной и дистанционной ЛТ не влияет на отдаленные результаты лечения и частоту побочных эффектов ЛТ, что позволяет сделать вывод, что проведение брахитерапии оправдано как до, так и после дистанционной ЛТ. Сочетанная ЛТ с использованием радионуклидных источников ^{125}I является эффективным и безопасным методом лечения больных РПЖ высокого риска.

Ключевые слова: сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, рак предстательной железы высокого риска

Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является неотъемлемой частью радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска. Как известно, увеличение дозы для больных РПЖ высокого риска улучшает отдаленные результаты лечения. Исследования подтвердили, что увеличение дозы до 79 Гр оказывает существенное влияние на показатели локального контроля и выживаемости без биохимического

рецидива [1–6], поэтому эскалации дозы в настоящее время является стандартом в лечении больных РПЖ высокого риска. Однако подведение высоких доз к мишени с помощью дистанционной ЛТ (ДЛТ) сопряжено с возрастанием риска тяжелых поздних лучевых повреждений критических органов. В исследовании RTOG 0126 у больных РПЖ, получивших суммарную дозу ДЛТ 79,2 Гр частота поздних лучевых повреждений 2 степени была выше, чем в группе больных, получивших дозу 70,2 Гр [7].

Такая закономерность развития поздних побочных эффектов диктует необходимость поиска оптимальных методов подведения высокой дозы непосредственно в опухоль. Одним из безопасных методов эскалации дозы в предстательной железе является контактная (брахитерапия) в комбинации с ДЛТ. Применение брахитерапии в качестве локального облучения (буста) позволяет подвести максимальную дозу облучения непосредственно в опухолевый очаг при минимизации воздействия на критические органы. В настоящее время широко используются методики брахитерапии с высокой и низкой мощностью дозы.

Многие исследования свидетельствуют о преимуществе сочетанной ЛТ (СЛТ) по сравнению с ДЛТ. У больных РПЖ после СЛТ было отмечено статистически значимое преимущество в показателе безрецидивной выживаемости по сравнению с больными после ДЛТ [1, 8, 9]. Однако в настоящее время нет четких рекомендаций по поводу последовательности проведения этапов СЛТ и интервала между ними. Согласно рекомендациям Американского общества брахитерапевтов [10], имплантация радионуклидных источников в предстательную железу может проводиться как до, так и после ДЛТ. Таким образом, изучение различных методик СЛТ является перспективным направлением.

Цель данного исследования – проведение сравнительного анализа отдаленных результатов лечения больных РПЖ высокого риска в зависимости от последовательности проведения этапов сочетанной ЛТ и интервала между ними.

Материал и методы

В отделении радиохирургии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2014 по 2017 гг. 53 больным РПЖ была проведена СЛТ на фоне длительной андрогенной депривационной терапии (не менее 24 мес.). Медиана наблюдения составила 38 месяцев. Средний возраст больных 68,11±4,7 лет.

В исследование включены больные с РПЖ высокого риска рецидивирования по шкале D'Amico (наличие одного или нескольких неблагоприятных факторов: стадия заболевания $T_{3a}N_0M_0$, индекс Глисона 8–10, исходный уровень ПСА >20 нг/мл). У 42 больных (79,2 %) была выявлена $T_3N_0M_0$ стадия заболевания, $T_2N_0M_0$ диагностирована у 11 больных (20,8 %). Уро-

вень сывороточной концентрации ПСА варьировал от 5,5 нг/мл до 311 нг/мл ($39,7 \pm 7,9$ нг/мл). У 52,8 % больных уровень ПСА был выше 20 нг/мл.

В зависимости от последовательности дистанционной и контактной ЛТ больные распределены на 2 группы. В первую группу включены больные, которым на первом этапе была выполнена имплантация источников ^{125}I в ПЖ с последующим дистанционным облучением (31 больной – 58,5 %). Больным второй группы на первом этапе проведена ДЛТ на область малого таза с последующей имплантацией источников ^{125}I (22 больных – 41,5 %). В зависимости от интервала между контактной и дистанционной ЛТ больные были распределены на 3 подгруппы: с интервалом менее 4 недель ($n=6$), 4–7 недель ($n=17$) и более 8 недель ($n=30$). Все больные получали андрогенную депривационную терапию аналогами лютеинизирующего релизинг гормона (гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней, подкожно) в неoadьювантном (2–4 мес.) и адьювантном режимах (не менее 24 мес.). Проведен сравнительный анализ безрецидивной выживаемости в зависимости от последовательности проведения контактного и дистанционного облучения. Частоту и степень выраженности ранних и поздних побочных эффектов оценивали по шкале RTOG/EORTC.

Методика сочетанной лучевой терапии

Дистанционная конформная лучевая терапия

Подготовку и планирование ДЛТ проводили в следующем порядке: сначала проводилась предлучевая топометрическая подготовка, затем планирование объема облучения и дозиметрическое планирование, укладка больного на ускорителе электронов с верификацией плана ДЛТ.

Топометрическая подготовка проводилась на спиральном компьютерном томографе GE LightSpeed 16, с шагом скана 5 мм. Верхняя граница зоны исследования начиналась от позвонка Th12, а нижней границей была верхняя треть бедренных костей. Накануне исследования больным делали очистительную клизму и назначали прием препаратов, уменьшающих газообразование. КТ-топометрию проводили при среднем наполнении мочевого пузыря, для

этого больные за час до исследования выпивали 500 мл воды. Положение больного – лежа на спине, фиксирующие приспособления – подголовник и подставка под ноги, руки в положении на груди. Применение иммобилизации и лазерных систем позволяет достичь идентичности укладки пациентов при проведении сеансов ДЛТ. На кожу больных наносили метку для реперной точки и 2 боковые метки в одной плоскости. Полученные изображения импортировали в архив ARIA с указанием фамилии и инициалов больного, номера истории болезни.

Выбор облучаемых объемов и оконтуривание выполняли в программе Eclipse Varian. После загрузки КТ-изображений в систему планирования выполняли выбор объемов, оконтуривание целевых объемов и органов риска с последующим расчетом и оптимизацией дозовых распределений, просмотром и сравнением планов облучения. Для лучшей визуализации структур малого таза, оптимального выбора целевых объемов и оконтуривания дозополитизирующих органов выполняли совмещение данных КТ, МРТ и ПЭТ/КТ с применением технологии Fusion.

При выборе облучаемого объема применяли рекомендации МКРЕ, согласно которым были выделены следующие структуры: СТВ – объем, который включает в себя не только опухоль, но и зоны субклинического распространения опухолевого процесса; объем РТВ – объем облучения, который дает гарантию облучения всего объема мишени; планируемый объем органов риска PRV с учетом их толерантности.

В СТВ были включены: ПЖ с парапростатической клетчаткой, семенные пузырьки, зоны регионарного метастазирования (общие, внутренние и наружные подвздошные, пресакральные, запирательные лимфатические узлы). Границы оконтуривания СТВ осуществляли согласно рекомендациям RTOG: нижняя граница – на 1 скан выше луковицы полового члена. Латеральные границы – леваторы ануса. Передняя граница – передняя фибромускулярная строма. Задняя граница – 5 мм от прямой кишки. Верхняя граница – семенные пузырьки.

Оконтуривание зон регионарного метастазирования осуществляли по ходу целевых сосудов. При оконтуривании общих подвздошных лимфатических узлов верхняя граница поля облучения соответствовала уровню позвонков L5-S1. При оконтуривании наружных подвздошных узлов нижняя граница поля соответствовала уровню верхушки головки бедренных

костей. Нижняя граница поля при оконтуривании obturatorных лимфатических узлов соответствовала уровню верхней лобковой связки. Вокруг лимфатических узлов добавляли отступ 10 мм.

Расчет планов осуществляли медицинские физики на компьютерной системе планирования Eclipse с помощью программ прямого и инверсного планирования. Для всех включенных в исследование больных была использована технология дистанционной ЛТ VMAT. Планирование ЛТ осуществляли медицинские физики с помощью программ прямого и инверсного 3D планирования. Оптимальное распределение дозы в объеме мишени соответствовало $D_{95\%} \geq 95\%$ объема РТВ, но не превышало 110 %. При планировании лучевого лечения оценивали нагрузки на следующие органы: прямая кишка, мочевого пузырь, тонкая кишка и головки бедренных костей, согласно рекомендациям QUANTEC. Соблюдены следующие дозиметрические параметры RTOG: для расчета плана ДЛТ были соблюдены дозиметрические параметры согласно рекомендациям QUANTEC:

- ✓ Прямая кишка: $V_{40\text{ Гр}} \leq 50\%$, $V_{50\text{ Гр}} \leq 45\%$, $V_{53\text{ Гр}} \leq 40\%$, $V_{57\text{ Гр}} \leq 20\%$, $V_{62\text{ Гр}} \leq 15\%$
- ✓ Мочевой пузырь: $V_{53\text{ Гр}} \leq 50\%$, $V_{57\text{ Гр}} \leq 35\%$, $V_{62\text{ Гр}} \leq 25\%$, $V_{66\text{ Гр}} \leq 15\%$
- ✓ Тонкая кишка: $V_{45\text{ Гр}} \leq 195\text{ см}^3$, $V_{\text{max}} \leq 56\text{ Гр}$
- ✓ Головки бедренных костей: $V_{50\text{ Гр}} < 5\%$

Дистанционное облучение проводили на линейном ускорителе электронов Clinac (Varian, USA) с использованием многолепесткового коллиматора Millenium 120 и динамических клиновидных фильтров при номинальной энергии фотонов 6 МэВ в режиме стандартного фракционирования. Суммарная доза 46 Гр при разовой дозе 2 Гр за 23 фракции (5 раз в неделю). Укладку больного на ускорителе осуществляли как при топометрической подготовке. Верификация плана проводилась с использованием КТ в коническом пучке.

Брахитерапия с использованием источников ^{125}I

Источник ионизирующего излучения ^{125}I IsoCord представляет собой капсулы с титановой оболочкой, фиксированные через каждые 5 мм на рассасывающейся нити, содержащие ^{125}I , осажденный на серебряном стержне (рис. 1). Источники поставляются в защитном

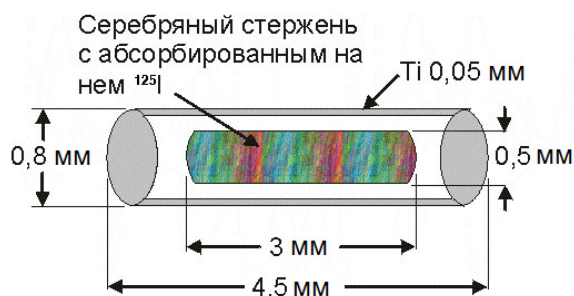


Рис. 1. Схема строения радионуклидного источника ^{125}I

стерильном контейнере из нержавеющей стали, в котором нить намотана на катушку.

Имплантиацию источников ^{125}I проводили в следующем порядке: анестезия (общий наркоз или спинальная анестезия) и размещение пациента в необходимой позиции, дозиметрическое планирование, имплантация источников ^{125}I в предстательную железу под УЗ-контролем, постимплантационная дозиметрия. Перед укладкой пациента в позицию для имплантации проводится общий наркоз или спинальная анестезия. Положение больного на операционном столе – лежа на спине, ноги разведены под углом 120° и зафиксированы на специальных держателях для ног (рис. 2). Предстательную железу визуализировали с помощью трансректального УЗ-датчика, который устанавливается на фиксирующее устройство, обеспечивающее пошаговое движение на расстояние 5 мм. На данное устройство устанавливается координатная решетка, через которую производится имплантация источников (рис. 3).

УЗ-датчик оснащен специальным баллоном, который в случае расположения железы ниже координатной решетки наполнялся водой, тем самым улучшая визуализацию всех от-



Рис. 2. Положение больного на операционном столе: а. вид спереди, б. вид сбоку

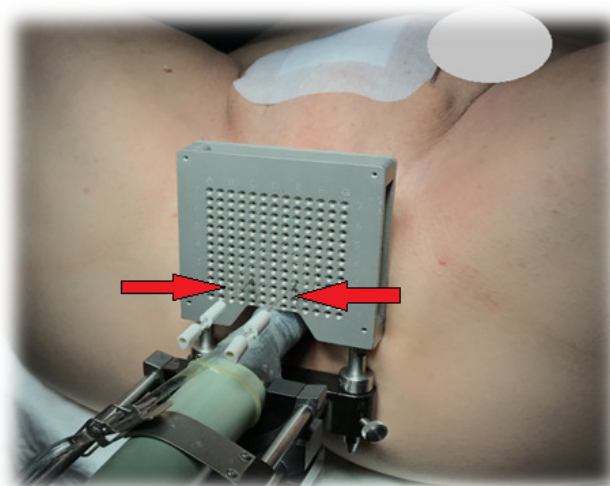


Рис. 3. Координатная решетка, установленная на фиксирующее устройство. Стрелками указаны стабилизирующие иглы, имплантированные в предстательную железу

делов железы. Для лучшей визуализации уретры производилась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея. Железу фиксировали введением по одной стабилизирующей игле в каждую долю. Проводилась послойная регистрация изображений железы и ввод в планирующую систему (PSID 5.0). Оконтурирование структур проводили согласно рекомендациям Американского общества брахитерапевтов [10] с использованием онлайн-планирования. Следующим этапом с учетом контуров железы, семенных пузырьков, уретры и прямой кишки был дозиметрический расчет и определение оптимального расположения источников.

Основными принципами оптимального плана имплантации были: подведение предписанной дозы в объем СТВ, приемлемые дозы в уретре и прямой кишке, легко воспроизводимая имплантация. При планировании брахитерапии источниками ^{125}I были соблюдены дозиметрические параметры, рекомендуемые ESTRO/EAU/EORTC (табл. 1) [11, 12]. Основные параметры, характеризующие дозовое распределение при брахитерапии: D – величина поглощенной дозы, которая считается достаточной для достижения терапевтического эффекта, D_x – величина поглощенной дозы, не менее которой приходится на $x\%$ объема, V_x – величина объема, на который приходится доза не менее $x\%$ от терапевтической дозы. Предписанная доза на предстательную железу

Таблица 1

Дозиметрические параметры планирования контактной лучевой терапии

Орган	Критерий
Предстательная железа	$D_{90} \geq 100$ % терапевтической дозы D_{100}
	$V_{100} \geq 95$ % объема простаты PTV
	$V_{150} \leq$ объема простаты PTV
Уретра (простатическая часть)	$D_{10} < 150$ % терапевтической дозы D_{100}
	$D_{30} < 130$ % терапевтической дозы D_{100}
Прямая кишка	$D_{2cc} < 145$ Гр
	$D_{0,1cc} < 200$ Гр

составила 110 Гр. Среднее количество имплантированных в железу микроисточников ¹²⁵I составило 47. Общая активность источников колебалась от 20,5 до 38,5 МКи.

На основании полученного плана имплантации производится зарядка игл источниками на специальном устройстве. Операционное поле обрабатывали 5 % раствором йода и 96 % раствором этилового спирта и ограничивали двумя стерильными простынями. Имплантацию игл производили вручную, контроль глубины введения игл с источниками проводили под УЗ-контролем в сагиттальной плоскости сканирования. Наличие экзогенной метки на кончике имплантационной иглы облегчает визуализацию иглы при ее имплантации. Согласно плану, кончик иглы должен совпасть с соответствующей координатой расположения источника или быть удаленной от нее не более чем на 1–2 мм.

Согласно рекомендациям [10], постимплантационную дозиметрию проводили через 30 дней после имплантации источников. Дозиметрия проводилась на основе КТ-изображений, загруженных в программу PSID 5.0, с последующей верификацией положения источников вручную. Качество имплантации оценивали на основании следующих параметров: ПЖ – D_{90} , V_{100} и V_{150} , уретра – D_{10} , прямая кишка – D_{2cc} . Затем выполняли расчет распределения дозы как при планировании имплантации.

Результаты

Курс СЛТ был реализован в полном объеме всем больным, включенным в исследование.

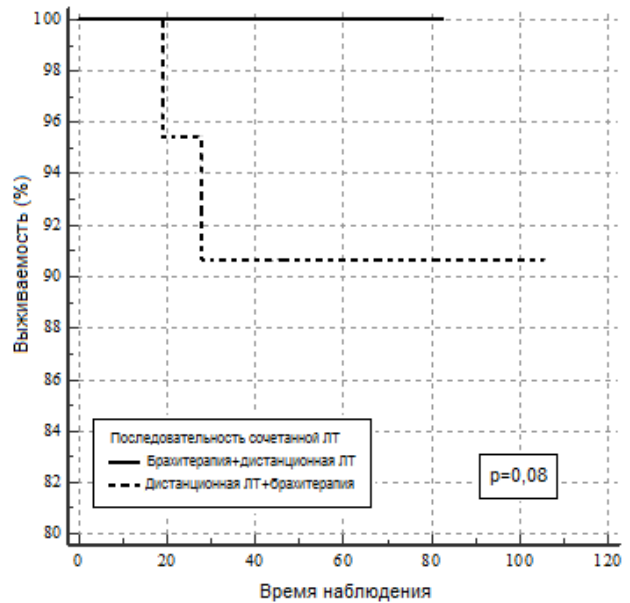


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от последовательности контактной и дистанционной ЛТ: первая группа (n=31) – сплошная линия, вторая группа (n=22) – прерывистая линия

Больные были прослежены от 24 до 86 мес. Медиана наблюдения составила 49 мес. После завершения СЛТ у всех больных клинически отмечался полный регресс первичной опухоли.

В первой группе умерших больных не было, а во второй группе умерли 2 пациента (3,8 %). В первой группе у 4 больных (7,5 %), а во второй группе у 3 больных (5,7 %) наблюдали прогрессирование заболевания. Динамика безрецидивной выживаемости представлена на рис. 4. Как видно из рис. 4, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в первой группе составил 100 %, а во второй группе 90,7±6,28 % (p=0,08).

В интервале менее 4 нед умер 1 больной, а прогрессирования не наблюдали: в интервале 4–7 нед умерших не было, у 1 больного было прогрессирование, в интервале более 8 нед 1 больной умер и было 6 случаев прогрессирования заболевания (11,3 %). Динамика безрецидивной выживаемости в зависимости от интервала между контактной и ДЛТ представлена на рис. 5. Согласно рис. 5, показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных в группе с интервалом менее 4 нед, составил 83,3±1,5 %, 4–7 нед – 100 %, более 8 нед. – 96,6±3,4 % (p=0,13).

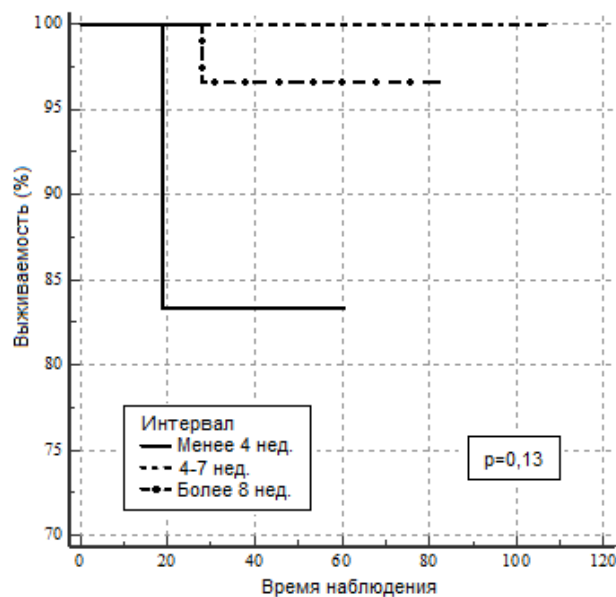


Рис. 5. Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от интервала между контактной и дистанционной лучевой терапией: менее 4 нед. ($n=6$) – сплошная линия, 4–7 нед. ($n=17$) – прерывистая линия, более 8 нед. ($n=30$) – прерывистая линия с точками

Таким образом, анализ безрецидивной выживаемости не показал статистически значимых различий при изменении последовательности контактной и дистанционной ЛТ и интервала между ними.

Ранние и поздние побочные эффекты сочетанной лучевой терапии

Оценку острой токсичности и поздних лучевых повреждений после СЛТ проводили по шкале EORTC/RTOG. После проведения СЛТ наблюдались лучевые реакции со стороны мочевыделительной системы (циститы) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ректиты). Среди исследуемых больных не было ни одного случая развития побочных эффектов IV степени. Анализ частоты и степени выраженности побочных эффектов в зависимости от последовательности проведения контактной и ДЛТ представлены в табл. 2.

Во второй группе у 1 больного (4,5 %) наблюдался острый постлучевой цистит (ОПЦ) III степени, но следует отметить, что у данного больного был короткий интервал между

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов сочетанной лучевой терапии в зависимости от последовательности проведения контактной и дистанционной ЛТ

Степень выраженности	Все больные	Контактная+дистанционная ЛТ	Дистанционная+контактная ЛТ
Острый постлучевой цистит			
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 %)
Острый постлучевой ректит			
0	46 (86,8 %)	28 (90,3 %)	18 (81,8 %)
I степень	7 (13,2 %)	3 (9,7 %)	4 (18,2 %)
Поздние постлучевые циститы			
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 %)
Поздние постлучевые ректиты			
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 %)

этапами СЛТ (менее 4 нед), который мог спровоцировать усиление лучевых реакций после ДЛТ при проведении последующей контактной ЛТ. Из данных табл. 2 видно, что частота острых постлучевых ректитов (ОПР) I степени среди больных составила 13,2 %, а ОПР II–IV степени не наблюдали ни у одного больного. В первой группе ОПР наблюдали всего у 3 больных (9,7 %), а во второй группе – у 4 больных (18,2 %).

Частота развития поздних постлучевых циститов в обеих группах составила 9,5 %: I степени – у 3 больных (5,7 %), II степени – у 2 (3,8 %). Не выявлено статистически значимых различий в частоте поздних постлучевых циститов в зависимости от последовательности методов облучения. Частота развития поздних постлучевых ректитов I степени была на низком уровне в обеих группах (5,7 %): в первой группе наблюдались всего у одного больного (1,9 %), а во второй группе – у 2 больных (3,8 %).

Обсуждение

Использование источников ^{125}I играет важную роль в лечении больных РПЖ высокого риска, поскольку брахитерапия обеспечивает подведение канцерцидной дозы к опухоли, в то время как дистанционный этап обеспечивает радикальность терапии, воздействуя на регионарные лимфатические узлы. Локальное облучение при РПЖ с использованием внутритканевой ЛТ обеспечивает минимизацию воздействия на дозополучающие органы без снижения противоопухолевого эффекта [12].

Однако до сих пор недостаточно исследований и рекомендаций по поводу последовательности проведения контактной и ДЛТ и интервала между ними, а также влияния их на отдаленные результаты лечения и частоту и выраженность побочных эффектов. Подходы в отношении последовательности и интервала сочетанной ЛТ в разных учреждениях отличались. Авторы [13] проводили имплантацию источников в предстательную железу после ДЛТ с интервалом 4 нед, в то время как авторы работы [14] проводили имплантации источников до ДЛТ с интервалом 3 нед. Несмотря на то, что во всех исследованиях были получены хорошие результаты лечения, не было акцента на последовательность проведения этапов СЛТ и временного фактора между ними. В настоящее время вопрос последовательности проведения

этапов СЛТ и интервала между ними остается не до конца изученным. Недостаточно рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы сделать соответствующий вывод.

С 2011 года в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина стали применять внутритканевое облучение с использованием источников ^{125}I в качестве дополнительного локального воздействия после ДЛТ у больных РПЖ высокого риска. Брахитерапия проводилась на первом этапе с последующим проведением ДЛТ области малого таза. Однако, согласно общепринятым стандартам, на первом этапе всегда проводится облучение малого таза (регионарные лимфатические узлы, предстательная железа, парапростатическая клетчатка и семенные пузырьки), а затем локальное облучение предстательной железы для эскалации дозы. Аналогично данной последовательности, больным была проведена брахитерапия после ДЛТ малого таза. В нашем исследовании мы ожидали продемонстрировать преимущества данной последовательности, однако анализ результатов лечения показал отсутствие статистически значимых различий в показателях 5-летней безрецидивной выживаемости, частоты и степени выраженности ранних и поздних побочных эффектов лучевой терапии между группами.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и безопасности сочетанной ЛТ с использованием радиоактивных источников ^{125}I на фоне длительной гормональной терапии у больных РПЖ высокого риска. При проведении сочетанной лучевой терапии больных РПЖ высокого риска изменение последовательности этапов контактной и дистанционной ЛТ не влияет на отдаленные результаты лечения и частоту побочных эффектов, что позволяет сделать вывод, что проведение брахитерапии оправдано как до, так и после дистанционного облучения.

Список литературы

1. Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A. et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-neg-

- ative locally advanced cancer of the prostate // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23(6). P. 1192–1199.
2. Kuban D.A., Levy L.B., Cheung M.R. et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79(5). P. 1310–1317.
 3. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24(13). P. 1990–1996.
 4. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial // *Lancet Oncol.* 2007. Vol. 8(6). P. 475–487.
 5. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D. et al. A Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28(7). P. 1106–1111.
 6. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z. et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer // *J. Urol.* 2008. Vol. 179(4). P. 1368–1373.
 7. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial // *JAMA Oncol.* 2018. Vol. 4(6). P. 180039.
 8. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer // *Radiother. Oncol.* 2012. Vol. 103(2). P. 217–222.
 9. Rodda S., Tyldesley S., Morris W.J. et al. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. Vol. 98(2). P. 286–295.
 10. Davis B., Horwitz E.M., Lee W.R. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy // *Brachytherapy.* 2012. Vol. 11(1). P. 6–19.
 11. Salembier C., Lavagnini P., Nickers P. et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy // *Radiat. Oncol.* 2007. Vol. 83(1). P. 3–10.
 12. Кузнецов М.А., Ксенофонтов А.И., Наркевич Б.Я. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием закрытых гранульных радионуклидных источников // *Мед. физика.* 2009. № 4. С. 91–104.
 13. Sylvester J., Grimm P., Blasko J. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67. P. 57–64.
 14. Critz F.A., Levinson K.J. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology // *Urology.* 2004. Vol. 172. P. 2232–2238.

METODOLOGICAL ASPECTS OF COMBINED RADIATION THERAPY OF PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER USING RADIONUCLIDE ¹²⁵I SOURCES

A.V. Potapova¹, I.A. Gladilina^{1,2}, A.V. Petrovsky^{1,3}, V.N. Sholokhov¹, B.V. Bukharkin¹,
S.M. Ivanov¹, L.E. Rotobelskaya¹, V.B. Matveev¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

A comparative analysis of the long-term results of patients with high-risk prostate cancer (PCa) treatment depending on the sequence of brachytherapy and external beam radiation therapy (RT) and the interval between them was performed. From 2014 to 2017 53 patients with high-risk PCa was performed combined RT: brachytherapy and external beam RT. A comparative analysis of the long-term results of treatment showed that there were no statistically significant differences in the 5-year relapse-free survival when changing the sequence of brachytherapy and external beam RT. Changing the sequence of brachytherapy and external beam RT of patients with high-risk PCa does not affect the long-term results of treatment and the frequency of side effects, which suggests that brachytherapy is justified both before and after remote RT. Combined RT using ¹²⁵I radionuclide sources and long-term hormone therapy is an effective and safe method for treating patients with high-risk PCa.

Key words: *combined radiation therapy, brachytherapy, external beam radiation therapy, high-risk prostate cancer*

E-mail: dr.anna-potapova@mail.ru