

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права

УДК 616.65.-089.87-036.8:616-006.6-039.36

ГОЛДЫЦКИЙ
Сергей Олегович

**ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППАХ НИЗКОГО И
ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск 2023

Научная работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научные руководители: **Красный Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Луд Николай Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Курчин Вячеслав Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории торакальной онкопатологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Тарендь Дмитрий Тадеушевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии и нефрологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «13» сентября 2023 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « 28 » июня 2023 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) одно из самых распространенных злокачественных новообразований среди мужского населения, занимает второе место по распространенности в мире с тенденцией к росту и является причиной смерти 358 000 мужчин ежегодно, согласно данным всемирной организации здравоохранения [Siegel R. et al., 2014, Bray F. et al., 2018]. По данным Белорусского канцер-регистра, заболеваемость РПЖ увеличилась в 2,1 раза в период с 2007 по 2016 г. [Океанов А.Е. с соавт., 2019]. С 2013 г. РПЖ в Беларуси устойчиво занимает первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин.

Внедрение простатспецифического антигена (ПСА) и скрининга в широкую клиническую практику привело к увеличению числа диагностированных локализованных форм данного заболевания. Это подтверждается рядом исследований, проведенных в Европе и США [Schroder F.H. et al., 2014], а также пилотным проектом скрининга РПЖ в Беларуси, по результатам которого отмечено снижение доли впервые выявленного местно-распространенного и метастатического и рост локализованного РПЖ [Красный С.А. с соавт., 2015].

В соответствии с рекомендациями по лечению локализованного рака простаты существует несколько вариантов воздействия: радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), в том числе с модуляцией интенсивности (IMRT), а также контактная лучевая терапия (брахитерапия) [Mottet N. et al., 2017]. Каждый из перечисленных методов обладает своими преимуществами и недостатками. Выбор лечебной тактики при локализованном РПЖ основывается на стратификации пациентов на группы риска прогрессирования [D'Amico A.V. et al., 2001].

В нашей стране наибольшее распространение получили РПЭ, ДЛТ с адьювантной гормонотерапией, а также брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме (БтВМД) или в сочетании с дистанционной лучевой терапией – сочетанная лучевая терапия (СЛТ). При анализе литературы существует значительное количество опубликованных данных касательно отдаленных онкологических результатов РПЭ и ДЛТ [Yosserowitch O. et al., 2008]. Однако, информация, касающаяся сравнения БтВМД и СЛТ с другими методами лечения крайне ограничена. Возможно, это связано с небольшим количеством центров, в которых выполняется данный вид лечения. Таким образом, актуальным является изучение онкологических и функциональных результатов контактной лучевой терапии, а также сравнение их с таковыми после радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова) в рамках темы научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить комплексный метод лучевой и гормональной терапии пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии», номер госрегистрации 20142685 от 10 октября 2014 г., 2014–2019 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг. (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166, раздел 4 «Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: повысить качество жизни пациентов с сохранением онкологической эффективности при локализованном раке предстательной железы после радикального лечения за счет применения брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Задачи исследования:

1. Ретроспективно оценить результаты лечения пациентов с использованием БтВМД при РПЖ.
2. Изучить влияние группы риска прогрессирования РПЖ на отдаленные результаты радикального лечения.

3. Проанализировать отдаленные онкологические результаты применения БтВМД в сравнении с РПЭ и СЛТ в группе пациентов низкого риска прогрессирования РПЖ.

4. Провести ретроспективный анализ отдаленных онкологических результатов применения БтВМД, СЛТ и РПЭ в группе пациентов промежуточного риска прогрессирования РПЖ.

5. Оценить качество жизни пациентов спустя 9–11 мес. после радикального лечения и сравнить функциональные результаты радикального лечения у пациентов с РПЖ после применения различных методов радикального лечения.

Объект исследования: пациенты, страдающие раком предстательной железы, радикально пролеченные в период с 2008 по 2011 г., а также с 2017 по 2018 г.

Предмет исследования: отдаленные онкологические результаты проведенного лечения с периодом наблюдения 5 лет, а также функциональные результаты проведенного лечения спустя 9–11 мес.

Научная новизна

В рамках темы диссертационного исследования выполнена оценка отдаленных онкологических результатов у пациентов, пролеченных по поводу РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования с помощью БтВМД и СЛТ с периодом наблюдения 5 лет.

Проведен сравнительный анализ БтВМД и СЛТ с золотым стандартом лечения РПЖ – РПЭ. Доказана высокая эффективность БтВМД в монорежиме для данной категории лиц.

Выполнен сравнительный анализ функциональных результатов радикального лечения РПЖ и продемонстрировано более высокое качество жизни после БтВМД и СЛТ по сравнению с РПЭ по показателям мочеиспускания и половой функции.

Положения, выносимые на защиту

1. Брахитерапия, сочетанная лучевая терапия и радикальная простатэктомия при РПЖ обладают сопоставимой онкологической эффективностью по показателям 5-летней бессобытийной и скорректированной выживаемости ($p > 0,05$), при этом частота прогрессирования заболевания статистически значимо ассоциирована с группой риска – 5-летняя бессобытийная выживаемость в группе высокого риска на 31,6% и 26,7% ниже, чем в группах низкого и промежуточного риска, соответственно ($p < 0,05$).

2. Отдаленные результаты БтВМД у пациентов, страдающих РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования, характеризуются удовлетворительными показателями: 5-летняя бессобытийная выживаемость не отличается от соответствующего показателя при использовании СЛТ и РПЭ ($p > 0,05$). Пятилетняя скорректированная выживаемость в группах низкого и промежуточного риска после применения РПЭ и СЛТ составила 100%, после выполнения БтВМД 97,0% и 100%, соответственно.

3. Оценка функциональных результатов с помощью «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы» является важным фактором при выборе метода радикального лечения РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования. Проведение БтВМД и СЛТ у пациентов данной категории статистически значимо ассоциированы с лучшим качеством жизни по показателям функции мочеиспускания и половой функции по сравнению с РПЭ ($p < 0,05$), при этом функция кишечника сохраняется в полном объеме после всех методов радикального лечения.

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в следующем: постановка проблемы, определение целей и задач исследования совместно с научными руководителями работы; выполнение патентно-информационного поиска и аналитического обзора литературы по теме исследования; обработка медицинской документации и создание компьютерной базы данных по пациентам, которым проведены лечебно-диагностические мероприятия; курация, лечение пациентов, вошедших в исследование; подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях; участие в подготовке инструкции по применению; оформление диссертационной работы, выводов и рекомендаций по практическому применению. Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 3, 4].

Сеансы внутритканевой брахитерапии выполнялись сотрудниками радиологического отделения № 3 РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Радикальная простатэктомия выполнялась на базе 1-го урологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница», онкоурологического отделения УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер».

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод оценки функциональных результатов радикального лечения рака предстательной железы» (регистрационный № 170–1219 от 26.12.2019 г.).

Личный вклад соискателя в подготовку докладов составляет до 80%, публикаций в соавторстве – до 75%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

1. XIII Российском онкоурологическом конгрессе, 4–5 октября 2018 г., г. Москва, Российская Федерация;
2. 414-м Заседании Белорусской ассоциации урологов, 23 апреля 2019 г., г. Минск, Беларусь;
3. 6-м Балтийском заседании Европейской Ассоциации Урологов 24–25 мая 2019 г., г. Таллин, Эстония;
4. 75-й научной сессии Витебского государственного медицинского университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации» 29–30 января 2020 г., г. Витебск, Беларусь;
5. Научно-практической конференции с международным участием «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» 31 января 2020 г., г. Смоленск, Российская Федерация;

Разработанный метод внедрен в практику в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, учреждениях здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» и «Витебский областной клинический онкологический диспансер». Материалы диссертации используются в лекционных курсах кафедры онкологии и курса урологи УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ: 4 статьи в рецензируемых журналах, 3 публикации в материалах конференций и тезисах докладов научных конференций, 1 инструкция по применению.

Всего имеется 4 публикации по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общее количество авторских листов опубликованных статей – 2,1 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 81 странице печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 4 главах, заключения, списка использованных источников, включающего 138 литературных источников, списка публикаций соискателя и 2 приложений. Работа содержит 18 таблиц, иллюстрирована 22 рисунками.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили результаты наблюдения за пациентами, пролеченными по поводу локализованного РПЖ в период с 2008 по 2011 год, с периодом наблюдения не менее 5 лет. Для анализа основных прогностических факторов после выполненного радикального лечения были использованы результаты наблюдения 319 пациентов. Радикальное хирургическое лечение было выполнено 145 пациентам, СЛТ – 100, БтВМД – 74. Средний возраст составил 74 года.

В последующем, были выделены группы пациентов низкого и промежуточного рисков прогрессирования. При этом группа низкого риска составила 78 (39,4%) человек, промежуточного – 120 (60,6%).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Общая схема исследования

Материалом для определения функциональных результатов и оценки качества жизни после проведенного радикального лечения послужили результаты анкетирования 183 человек, в частности 148 пациентов с локализованным РПЖ, пролеченных в период с 2017 по 2018 год на базе РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Витебского онкологического диспансера и Витебской областной больницы, а также здоровые пациенты (35 человек), не страдающие какими-либо урологическими заболеваниями.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

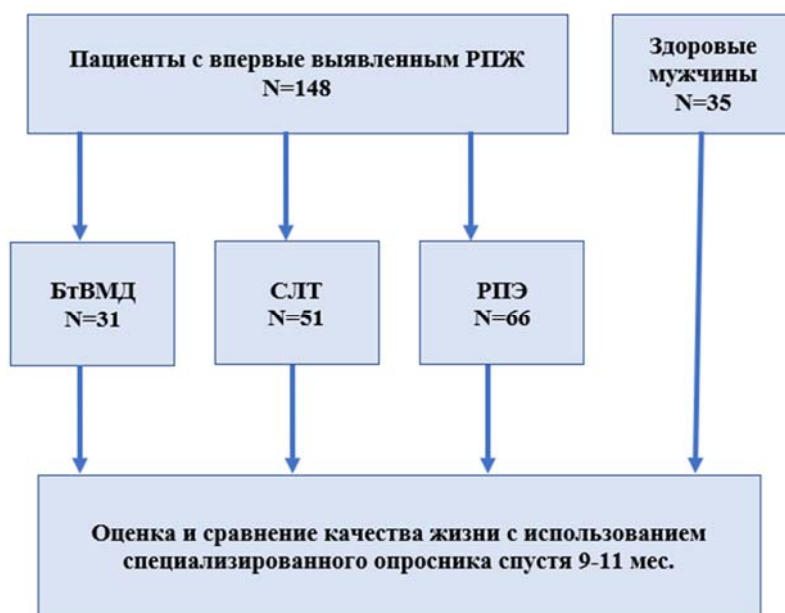


Рисунок 2 – Схема исследования качества жизни

Таким образом, всего в исследование включено 502 человека. В работе оценивалась бессобытийная выживаемость, в качестве события принимался биохимический рецидив, либо клиническое прогрессирование. Дополнительно оценивались общая и скорректированная выживаемость. При оценке выживаемости пациентов использовался сплошной метод расчета.

За начало наблюдения принималась дата начала лечения, статус произошедшего «события» оценивался на момент достижения предельного срока наблюдения, который составлял 62 мес. Лечение у всех пациентов начато в течение 6 мес. после установки диагноза.

Для анализа использовался пакет программ StatSoft Statistica 12 и IBM SPSS Statistics 23, в частности таблицы дожития (Life tables), метод Каплана-Мейера (Kaplan-Meier analysis). Количественные показатели представлены медианой, минимальным и максимальным значениями (разброс значений), либо средним значением±стандартное отклонение в зависимости от характера распределения признака.

Оценка качества жизни пациентов после проведенного радикального лечения РПЖ была выполнена с использованием «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы» с высоким уровнем надежности, разработанного и апробированного Ракулом С. и др. для применения в условиях СНГ [Ракул С.А. с соавт., 2009].

Оценка качества жизни осуществлялась спустя 9–11 месяцев после проведенного лечения, пациент заполнял специализированный опросник оценки качества жизни, который содержал разделы (блоки), касающиеся

функции мочеиспускания, пищеварения, а также эректильной функции. Полученные варианты ответов переводились в балльную шкалу. Сумма баллов отражала степень влияния функциональных нарушений на качество жизни пациента. Более высокие показатели сумм соответствовали выраженному снижению качества жизни, обусловленному наличием нарушений.

Для сравнения выживаемости между двумя и более группами использовались следующие методы: логранговый тест (Мантеля-Кокса), критерий Бреслоу-Уилкоксона, а также тест Тарона-Уэра. За нулевую гипотезу при использовании логрангового теста принималось отсутствие различий в выживаемости между исследуемыми группами. Данные с распределением, не соответствующим нормальному закону, представлялись в виде медианы, и квартилей и/или минимальных и максимальных значений.

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна-Уитни и Краскелла-Уоллиса. При получении уровня значимости $p < 0,05$ считалось, что нет достаточных оснований для принятия нулевой гипотезы; различия считались статистически значимыми.

Результаты клинического исследования

Брахитерапия высокой мощностью дозы при раке предстательной железы

С целью оценки прогностической значимости типа проведенного лечения у пациентов различного риска прогрессирования было выполнено ретроспективное исследование, конечными точками которого являлась бессобытийная и скорректированная выживаемость. В процессе работы был выполнен сравнительный анализ отдаленных результатов брахитерапии в монорежиме, сочетанной лучевой терапии и радикальной простатэктомии. Брахитерапия осуществлялась с помощью аппаратов Microselectron HDR V3 и Flexitron с применением систем планирования SWIFT и Oncentra Prostate (Nucletron) с разовой очаговой дозой 11,5 Гр (3 фракции). Дистанционное облучение выполнялось на установках Trilogy iX и Unique (Verian) с разовой очаговой дозой 2 Гр и суммарной очаговой дозой 44–46 Гр. Радикальная простатэктомия выполнялась открытым доступом по стандартной методике. В исследование было включено 319 пациентов, прошедших обследование и лечение по поводу рака предстательной железы cT1c-3bN0M0 с 2008 по 2011 год. В зависимости от проведенного лечения пациенты были распределены на 3 группы: группа брахитерапии включала 74 человек, сочетанной лучевой терапии – 100 и группа радикальной простатэктомии – 145. Пациенты были стратифицированы на группы риска согласно критериям NCCN.

Распределение по группам риска в исследовании составило: группа низкого риска – 78 пациентов, промежуточного риска – 120 пациентов, группа высокого риска – 121 пациент. Пациенты с низким и промежуточным риском относились к группе благоприятного прогноза, с высоким – к группе неблагоприятного прогноза.

При анализе результатов 5-летней бессобытийной и скорректированной выживаемости в зависимости от метода лечения (рисунок 3, таблица 1) статистически значимой разницы получено не было ($p=0,15$). При оценке показателей общей выживаемости в зависимости от выполненного лечения группа РПЭ характеризовалась лучшей общей выживаемостью ($p=0,025$), что может объясняться более молодым возрастом пациентов. Средний возраст в данной группе составлял 72 года, в группе СЛТ и БтВМД – 77 лет.

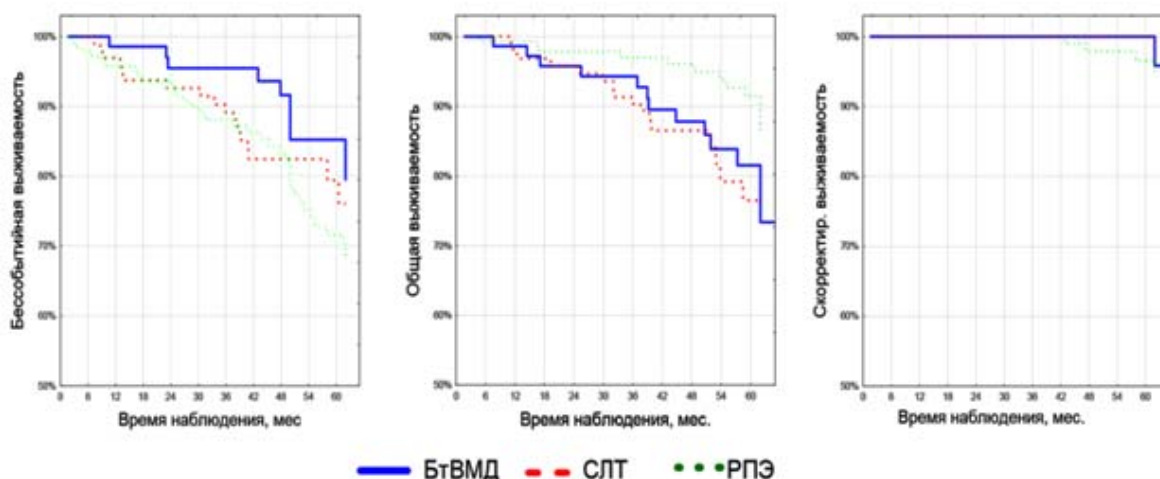


Рисунок 3 – Бессобытийная, общая и скорректированная выживаемость в зависимости от метода проведенного лечения

Таблица 1 – Показатели 5-летней выживаемости в зависимости от метода лечения

Пятилетняя выживаемость	Метод лечения		
	БтВМД	СЛТ	РПЭ
Бессобытийная	79,6±6,0%	76,1±5,8%	67,8±4,8%
Общая	73,4±6,4%	76,9±5,6%	86,4±3,6%
Скорректированная	95,8±4,1%	100%	95,2±2,4%

При оценке 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от группы риска прогрессирования (рисунок 4, таблица 2) были получены статистически значимые различия ($p=0,0011$). Общая выживаемость в группах низкого и промежуточного риска между собой не различалась и была статистически значимо выше, чем в группе высокого риска ($p=0,025$).

Общая выживаемость статистически значимо не зависела от группы риска прогрессирования ($p=0,11$).

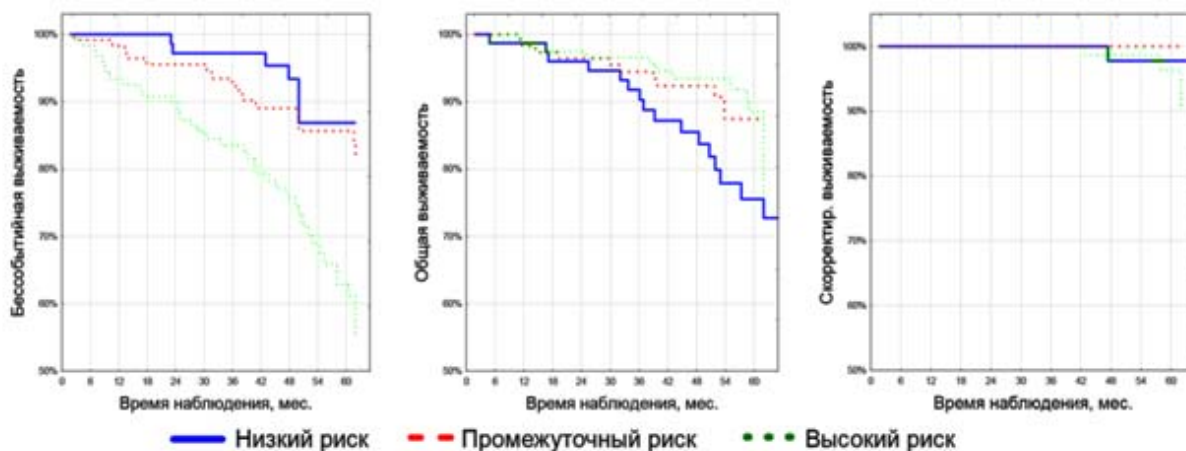


Рисунок 4 – Бессобытийная, общая и скорректированная выживаемость в зависимости от группы риска прогрессирования

Таблица 2 – Показатели 5-летней выживаемости в зависимости от группы риска прогрессирования

Пятилетняя выживаемость	Группа риска прогрессирования		
	низкий риск	промежуточный риск	высокий риск
Бессобытийная	86,8±4,7%	81,9±4,5%	55,2±5,9%
Общая	73,2±6%	87,5±3,7%	76,2±5,6%
Скорректированная	97,8±2,2%	100%	90,7±4,6%

При оценке скорректированной выживаемости в зависимости от группы риска прогрессирования ($p=0,14$) и метода радикального лечения ($p=0,49$) статистически значимых различий получено не было.

Брахитерапия высокой мощностью дозы в лечении рака предстательной железы низкого риска прогрессирования

В данное исследование вошло 78 человек. Стратификация в группу низкого риска проводилась в соответствии с критериями NCCN. Брахитерапия высокой мощностью дозы в монорежиме была проведена 50 пациентам, СЛТ выполнена 11 пациентам и 17 мужчин подверглись радикальной простатэктомии. Средний возраст пациентов составил 76 лет (от 62 до 89 лет). Период наблюдения составил 5 лет.

Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 5 и в таблице 3. При ретроспективном анализе результатов лечения группы пациентов низкого риска пролеченных БтВМД 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 75,6±7,9%. В ходе наблюдения у 8 пациентов было

зарегистрировано «событие»: у 4-х – биохимический рецидив, у 4-х были диагностированы метастазы. Все остальные пациенты не нуждались в каком-либо дополнительном лечении. У пациентов, пролеченных с использованием СЛТ и РПЭ, 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 100%. При сравнении с группой БтВМД статистических различий в бессобытийной выживаемости получено не было ($p=0,15$).

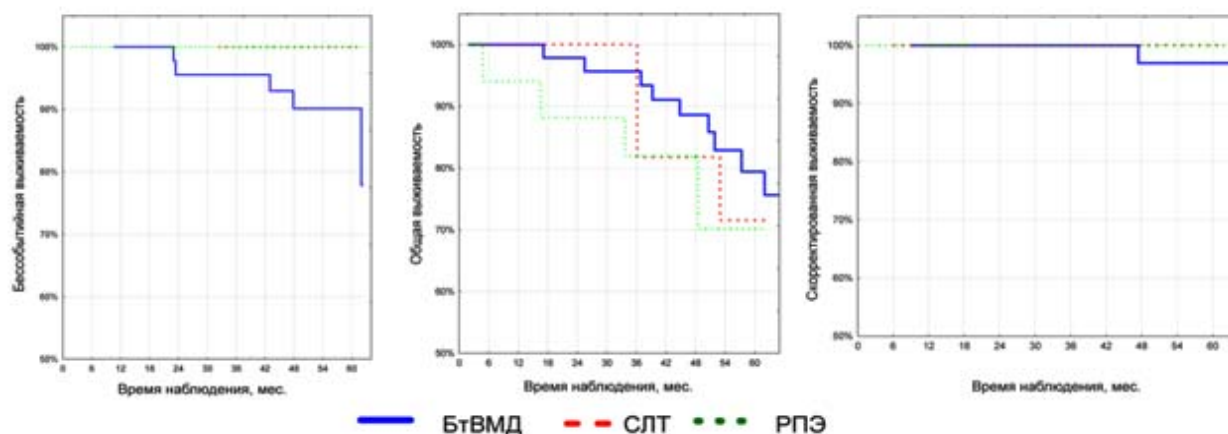


Рисунок 5 – Бессобытийная, общая и скорректированная выживаемость пациентов группы низкого риска прогрессирования в зависимости от метода проведенного лечения

Таблица 3 – Показатели 5-летней выживаемости у пациентов группы низкого риска прогрессирования

Пятилетняя выживаемость	Метод лечения		
	БтВМД	СЛТ	РПЭ
Бессобытийная	75,6±7,9%	100%	100%
Общая	75,7±7,3%	71,6±14%	70,2±13,5%
Скорректированная	97,0±3,0%	100%	100%

В течение 5 лет наблюдения от причин, не связанных с основным заболеванием, умерло 16 человек, при этом различия в показателях общей 5-летней выживаемости не имели статистической значимой разницы в группах ($p=0,45$).

Дополнительно оценивалась скорректированная выживаемость. Согласно результатам анализа, только один пациент, после диагностированного ранее клинического прогрессирования, умер от рака предстательной железы из группы БтВМД за 5 лет наблюдения. Показатель скорректированной выживаемости не отличался между группами проведенного лечения ($p=0,83$).

Радикальное лечение рака предстательной железы промежуточного риска

В данный раздел включено 120 пациентов. Стратификация в группу промежуточного риска выполнялась в соответствии с критериями NCCN (T2b-c, ПСА 10–20 нг/мл, сумма Глиссона 7, гистологический тип 2–3). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения (БтВМД, СЛТ и РПЭ). Всем пациентам перед проведением лучевой терапии проводился короткий курс андрогенной блокады продолжительностью 4–6 мес. Период наблюдения составил 5 лет.

Полученные в результате ретроспективного анализа показатели 5-летней выживаемости представлены на рисунке 6 и в таблице 4.

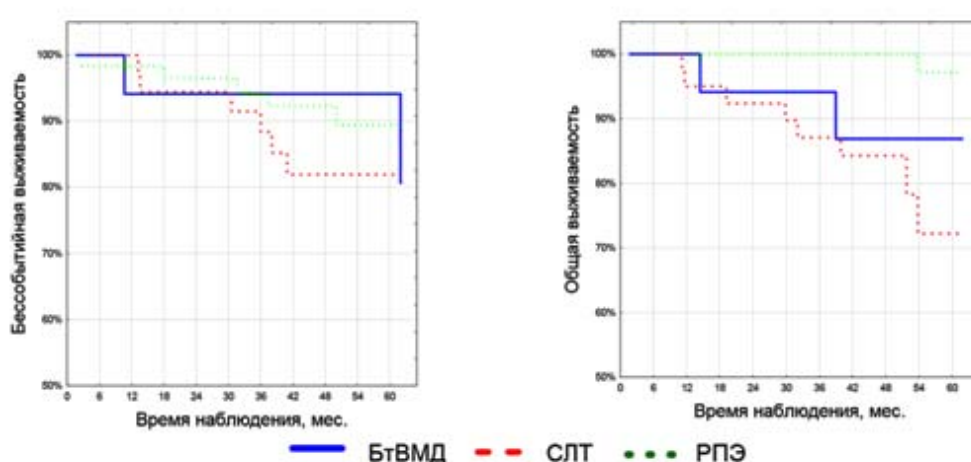


Рисунок 6 – Бессобытийная и общая выживаемость пациентов группы промежуточного риска прогрессирования в зависимости от метода лечения

Таблица 4 – Показатели 5-летней выживаемости у пациентов группы промежуточного риска прогрессирования

Пятилетняя выживаемость	Метод лечения		
	БтВМД	СЛТ	РПЭ
Бессобытийная	80,7±13,4%	81,9±6,7%	83,4±5,9%
Общая	86,9±8,7%	72,2±9,4%	97,1±2,8%
Скорректированная	100%	100%	100%

В ходе наблюдения у 7 пациентов в группе РПЭ было зарегистрировано «событие»: у 5 пациентов – биохимический рецидив, у 2-х были диагностированы метастазы в костях. В группе СЛТ биохимический рецидив был отмечен у 4-х пациентов, метастазы в костях – у 2-х. В группе БтВМД у двух пациентов был отмечен биохимический рецидив, у одного из которых диагностированы метастазы в лимфоузлах и костях скелета. Остальные пациенты не нуждались в каком-либо дополнительном лечении.

При сравнении бессобытийной выживаемости не было получено статистически значимых различий между исследуемыми группами ($p=0,61$). Это свидетельствует о сопоставимой онкологической эффективности применяемых методов лечения.

В течение 5 лет наблюдения от причин, не связанных с основным заболеванием, умерло 11 человек. Показатель общей выживаемости имел статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p = 0,007$). Наибольшее значение было получено для группы РПЭ – $97,1 \pm 2,8\%$, наименьшее для группы СЛТ – $72,2 \pm 9,4\%$. Данные различия можно объяснить разницей среднего возраста пациентов, входивших в группы РПЭ и СЛТ – 72 и 78 лет соответственно.

Умерших от РПЖ за время наблюдения не было. В итоге показатель скорректированной выживаемости составил 100% во всех группах.

Таким образом, эффективность лечения РПЖ промежуточного риска с использованием РПЭ, СЛТ и БтВМД является сопоставимой и характеризуется хорошими отдаленными онкологическими результатами. Результаты проведенного сравнительного анализа показывают перспективность использования внутритканевой лучевой терапии в лечении локализованного рака предстательной железы в качестве альтернативы РПЭ.

Оценка качества жизни пациентов после радикального лечения рака предстательной железы

В исследование качества жизни вошло 148 пациентов с низким и промежуточным риском прогрессирования РПЖ, которые были разделены на три группы, в зависимости от вида лечения: РПЭ (66 пациентов), СЛТ (51), БтВМД (31 человек).

Средний возраст пациентов, входивших в группы лучевой терапии, составил 70 лет, в группе РПЭ – 64 года ($p < 0,05$). Качество жизни оценивали с помощью «Универсального опросника качества жизни больных раком предстательной железы». При его заполнении оценивали функцию мочеиспускания, функцию кишечника, половую функцию, а также суммарную функцию. Гормональную функцию не изучали, так как в исследовании не участвовали пациенты, получавшие максимальную андрогенную блокаду. Дополнительно была сформирована группа здоровых пациентов, не получавших какого-либо лечения по поводу РПЖ, либо ДППЖ. Количество и средний возраст пациентов в данной группе составили 35 человек и 67 лет соответственно.

При анализе результатов получены статистически значимые различия между группами БтВМД и СЛТ по сравнению с РПЭ и контролем, с

тенденцией к ухудшению после РПЭ ($p=0,001$) в блоке функции мочеиспускания (рисунок 7, таблица 5). Различий между группами БтВМД и СЛТ не выявлено. Различий в функции кишечника между пациентами исследуемых групп также не обнаружено ($p=0,7$).

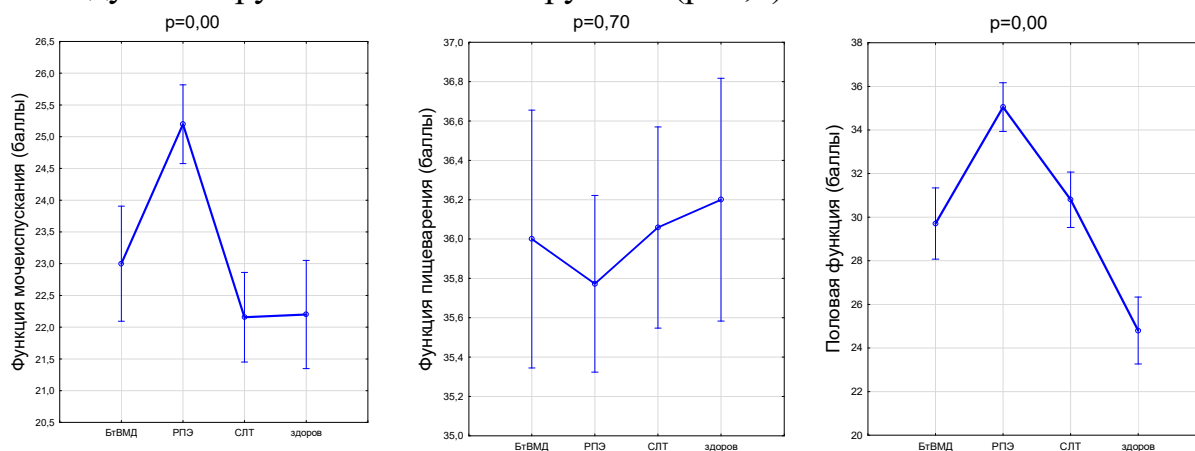


Рисунок 7 – Распределение значений в блоках функции мочеиспускания, кишечника и половой функции в зависимости от вида лечения

Таблица 5 – Попарное сравнение функций качества жизни в зависимости от метода лечения

Функция	Попарное сравнение методов лечения	Стандартная ошибка	p
Функция мочеиспускания	БтВМД-СЛТ	0,61	$>0,05$
	БтВМД-РПЭ	0,58	0,00
	БтВМД-контроль	0,66	$>0,05$
	СЛТ-РПЭ	0,50	0,00
	СЛТ-контроль	0,59	$>0,05$
	РПЭ-контроль	0,56	0,00
Функция пищеварения	БтВМД-СЛТ	0,46	$>0,05$
	БтВМД-РПЭ	0,44	$>0,05$
	БтВМД-контроль	0,49	$>0,05$
	СЛТ-РПЭ	0,37	$>0,05$
	СЛТ-контроль	0,44	$>0,05$
	РПЭ-контроль	0,42	$>0,05$
Половая функция	БтВМД-СЛТ	1,03	$>0,05$
	БтВМД-РПЭ	1,00	0,00
	БтВМД-контроль	1,13	0,00
	СЛТ-РПЭ	0,86	0,00
	СЛТ-контроль	1,00	0,00
	РПЭ-контроль	0,96	0,00

При анализе блока «Половой функции» показатели после РПЭ были статистически значимо хуже, чем в группах БтВМД и СЛТ ($p=0,001$). Различий между группами БтВМД и СЛТ не выявлено. Следует отметить,

что показатели половой функции отличались в лучшую сторону для здоровых пациентов по сравнению со всеми исследуемыми группами независимо от метода проведенного лечения ($p < 0,05$).

При анализе блока «Половой функции» показатели после РПЭ были статистически значимо хуже, чем в группах БтВМД и СЛТ ($p = 0,001$). Различий между группами БтВМД и СЛТ не выявлено. Следует отметить, что показатели половой функции отличались в лучшую сторону для здоровых пациентов по сравнению со всеми исследуемыми группами независимо от метода проведенного лечения ($p < 0,05$).

Таким образом, после выполненной РПЭ качество жизни пациентов ухудшилось по сравнению с таковым в группах лучевой терапии ($p < 0,05$). В основном это было связано с более частым недержанием мочи и эректильной дисфункцией. Следует отметить, что, несмотря на выраженные нарушения мочеиспускания у ряда пациентов, включая недержание мочи, они оценивали свое качество жизни как удовлетворительное в блоке функции мочеиспускания. Это позволяло оценить степень влияния функциональных нарушений на удовлетворенность результатами проведенного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Онкологические результаты проведенного радикального лечения РПЖ зависят от группы риска прогрессирования, с тенденцией к ухудшению для группы высокого риска ($p < 0,05$). БтВМД, СЛТ и РПЭ обладают высокой и сопоставимой онкологической эффективностью. При оценке результатов 5-летней бессобытийной выживаемости в зависимости от вида лечения статистически значимых различий получено не было, для брахитерапии она составила $79,6 \pm 6,0\%$, для сочетанной лучевой терапии – $76,1 \pm 5,8\%$, для радикальной простатэктомии – $67,8 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$) [1, 5].

2. БтВМД характеризуется хорошими отдаленными онкологическими результатами у пациентов группы низкого риска прогрессирования. 5-летняя бессобытийная и скорректированная выживаемости составили $75,6 \pm 7,9\%$ и $97,0 \pm 3,0\%$ соответственно [4, 7].

3. БтВМД, СЛТ и РПЭ характеризуются высокими отдаленными онкологическими результатами у пациентов группы промежуточного риска. Показатели 5-летней бессобытийной выживаемости одинаково высоки для каждого метода лечения и составляют $80,7 \pm 13,4\%$, $81,9 \pm 6,7\%$ и $83,4 \pm 5,96\%$ соответственно, при скорректированной выживаемости 100% для каждого метода [2].

4. При РПЖ с низким и промежуточным риском прогрессирования функциональные результаты в блоках функции мочеиспускания и половой функции после проведения БтВМД и СЛТ лучше по сравнению с РПЭ ($p < 0,05$), при сохранении функции кишечника в полном объеме после всех методов лечения ($p > 0,05$) [3, 6, 8].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Выбор метода радикального лечения должен основываться на стратификации пациентов, страдающих РПЖ, на группы риска прогрессирования. При этом пациенты группы высокого риска нуждаются в более активной и агрессивной тактике, поскольку данная группа характеризуется худшими отдаленными онкологическими результатами.

В группе низкого риска сохраняется вероятность прогрессирования заболевания. С учетом существующих данных о безопасности отсроченного лечения, в качестве альтернативы данным пациентам может быть предложена БтВМД с учетом высокого профиля безопасности данного метода, высокой онкологической эффективности с сохранением высокого уровня качества жизни.

Всем пациентам группы промежуточного риска прогрессирования рекомендовано активное радикальное лечение с учетом высокой вероятности прогрессирования заболевания. Для группы промежуточного риска могут быть использованы БтВМД, СЛТ и РПЭ, при этом БтВМД и СЛТ в данном случае характеризуется лучшими функциональными и сопоставимыми онкологическими результатами в сравнении с РПЭ.

Пациентам с РПЖ необходимо проводить оценку функциональных результатов и определять уровень качества жизни спустя 9–11 мес. после проведенного лечения с использованием специальных инструментов – опросников [8].

С учетом выявленных функциональных нарушений пациентам показаны соответствующие реабилитация и лечение для их коррекции.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1. Брахитерапия высокой мощностью дозы при раке предстательной железы / С. О. Голдыцкий, П. Д. Демешко, С. А. Красный, В. А. Сулова // Здравоохранение. – 2019. – № 3. – С. 40–45.

2. Сравнительный анализ результатов лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы промежуточной группы риска / С. О. Голдыцкий, С. А. Красный, П. Д. Демешко, Н. Г. Луд // Вестник ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 79–86.

3. Голдыцкий, С. О. Оценка качества жизни пациентов после радикального лечения рака предстательной железы / С. О. Голдыцкий, П. Д. Демешко, С. А. Красный // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия мед. наук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 275–286.

4. Демешко, П. Д. Брахитерапия высокой мощностью дозы в лечении рака предстательной железы низкого риска / П. Д. Демешко, С. О. Голдыцкий, С. А. Красный // Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 49–53.

Материалы конференций и тезисы докладов

5. Брахитерапия с высокой мощностью дозы в лучевой терапии рака предстательной железы / С. О. Голдыцкий, П. Д. Демешко, С. А. Красный, В. А. Сулова // XIII международный конгресс Российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 4–5 октября 2018 г. – [Опубл. в журн.] Онкоурология. – 2018. – С. 25–26.

6. Голдыцкий, С. О. Качество жизни пациентов после радикального лечения по поводу рака предстательной железы / С. О. Голдыцкий // Студенческая медицинская наука XXI века. IV Форум молодежных научных обществ : материалы XIX междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых и IV Форума молодеж. науч. обществ, Витебск, 23–24 октября 2019 г. – Витебск, 2019. – С. 267–271.

7. Голдыцкий, С. О. Отдаленные результаты лечения рака предстательной железы у пациентов группы низкого риска с помощью брахитерапии высокой мощностью дозы в моно режиме / С. О. Голдыцкий, Н. Г. Луд // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 75-ой науч. сессии ВГМУ, Витебск, 29–30 января 2020 г. / под ред. А.Т. Щастного. – Витебск : ВГМУ, 2020. – С. 7–9.

Инструкция по применению

8. Метод оценки функциональных результатов радикального лечения рака предстательной железы : инструкция по применению № 170–1219 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.12.2019. – Минск : Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова ; сост.: С. А. Красный, С. О. Голдыцкий, П. Д. Демешко. – Минск, 2019. – 14 с.

РЭЗІЮМЭ

Галдышкі Сяргей Алегавіч АНКАЛАГІЧНЫЯ І ФУНКЦЫЯНАЛЬНЫЯ ВЫНІКІ РАДЫКАЛЬНАГА ЛЯЧЭННЯ ПАЦЫЕНТАЎ У ГРУПАХ НІЗКАЙ І ПРАМЕЖКАВАЙ РЫЗЫКІ ПРАГРЭСАВАННЯ РАКА ПРАДСТАЛЁВАЙ ЗАЛОЗЫ

Ключавыя словы: рак прадсталёвай залозы, брахітэрапія, нізкая рызыка, прамежкавая рызыка, якасць жыцця, анкалагічныя вынікі.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння лакалізаванага рака прадсталёвай залозы з захаваннем высокага ўзроўню якасці жыцця з выкарыстаннем брахітэрапіі высокай магутнасцю дозы ў монарэжыме і спалучанай прамянёвай тэрапіі.

Матэрыял і метады даследавання: матэрыялам для дадзенага даследавання паслужылі дадзеныя 319 пацыентаў з усталяваным ракам прадсталёвай залозы, пасля радыкальнага лячэння (БтВМД, СПТ, РПЭ), у якіх былі ацэненыя паказчыкі 5-гадовай беспадзейнай, агульнай і скарэктаванай выжывальнасці з выкарыстаннем табліц дажыцця Каплана-Меера. Дадаткова было выканана даследаванне функцыянальных вынікаў пасля радыкальнага лячэння з нагоды РПЗ у 183 пацыентаў з выкарыстаннем спецыялізаванага апытальніка.

Вынікі і іх навізна: была выканана ацэнка аддаленых анкалагічных вынікаў у пацыентаў, пралечаных з нагоды РПЗ нізкай і прамежкавай рызыкі прагрэсавання з дапамогай БтВМД і СПТ з перыядам назірання 5 гадоў. Выраблены параўнальны аналіз БтВМД і СПТ з залатым стандартам лячэння РПЗ – РПЭ, у выніку якога даказана высокая эфектыўнасць БтВМД у монарэжыме для пацыентаў групы нізкай і прамежкавай рызык. Паказчыкі беспадзейнай, скарэктараванай і агульнай выжывальнасці для групы нізкай рызыкі склалі $75,6 \pm 7,9\%$, $97,0 \pm 3,0\%$, $75,7 \pm 7,3\%$, для прамежкавай рызыкі – $80,7 \pm 13,4\%$, 100% , $86,9 \pm 8,7\%$, адпаведна. Дадаткова быў выкананы параўнальны аналіз функцыянальных вынікаў радыкальнага лячэння РПЗ і прадэманстравана больш высокая якасць жыцця пасля БтВМД і СПТ у параўнанні з РПЭ па паказчыках мачавыпускання і палавой функцыі ($p < 0,05$).

Ступень выкарыстання: матэрыялы дысертацыйнай працы выкарыстоўваюцца ў РНПЦ АМР імя М.М. Аляксандрава, Віцебскай абласной клінічнай бальніцы, Віцебскім абласным анкалагічным дыспансеры.

Вобласць прымянення: анкалогія, уралогія.

РЕЗЮМЕ

Голдыцкий Сергей Олегович ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В ГРУППАХ НИЗКОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, низкий риск, промежуточный риск, качество жизни, онкологические результаты.

Цель исследования: повысить эффективность лечения локализованного рака предстательной железы с сохранением высокого уровня качества жизни с использованием брахитерапии высокой мощностью дозы в монорежиме и сочетанной лучевой терапии.

Материал и методы исследования: материалом для данного исследования послужили данные 319 пациентов с диагностированным раком предстательной железы, после радикального лечения (БтВМД, СЛТ, РПЭ), у которых были оценены показатели 5-летней бессобытийной, общей и скорректированной выживаемости с использованием таблиц дожития и метода Каплана-Мейера. Дополнительно было выполнено исследование функциональных результатов после радикального лечения по поводу РПЖ у 183 пациентов с использованием специализированного опросника.

Результаты и их новизна: выполнена оценка отдаленных онкологических результатов у пациентов, пролеченных по поводу РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования с помощью БтВМД и СЛТ с периодом наблюдения 5 лет. Произведен сравнительный анализ БтВМД и СЛТ с золотым стандартом лечения РПЖ – РПЭ, в результате которого доказана высокая эффективность БтВМД в монорежиме для пациентов группы низкого и промежуточного рисков. Показатели бессобытийной, скорректированной и общей выживаемости для группы низкого риска составили $75,6 \pm 7,9\%$, $97,0 \pm 3,0\%$, $75,7 \pm 7,3\%$, для промежуточного риска – $80,7 \pm 13,4\%$, 100% , $86,9 \pm 8,7\%$, соответственно. Дополнительно был выполнен сравнительный анализ функциональных результатов радикального лечения РПЖ и продемонстрировано более высокое качество жизни после БтВМД и СЛТ по сравнению с РПЭ по показателям мочеиспускания и половой функции ($p < 0,05$).

Степень использования: материалы диссертационной работы используются в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Витебской областной клинической больнице, Витебском областном онкологическом диспансере.

Область применения: онкология, урология.

SUMMARY

Goldytski Sergei Olegovich **ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL RESULTS OF RADICAL** **TREATMENT OF PATIENTS IN GROUPS OF LOW** **AND INTERMEDIATE RISK OF PROSTATE CANCER PROGRESSION**

Keywords: prostate cancer, brachytherapy (HDR), low risk, intermediate risk, quality of life, oncological outcomes.

Objective: to increase the effectiveness of treatment of localized prostate cancer with maintaining a high level of quality of life using high dose rate brachytherapy in mono mode and combined radiation therapy.

Material and methods of the study: the material for this study was the data of 319 patients with diagnosed prostate cancer, after radical treatment (HDR, Combined RT, RP), in which 5-year event-free, overall and cancer-specific survival rates were assessed using survival tables and the Kaplan-Meier method. Additionally, a study of functional outcomes after radical treatment for prostate cancer was performed in 183 patients using a specialized questionnaire.

Results and their novelty: an assessment of long-term oncological outcomes was performed in patients treated for low- and intermediate-risk PCa with HDR and combined RT with a follow-up period of 5 years. A comparative analysis of HDR and combined RT with the gold standard for the treatment of prostate cancer – RP was performed, as a result of which the high efficiency of HDR in mono mode for patients of the low and intermediate risk group was proved. Event-free, adjusted and overall survival rates for the low-risk group were $75.6\pm 7.9\%$, $97.0\pm 3.0\%$, $75.7\pm 7.3\%$, for intermediate risk – $80.7\pm 13.4\%$, 100% , $86.9\pm 8.7\%$, respectively. Additionally, a comparative analysis of the functional results of radical treatment of prostate cancer was performed and a higher quality of life after HDR and combined RT was demonstrated compared to RP in terms of urination and sexual function ($p<0.05$).

Level of application: materials of the dissertation work are used in N.N. Alexandrov National Cancer Centre, Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk Regional Oncology Center.

Field of application: oncology, urology.