

ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ БРАХИТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Виктор Павлович Горелов^{1,2}, Сергей Игоревич Горелов^{1,2}, Алексей Никонорович Дрыгин^{2,3}

¹ ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова» ФМБА России. 194291, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4.

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева д. 6.

Контактная информация: Горелов Виктор Павлович — кандидат медицинских наук, врач уролог, доцент кафедры урологии,
E-mail: vpgorelov@gmail.com

Резюме. В статье рассматривается одно из наиболее частых осложнений низкодозной брахитерапии локализованного рака предстательной железы — инфравезикальная обструкция, представлены современные данные об этиологии и факторах риска развития нарушений мочеиспускания в постимплантационном периоде, влияние исходных показателей урофлоуметрии, объема предстательной железы, объема остаточной мочи и данных вопросника IPSS на качество жизни пациентов и частоту развития инфравезикальной обструкции после имплантации источников излучения, обосновывается необходимость и способы их оценки, анализируется эффективность различных методов профилактики развития инфравезикальной обструкции в постимплантационном периоде, как консервативных (применение альфа-адреноблокаторов в сочетании с эндокринной терапией рака предстательной железы), так и хирургических (трансуретральная резекция предстательной железы), приводятся данные о возможных осложнениях и противопоказаниях, обобщается имеющийся опыт применения каждого из методов у больных раком предстательной железы, в том числе готовящихся к брахитерапии. В результате проведенного анализа сделан вывод, что консервативные методы не в полной мере отвечают поставленной задаче, а в некоторых случаях ухудшают течение заболевания и могут являться причиной развития острой задержки мочеиспускания. Метод трансуретральной резекции представляется более надежным для профилактики инфравезикальной обструкции, несмотря на то, что многие ее аспекты требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы; низкодозная брахитерапия; инфравезикальная обструкция; гормональная терапия; трансуретральная резекция; альфа-блокаторы; недержание мочи; лучевые осложнения.

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN PLANNING OF PROSTATE CANCER BRACHYTHERAPY

© Viktor P. Gorelov, Sergey I. Gorelov, Alexey N. Drygin

¹ FGBUZ «Clinical hospital № 122 them. L. G. Sokolova» FMBA of Russia. 194291, St. Petersburg, etc. Culture, d. 4.

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, Russia, 194100.

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 194044, Russia, St. Petersburg, Academician Lebedeva street, 6.

Contact information: Gorelov Victor Pavlovich-candidate of medical Sciences, urologist, associate Professor of urology Department,
E-mail: vpgorelov@gmail.com

Summary. The article discusses one of the most common complications of the low-dose rate brachytherapy of localized prostate cancer — infravesicular obstruction. Along with the data on efficiency of the interstitial radiotherapy and analysis of oncological counter-indications we offer the modern understanding of the aetiology and risk factors of the urination disorder development during the postimplantation period. We offer a detailed discussion of the impact of urofluometry source indicators, prostate volume, residual urine volume and data from the IPSS questionnaire on the patients' life quality and frequency of infravesicular obstruction development frequency after implantation of the

radiation sources, justify the need for and methods of their evaluation. We analyze the efficiency of different preventive treatment methods against the infravesicular obstruction development during the postimplantation period, including conservative. The paper offers data about possible complications and counter-indications, summarizes available experience in application of each of the methods in prostate cancer patients, including the ones being prepared for the brachytherapy. The results of the analysis of data available in literature sources draws us to the conclusion that conservative methods traditionally recommended for preventive treatment of the infravesicular obstruction during the postimplantation period do not fully achieve the set objective, and in some cases, on contrary, deteriorate the course of the disease and can become the reason for the acute urinary retention development. While transurethral resection is represented by a more reliable method of infravesicular obstruction prevention, in spite of the fact that many of its aspects, such as the volume of electroresection, time between transurethral resection and brachytherapy, as well as comparative advantage to the hormonal therapy, require further research.

Keywords: prostate cancer, low-dose brachytherapy, infravesicular obstruction, hormonal treatment, transurethral resection, alpha blockers, involuntary urination, radial complications.

Брахитерапия (БТ) — метод лучевой терапии, основанный на временном или постоянном размещении источников излучения непосредственно в ткани пораженного органа с минимальным воздействием на здоровые ткани. В отличие от других способов фокального лечения, БТ прошла фазу экспериментального применения, и рекомендована как метод радикального лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ) [28]. Для контроля имплантации источников используется ультразвук (УЗ) или компьютерная томография (КТ) [36].

По мнению большинства авторов БТ является одним из основных методов радикального лечения пациентов группы низкого риска прогрессирования РПЖ [28, 50]. Показатели безрецидивной выживаемости после проведения БТ у пациентов этой группы сопоставимы с результатами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или хирургического лечения [63, 25]. Более того, по данным систематического обзора, опубликованного Grimm P. в 2012 году, и включающего анализ более 18000 исследований, посвященных лечению рака предстательной железы, эффективность БТ в группе больных низкого риска прогрессирования РПЖ превышает эффективность ДЛТ и радикальной простатэктомии (РПЭ) [25].

Многие авторы сходятся во мнении, что для пациентов с умеренным риском прогрессирования РПЖ проведение БТ в монорежиме возможно и эффективно [25], тем не менее, большинство руководств по-прежнему отдает предпочтение комбинации БТ с гормональной терапией (ГТ) и/или сочетанию с ДЛТ у таких больных [28, 50].

У больных группы высокого риска БТ может использоваться только как компонент сочетанного лечения, включающего выполнение БТ, ДЛТ и проведение ГТ [17, 22, 28, 50].

Расстройства мочеиспускания, такие как дезурические явления и инфравезикальная обструкция, являются наиболее частым осложнением БТ РПЖ [28]. Следует помнить, что РПЖ — заболевание мужчин старшей возрастной группы, имеющих помимо злокачественной опухоли еще и доброкачественную гиперплазию простаты (ДГП) со всеми характерными для нее симптомами и проявлениями [11, 16]. Для больных

РПЖ нарушение мочеиспускания является наиболее частым симптомом, наблюдающимся в 60–80% случаев [1]. При этом, лучевое воздействие на ПЖ не устраняет, а наоборот усугубляет инфравезикальную обструкцию (ИВО), имеющуюся у пациентов до начала лечения [9, 60].

ОСЛОЖНЕНИЯ БРАХИТЕРАПИИ: ИНФРАВЕЗИКАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ

Инфравезикальная обструкция — это увеличение уретрального сопротивления, уродинамически проявляющееся высоким детрузорным давлением и сниженной максимальной скоростью потока мочи [3]. Характерными симптомами инфравезикальной обструкции являются затрудненное начало мочеиспускания, вялая и тонкая струя мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, подтекание мочи после мочеиспускания, императивные позывы. Кроме этого, инфравезикальная обструкция является наиболее частой причиной развития ишурии — острой или хронической задержки мочеиспускания (ОЗМ, ХЗМ) [6].

Факторами риска развития инфравезикальной обструкции после проведения брахитерапии считаются [13, 22, 37, 53]:

- суммарный балл IPSS более 12–20 (по данным различных авторов);
- максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) менее 10 мл/сек;
- объем остаточной мочи (ООМ) более 50. По данным некоторых авторов более-200 см³;
- объем предстательной железы более 50–60 см³.

IPSS. В большинстве работ, посвященных результатам БТ, этот вопросник используется как основной инструмент оценки состояния нижних мочевых путей. Считается, что исходный балл IPSS является наиболее важным предиктором нарушений мочеиспускания в постимплантационном периоде. [13, 21]. Множество исследований демонстрируют корреляцию между высоким исходным баллом IPSS и повышением числа осложнений лучевой терапии, связанных с нарушением мочеиспускания [21, 54, 59]. По результатам исследования RTOG P-0019, задачей которого было изучение ранней и

поздней токсичности у пациентов после лучевой терапии, сделан вывод, что уровень IPSS до начала лечения не должен превышать 15–18 баллов [40]. Аналогичные исследования провели Terk M. D. [59] и Gutman S. [26]. Авторы показали, что у пациентов с IPSS менее 20 баллов риск развития лучевых осложнений остается на низком уровне. При этом, у больных, имевших более высокие показатели, риск развития ОЗМ и ХЗМ составил от 30 до 40%, в то время как у пациентов с IPSS ниже 9 баллов такие осложнения не зафиксированы [59]. В то же время следует отметить, что высокий уровень IPSS не всегда связан с заболеваниями нижних мочевых путей, а может повышаться при ряде состояний, ведущих к учащенному мочеиспусканию (например, сахарный диабет, прием мочегонных препаратов). У таких пациентов значение IPSS не может трактоваться однозначно [22]. Таким образом, большинство исследователей не рекомендуют проводить брахитерапию при исходном уровне IPSS выше 15–20 баллов.

Урофлоуметрия. Наряду с IPSS, большинство авторов рассматривают результаты урофлоуметрии как один из основных факторов риска развития ОЗМ после выполнения БТ и считают данное исследование обязательным для выявления пациентов группы риска развития ИВО [30, 44, 61].

Martens C. и соавт., проанализировав данные урофлоуметрии, выполненной 207 пациентам перед проведением брахитерапии, пришли к выводу, что ее показатели являются важным предиктором расстройства мочеиспускания в постимплантационном периоде, а повышение максимальной скорости мочеиспускания на каждый мл/сек приводит к снижению частоты развития ОЗМ на 6% [44]. Максимальная скорость мочеиспускания, по мнению Williams SG и соавт., которые изучили результаты внутритканевой лучевой терапии у 173 пациентов, является единственным независимым параметром, оказывающим влияние на частоту развития ОЗМ в раннем постимплантационном периоде [61].

Согласно рекомендациям ESTRO/EAU/EORTC по проведению брахитерапии локализованного рака предстательной железы, оптимальная максимальная скорость мочеиспускания перед имплантацией источников должна превышать 15 мл/сек. В некоторых случаях допускается проведение брахитерапии при Q_{max} 10–15 мл/сек, а вот выполнение этой процедуры при максимальной скорости менее 10 мл/сек не рекомендуется [13, 22].

Объем остаточной мочи. Наличие большого ООМ (более 50,0 мл) свидетельствует о хронической задержке мочеиспускания и инфравезикальной обструкции [6]. Существуют исследования, демонстрирующие хорошую переносимость брахитерапии пациентами с исходным ООМ до 100 мл [14]. Американская ассоциация брахитерапевтов рекомендует не проводить БТ при ООМ более 100 мл, [22], в европейских рекомендациях (ESTRO/EAU/EORTC) абсолютным противопоказанием для внутритканевой лучевой терапии является ООМ более 200 мл [13].

Объем предстательной железы. Если влияние высокого балла IPSS, низкой скорости мочеиспускания и большого

ООМ на частоту развития ИВО в постимплантационном периоде по мнению подавляющего числа авторов не вызывает сомнения, то объем ПЖ остается предметом споров. В рекомендациях Европейской ассоциации лучевых онкологов объем предстательной железы более 60 см³ при проведении БТ считается фактором риска развития различных побочных эффектов [37]. По данным Pal R. P. объем ПЖ коррелирует с более высоким уровнем IPSS ($p=0,002$) после имплантации и повышает риск развития ОЗМ [52]. Такого же мнения придерживаются Crook J. и Martens C., утверждающие, что существует достоверная корреляция между объемом ПЖ перед БТ и риском развития ОЗМ в постимплантационном периоде [21, 44]. Кроме того, сочетание большого объема ПЖ и высокого исходного балла IPSS существенно повышает риск ОЗМ на ранних сроках после БТ [33].

При этом существует целый ряд исследований, авторы которых утверждают, что объем ПЖ не влияет на развитие ИВО в постимплантационном периоде [30, 43, 58, 59], а корреляция между размерами ПЖ, расстройством мочеиспускания и степенью препятствия оттоку мочи отсутствует [6, 41].

Следует отметить, что ИВО в редких случаях может развиваться в постимплантационном периоде и у пациентов, исходно не имеющих факторов риска ее развития. Так, например, по данным Kollmeier MA, проанализировавшего результаты брахитерапии у 2050 пациентов, частота развития ОЗМ у пациентов, не имевших факторов риска, составила 2% [34].

Таким образом, проведение брахитерапии при локализованном РПЖ ограничивается рядом факторов, которые могут оказать существенное негативное влияние на качество мочеиспускания в послеоперационном периоде. Не вызывает сомнения, что к таким факторам относятся исходные показатели урофлоуметрии (Q_{max}), балл IPSS и ООМ. Утверждения некоторых авторов о влиянии исходного объема ПЖ на развитие ИВО в постимплантационном периоде спорны и требуют дальнейшего изучения.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

Альфа1-адреноблокаторы. Препаратами первой линии при лечении больных с наличием симптомов нижних мочевых путей являются альфа1-адреноблокаторы. Эти препараты приводят к расслаблению гладкомышечных элементов шейки мочевого пузыря и ПЖ, устранению гипоксии и улучшению энергетического метаболизма в детрузоре [6]. Исследования Elshaikh M. A. с соавт. показали, что применение альфа-блокаторов при проведении БТ приводит к снижению риска развития общего количества урологических осложнений, но не оказывает влияния на частоту развития ОЗМ [24]. Исследование Merrick G. S., позволяет сделать вывод, что профилактическое назначение альфа-адреноблокаторов необходимо всем пациентам, получающим брахитерапию, так как приводит к быстрому снижению IPSS и меньшей частоте развития урологических осложнений, по сравнению с пациентами, получавшими альфа-блокаторы только в постимплантационном периоде или вообще не использовавших их [49]. Однако и в

этом исследовании отмечено, что терапия альфа-блокаторами не оказывает влияния на частоту развития ОЗМ и необходимость выполнения ТУР после БТ [49].

Известно, что в основе обструктивного нарушения мочеиспускания лежат две причины: механическая уретральная обструкция и симпатозависимое поражение мочевого пузыря [10]. Альфа-блокаторы, устраняя последнюю причину, не оказывают влияния на объем простаты. Традиционно с целью уменьшения объема железы и устранения механического компонента нарушения мочеиспускания у больных локализованным РПЖ, которым планируется выполнение БТ, используется ГТ [39].

Эндокринная терапия РПЖ. Первоначально андрогенная депривация рассматривалась как метод лечения распространенного РПЖ. В последние годы ГТ используется в составе комбинированного лечения, в том числе, в качестве неoadъювантной терапии при подготовке к БТ [46].

Изучая роль ГТ в профилактике ИВО после БТ, ряд исследователей демонстрируют уменьшение объема ПЖ на 21–54% при применении различных вариантов андрогенной депривации [28].

В исследовании, проведенном Ebara S. и соавт. (2007), оценивалось влияние различных режимов ГТ на объем ПЖ. Было установлено, что антиандрогены в монорежиме приводят к уменьшению объема ПЖ в среднем на 18,1%, аналоги ЛГРГ — на 32,0%. Наилучших результатов удалось добиться при использовании схемы максимальной андрогенной блокады (МАБ) — 41,2%. При этом, максимальный эффект был достигнут уже через 3 месяца после начала терапии, что позволило авторам сделать вывод об отсутствии показаний к более длительному лечению [23]. Суммируя результаты приведенных выше исследований, можно предположить, что комбинация ГТ и альфа-блокаторов у больных РПЖ оказывает положительное влияние на все причины развития ИВО: уменьшает механическое уретральное сопротивление за счет уменьшения объема ПЖ (действие ГТ) и устраняет симпатозависимое поражение мочевого пузыря (действие альфа-блокаторов).

Однако многие исследования, посвященные роли эндокринной терапии в профилактике уродинамических осложнений после лучевой терапии РПЖ, демонстрируют отсутствие положительного влияния ГТ на качество мочеиспускания [8, 21, 48, 59]. Более того, ряд авторов утверждает, что неoadъювантная и адъювантная гормональная депривация при проведении лучевой терапии РПЖ значительно увеличивает риск поздних лучевых осложнений, а в случае БТ, неoadъювантная ГТ повышает риск развития уродинамических осложнений в постимплантационном периоде и оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов [8, 21, 59].

Merrick G. S. и соавт. (2004 г.) ретроспективно исследовали результаты БТ у 716 пациентов, из которых 316 получали неoadъювантную ГТ. Оценивалась длительность катетеризации мочевого пузыря, время нормализации IPSS и необходимость выполнения ТУР в постимплантационном периоде.

Анализ показал, что применение ГТ не оказало статистически достоверного влияния на длительность катетеризации, но значительно увеличило время до нормализации балла IPSS и частоту выполнения ТУР [48].

В другом исследовании, опубликованном в 2002 году, Crook G. и соавт., изучались факторы риска развития ОЗМ в постимплантационном периоде [21]. Полученные данные свидетельствовали, что именно неoadъювантная ГТ, причем вне зависимости от исходного объема ПЖ, приводила к увеличению риска ОЗМ и необходимости выполнения ТУР. В связи с этим, необходимо отметить, что ТУР, выполненная после БТ, оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и в 17–36% случаев приводит к развитию недержания мочи [34, 48].

Кроме того, важно учитывать токсичность эндокринной терапии: при наличии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, эндокринная терапия РПЖ приводит к увеличению неспецифической смертности [51], а результаты многолетнего наблюдения за мужчинами, перенесшими БТ, демонстрируют достоверное негативное влияние неoadъювантной ГТ на эректильную функцию [2, 56].

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют оценивать неoadъювантную ГТ, как надежный и безопасный метод профилактики ИВО при планировании БТ РПЖ. В связи с этим, возможной альтернативой представляется трансуретральная резекция предстательной железы (ТУР ПЖ).

Трансуретральная резекция ПЖ. С конца прошлого века данная операция является безоговорочным методом выбора при хирургическом лечении ИВО, вызванной ДГПЖ [7]. Но применение этой операции у больных РПЖ долгое время являлось причиной активных дискуссий. Ряд авторов опубликовали данные о том, что такое вмешательство повышает риск развития метастазов, а также нарушает принципы абластики [42, 62]. Но при этом, полученные данные не выглядят убедительными: описывались единичные случаи, делались теоретические выводы, либо приводились не совсем корректные сравнения. Так, к примеру, Levine E. S. в своей работе, опубликованной в 1986 г., сравнивает результаты ТУР у больных РПЖ с результатами РПЭ [42]. При этом, несмотря на ожидаемое при таком сравнении преимущество органосохраняющей операции, нельзя не отметить, что у больных с I стадией РПЖ не было выявлено достоверных различий 5-летней безрецидивной выживаемости, на основании чего автор делает вывод, что ТУР может быть методом лечения обструктивных симптомов у больных РПЖ.

Более современные исследования убедительно демонстрируют отсутствие негативного влияния ТУР на течение РПЖ и выживаемость пациентов [4, 12]. Некоторые авторы даже рекомендуют предварительное выполнение ТУР ПЖ с целью уменьшения опухолевой массы и улучшения результатов лучевой терапии [4]. Имеются публикации, демонстрирующие случаи полного удаления злокачественной опухоли при ее локализации в центральных отделах ПЖ, доступных для ТУР [9].

Одним из наиболее крупных исследований по оценке влияния ТУР на клиническое течение РПЖ является работа Zalefsky M. G. и соавт. (1993 г.). Они ретроспективно проанализировали результаты БТ у 1078 больных РПЖ. Из них, у 257 (27%) мужчин рак явился случайной находкой после выполнения ТУР предстательной железы по поводу ДГПЖ, а у 702 (73%) пациентов диагноз установлен на основании результатов трансректальной биопсии, выполненной в связи с повышением уровня ПСА. Следует отметить, что в данном исследовании ТУР не рассматривалась как метод профилактики постимплантационных уродинамических осложнений перед БТ. Данные больных, которым дополнительно проводилась ГТ, были исключены из анализа. Проводилась оценка 5, 10 и 15-летней выживаемости. Статистически значимых различий между двумя группами больных выявлено не было. В результате сделано заключение, что ТУР ПЖ не оказывает достоверного негативного влияния на клинический исход РПЖ [64].

В исследовании Meacham R. B. (1989 г.) авторы рассматривают ТУР, как эффективный способ устранения ИВО у больных РПЖ перед проведением ДЛТ [47]. Мультифакторный анализ данных 379 пациентов показал, что способ получения гистологического материала (ТУР или пункционная биопсия) не имеет самостоятельного прогностического значения и не оказывает влияние на сроки появления метастазов. В ходе работы было сделано еще одно интересное заключение — негативное влияние на течение РПЖ оказывает наличие ИВО.

Украинские коллеги, исследуя возможность выполнения ТУР у пациентов с распространенным РПЖ, пришли к выводу, что и для этой категории больных эндоскопическая электрорезекция позволяет восстановить или улучшить самостоятельное мочеиспускание, при этом не ухудшает прогноз основного заболевания [12].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют говорить о возможности проведения ТУР пациентам с различной стадией РПЖ. Основной целью этой операции у таких больных является устранение симптомов ИВО и уменьшение объема ПЖ. В данной ситуации ТУР не должна рассматриваться как способ радикального лечения РПЖ [5].

Важно помнить, что устранение механического компонента расстройства мочеиспускания путем ТУР ПЖ совсем не подразумевает нормализацию состояния детрузора. Поэтому, так же как и при проведении эндокринной терапии, вполне целесообразно комбинировать ТУР с назначением альфа-блокаторов для активации кровообращения и улучшения адаптационных свойств детрузора и, как следствие, улучшения результатов лечения [8].

Вопрос о применении ТУР с целью профилактики ИВО при планировании БТ РПЖ остается открытым. С одной стороны понятно, что эта операция позволяет получить необходимый результат: улучшить качество мочеиспускания, устранить obstructивные симптомы и уменьшить объем ПЖ, не повлияв на течение основного заболевания. С другой стороны, ряд

исследователей связывают это вмешательство с техническими сложностями имплантации источников под контролем УЗ-датчика, обусловленными наличием предпузыря [29]. В то же время имеются исследования, в которых больным, перенесшим ТУР ПЖ, БТ выполнялась как под УЗ-навигацией, так и под контролем КТ. Достоверных различий в безрецидивной выживаемости и качестве жизни пациентов выявлено не было [48].

Нельзя не отметить и отсутствие однозначной позиции в отношении объема электрорезекции, выполняемой перед БТ. Объем ТУР у пациентов с РПЖ зависит от прогноза, а также дальнейшей тактики лечения и может варьировать от крайне щадящей реканализации простатического отдела уретры, достаточной для восстановления адекватного мочеиспускания, до максимально возможного удаления ткани ПЖ [20, 55]. Некоторые авторы утверждают, что выполнение ТУР перед БТ в полном объеме не изменяет качества жизни пациентов в постимплантационном периоде и не увеличивает существенным образом частоту развития недержания мочи [18, 35]. Другие исследователи утверждают, что лишь «порционная» резекция позволяет обеспечить приемлемое качество жизни пациентов [27, 32, 58]. При этом сторонники такого подхода рассматривают различные варианты частичной ТУР ПЖ. Так, например, Stone N. N. и Stock R. G. предлагают сохранять ткани в области шейки мочевого пузыря на 5 и 7 часах условного циферблата и выполнять электрорезекцию в минимальном объеме для обеспечения адекватного кровоснабжения простатического отдела уретры [58]. Другие авторы, планируя БТ, также акцентируют внимание на необходимости выполнения ограниченной ТУР, но при этом не дают точного описания хирургического приема [27, 32]. Систематический обзор демонстрирует, что в настоящее время влияние объема ТУР ПЖ на частоту развития мочевой инконтиненции после проведения лучевой терапии не доказано [31].

Также открытым остается вопрос относительно сроков проведения БТ после ТУР предстательной железы. Попытки одномоментного выполнения ТУР ПЖ и БТ привели к значительному повышению числа лучевых осложнений [19]. В связи с этим большинство авторов предлагают проводить имплантацию источников через 1–6 месяцев после ТУР ПЖ [32, 64].

Важным вопросом остается влияние ТУР ПЖ, выполненной перед БТ, на частоту развития недержания мочи. Действительно, некоторые исследователи связывают ТУР ПЖ с повышенным риском развития мочевой инконтиненции в постимплантационном периоде [38]. Механизм развития инконтиненции в данной ситуации можно связать с целым рядом причин: повреждением сфинктерного аппарата в ходе выполнения ТУР или проведения БТ, локальным распространением раковой опухоли, а также некрозом и воспалительными изменениями стенки уретры с последующим повреждением сфинктера [31]. Тем не менее, отношение к ТУР, как фактору риска развития недержания мочи, неоднозначно. В ряде работ к таким факторам относят лишь

дозу облучения уретры и исходный уровень IPSS [45], а также ТУР, выполненную в постимплантационном периоде [34]. Анализ исследований, в которых оценивалась частота развития недержания мочи после дистанционной лучевой терапии и БТ, показал, что развитие данного осложнения было несколько выше у пациентов, которым выполнялась ТУР. Однако достоверных отличий от группы больных, которым ТУР не выполнялась, не отмечено [15, 64]. Koutrouvelis PG (2003) сообщает, что частота развития недержания мочи не превысила 3% у пациентов, которым была выполнена БТ под контролем КТ после ТУР [35].

В систематическом обзоре, включившем анализ 38 публикаций, посвященных ТУР перед проведением лучевой терапии, Hiromichi Ishiyama и соавт. (2012) допускают выполнение брахитерапии после стандартной ТУР, но настаивают на тщательном отборе пациентов [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время БТ является одним из основных методов радикального лечения локализованного РПЖ. Ее применение онкологически обосновано, процедура отличается хорошей переносимостью. Показания ограничиваются факторами риска развития рецидива РПЖ (стадия опухоли, степень ее дифференцировки и уровень ПСА), а также факторами риска развития инфравезикальной обструкции (показатели урофлоуметрии, балл IPSS и ООМ). К последним факторам относят и объем предстательной железы, что на наш взгляд является спорным.

Для профилактики ИВО после проведения БТ используются альфа-блокаторы, которые позволяют снизить общее количество урологических осложнений, но не снижают риск развития ОЗМ в постимплантационном периоде и не уменьшают объем ПЖ. В связи с чем, целесообразно комбинировать применение альфа-блокаторов с методами, уменьшающими объем ПЖ. При планировании БТ с этой целью традиционно используется неoadъювантная ГТ, наиболее оптимальным режимом является МАБ сроком не менее 3 месяцев. Имеющиеся исследования позволяют говорить, что такое лечение эффективно уменьшает объем ПЖ, но может приводить к уродинамическим расстройствам в постимплантационном периоде, вплоть до развития ОЗМ. Кроме этого, такая терапия достаточно токсична. В связи с этим, назначение ГТ с целью профилактики развития ИВО при планировании БТ не соответствует клиническим требованиям.

Для больных локализованным РПЖ, имеющих факторы риска развития ИВО в постимплантационном периоде, возможным способом ее профилактики представляется комбинация альфа-блокаторов и ТУР ПЖ. Доказано, что данная операция позволяет уменьшить объем ПЖ и устранить obstructive симптомы у больных РПЖ, при этом не оказывает негативного влияния на течение основного заболевания. Имеющиеся представления о невозможности выполнения БТ пациентам, перенесшим ТУР, основываются на весьма разрозненных данных и на наш взгляд требуют пересмотра.

Дальнейшего изучения требует методика и объем выполнения электрорезекции ПЖ, оценка ее преимуществ перед неoadъювантной ГТ в профилактике постимплантационных уродинамических осложнений, а также определение оптимального срока между выполнением ТУР и имплантацией источников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асаад О. Диагностика и лечение урологических осложнений рака предстательной железы. (Обзор литературы) / О. Асаад, В.В. Мешков // Международный Медицинский Журнал. 2002. N4. С. 22–27.
2. Борщ В. Ю. Трансуретральная резекция при раке предстательной железы / В. Ю. Борщ [и др.] // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.- 1999. С. 212–214.
3. Вишневский, Е. Л. Справочное издание Урофлоуметрия / Е. Л. Вишневский, [и др.]. М.: Печатный Город, 2004. 220 с.
4. Доброхотов, М. А. Место трансуретральной резекции в диагностике и комплексном лечении рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дисс. канд. мед. наук / Доброхотов М. А. Москва, 2000. 21 с.
5. Зоря О. В. Трансуретральная субтотальная «простатэктомия» у больных раком предстательной железы с высоким риском радикальных методов лечения: автореф. дисс. канд. мед. наук / О. В. Зоря. -Москва, 2006.
6. Комяков Б. К. Урология: учебник/Б. К. Комяков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 488 с.
7. Лопаткин Н. А. Руководство по урологии/Н. А. Лопаткин. М.: Медицина, 1998. 213 с.
8. Лоран О. Б. Современные возможности медикаментозного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы / О. Б. Лоран, А. Е. Вишневский, П. И. Раснер // Лечащий врач. 2000. № 2. С.12–18.
9. Матвеев Б. П. Рак предстательной железы / Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин, В. Б. Матвеев. М., 1999. 156 с.
10. Мельников А. В. Послеоперационная острая задержка мочеиспускания: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А. В. Мельников. М., 2002.
11. Мерабишвили В. М. (ред.) Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2006 г. / В. М. Мерабишвили. СПб., 2008. 23 с.
12. Переверзев А. С., Коган М. И. Рак простаты, Харьков: "Факт", 2004. 231 с.
13. Ash, D. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer/D. Ash [et al.] // Radiother Oncol. 2000. Vol.57 (3). P. 315–21.
14. Beekman, M. Selecting patients with pretreatment postvoid residual urine volume less than 100 mL may favorably influence brachytherapy-related urinary morbidity/M. Beekman [et al.]/Urology. 2005. Vol.66 (6). P.1266–70.
15. Blasko, J. C. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications/J. C. Blasko, H. Ragde, P. D. Grimm.//Scand J Urol Nephrol Suppl. 1991. N.137. P. 113–118.



16. Brawley, O.W. Prostate cancer epidemiology in the United States / O.W. Brawley // *World J Urol*. 2012. Vol. 30 (2). P.195–200.
17. Ciezki, J. P. American College of Radiology Appropriateness Criteria (®)—locally advanced (high-risk) prostate cancer / Ciezki J.P. [et al.] // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012. Vol. 24 (1). P. 43–51.
18. Claros, D. R. Retrospective evaluation of urinary continence in patients submitted to brachytherapy after transurethral resection of the prostate gland / D.R. Claros [et al.] // *Actas Urol Esp*. 2009. Vol.33 (4). P.356–60.
19. Cosset, J.M. One-step customized transurethral resection of the prostate and permanent implant brachytherapy for selected prostate cancer patients: technically feasible but too toxic / J. M. Cosset [et al.] // *Brachytherapy*. 2011. Vol.10 (1). P. 29–34.
20. Crain, D.S. Palliative transurethral prostate resection for bladder outlet obstruction in patients with locally advanced prostate cancer / D.S. Crain, C. L. Amling, C. J. Kane // *J Urol*. 2004. N. 171. P. 668–671.
21. Crook, J. Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS- guided permanent prostate seed implantation / J. Crook [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol. 52 (2). P. 453–60.
22. Davis, B. J. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy / B. J. Davis [et al.] // *Brachytherapy*. 2012. Vol. 11 (1). P. 6–19.
23. Ebara, S. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer / S. Ebara [et al.] // *Acta Med Okayama*. 2007. Vol. 61 (6). P. 335–40.
24. Elshaikh, M.A. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study / M.A. Elshaikh [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005. Vol. 62 (1). P. 164–9.
25. Grimm, P. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group / Grimm P. [et al.] // *BJU Int*. 2012. N. 109. Suppl. 1. P.22–9.
26. Gutman, S. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy / S. Gutman [et al.] // *BJU Int*. 2006. Vol. 97 (1). P. 62–8.
27. Guzmán, A. S. Voiding dysfunction after brachytherapy in patients with prostate cancer / A. S. Guzmán, M. A. Bonillo García, E. Broseta Rico // *Arch Esp Urol*. 2009. Vol. 62 (10). P. 826–7837.
28. Heidenreich, A. Guidelines on Prostate Cancer. European association of Urology / A. Heidenreich [et al.]. European Association of Urology, 2010. 163 p.
29. Holm, H. H. Interventional ultrasound/H. H. Holm [et al.]//*Ultrasound Med Biol*. 1983. Suppl. 2. P. 429–37.
30. Ikeda, T. Peak flow rate is the best predictor of acute urinary retention following prostate brachytherapy: our experience and literature review / T. Ikeda, K. Shinohara//*Int J Urol*. 2009. Vol.16 (6). P. 558–60.
31. Ishiyama, H. Is There an Increase in Genitourinary Toxicity in Patients Treated With Transurethral Resection of the Prostate and Radiotherapy?: A Systematic Review / H. Ishiyama [et al.] // *Am J Clin Oncol*. 2012. Jun 14. [Epub ahead of print].
32. Ivanowicz, A.N. Two-step transurethral surgery of the prostate and permanent implant brachytherapy for patients with lower urinary tract symptoms and low- to intermediate-risk prostate cancer / A. N. Ivanowicz [et al.] // *Brachytherapy*. 2012. Vol. 11 (6). P. 483–8.
33. Keyes, M. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: Long-term outcome in 712 consecutive patients / M. Keyes [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009. N. 73. P. 1023–1032.
34. Kollmeier, MA. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy / M.A. Kollmeier [et al.] // *J Urol*. 2005. Vol. 173 (3). P. 808–12.
35. Koutrouvelis, P.G. Prostate cancer with large glands treated with 3-dimensional computerized tomography guided pararectal brachytherapy: up to 8 years of followup / P. G. Koutrouvelis [et al.] // *J Urol*. 2003. Vol. 169 (4). P. 1331–6.
36. Koutrouvelis, P. G. A three-dimensional stereotactic device for computed tomography-guided invasive diagnostic and therapeutic procedures / P. G. Koutrouvelis [et al.] // *Invest Radiol*. 1993. Vol. 28 (9). P. 845–7.
37. Kovács, G. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer / G. Kovács [et al.]//*Radiother Oncol*. 2005. Vol. 74 (2). P. 137–48.
38. Kuban, D.A. The effect of transurethral resection on the incidence of osseous, prostatic metastasis / D.A. Kuban [et al.] // *Cancer*. 1985. Vol. 56 (4). P. 961–964.
39. Lee, W. R. The role of androgen deprivation therapy combined with prostate brachytherapy / W. R. Lee//*Urology*. 2002. Vol. 60 (3 Suppl 1). P. 39–44.
40. Lee, W. R. Can prostate-specific antigen nadir predict prostate cancer outcomes following radiotherapy? / W.R. Lee, J. W. Moul // *Nat Clin Pract Oncol*. 2006. Vol. 3 (10). P. 534–5.
41. Lepor, H. The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population / H. Lepor // *Br J Urol*. 1998. N. 81. Suppl 1. P. 29–33.
42. Levine E. S. Role of transurethral resection in dissemination of cancer of prostate / E. S. Levine [et al.] // *Urology*. 1986. Vol. (3). P.179–183.
43. Liu, R. Iodine-125 Seed Implantation and Deferred Transurethral Resection of the Prostate for Patients With Lower Urinary Tract Symptoms and Localized Prostate Cancer / R. Liu [et al.] // *Clin Genitourin Cancer*. 2013. Jan 29. pii: S1558–7673 (12)00249–2. doi: 10.1016/j.clgc.2012.12.010.
44. Martens, C. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy / C. Martens [et al.] // *Brachytherapy*. 2006. Vol. 5 (1). P. 9–13.
45. McElveen, T.L. Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy / McElveen T. L. [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004. Vol. 59 (5). P. 1395–404.



46. McLeod, D.G. Hormonal therapy: historical perspective to future directions / D.G. McLeod // *Urology*. 2003. Vol.61 (2 Suppl 1). P. 3–7.
47. Meacham, R.B. The risk of distant metastases after transurethral resection of the prostate versus needle biopsy in patients with localized prostate cancer / R.B. Meacham [et al.] // *J Urol*. 1989. Vol. 142 (2 Pt 1). P. 320–5.
48. Merrick, G.S. The effect of hormonal manipulation on urinary function following permanent prostate brachytherapy / Merrick G.S. [et al.] // *Brachytherapy*. 2004. Vol. 3 (1). P. 22–9.
49. Merrick, G.S. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy / G.S. Merrick [et al.] // *Urology*. 2002. Vol. 60 (4). P. 650–5.
50. Mohler, J.L. Prostate Cancer, Version 3.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines / J.L. Mohler [et al.] // *JNCCN*. 2012. N 10. P. 1081–1187.
51. Nanda, A. Neoadjuvant Hormonal Therapy Use and the Risk of Death in Men with Prostate Cancer Treated with Brachytherapy Who Have No or at Least a Single Risk Factor for Coronary Artery Disease / Nanda A. [et al.] // *Eur Urol*. 2014. Vol. 65 (1). P. 177–85.
52. Pal, R.P. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125 prostate brachytherapy / Pal R.P. [et al.] // *Brachytherapy*. 2011. N. 10. P. 107–116.
53. Salembier, C. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy / C. Salembier [et al.] // *Radiother Oncol*. 2007. Vol. 83 (1). P. 3–10.
54. Schwartz, D.J. Factors associated with the frequency of self-intermittent catheterization after prostate brachytherapy / D.J. Schwartz [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005. Vol. 61 (1). P. 60–3.
55. Sehgal, A. Can the need for palliative transurethral prostatic resection in patients with advanced carcinoma of the prostate be predicted? / Sehgal A. [et al.] // *J Endourol*. 2005. Vol. 19 (5). P. 546–549.
56. Snyder, K.M. Long-term potency preservation following brachytherapy for prostate cancer / Snyder K.M. [et al.] // *BJU Int*. 2012. Vol. 110 (2). P. 221–5.
57. Stone, N.N. Factors influencing urinary symptoms 10 years after permanent prostate seed implantation / Stone N.N. [et al.] // *J Urol*. 2012. Vol. 187 (1). P. 117–23.
58. Stone, N.N. Complications following permanent prostate brachytherapy / N.N. Stone, R.G. Stock // *Eur Urol*. 2002. N. 41. P. 427–433.
59. Terk, M.D. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate / M.D. Terk, R.G. Stock, N.N. Stone // *J Urol*. 1998. Vol. 160 (4). P. 1379–82.
60. Wells, P. The effect of radiotherapy on urethral obstruction from carcinoma of the prostate / P. Wells [et al.] // *Br J Urol*. 1996. Vol. 78 (5). P. 752–755.
61. Williams, S.G. Factors predicting for urinary morbidity following 125iodine transperineal prostate brachytherapy / S.G. Williams [et al.] // *Radiother Oncol*. 2004. Vol. 73 (1). P. 33–8.
62. Yamamoto, N. Metastatic liver tumor arising from prostatic cancer following transurethral resection of the prostate — a report of two cases / N. Yamamoto [et al.] // *Gan To Kagaku Ryoho*. 2001. Vol. 28 (4). P. 545–548.
63. Zelefsky, M.J. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation / M.J. Zelefsky [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007. Vol. 67 (2). P. 327–33.
64. Zelefsky, M.J. Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma / M.J. Zelefsky [et al.] // *J Urol*. 1993. Vol. 150 (6). P. 1860–4.