

РОЛЬ БРАХИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Д. Каприн, В.Н. Галкин, С.А. Иванов

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме

Обзор посвящен применению метода брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы (РПЖ). Приведены статистические данные по распространенности и выявляемости указанной патологии и их динамика за последние годы. Выполнен краткий анализ других методов, традиционно применяемых для лечения РПЖ: радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии. Обсуждены преимущества и недостатки этих методов. Приведена краткая историческая справка о развитии метода брахитерапии от первого опыта применения до широкого применения в клинической практике. Также в статье представлен подробный обзор ряда масштабных отечественных и зарубежных исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности брахитерапии у пациентов с РПЖ за последние 15 лет. Описаны две формы проведения брахитерапии в современной клинической онкологии: низкодозная с имплантацией постоянных микроисточников и высокодозная с временной установкой изотопов, с особенностями их применения у разных групп пациентов. Подробно описана процедура брахитерапии и три ее основных этапа: планирование, имплантация и контрольная оценка после имплантации. Сделан вывод о перспективности применения брахитерапии в лечении РПЖ, как малоинвазивного и эффективного метода.

Ключевые слова: брахитерапия, микроисточники, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия.

Для цитирования: Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 21–26.

Контакты: Иванов С.А., e-mail: mnioi@mail.ru

ROLE OF BRACHYTHERAPY IN THE TREATMENT OF LOCALIZED PROSTATE CANCER

Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A.

P.A. Herzen MCRI (branch of FSBI «NMRRС» of the Ministry of Health of the Russian Federation), Moscow, Russia

Abstract

The review is devoted to application of brachytherapy for treating the localized prostate cancer (PC). Statistics for incidence and detectability of this pathology and its dynamics for recent years are represented. Brief analysis of other methods which are conveniently used for treatment of PC, such as radical prostatectomy and external-beam radiotherapy, was performed. Advantages and disadvantages of these methods have been discussed. Brief history about the development of brachytherapy from first experience to wide-spread use in clinical practice is reported. The detailed review of series of large trials from Russia and other countries for efficiency and safety of brachytherapy in patients with prostate cancer for recent 15 years is also represented. Two types of brachytherapy in current clinical oncology i.e. low-dose technique with permanent implantation of microsources and high-dose temporary isotope implantation, specifics of its application in different groups of patients have been described. The procedure of brachytherapy and its three main steps i.e. planning, implantation and control assessment after implantation have been characterized in details. The conclusion about benefits of using of brachytherapy in the treatment of prostate cancer as minimally invasive and efficient method was made.

Keywords: brachytherapy, microsources, prostate cancer, radical prostatectomy.

For citations: Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. Role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, p. 21–26 (in Russian).

Contacts: Ivanov S.A., e-mail: mnioi@mail.ru

Рак предстательной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди мужского населения большинства стран мира. В значительной степени такая статистика обусловлена возможностью раннего выявления рака предстательной железы, появившейся после введения анализа на простатспецифический антиген (ПСА) в рутинную клиническую практику в конце 1980-х гг. Увеличение продолжительности жизни также способ-

ствовало увеличению абсолютного числа пациентов с диагностированным раком простаты. В России в 2013 г. опухоли предстательной железы заняли четвертое место в структуре онкологических заболеваний среди мужчин после рака легкого, желудка и кожи [1]. В 2013 г. в РФ выявлено 31 569 больных раком предстательной железы. Рак предстательной железы преимущественно возникает у мужчин среднего и старшего возраста, средний возраст на момент поста-

новки диагноза составляет от 50 до 75 лет, однако, при отягощенном анамнезе по отцовской линии, имеется значительный риск развития болезни в более раннем возрасте [2].

В течение последнего десятилетия, 5-летняя выживаемости для рака предстательной железы устойчиво увеличилась с 73,4% в 1999–2001 гг. до 83,4% в 2005–2007 гг. [3]. В научном сообществе продолжается дискуссия относительно наиболее эффективного метода лечения локализованного рака предстательной железы. Помимо уменьшения продолжительности жизни, рак предстательной железы сопровождается ухудшением общего качества жизни, угнетением сексуальной функции, дизурическими расстройствами и нарушениями в работе кишечника. Все перечисленные проблемы могут как возникнуть до проведения лечения, так и обостриться после него. Рак предстательной железы представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему, для решения которой в настоящее время ведется активный поиск новых подходов к лечению. В связи с введением в рутинную практику программ по раннему выявлению больных, таких как ПСА-скрининг и применение многоточковой биопсии предстательной железы [4], значительно увеличилась доля пациентов с I и II стадией процесса. Например, клиническая стадия T1c в настоящее время представляет порядка 40–50% новых случаев рака предстательной железы [5].

Традиционными вариантами лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы являются: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия. В то же время основными тенденциями современной медицины являются малоинвазивные технологии и персонализированный подход к лечению, основанный не только на выполнении радикального объема лечения, но и на получении наименьшего урона для сохранения качества жизни пациента. Это объясняет настороженное отношение урологов к хирургическому решению вопроса. Выполнение радикальной простатэктомии зачастую связано с техническими сложностями и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений, которые обусловлены, прежде всего, анатомическими особенностями железы.

Другим традиционным методом лечения является проведение ДЛТ. Этот метод показывает высокую эффективность, однако его проведение вызывает у пациента определенные неудобства и осложнения: практически ежедневное посещение клиники на протяжении нескольких недель, высокие общие дозы облучения (70 Гр), возможное развитие лучевых язв, проктитов, циститов, риск развития импотенции и недержания мочи.

На сегодняшний день брахитерапия простаты, по мнению многих практикующих специалистов,

является наиболее приемлемой формой лучевой терапии. Минимально инвазивная, хорошо переносимая амбулаторная процедура, на которую с большей вероятностью соглашаются пациенты. Большим преимуществом брахитерапии является малый срок ограничения трудоспособности пациента (3 ч в амбулаторных условиях хирургического стационара для установки микроисточников и несколько дней реабилитации по сравнению с 4–6 нед пребывания в стационаре после радикальной операции).

Первые упоминания о возможности лечения рака предстательной железы с помощью местного применения радиоактивных изотопов относятся к началу XX века (1901 г.). В тот период предстательная железа облучалась посредством капсул, содержащих пролонгированный радиоизотоп Rd^{226} , временно устанавливаемых в простатическую часть уретры. Это ранняя методика брахитерапии является одной из старейших техник для облучения предстательной железы, предшествующая на несколько десятилетий началу использования лучевой терапии и опережая введение в медицинскую практику радикальной простатэктомии, впервые выполненной только в 1904 г.

Усовершенствование техники брахитерапии продолжил В. Barringer, когда в 1915 г. в онкологической клинике Memorial Sloan-Kettering cancer center в Нью-Йорке, впервые использовал полые иглы с микроисточниками радия внутри, которые устанавливал в предстательную железу. Он описал эту процедуру следующим образом: «Эти иглы 4–6 дюймов длиной и вставляются через промежность в предстательную железу. Палец в прямой кишке используется для направления установки иглы». Он пришел к выводу, что выполнение брахитерапии на ранних стадиях рака простаты приводит выраженной регрессии опухолевого очага, в некоторых случаях вплоть до полного его исчезновения.

После первоначального интереса к брахитерапии в Европе и США частота применения новой методики в середине XX века сократилась в связи с проблемой радиационного облучения операторов, вручную устанавливающих радиоактивные источники [6]. Основной причиной низкой эффективности проводимой терапии явилось то, что при открытой ретропубикальной технологии зерна йода устанавливались вручную, вследствие чего не достигалось оптимального распределения дозы в предстательной железе: наряду с зонами чрезмерной активности оставались холодные очаги. Расчет и распределение дозы при начальном использовании метода были довольно приближенными, так как не использовались компьютерные алгоритмы для точного определения дозы и расположения зерен. Тем не менее, развитие дистанционного подведения радиоизотопов, систем экранирования и использование новых радиоактивных источников

в 1950–1960 гг. кардинальным образом снизил риск радиационного облучения операторов и пациентов и способствовало возобновлению применения данной техники в онкологической практике [7]. Эти изменения вместе с более поздними достижениями в области навигации (УЗИ, МРТ, трехмерные изображения, компьютеризированные системы планирования лечения) обеспечили брахитерапии репутацию безопасного и эффективного метода для лечения многих видов рака.

В настоящее время выделяют две различные формы брахитерапии: низкодозная с имплантацией постоянных микроисточников и высокодозная с временной установкой изотопов. В большинстве своем используются постоянные микроисточники – изотопы I^{125} и Pd^{103} , которые устанавливаются в ткань предстательной железы и остаются в организме после имплантации. Период полураспада I^{125} составляет 60 дней, при имплантации источников они обеспечивают определенный лечебный уровень излучения на протяжении нескольких недель или месяцев, при этом ввиду низкого уровня проникновения излучения в ткани, микроисточники йода не приводят к травматизации прямой кишки и нейроваскулярных пучков. Основным преимуществом постоянной имплантации является то, что лечение проводится однократно и может выполняться амбулаторно или с последующим однодневным пребыванием в стационаре. Относительно небольшое количество медицинских центров практикуют использование временных имплантатов, с введением, как правило, изотопа Ir^{192} . Во время процедуры пациент подключен к роботизированной установке через системы полых игл, в предстательную железу имплантируются иглы, по которым вводится высокодозный препарат (Ir^{192}) и после кратковременного облучения вновь извлекается. Есть ряд проблем, связанных с применением данной методики: трудности в контроле изменяющегося объема опухоли для каждого последующего сеанса лечения, необходимость повторной имплантации игл, стабилизация их в организме пациента во время процедуры, а также повышенный дискомфорт и неудобство для пациента. Контактная лучевая терапия источниками высокой мощности дозы Ir^{192} реализуется с помощью шланговых аппаратов типа «Selectron» с предварительным введением в простату интрастатов, согласно принятому дозиметрическому плану, под контролем ТРУЗИ за 2–6 фракций в течение 1–3 сут с разовой очаговой дозой 5–9 Гр. Высокодозную брахитерапию чаще применяют при распространенном опухолевом процессе, дополняя ее действие ДЛТ [8].

Низкодозная брахитерапия является безопасным и эффективным методом. Наиболее подходящими кандидатами для проведения низкодозной брахитерапии являются больные раком предстательной

железы низкого уровня риска. Основными показаниями к проведению являются: стадия опухолевого процесса с T1b-2aNOMO; индекс Глисона <6 (оценивается на достаточном количестве случайных биопсий); начальный уровень ПСА <10 нг/мл; более 50% биоптатов должны гистологически свидетельствовать о злокачественном процессе, объем простаты <50 см³, индекс IPSS <12 [9]. Анализ ряда исследований низкодозной брахитерапии у больных раком предстательной железы показал 5-летний показатель безрецидивной выживаемости в диапазоне от 71% до 93% и 10-летний от 65% до 85% [10–16].

Ввиду анатомических особенностей расположения предстательной железы воздействие на нее механических и физических методов лечения может привести к значительным осложнениям со стороны мочеполовой системы. Задержка и недержание мочи, воспаления мочевых путей, эректильная дисфункция – наиболее частые осложнения, возникающее на фоне или после проведенного лечения.

Группой исследователей из Германии в 2011 г. был проведен анализ баз данных кокреновского центрального регистра, MEDLINE (с 1950 г.), и EMBASE (с 1980 г.) для сравнительной оценки эффективности и безопасности методик лечения локализованного рака предстательной железы. Авторами приведены результаты рандомизированного контролируемого исследования (n = 174; период наблюдения до 68 мес), в котором сравнивались низкодозная брахитерапия и радикальная простатэктомия. В ходе анализа данных не удалось выявить существенных различий между группами по показателям выживаемости и качества жизни. 5-летняя биохимическая безрецидивная выживаемость в группах пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия и низкодозная брахитерапия, составила 91,0% и 91,8%, соответственно. Из относительно тяжелых побочных явлений, зарегистрированных в течение 6 мес наблюдения в группах пациентов после проведения радикальной простатэктомии и низкодозной брахитерапии, наиболее часто встречались: недержание мочи (18,0% и 0%, соответственно); цистит (4,5% и 80,0%, соответственно); стриктура мочевыводящих путей (6,7% и 2,4%, соответственно). Таким образом, авторами сделан вывод, что низкодозная брахитерапия имеет существенные преимущества перед радикальной простатэктомией по безопасности и не отличается по безрецидивной выживаемости в течение 5 лет [17].

Многие исследователи указывают на то, что после брахитерапии пациенты отмечают появление уринарных симптомов раздражения, которые, однако, хорошо поддаются коррекции терапией α -адреноблокаторами и нестероидными противовоспалительными средствами. Поздние осложнения оцениваются, как правило, как незначительные.

По данным J. Blasko 4–8% пациентов в послеоперационном периоде нуждаются в минимально инвазивных хирургических процедурах, таких как катетеризация или цистоскопия. Проктит возникает менее чем у 2% пациентов, получающих этот вид лечения в качестве основного. Недержание мочи в тех группах, где не выполнялась предварительная трансуретральная резекция (ТУР), развивается не более чем у 1% пациентов. У пациентов, которым предварительно была выполнена ТУР, недержание мочи достигало 50% случаев. В литературе имеется сообщение о 19 пациентах с предварительной ТУР, и только у одного развилось недержание мочи при напряжении после имплантации зерен. Такой низкий уровень недержания мочи был достигнут вследствие более отдаленного расположения зерен от уретры [18].

Прицельное действие брахитерапии в значительной степени сокращает объем поражения здоровых тканей, получающих ненужное излучение от микроисточников, что впоследствии приводит к уменьшению побочных эффектов со стороны мочеполовой и половой систем в сравнении с хирургией и более низкий уровень побочных эффектов со стороны кишечника, чем после проведения ДЛТ [19].

Снижение воздействия излучения на окружающую здоровую ткань также уменьшает риск возникновения вторичных радиационно-индуцированных злокачественных новообразований, в частности опухоли кишечника и мочевого пузыря [20]. Следует отметить, что после проведения ДЛТ исследования показали значительно повышенный риск развития вторичных злокачественных опухолей прямой кишки и мочевого пузыря [21–22]. В описанном в литературе ретроспективном исследовании наблюдались 30552 и 55263 пациентов с диагнозом рак предстательной железы, пациентам проводилась ДЛТ или выполнялась радикальная простатэктомия, соответственно. Риск развития рака прямой кишки в группе ДЛТ был выше в 1,7 раз [21]. Другой анализ показал, что относительный риск развития рака мочевого пузыря в группе ДЛТ выше в 2,34 раза по сравнению со здоровой контрольной группой [22].

В 2011 г. в онкологической клинике г. Амстердама проводилось исследование, включающее выборку из 1888 пациентов с диагнозом рак предстательной железы, получавших разное лечение в монорежиме: одной группе проводилась брахитерапия ($n = 1187$; 63%), второй группе была выполнена простатэктомия ($n = 701$; 37%). Анализ данных осуществлялся с целью выявления достоверной разницы в появлении второго новообразования после проведенного лечения (первично-множественный метакхронный рак (ПММР)), испытание проводилось с использованием данных голландского канцер-регистра. В общей сложности у 223 пациентов с медианой наблюдения 7,5 лет был

диагностирован ПММР: у 136 (11%) пациентов после брахитерапии и 87 (12%) – после простатэктомии. В целом, в исследовании не было найдено достоверной разницы в риске возникновения ПММР в группах пациентов после радикальной простатэктомии или брахитерапии. Это является важным фактором при рассмотрении брахитерапии в качестве радикального варианта лечения у более молодых пациентов [23].

К недостаткам брахитерапии рака предстательной железы относят необходимость проведения анестезии, невозможность выполнения радикального лечения опухоли при наличии экстрапростатической инвазии, необходимость тщательного отбора пациентов, возможность возникновения острой задержки мочеиспускания при проведении брахитерапии после предшествующей ТУР простаты, возможность развития недержания мочи.

Процедура выполнения брахитерапии включает три основных этапа: планирование, имплантация, контрольная оценка после имплантации.

В ходе планирования определяют оптимальную дозу распределения радиации на основании изображения, полученного с помощью данных УЗИ или КТ. Необходимо также идентифицировать прилегающие к простате прямую кишку, уретру, шейку мочевого пузыря. Контуры простаты, прямой кишки и уретры вводят в компьютер для планирования расположения игл и источников излучения для получения адекватной дозы радиации в простате, которая в то же время будет безопасна для прямой кишки и уретры. Несмотря на то, что имеются некоторые различия в реально используемых дозах, общепринятыми минимальными дозами при монотерапии для I^{125} являются 140–160 Гр. Шаблон для введения игл ограничивает расстояние между иглами 1 или 0,5 см, а интервал между зернами составляет не более 1 см. Существуют разные подходы к распределению зерен, но главным критерием является индивидуальная анатомия предстательной железы, при этом расчет осуществляется по принятым унифицированным стандартам.

По данным Российской ассоциации онкоурологов в период с 2000 по июнь 2008 гг. в Российской Федерации было выполнено 852 имплантации микроисточников I^{125} . В ноябре 2008 г. НИИ урологии опубликовал 5-летние результаты лечения 62 больных раком предстательной железы: 5-летняя онкоспецифическая выживаемость составила 85% [24].

В Российском научном центре рентгенорадиологии МЗ РФ имплантация микроисточников I^{125} больным локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы выполняется с 2006 г. За прошедший период проведена 371 операция, из них 234 брахитерапии в монорежиме до СОД 140 Гр. Оценка результатов лечения показала, что рецидив рака предстательной железы был зарегистрирован

у 31 (8,3%) больного из общей группы. Онкоспецифическая трехлетняя выживаемость составила 97%. Представленные данные в целом соответствуют таковым по данным крупномасштабных исследований (М. Zelefski, 1999 г.: пятилетняя онкоспецифическая выживаемость составила 89%; J. Blasko, 2001 г.: 83%) [25].

В целом анализ ряда исследований показывает, что метод демонстрирует результаты, сопоставимые с другими радикальными методами лечения локализованного рака предстательной железы, такими как радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия.

Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы продолжает оставаться дискуссионным и крайне актуальным вопросом. Хирургическое лечение не всегда является методом выбора в силу возраста пациента, выраженной сопутствующей патологии и высокой вероятности послеоперационных осложнений. Дистанционная лучевая терапия также имеет ограничения в применении, в частности, анатомические особенности расположения предстательной железы в непосредственной близости от органов высокого хирургического и радиологического риска и относительная радиорезистентность ткани опухолей предстательной железы требуют подведения к глубоко залегающей опухоли относительно высокого уровня локальных доз, что при использовании дистанционного облуче-

ния неизбежно сопровождается повышением риска осложнений средней и тяжелой степени со стороны мочевого пузыря, прямой кишки, уретры. Ряд исследований подтвердил увеличение риска развития радиоиндуцированных опухолей мочевого пузыря и прямой кишки. В связи с этим возникает необходимость применения прицельного малоинвазивного метода без существенного ухудшения качества жизни пациента после проводимого лечения. Внутритканевая лучевая терапия является высокоэффективным методом лечения локализованного рака предстательной железы. Она имеет ряд преимуществ перед другими радикальными методами лечения: уменьшение количества открытых операций, минимальная кровопотеря, возможность применения в качестве монотерапии, короткий срок пребывания в стационаре, короткий период реабилитации, однократность процедуры, меньшее количество осложнений. Немаловажным является высокий процент сохранения потенции по сравнению с радикальной простатэктомией и дистанционной лучевой терапией и сопоставимые с другими методами лечения (простатэктомия, лучевая терапия) онкологические результаты. В настоящее время методика брахитерапии рассматривается в качестве реальной альтернативы другим методам лечения локализованного рака предстательной железы, обеспечивающая стойкие онкологические результаты при приемлемой степени токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболеваемость населения России в 2003 году. Статистические материалы. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 68 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. – 250 с.
3. DeAngelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15 (1). – P. 23–34.
4. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 63 (1). – P. 101–107.
5. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations // *World J Urol.* – 2008. – Vol. 26 (5). – P. 437–442.
6. Nag S. A brief history of brachytherapy // *Brachytherapy.* – 2009. – Vol. 7 (1). – P. 55–59.
7. Gupta V.K. Brachytherapy – past, present and future // *Journal of Medical Physics.* – 1995. – Vol. 20. – P. 31–38.
8. Zelefsky M.J., Nedelka M.A., Arican Z.L. et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative

REFERENCES

1. Zaboлеваemost' naseleniya Rossii v 2003 godu. Statisticheskie materialy (Incidence in Russian population in 2003. Statistical data), M.: GEOTAR-MED, 2004, p. 1–68.
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zaboлеваemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2013 (incidence and mortality), Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi, M.: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «FMITS im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2015, p. 1–250.
3. DeAngelis R., Sant M., Coleman M.P. et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study, *Lancet Oncol.* 2014, Vol. 15 (1), p. 23–34.
4. Godtman R.A., Holmberg E., Khatami A. et al. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial, *Eur Urol.* 2013, Vol. 63 (1), p. 101–107.
5. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: trials and tribulations, *World J Urol.* 2008, Vol. 26 (5), p. 437–442.
6. Nag S. A brief history of brachytherapy, *Brachytherapy.* 2009, Vol. 7 (1), p. 55–59.
7. Gupta V.K. Brachytherapy – past, present and future, *Journal of Medical Physics.* 1995, Vol. 20, p. 31–38.
8. Zelefsky M.J., Nedelka M.A., Arican Z.L. et al. Combined brachytherapy with external beam radiotherapy for localized prostate cancer: reduced morbidity with an intraoperative brachytherapy planning

- brachytherapy planning technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy // *Brachytherapy*. – 2008. – Vol. 7 (1). – P. 1–6.
9. Sh D., Flynn A., Batterman J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer // *Radiother Oncol*. – 2000. – Vol. 57 (3). – P. 315–321.
 10. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy // *Int J Radiat Biol Phys*. – 2001. – Vol. 51 (1). – P. 31–40.
 11. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation // *Radiother Oncol*. – 2004. – Vol. 71 (1). – P. 29–33.
 12. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm R. et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy // *J Clin Oncol*. – 2004. – Vol. 22 (14). – P. 45–67.
 13. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer // *J Urol*. – 2005. – Vol. 173 (5). – P. 1562–1566.
 14. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125-iodine brachytherapy for prostate cancer // *J Urol*. – 2005. – Vol. 173 (3). – P. 803–807.
 15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 67 (2). – P. 327–333.
 16. Lawton C.A., DeSilvio M., Lee W.R. et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2007. – Vol. 67 (1). – P. 39–47.
 17. Peinemann F., Groven U., Hemkens L.G. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer. – *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
 18. Grimm P., Sylvester J. *Advances in Brachytherapy* // *Rev Urol*. – 2004. – Vol. 6, Suppl 4. – P. 37–48.
 19. Ferrer M., Suárez J.F., Guedea F. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2008. – Vol. 72 (2). – P. 421–432.
 20. Takam R., Bezak E., Yeoh E. Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model // *Phys Med Biol*. – 2009. – Vol. 54 (3). – P. 611–625.
 21. Baxter N.N., Trepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128 (4). – P. 819–824.
 22. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2006. – Vol. 66 (3). – P. 669–673.
 23. Hinnen K.A., Schaapveld M., van Vulpen M. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis // *J Clin Oncol*. – 2011. – Vol. 29 (34). – P. 4510–4515.
 24. Аполухин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки // *Вестник РНЦПР Минздрава России*. – 2011. – Т. 3, № 11. – С. 114–127.
 25. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2009/218 от 27.07.2009. Брахитерапия локализованного рака предстательной железы / А.Д. Каприн, Г.А. Паншин, И.А. Альбицкий и соавт. – 21 с.
 - technique and supplemental intensity-modulated radiation therapy, *Brachytherapy*, 2008, Vol. 7 (1), p. 1–6.
 9. Sh D., Flynn A., Batterman J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer, *Radiother Oncol*, 2000, Vol. 57 (3), p. 315–321.
 10. Grimm P.D., Blasko J.C., Sylvester J.E. et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy, *Int J Radiat Biol Phys*, 2001, Vol. 51 (1), p. 31–40.
 11. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation, *Radiother Oncol*, 2004, Vol. 71 (1), p. 29–33.
 12. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm R. et al. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy, *J Clin Oncol*, 2004, Vol. 22 (14), p. 45–67.
 13. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer, *J Urol*, 2005, Vol. 173 (5), p. 1562–1566.
 14. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125-iodine brachytherapy for prostate cancer, *J Urol*, 2005, Vol. 173 (3), p. 803–807.
 15. Zelefsky M.J., Kuban D.A., Levy L.B. et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, Vol. 67 (2), p. 327–333.
 16. Lawton C.A., DeSilvio M., Lee W.R. et al. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05), *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, Vol. 67 (1), p. 39–47.
 17. Peinemann F., Groven U., Hemkens L.G. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate cancer, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011.
 18. Grimm P., Sylvester J. *Advances in Brachytherapy*, *Rev Urol*, 2004, Vol. 6, Suppl. 4, p. 37–48.
 19. Ferrer M., Suárez J.F., Guedea F. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, Vol. 72 (2), p. 421–432.
 20. Takam R., Bezak E., Yeoh E. Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model, *Phys Med Biol*, 2009, Vol. 54 (3), p. 611–625.
 21. Baxter N.N., Trepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study, *Gastroenterology*, 2005, Vol. 128 (4), p. 819–824.
 22. Liauw S.L., Sylvester J.E., Morris C.G. et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, Vol. 66 (3), p. 669–673.
 23. Hinnen K.A., Schaapveld M., van Vulpen M. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis, *J Clin Oncol*, 2011, Vol. 29 (34), p. 4510–4515.
 24. Аполухин О.И., Сивков А.В., Ощепков В.Н. и др. 10-летний опыт брахитерапии рака предстательной железы: клинические результаты и экономические оценки (10-year experience on brachytherapy for prostate cancer: clinical results and economic assessments), *Vestnik RNTsRR Minzdrava Rossii*, 2011, T. 3, No. 11, p. 114–127.
 25. Razreshenie na primenenie novoi meditsinskoi tekhnologii FS № 2009/218 ot 27.07.2009. Brakhiterapiya lokalizovannogo raka predstatel'noi zhelezy (Permission for use of new medical technology FS № 2009/218 dated 27.07.2009. Brachytherapy of localized prostate cancer), A.D. Kaprin, G.A. Pan'shin, I.A. Al'bitskii i soavt., p. 1–21.