

# Значение постимплантационной дозиметрии в прогнозировании эффективности брахитерапии у пациентов с раком предстательной железы низкого и умеренного риска

**The role of postimplant dosimetry in predicting permanent brachytherapy effectiveness in patients with low and intermediate risk prostate cancer**

*O.I. Apolikhin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roschin, A.V. Koryakin*

Brachytherapy is a high-tech and minimally-invasive treatment for prostate cancer (PCa). Monitoring the effectiveness of brachytherapy is often made only on the basis of PSA dynamics. At the same time there is a simple and affordable tool of quality control – postimplantation dosimetry (PDA) based on the data of postoperative computed tomography (CT). The aim of our work was to analyze the disease-free survival of patients undergoing brachytherapy, depending on postoperative dosimetric parameters.

**Materials and Methods.** The analysis included 117 patients who meet the following criteria: disease stage T1-T2c, low or intermediate risk of disease (criteria D'Amico), follow-up period of 5 years or more, and performed PDA, which was carried out based on the day 30 CT data. According to the results of PDA patients were divided into 2 groups: group I figure D90 was  $\geq 140$  Gy, group II  $< 140$  Gy. Biochemical failure was defined by ASTRO. PSA blood test was carried out on 3, 6, 12, 18 and 24 months after brachytherapy and further on every year of life.

**Results.** Overall 5-year biochemical disease-free survival (bDFS) for both groups was 83.8%. 5-year bDFS in the first group for stage T1 was 96.4%, for stage T2 – 82.9% ( $p < 0.01$ ). Group 2 bDFS for stage T1 was 85.2%, stage T2 – at 71.9%. When analyzing the influence of histopathology, we obtained the following values of 5-year bBRV: low-grade adenocarcinoma – 96.2%, with moderately differentiated prostate cancer (Gleason  $< 7$ ) – 90.9%, which has no significant difference ( $p > 0, 05$ ). On average, 90% of the prostate volume (D90) received a dose of 167.4 Gy in the first group and 134.4 Gy in the second. 5-year bBRV was significantly higher in the group D90 $\geq 140$  Gy, compared to patients with a dose of  $< 140$  Gy: 90.2% and 77.6%, respectively ( $p < 0.05$ ).

Evaluation of complications of radiation therapy showed that the most significant symptom was dysuria, observed in 25 (42.4%) patients in group 1 and – 34 (58.6%) in group 2.

**Summary.** The study showed an unambiguous relationship between the D90 and the prognosis of the disease for all patients who receive more or less than 140 Gy in a statistically balanced groups of patients with localized prostate cancer. In fact, the dose received is a significant predictor of treatment outcome. Performing PDA allows not only to predict cancer outcomes, but is an important tool for quality control and skills improvement.

*О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Роцин, А.В. Корякин*

*ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Б**рахитерапия является высоко-технологичным и малоинвазивным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ), входит в стандарты лечения и демонстрирует высокую эффективность, особенно на ранних стадиях заболевания. [1, 2]. Метод основан на перманентном размещении закрытых микроисточников  $^{125}\text{I}$  в ткани предстательной железы, а особенности излучения данного изотопа и современные способы расчета дозиметрических параметров позволяют подвести к органу-мишени летальную дозу, практически не повреждая близлежащие структуры: мочеиспускательный канал, прямую кишку, мочевого пузыря. [3]

Большое количество исследований, посвященных брахитерапии, говорят о высокой эффективности и приемлемом профиле осложнений, что и обеспечило широкое признание метода [4]. Брахитерапия демонстрирует сопоставимые результаты по отношению к другим радикальным методам лечения (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия) при условии правильного отбора пациентов, с точным морфологическим и клиническим стадированием РПЖ, учетом уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА), а также размеров предстательной железы и степени выраженности инфравезикальной обструкции [5].

Совершенствование планирующих систем, а также улучшение ультразвуковой визуализации позволяли по-

степенно повышать дозу излучения, что явилось существенным фактором, определившим успех применения данного метода в лечении РПЖ [6].

Контроль эффективности брахитерапии зачастую производят только на основании послеоперационного контроля уровня ПСА по внутреннему протоколу конкретного медицинского учреждения, а объективная послеоперационная оценка качества имплантации не осуществляется. Это компенсируют эскалацией дозы при интраоперационном планировании, повышая риск лучевых осложнений. В то же время существует простой и доступный инструмент контроля качества – постимплантационный дозиметрический анализ (ПДА), основанный на данных послеоперационной компьютерной томографии (КТ), трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Проведение данной процедуры рекомендовано Американским Обществом Брахитерапевтов. Сопоставление результатов ПДА с показателями биохимической безрецидивной выживаемости (бБРВ) подвергло сомнению общепринятый постулат о зависимости эффективности лечения от дозы радиации. Увеличение дозы, влекущее за собой повышение частоты осложнений, вовсе не гарантирует лучшие результаты безрецидивной выживаемости [7, 8]. Причиной этому может быть целый комплекс факторов, однако ни один из них не является достаточно очевидным, чтобы объяснить возникшее противоречие в

оценке связи ББРВ с полученной дозой облучения [9].

Исходя из вышесказанного представляется актуальной проблема комплексного изучения прогностических факторов для определения ожидаемой безрецидивной выживаемости больных локализованным РПЖ после проведения низкодозной брахитерапии на основе оценки показателей стандартного обследования больного до операции и критериев контроля качества лечения. Это позволит оптимизировать методику лечения и послеоперационного наблюдения пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России в период с 2000 по 2013 гг. брахитерапия с использованием радиоактивных источников <sup>125</sup>I выполнена 281 мужчине с РПЖ в стадии T1-T3a. Доза облучения варьировала от 120 до 160 Грей. В исследование включены 117 пациентов, соответствующих следующим критериям: стадия РПЖ T1-T2c, низкий или промежуточный риск прогрессирования заболевания по критериям D'Amico, срок наблюдения 5 и более лет.

Все пациенты прошли ПДА для оценки очаговой дозы. Анализ осуществляли на основании данных КТ, выполненной на 30-е сутки после имплантации. По результатам ПДА пациенты были разделены на 2 группы: в I группе (n=59) показатель D90 (доза, которую получает 90% объема предстательной железы) был

равен или превышал 140 Грей, а в группе II (n=58) – был менее 140 Грей.

В зависимости от стадии РПЖ и степени дифференцировки опухоли по Глиссону группы пациентов, включенных в исследование, были статистически симметричны (табл. 1). Средний объем предстательной железы по данным трансректального ультразвукового исследования перед имплантацией составил в I группе 34,1±4,1 (15-68) см<sup>3</sup>, а во II – 33,5±4,7 (13-61) см<sup>3</sup>. Средний уровень ПСА до начала лечения в I-ой группе был равен 7,3±2,6 (4,7-13,6) нг/мл, и во II – 7,9±2,4 (5,1-15,7) нг/мл. Урофлоуметрия была проведена всем пациентам, при этом средняя максимальная скорость мочеиспускания мочи (Q<sub>max</sub>) составила у больных I группы 16,6±1,7 мл/сек и во II – 16,1±1,5 мл/сек. По всем вышеуказанным клиническим параметрам достоверных статистических различий между группами получено не было (p>0,05).

В качестве основного критерия оценки отдаленных результатов лечения принимали ББРВ, которую определяли для каждого пациента от даты констатации полной ремиссии до даты рецидива или даты последней явки больного, если рецидив не выявлен. Биохимический рецидив констатировали по критериям ASTRO. Оценка концентрации ПСА в сыворотке крови осуществляли через 3, 6, 12, 18 и 24 месяцев после брахитерапии и далее – каждый год жизни.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая 5-летняя ББРВ для обеих групп составила 83,8%, что сопоставимо

с аналогичными результатами лучших мировых центров, работающих в области брахитерапии РПЖ [10]. Результаты сравнимы с другими радикальными методами, в том числе приближаются к показателям радикальной простатэктомии, описанными для групп с низким и промежуточным риском [11].

Средняя D90 по результатам ПДА в I группе составила 167,4 Гр, а во II – 134,4. Различия между группами – статистически достоверны. Одновременно, 5-летняя безрецидивная выживаемость после брахитерапии в группе больных, получивших D90 >140 Гр, была достоверно (p<0,05) выше, чем в группе больных с дозой облучения <140 Гр и составила 90,2% и 77,6% соответственно (рис. 1).

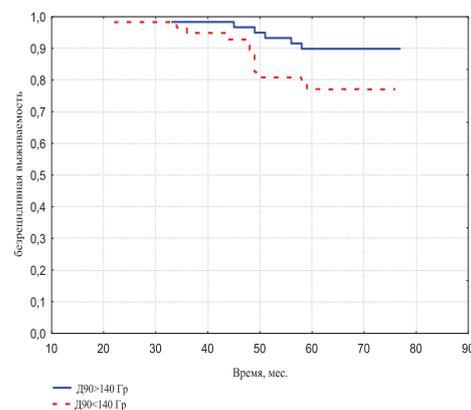


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных РПЖ в зависимости от D90

Одним из наиболее значимых критериев оценки эффективности противоопухолевой терапии РПЖ, прогноза течения заболевания и доклинического выявления рецидивов является уровень ПСА. В нашем исследовании, как и ожидалось, 5-летняя ББРВ в обеих группах оказалась выше у больных с уровнем ПСА менее 10 нг/мл (табл. 2).

Стадия заболевания и показатель Глиссона также оказали существенное влияние на отдаленные результаты лечения. Так, и в I и во II группах при стадии T1 ББРВ оказалась выше, чем при стадии T2 (рис. 2-3). Показатель 5-летней ББРВ выживаемости в I группе составил при стадии T1 96,4%, а при стадии T2 – 82,9% (p<0,01). Во II группе 85,2% и 71,9% соответственно. Различия показателей между стадиями T1 и T2 в обеих группах имеют статистически значимое отличие (p<0,05).

Таблица 1. Характеристика пациентов по исходным параметрам

Показатель		I группа	II группа	p
T1 N0 M0		6 (10,2%)	7 (12,1%)	p>0,05
T2a-c N0 M0		53 (89,8%)	51 (87,9%)	
Показатель Глиссона	≤4	13 (22,0%)	15 (25,9%)	
	5-6	38 (64,4%)	38 (65,5%)	
	7	8 (13,6%)	5 (8,6%)	

Таблица 2. Безрецидивная выживаемость в зависимости от дозы облучения и уровня исходного ПСА

	I группа	II группа	p
PSA ≤ 10 нг/мл	94,7%	86,2%	p>0,05
10 < PSA < 20 нг/мл	81,6%	72,4%	p<0,05
p (внутри группы)	p<0,01	p<0,05	

При анализе влияния степени дифференцировки опухоли на ББРВ в настоящем исследовании удалось продемонстрировать высокую 5-летнюю безрецидивную выживаемость пациентов и с высоко- и с умереннодифференцированными опухолями. Так, у пациентов с показателем Глисона менее 5 баллов, 5-летняя ББРВ достигла 96,2%, а при показателе Глисона 5-6 баллов – 90,9%. Эти различия оказались статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). При этом была обнаружена достоверная разница в ББРВ ( $p < 0,05$ ) у больных с умеренно дифференцированной аденокарциномой и показателем Глисона 7 (81,8%) по сравнению с пациентами, имеющими 5-6 баллов по Глисона и меньше.

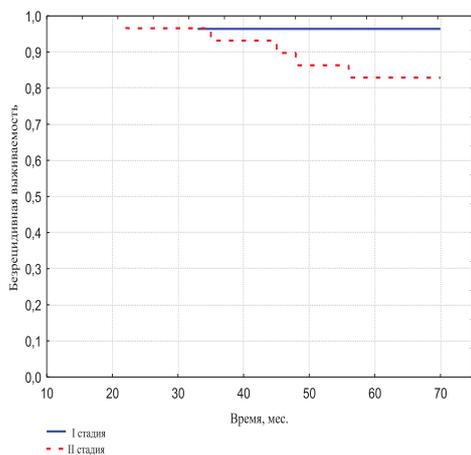


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных I группы в зависимости от стадии РПЖ

Оценка осложнений лучевого лечения у 117 пациентов показала (табл. 3), что в раннем периоде к наиболее значимым симптомам со стороны нижних мочевых путей относится дизурия, ко-

торая в I группе отмечена у 34 (58,6%) больных, а во II – у 25 (42,4%) / При этом выявлены статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ).

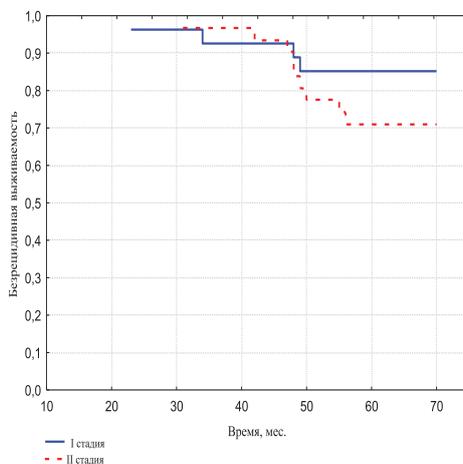


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных II группы в зависимости от стадии РПЖ

## ДИСКУССИЯ

В последние годы ведется оживленная дискуссия о наличии или отсутствии прямой зависимости ББРВ от фактической локальной дозы излучения. Причиной этому может стать любой из множества факторов, о которых мы упоминали ранее [9]. Для исключения влияния этих факторов мы постарались собрать максимально однородные по своему составу группы пациентов, прооперированных в одном центре одними и теми же специалистами, применив единое определение «биохимического рецидива» и различающихся, по сути, только величиной дозы. Как показывают зарубежные публикации из центров с большим количе-

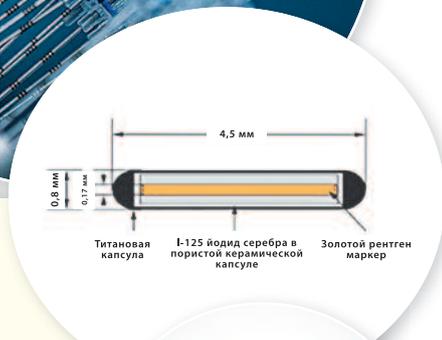
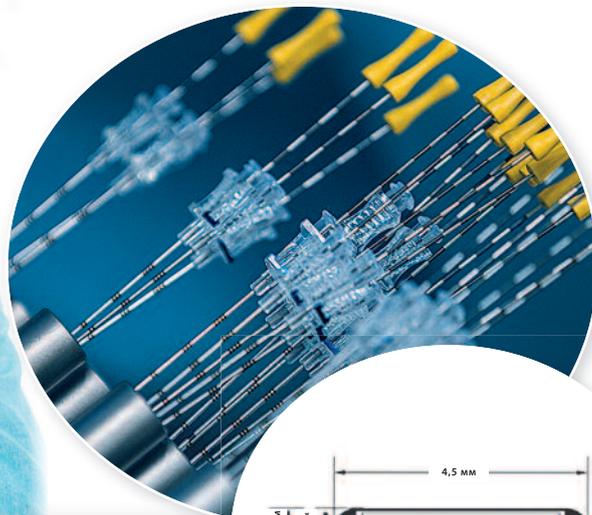
ством операций и отработанной методикой, D90 там не варьирует в широких пределах, что также затрудняет оценку влияния этого параметра на ББРВ. В нашем случае, включение в анализ данных за длительный срок позволило оценить результаты как ранних клинических случаев, когда методика только внедрялась, так и пациентов прооперированных относительно недавно и с хорошими показателями дозиметрии. При условии симметричности групп по исходным параметрам, данные ПДА значительно отличались, что и позволило доказать несомненное влияние показателя D90 на эффективность манипуляции. Одновременно считаем необходимым подчеркнуть важнейшую роль тщательного стадирования и правильного отбора больных, непосредственно влияющих на отдаленные результаты брахитерапии рака предстательной железы.

## ВЫВОДЫ

При прогнозировании послеоперационного течения заболевания необходимо учитывать не только исходные данные, отражающие стадию, дифференцировку опухоли, ее объем и степень инфравезикальной обструкции, но и важнейший параметр, характеризующий качество выполненной имплантации (значительно варьирующей от специалиста к специалисту). Проведенное исследование показало достоверную зависимость 5-летних результатов ББРВ от D90 более и менее 140Гр в статистически симметричных группах больных локализованным РПЖ. Фактически полученная доза является значимым предиктором результата лечения. При этом, такие факторы, как исходный ПСА, индекс Глисона и стадия заболевания также имеют большое прогностическое значение. Выполнение ПДА позволяет не только прогнозировать онкологические результаты лечения, но является важным инструментом контроля качества работы операционной бригады и повышения ее квалификации путем анализа собственных ошибок. ■

Таблица 3. Частота осложнений после брахитерапии

Осложнение	Частота осложнений				P
	1 группа (D90 > 140 Гр)		2 группа (D90 < 140 Гр)		
	абс.	%	абс.	%	
Дизурия	34	58,6	25	42,4	$p < 0,05$
Гематурия	3	5,2	2	3,4	$p > 0,05$
Проктит	7	12,1	4	6,8	$p > 0,05$
Уретрит	8	13,8	5	8,5	$p > 0,05$
Простатит	23	39,6	19	32,2	$p > 0,05$
ОЗМ	7	12,1	6	10,2	$p > 0,05$



# БРАХИТЕРАПИЯ

СОВРЕМЕННО И ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНО  
МАЛОИНВАЗИВНО И ЭФФЕКТИВНО

**Б** РАХИТЕРАПИЯ рака предстательной железы – внутритканевая лучевая терапия – имплантация микроисточников радиоактивного излучения на основе I-125 непосредственно внутрь пораженного органа.

## БРАХИТЕРАПИЯ:

### ↘ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- реальная альтернатива хирургическому вмешательству или наружному облучению
- возможность достижения оптимальной дозы излучения
- отсутствие поражения прилегающих органов и тканей

### ↘ НИЗКАЯ ТРАВМАТИЧНОСТЬ

- минимальная кровопотеря
- быстрое восстановление
- минимальный процент пациентов с недержанием мочи и ректальными осложнениями
- высокая степень сохранения потенции

### ↘ ПРИЕМЛЕМОСТЬ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ

- лечение пожилых пациентов
- лечение пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями
- сохранение высокого уровня качества жизни пациента

### ↘ УДОБСТВО

- госпитализация – 1 сутки
- период реабилитации – 3-4 дня

## «БЕБИГ» – ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПОСТАВЩИК

- ➔ Поставляем все необходимое оборудование, программное обеспечение, микроисточники I-125 и расходные материалы для проведения брахитерапии.
- ➔ Берем на себя обучение ваших специалистов как у отечественных, так и зарубежных экспертов.

**Резюме:**

Брахитерапия является высокотехнологичным и малоинвазивным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ). Контроль эффективности брахитерапии зачастую производится только на основании динамики ПСА. В то же время существует простой и доступный инструмент контроля качества – постимплантационный дозиметрический анализ (ПДА), основанный на данных послеоперационной компьютерной томографии (КТ). Целью нашей работы стал анализ безрецидивной выживаемости пациентов, перенесших брахитерапию, в зависимости от послеоперационных дозиметрических показателей.

**Материалы и методы.** В анализ включены 117 пациентов, соответствующих следующим критериям: стадия заболевания T1-T2c, низкий или промежуточный риск прогрессирования заболевания (по критериям D'Amico), срок наблюдения 5 и более лет, а также выполненный ПДА для оценки очаговой дозы. ПДА выполнялся на основании данных КТ, выполненной на 30-е сутки после имплантации. По результатам ПДА пациенты были разделены на 2 группы: в I группе показатель D90 составлял >140 Грей, в группе II <140 Грей. Биохимический рецидив определялся по критерию ASTRO. Оценка концентрации простатического специфического антигена в сыворотке крови осуществлялась через 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после проведения брахитерапии и далее – каждый год жизни.

**Результаты.** Общая 5-летняя безрецидивная выживаемость (ББРВ) для обеих групп составила 83,8%. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в первой группе составил при стадии T1 96,4%, а при стадии T2 – 82,9% (p<0,01). Во второй группе пятилетняя безрецидивная выживаемость при стадии T1 достигнута у 85,2% пациентов, при стадии T2 – у 71,9%. При анализе влияния степени дифференцировки опухоли мы получили следующие значения 5-летней ББРВ: для пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой – 96,2%, с умереннодифференцированным РПЖ (Глисон<7) – 90,9%, что не имеет значимых различий (p>0,05). Оценка дозиметрических данных ПДА: В среднем 90% объема ПЖ (D90) получило дозу 167,4 Гр в первой группе и 134,4 Гр во второй, 5-летняя ББРВ была достоверно выше в групп D90≥140 Гр, чем в группе больных с дозой облучения <140 Гр: 90,2% и 77,6% соответственно (p<0,05).

Оценка осложнений лучевого лечения показала, что наиболее значимым симптомом оказалась дизурия, которая в I группе отмечалась у 25 (42,4%) больных, во 2 группе – у 34 (58,6%),

**Выводы.** Проведенное исследование показало однозначную зависимость между D90 и прогнозом заболевания для всех пациентов, которые получают дозу облучения больше или меньше 140 Гр в статистически симметричных группах больных локализованным РПЖ. Фактически полученная доза является значимым предиктором результата лечения.

Выполнение ПДА позволяет не только прогнозировать онкологические результаты лечения, но является важным инструментом контроля качества работы операционной бригады и повышения ее квалификации путем анализа собственных ошибок.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, брахитерапия, постимплантационная дозиметрия.

**Key words:** prostate cancer, brachytherapy, postimplant dosimetry.

Использованные для исследований радиоактивные источники <sup>125</sup>I и расходные материалы были предоставлены ООО «БЕБИГ» (прим. редакции)

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Peinemann F, Grouven U, Bartel C, Sauerland S, Borchers H, Pinkawa M, Heidenreich A, Lange S. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, № 5. P. 881-93
2. Taira A.V., Merrick G.S., Galbreath R.W. Natural history of clinically staged low- and intermediate-risk prostate cancer treated with monotherapeutic permanent interstitial brachytherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 76. № 2. P. 349-354.
3. Панарина Н.Т., Свиридов П.В., Володина Т.В. Технология брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками <sup>125</sup>I // Мед. физика. 2006. № 4. С. 24-29.
4. Аполихин О.И., Катибов М.И., Осипов О.В. Качество жизни больных раком простаты после оперативного лечения // Медицинский совет. 2011. № 7-8. С. 86-88.
5. Kollmeier MA., Stock RG., Stone N. Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003. Vol. 57. P. 645-653.
6. Stock RG., Stone NN., Cesaretti JA. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. Vol. 64. № 2. P. 527-533.
7. Gastaldi E., Chiono L., Gallo F. Dosimetry doesn't seem to predict the control of organ-confined prostate cancer after I-125 brachytherapy. Evaluation in 150 patients // Arch Ital Urol Androl. 2009. Vol. 81. № 4. P. 215-217.
8. Wakil G., Gobaux V., Hajage D. Can intermediate-risk patients be safely treated with permanent implant prostate brachytherapy: long-term results of the first 1044 patients of the Paris Institut Curie // Brachytherapy. 2011. Vol. 10. P. 54.
9. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Рошин Д.А., Корякин А.В.. Постимплантационная дозиметрия и зависимость доза-реакция при брахитерапии рака предстательной железы: все давно известно? // Экспериментальная и клиническая урология. 2013. №1. С.75-80
10. Hinnen KA, Battermann JJ, van Roermund JG, Moerland MA, Jürgenliemk-Schulz IM, Frank SJ, van Vulpen M. Long-term biochemical and survival outcome of 921 patients treated with I-125 permanent prostate brachytherapy. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Vol. 76, № 5. P. 1433-1438
11. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. // J Urol. 2003 Vol. 169, № 2. P. 517-523.