

Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после брахитерапии микроисточниками ¹²⁵I

А.В. Корякин¹, А.В. Сивков¹, В.Н. Ощепков³, Д.А. Рошчин¹, Б.Я. Алексеев², О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн²

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

³ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»

Сведения об авторах:

Корякин А.В. – научный сотрудник отдела онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: vatatava@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6595-8234

Koryakin A.V. – researcher of oncology department of N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; e-mail: vatatava@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6595-8234

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по науке НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: uroinfo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8852-6485

Sivkov A.V. – PhD, deputy director on scientific work of N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: uroinfo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8852-6485

Ощепков В.Н. – к.м.н., руководитель РТС многопрофильного клинического медицинского центра "Медицинский город", доцент кафедры онкологии Тюменского государственного медицинского университета; e-mail: basile-os@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9228-851X

Oshchepkov V.N. – PhD, Head of RNS of Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City", Associate Professor of the Department of Oncology of Tyumen State Medical University; e-mail: basile-os@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9228-851X

Рошчин Д.А. – к.м.н., заведующий отделом онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: dr89031990702@gmail.com

Roshchin D.A. – PhD, head of the oncology department of N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: dr89031990702@gmail.com

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; ORCID: 0000-0002-3398-4128

Alekseev B.Ya. – Dr. Sc., Professor, Deputy of General Director for Science of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; ORCID: 0000-0002-3398-4128

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; e-mail: sekr.urology@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0206-043X

Apolikhin O.I. – Dr. Sc., professor, cor.-member of RAS, director of N.A. Lopatkin Research Institute of urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; e-mail: sekr.urology@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0206-043X

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Kaprin A.D. – Dr. Sc., professor, member of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; ORCID: 0000-0001-8784-8415

Совершенствование диагностических технологий при неизменно высокой заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) позволяет выявлять это заболевание на ранних стадиях, что и обуславливает рост интереса к малоинвазивным методам локальной терапии [1]. Высокая клиническая эффективность и низкая травматичность брахитерапии сделали ее одним из методов выбора в лечении локализованного РПЖ [2].

Важным аспектом ведения онкологических пациентов является индивидуальное прогнозирование течения злокачественного процесса. Научно обоснованное определение прогноза позволяет не только получить представление об эффективности проведенного вмешательства, но и разработать индивидуальную тактику дальнейшего наблюдения и лечения. В настоящее время отдаленные результаты лечения методом ¹²⁵I

брахитерапии достаточно хорошо изучены, определены критерии отбора пациентов и дозиметрические показатели для осуществления эффективного лечения [3]. Однако существует нерешенное противоречие в, казалось бы, общепринятом постулате о зависимости эффективности лечения от дозы радиации: увеличение дозы, влекущее за собой повышение частоты осложнений, вовсе не обязательно связано с лучшими результатами безрецидивной выживаемости [4,5]. Одно из первых сообщений, в котором высказывалось частичное несогласие с классическими постулатами лучевой терапии о прямой зависимости доза-реакция, поступило от D. Ash и соавт. (одного из пионеров метода брахитерапии в Европе). В 2006 г. ими приведены данные 667 пациентов, перенесших брахитерапию в госпитале Leeds в период 1995-2001 гг. Авторы сообщили об отсутствии значимой корреляции между D90 (дозой, полу-

чаемой 90% железы) и онкологическими результатами для всех пациентов, которые получили больше или меньше 140 Гр ($p=0,43$), как и для получивших больше или меньше 130 Гр ($p=0,14$). Однако анализ по группам риска показал, что у пациентов низкого риска была статистически значимая корреляция между D90 и контролем уровня простатспецифического антигена (ПСА) ($p<0,01$). Таким образом, в этой серии D90 оказался хорошим предиктором для пациентов РПЖ с низким риском прогрессирования. При этом никакой существенной зависимости динамики ПСА от D90 в группах среднего и высокого риска найдено не было [6]. Большой интерес вызывает работа итальянских ученых E. Gastaldi и соавт., поставивших под сомнение постулат о необходимости достижения D90 140 Гр. Были проанализированы результаты лечения 150 пациентов (стадия T1-T2, ПСА \leq 10нг/мл, показатель Gleason \leq 3+3=6, Qmax $>$ 14 мл/сек, объем

ПЖ < 50см³) с минимальным послеоперационным сроком наблюдения 60 мес. Постимплантационный дозиметрический анализ на основании данных компьютерной томографии (МСКТ – ПДА) выполнили на 30-е сутки после имплантации. В качестве «минимальной нормы» для D90 было принято значение 144 Гр. Критерий American Society for Radiation Oncology (ASTRO) использовали для определения биохимического рецидива, который был диагностирован у 9 пациентов, им была выполнена биопсия: у 5 из них выявлен локальный рецидив. Из 18 пациентов с D90<144 Гр только у 2 (11,1%) был зарегистрирован биохимический рецидив, у 1 – «положительная» биопсия. Также только у 2 из 9 пациентов с биохимическим рецидивом D90 оказалась < 144 Гр, таким образом, в группе D90 > 144 Гр было 7 биохимических рецидивов и 4 «положительные» биопсии [5]. В связи с этим представляется актуальной проблема комплексного изучения прогностических факторов для определения ожидаемой безрецидивной выживаемости (ББРВ) больных локализованным РПЖ после низкодозной ¹²⁵I брахитерапии, на основе показателей обследования больного до операции и критериев контроля качества лечения.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РПЖ I и II групп (в абсолютных показателях и %)

Клинические показатели	Группы			
	Группа I D90≥140Гр		Группа II D90 <140Гр	
	абс.	%	абс.	%
Всего больных	62	100	61	100
Средний возраст, годы	67,2 ± 4,96		65,8 ± 5,53	
Стадия: T1NoMo	30	48,4	28	45,9
T2NoMo	32	51,6	33	44,1
Группы риска: 1 (низкий)	46	74,2	43	70,5
2 (умеренный)	16	25,8	18	29,5
Степень дифференцировки опухоли (балл по Gleason)				
6 (3+3)	54	87,1	55	90,2
7 (3+4)	8	12,9	6	9,8
Объем ПЖ: менее 30 (см ³)	19	30,6	20	32,8
30-50	43	69,4	41	67,2
Медиана объема ПЖ (см ³)	33 (95% ДИ 30,8-36)		29 (95% ДИ 28-34)	
Средний уровень ПСА в сыворотке крови (нг/мл)	7,3 ± 2,37		8,13 ± 2,52	
Состояние пациента по шкале ECOG-ВОЗ, баллы				
0	41	66,1	37	60,7
1	21	33,9	24	39,3

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование основано на ретроспективной и проспективной оценке клиничко-морфологических данных 123 больных с морфологически подтвержденным локализованным РПЖ, находившихся на обследовании и лечении в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2001 по 2018 гг.

Пациентам, соответствовавшим критериям низкого или промежуточного риска (клиническая стадия T1–T2N0M0; дифференцировка опухоли по шкале Gleason менее 8 баллов; начальный уровень общего ПСА менее 20 нг/мл; объем ПЖ до 50 см³; отсутствие выраженной инфравезикальной обструкции) была выполнена имплантация микроисточников ¹²⁵I под контролем трансуретрального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) по стандартной методике. Продолжительность операции колебалась от 40 минут до 2 часов, в зависимости от объема ПЖ и анатомических особенностей пациента. Срок пребывания пациента в стационаре после брахитерапии, в среднем составил 2,6 койко-дня. Для оценки качества проведенной имплантации на 30-е сутки выпол-

няли постдозиметрический анализ (ПДА) на основании данных мульти-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов таза.

В зависимости от рассчитанной при ПДА дозы облучения и в соответствии с широко принятой градацией при дозиметрическом анализе больные были распределены на две сопоставимые группы:

I группа (n = 62), получивших дозу облучения D90 ≥ 140 Гр.;

II группа (n = 61), получивших дозу облучения D90 < 140 Гр.

Основные клинические параметры больных перед выполнением брахитерапии представлены в таблице 1.

По данным предоперационного обследования у всех больных был установлен диагноз локализованного РПЖ стадии T1cNoMo – T2cNoMo. У 30 (48,4%) пациентов I группы и у 28 (45,9%) II – опухолевый узел пальпаторно не определялся (стадия T1cNoMo). Биопсия им выполнена в связи с повышенным уровнем ПСА. Стадия заболевания T2N0M0 диагностирована у 32 (51,6%) больных в I группе и у 33 (44,1%) – во II. В связи с большим разбросом по времени диагностики (с 2000 г) и различиями в описании МРТ и ТРУЗИ стадии T2aNoMo, T2bNoMo, T2cNoMo были объединены в одну – T2N0M0.

В анализ включены пациенты, которым по поводу локализованного РПЖ была выполнена ¹²⁵I брахитерапия (далее брахитерапия) со сроком наблюдения не менее 5 лет после операции, по которым имеются данные о возникновении биохимического рецидива, продолжительности жизни или причинах смерти.

В качестве основного инструмента динамического контроля за эффективностью лечения использовали уровень ПСА сыворотки крови в определенные временные промежутки: через 3, 6, 9, 12, 18, 24, месяцев после имплантации, далее – ежегодно. Биохимический рецидив определяли согласно критерию ASTRO Phoenix – рост ПСА на 2 нг/мл от его минимального послеоперационного значения [7].

Данные таблицы 1 показывают, что обе группы больных обладали схожими характеристиками, не имея значимых отличий ($p>0,05$) по основным показателям.

Таким образом, распределение больных по возрасту, стадии, степени дифференцировки опухоли, общему состоянию и сопутствующим соматическим заболеваниям в сравниваемых группах однородно ($p>0,05$), что позволило провести адекватный сравнительный анализ результатов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения средний уровень общего ПСА в I группе составлял $7,3 \pm 2,4$ нг/мл, во II – $8,1 \pm 2,5$ нг/мл. Через 60 месяцев средний уровень упал до 9% и 12% от исходного в I группе и II группах, соответственно. При этом в обеих группах больных выявлены статистически значимые различия по сравнению с исходными показателями ($p<0,00001$).

Биохимический рецидив по определению ASTRO Phoenix зарегистрирован у 20 пациентов из 123 (16,3%). Таким образом, 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива (ББРВ) во всей когорте пациентов перенесших брахитерапию составила 83,7% (рис. 1), что свидетельствует о высокой эффективности метода.

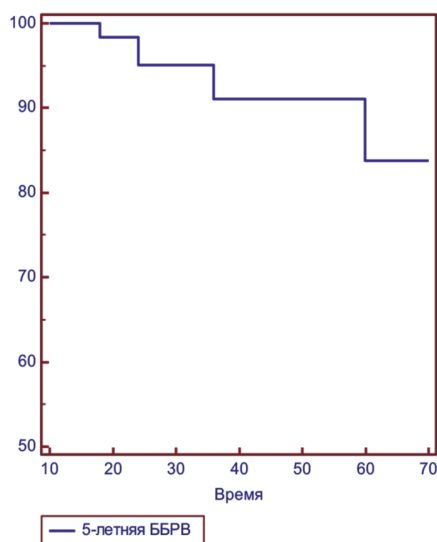


Рис. 1. Кривая ББРВ для всех пациентов

Все пациенты дожили до 5-летнего срока после брахитерапии, таким образом, общая и раково-специфическая выживаемость составили 100% и 100%, соответственно.

В первую очередь были проанализированы данные постимплантационной дозиметрии всех пациентов, перенесших брахитерапию. В среднем 90% объема предстательной железы (D90) получило дозу 148,1Гр в I группе и 123,8 Гр – во II. В целом, из 62 больных I группы в течение первых 5 лет после брахитерапии рецидивы РПЖ зарегистрированы у 6 (9,7%) пациентов, во II группе из 61 пациента – у 14 (23,0%). Таким образом, 5-летняя ББРВ после проведения брахитерапии в группе больных, получивших дозу облучения $D90 \geq 140$ Гр, была достоверно выше, чем в группе больных с дозой облучения <140 Гр: 90,3% и 77,1% соответственно ($p<0,05$) (рис. 2).

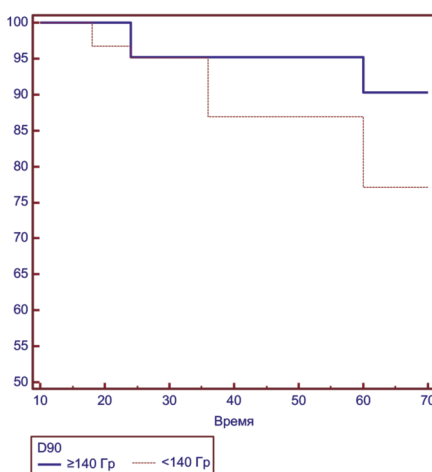


Рис. 2. ББРВ больных РПЖ в зависимости от показателя D90 после имплантации в обеих группах

Таким образом, в нашем исследовании выявлена прямая зависимость между D90 и 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива.

Основной целью нашей работы являлась разработка способа индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости больных с локализованным РПЖ, основанного на оценке как предоперационных показателей стандартного обследования больного, так и дозиметрических показателей, рассчитанных при ПДА после брахитерапии закрытыми источниками ¹²⁵I.

Комплекс математико-статистического анализа включал корреляционный и регрессионный методы. На первом этапе были изучены показатели обследования больных до начала лечения и дозиметрические показатели после лечения, возможно значимые для прогнозирования безрецидивной выживаемости – 7 прогностических факторов, с помощью которых построена математическая модель индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости (табл. 2).

Для отбора наиболее значимых прогностических факторов при построении модели использована процедура пошагового регрессионного анализа показателей.

На основании регрессионного анализа выделенных факторов прогноза была построена математическая модель индивидуального прогнозирования ожидаемой безрецидивной выживаемости больных с локализованным РПЖ после проведения низкодозной брахитерапии. ■

Таблица 2. Набор факторов для прогнозирования безрецидивной выживаемости больных с локализованным раком предстательной железы

Факторы прогноза	Градации	Обозначения, используемые в уравнениях
1. Возраст на момент операции	полных лет	X ₁
2. Стадия	1,2	X ₂
3. ПСА	нг/мл	X ₃
4. Объем предстательной железы	см ³	X ₄
5. Оценка по шкале Gleason	балл	X ₅
6. D90 фактический, после имплантации	Гр	X ₆
7. V100 фактический, после имплантации	%	X ₇

Уравнение регрессии после ¹²⁵I брахитерапии:

Формула модели имеет следующий вид:

$$h=g(z)=\frac{1}{1+e^{-z}}, \quad (1)$$

где $z = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + \dots + a_nX_n$

$a_0, a_1, a_2, \dots, a_n$ – коэффициенты модели.

Величина h принимает значения от 0 до 1. Ее интерпретируют как вероятность отнесения к классу '1' (высокий риск рецидива). Если $h < 0,5$, то модель классифицирует пациента как здорового (низкий риск рецидива), если $h \geq 0,5$, модель классифицирует пациента как с высоким риском рецидива. Попытки создания линейной модели оказались неудачными в связи с низкой корреляционной зависимостью безрецидивной выживаемости от клинических признаков. Наивысший коэффициент корреляции Спирмена не превышал 0,3.

В связи с этим для построения модели использовалась квадратичная зависимость. В формулу модели вошли не только сами значения признаков, но и их всевозможные произведения ($X_1^2, X_1X_2, X_3X_6, X_5^2$ и так далее). Если для построения модели использовать все 7 признаков, формула становится достаточно сложной (36 коэффициентов), правильно классифицировалось 118 пациентов из 123. При этом правильно классифицированных пациентов с рецидивами было 17 из 20. В связи со сложностью модели был проведен анализ значимости признаков и их произведений для ее упрощения. При незначительной потере в точности и небольшой потере в полноте удалось сократить количество коэффициентов до 15, при этом наиболее значимыми оказались следующие признаки: уровень ПСА, объем предстательной железы, степень дифференцировки опухоли по Gleason, постимплантационные показатели D90 и V100. По

упрощенной модели правильно классифицировалось 114 пациентов из 123. При этом правильно классифицированных больных с высоким риском рецидива было 15 из 20. Чувствительность модели составила 0,75, специфичность 0,96, а площадь под кривой, характеризующая точность модели – 0,79.

Важным аспектом применения данной математической модели является отсутствие необходимости в специальном программном обеспечении. Формулы можно встроить в стандартные приложения для работы с таблицами (пакеты MS Office, OpenOffice и др.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описывается несколько десятков прогностических моделей для определения эффективности лучевой терапии и, в частности, брахитерапии. В таблице 3 представ-

Таблица 3. Модели для прогнозирования результатов лечения пациентов с РПЖ методом низкодозной брахитерапии

Автор	Параметры, используемые для расчета	Валидизация (внутренняя/внешняя)	Точность (площадь под ROC кривой)	Выборка (рецидивы)	Прогнозируемый параметр
S.Frank [9]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,49	208 (15)	5-летняя ББРВ
A. Kaplan [10]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,51	747 (31)	ББРВ
S.Frank [11]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения	Внешняя валидизация номограмм Каттана	0,66	683 (29)	ББРВ
M.Zelefsky [12]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ПСА до лечения	Не заявлено	0,70	1466 (нет данных)	ББРВ
L.Potters [8]	Сумма Gleason, клиническая стадия, ДЛТ, ПСА до лечения, использованный изотоп, D90	Внутренняя	0,71	5931 (нет данных)	9-летняя ББРВ
A.D'Amico [13]	полнения брахитерапии, прирост ПСА, сумма Gleason, Возраст	Не заявлено	Не заявлено	221 (32)	Раково-специфическая выживаемость и метастатический РПЖ
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-летняя ББРВ
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-раково-специфическая выживаемость
J.Sylvester [14]	ПСА (<10, 10.1–19.9, >20)	Не заявлено	Не заявлено	215 (нет данных)	15-летняя общая выживаемость
N.Bittner [15]	ПСА, количество биоптатов, Gleason, % позитивных биоптатов, перинеуральная инвазия, V100, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия, курение	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	ББРВ
N.Bittner [15]	ПСА, Gleason, % позитивных биоптатов, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	Раково-специфическая выживаемость
N.Bittner [15]	количество биоптатов, V100, D90, ДЛТ, группа риска, артериальная гипертензия, курение, диабет, возраст на момент имплантации	Не заявлено	Не заявлено	1613 (нет данных)	общая выживаемость
M.Cooper-berg [16]	CAPRA баллы	Не заявлено	Не заявлено	1441 (17)	Раково-специфическая выживаемость
R.Marshall [17]	Возраст, группа риска, гормональная терапия, БЭД	Не заявлено	Не заявлено	2495 (251)	ББРВ

лены сравнительные характеристики 14 прогностических моделей для пациентов, перенесших брахитерапию предстательной железы и опубликованных после 2007 года. Наиболее часто встречающиеся прогнозируемые параметры в этих публикациях: ББРВ, вероятность развития метастатического заболевания или смерти от РПЖ, общая выживаемость.

Из всех представленных прогностических моделей, наиболее высокая точность заявлена у L. Potters и соавт., модель разработана на когорте из 5931 пациента и прошла внутреннюю валидизацию [8]. Модель прогнозирует вероятность 9-летней ББРВ.

Для 11 моделей, которые также рассчитывают вероятность рецидива, данные по точности не представлены. Еще три модели являются внешней валидизацией номограмм Каттана, при этом они обладают невысокой точностью (площадь под ROC кривой 0,49, 0,51 и 0,66).

Также важно отметить, что большинство прогностических средств,

представленных в таблице, были разработаны на популяциях США, что также стоит учитывать при применении их в других регионах. Оптимальным представляется инструмент, который уже прошел внешнюю валидизацию на многонациональных когортах.

Отличие разработанного нами способа от других заключается в том, что в качестве факторов прогноза использовали следующую комбинацию клинических параметров: уровень ПСА до операции, объем ПЖ, градация по Gleason. Кроме того, учитывали дозиметрические показатели после проведения низкодозной брахитерапии D90 (Гр), V100 (%), что в конечном итоге позволило разработать модель, характеризующейся хорошей точностью – 0,79.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы подтверждают, что тщательное обследо-

вание и правильный подбор пациентов, а также строгое соблюдение дозиметрических критериев позволяют добиваться наилучших результатов при лечении локализованного РПЖ методом ^{125}I брахитерапии. При этом проблема индивидуального прогнозирования эффективности брахитерапии локализованного РПЖ остается весьма актуальной, достаточно сложной и еще не вполне решенной. Разработанная прогностическая модель может послужить инструментом при планировании новых клинических исследований, в том числе для изучения предсказательной точности на сроках, превышающих 5 лет, а также в группах пациентов повышенного риска. Использование критериев индивидуального прогнозирования ББРВ позволяет оценить эффективность проведенного лечения и составить план дальнейших диагностических и лечебных мероприятий. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, постимплантационный дозиметрический анализ, прогноз.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, post-implantation dosimetry analysis, prognosis.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-51-56

Резюме:

Цель исследования. Улучшить результаты лечения больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) методом ^{125}I брахитерапии за счет индивидуального прогнозирования безрецидивной выживаемости больных после имплантации.

Материалы и методы. В исследование вошли 123 пациента с клинически локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного рисков прогрессирования, которым была выполнена имплантация радиоактивных микроисточников ^{125}I в монорежиме в период с 2000 по 2013 г. Основным критерием оценки являлась 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива (ББРВ).

Результаты. Во всей когорте 5-летняя ББРВ составила 83,7%. Результаты лечения достоверно зависели от дозы облучения – ББРВ была выше в группе, получившей D90 не менее 140 Гр. При построении математической модели прогнозирования результатов лечения наиболее значимыми факторами прогноза оказались: уровень ПСА, объем предстательной железы, степень дифференцировки опухоли по Gleason, постимплантационные показатели D90 (дозой, получаемой 90% железы) и V100. Чувствительность модели составила 0,75, специфичность – 0,96, а площадь под кривой, характеризующая точность модели – 0,79.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Prediction of biochemical-free survival for patients with prostate cancer after ^{125}I brachytherapy

A.V. Koryakin, A.V. Sivkov, V.N. Oshchepkov, D.A. Roshchin, B.Ya. Alekseev, O.I. Apolikhin, A.D. Kaprin

Purpose of the study: To improve the results of treatment of patients with localized prostate cancer using the ^{125}I brachytherapy by means of individual prediction of relapse-free survival of patients after implantation.

Materials and methods. The study included 123 patients with low and intermediate risk clinically localized prostate cancer who were implanted with ^{125}I radioactive micro sources in the period from 2000 to 2013. The main evaluation criterion was 5-year biochemical disease free survival bDFS.

Results. In the whole cohort, the 5-year bDFS was 83.7%. The results of treatment depended on the radiation dose – the bDFS was higher in the group that received a D90 of at least 140 Gy. When building a mathematical model for predicting treatment outcomes, the most significant prognostic factors were: PSA level, prostate gland volume, Gleason score, post-implant of D90 and V100. The sensitivity of the model was 0.75, the specificity was 0.96, and the area under the curve characterizing the accuracy of the model was 0.79.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Карякин О.Б., Бiryukov В.А., Обухов А.А. Низкомощностная контактная лучевая терапия (брахитерапия) рака предстательной железы отечественными микроисточниками I-125 в монорежиме и в комбинации с тазовой лимфаденэктомией. *Урология* 2017;(1):38-42
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Паньшин Г.А., Цыбульский А.Д., Кравцов И.Б., Исаев Т.К. Брахитерапия рака предстательной железы с использованием временных источников в монорежиме. *Вопросы онкологии* 2016;62(5):611-614
- Зырянов А.В., Ощепков В.Н., Свиридов П.В., Баранов А.В., Бiryukov В.А., Коротков В.А., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью низкодозной перманентной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание ОБР, 4 октября 2014, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(2):37-46.
- Wakil G, Flam T, Gobaux V, Thiounn N, Pierrat N, Pontvert D, et al. 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/ Cochin Hospital/Necker Hospital Group. *Brachytherapy* 2011;10(S1):54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.02.093>
- Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Ninotta G, Chiarlone R, et al. 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;81(4):215-217.
- Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006;79(2):185-189.
- Roach M, 3rd, Hanks G, Thames, HJr. Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
- Potters L, Roach M 3rd, Davis BJ, Stock RG, Ciezki JP, Zelefsky MJ, et al. Postoperative nomogram predicting the 9-year probability of prostate cancer recurrence after permanent prostate brachytherapy using radiation dose as a prognostic variable. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(4):1061-5. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.031..
- S. J. Frank, L. B. Levy, D. A. Kuban, A. K. Lee [et al.] Prostrom predicted brachytherapy outcomes are not universally accurate: an analysis based on the MD Anderson cancer center experience with 125 Iodine brachytherapy. *The Journal of urology*. 2009. Vol. 181. № 4. P. 1658-1664.
- Kaplan A, German L, Chen J, Matzkin H, Mabeesh NJ. Validation and comparison of the two Kattan nomograms in patients with prostate cancer treated with 125iodine brachytherapy. *BJU Int* 2012;109(11):1661-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10748.x
- Frank SJ, Levy LB, van Vulpen M, Crook J, Sylvester J, Grimm P, Pugh TJ, et al. Outcomes after prostate brachytherapy are even better than predicted. *Cancer* 2012;118(3):839-47. doi: 10.1002/cncr.26307.
- Zelefsky MJ, Chou JF, Pei X, Yamada Y, Kollmeier M, Cox B, et al. Predicting biochemical tumor control after brachytherapy for clinically localized prostate cancer: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Brachytherapy* 2012;11(4):245-9. doi: 10.1016/j.brachy.2011.08.003
- D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, et al. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3923-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.3992.
- Sylvester JE1, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):376-81. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.042
- Bittner N1, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Adamovich E, Wallner KE. Greater biopsy core number is associated with improved biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1104-10. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.068
- Cooperberg MR, Vickers AJ, Broering JM, Carroll PR. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010;116(22):5226-34. doi: 10.1002/cncr.25456.
- Marshall RA, Buckstein M, Stone NN, Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):38.e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.03.004

REFERENCES (1-3)

- Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Karyakin O.B., Biryukov V.A., Obuhov A.A. Nizkomoschnostnaya kontaktnaya lucheovaya terapiya (brahiterapiya) raka predstatelnoy zhelezhi otechestvennyimi mikroistochnikami I-125 v monorezhime i v kombinatsii s tazovoy limfadenektomiyey. [Low dose-rate contact radiation therapy (brachytherapy) for prostate cancer using domestic I-125 seeds as a monotherapy and combined with pelvic lymphadenectomy]. *Urologiya* 2017;(1):38-42. (In Russian)
- Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Panshin G.A., Tsybul'skiy A.D., Kravtsov I.B., Isaev T.K. Brahiterapiya raka predstatelnoy zhelezhi s ispolzovaniem vremennyih istochnikov v monorezhime. [Brachytherapy as monotherapy for prostate cancer with the use of temporary sources]. *Voprosy onkologii* 2016;62(5):611-614. (In Russian)
- Zyryanov A.V., Oschepkov V.N., Sviridov P.V., Baranov A.V., Biryukov V.A., Korotkov V.A., i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezhi s pomoschyu nizkodoznoy permanentnoy vnutritkanevoy lucheovoy terapii (brahiterapii). Ekspertnoe soveshchanie OBR, 4 oktyabrya 2014, Moskva. [Guidelines for prostate cancer treatment using the low-dosage permanent tissue radiation therapy (brachytherapy). Expert meeting of the Russian Brachitherapeutic Society (RBS), 4th October 2014, Moscow]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2015;(2):37-46. (In Russian)