

## Низкодозная брахитерапия при раке предстательной железы: различные показания – различные результаты

**В.А. Бирюков**

ФГБУ МРНЦ МЗ РФ, Обнинск

*Контакты:* Виталий Александрович Бирюков vitbirukov@mail.ru

*В настоящее время в России возрастает интерес к проведению низкодозной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) при локализованном раке предстательной железы (РПЖ). Современная брахитерапия с момента своего внедрения претерпела ряд значимых изменений в плане улучшения визуализации, планирования и контроля проводимого лечения, что, несомненно, отразилось на повышении качества ее выполнения и улучшении отдаленных результатов. Основной целью представленной работы является обобщение данных зарубежных исследователей, имеющих наибольший опыт в области брахитерапии для дальнейшего применения в лечении пациентов с локализованным РПЖ в условиях отечественных клиник.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, низкодозная внутритканевая лучевая терапия, брахитерапия, показания к брахитерапии, отдаленные результаты

**Low-dose rate brachytherapy for prostate cancer: different indications – different results**

**V.A. Biryukov**

Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

*Контакты:* Валерий Иванович Широкопад shirokorad@bk.ru

*In Russia, there is presently a growing interest in low-dose intratissue radiotherapy (brachytherapy) for locally advanced prostate cancer (PC). Since its inception, current brachytherapy has undergone a number of significant changes in terms of improved visualization and better treatment planning and monitoring, which is sure to have affected the higher quality of their performance and better long-term results. The main purpose of the given paper is to generalize the data of foreign investigators who have the greatest experience with brachytherapy for its further use in the treatment of patients with locally advanced PC under the conditions of Russian clinics.*

**Key words:** prostate cancer, low-dose intratissue radiotherapy, brachytherapy, indications for brachytherapy, long-term results

### Введение

Современная низкодозная брахитерапия (контактная внутритканевая лучевая терапия – ЛТ) при раке предстательной железы (РПЖ) с момента своего внедрения в 80-х годах XX в. претерпела ряд значимых изменений в плане улучшения визуализации органа-мишени, развития компьютерных систем планирования и постимплантационного контроля. Все это, несомненно, отразилось на повышении качества ее выполнения и улучшении отдаленных результатов. В США ежегодно выполняется более 50 тыс. такого рода вмешательств. В России в 2011 г. проведено 1050 имплантаций, а в 2012 г. – 2200 (данные ООО «Бебиг»).

В связи с возрастающим интересом к данному методу и его внедрением в РФ возникает ряд закономерных вопросов по применению низкодозной внутритканевой ЛТ в клинической практике для лечения пациентов с локализованным и в некоторых случаях местно-распространенным РПЖ.

### Методика лечения

С 1983 г. основным способом проведения низкодозной брахитерапии в мире является чреспромежностная имплантация радиоактивных источников под контролем ультразвука [1]. В России официально зарегистрированы и применяются 2 методики брахитерапии: под контролем ультразвука и компьютерного томографа [2].

### Источники излучения

На сегодняшний день при низкодозной брахитерапии РПЖ используются 2 основных источника излучения: йод 125 (<sup>125</sup>I) и палладий 103 (<sup>103</sup>Pd). Последний характеризуется более коротким периодом полураспада (17 сут), что теоретически делает его использование более эффективным при менее дифференцированных опухолях. <sup>125</sup>I обладает более долгим периодом полураспада (60 сут) и практически одинаковой энергией (28 keV против 21 keV у <sup>103</sup>Pd). В РФ применяются микроисточники <sup>125</sup>I производства фирмы Vebig (Германия).

**Показания к применению**

Как известно, при локализованном РПЖ выделяют 3 прогностические группы, в зависимости от чего происходит отбор пациентов для брахитерапии. Существуют различные рекомендации по критериям включения/исключения больных на основании совокупности факторов риска. Основные из них: уровень простатспецифического антигена (ПСА), сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона), стадия Т. Европейская ассоциация урологов (EAU, EAU) считает возможным выполнение брахитерапии пациентам с благоприятным прогнозом: клинической стадией T1–T2aN0M0, индексом Глисона ≤ 6, уровнем ПСА ≤ 10 нг/мл [3]. В рекомендациях Американской ассоциации брахитерапии (ААБ, ABS) показания для проведения интерстициальной ЛТ значительно расширены и позволяют включать пациентов со стадией T2c, T3, индексом Глисона < 10 и уровнем ПСА < 50 нг/мл [4]. Следует оговориться, что для больных с неблагоприятным и промежуточным прогнозом ABS рекомендует проведение комбинированных методов лечения, а именно сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) или гормонотерапией (ГТ), либо мультимодальное лечение, включающее все эти 3 метода (табл. 1).

Основными противопоказаниями к проведению имплантации микроисточников являются: наличие метастазов, ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет. Относительные противопоказания: наличие простатита, большой размер предстательной железы (ПЖ), заболевания прямой кишки (язвенный колит, проктит и др.), возраст пациента, выраженные дизурические явления (высокий балл по шкале IPSS, наличие остаточной мочи).

При использовании различных современных методик имплантации трансуретральная резекция (ТУР) в анамнезе и объем ПЖ не являются ограничением в проведении брахитерапии [5, 6]. S. Hughes и соавт. [7] показали, что наличие простатита не влияет на качество мочеиспускания после проведения имплантации, а работа A. Grann и соавт. [8] не выявила увели-

чения гастроинтестинальной токсичности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Возраст пациента также не является лимитирующим фактором при проведении брахитерапии: переносимость процедуры практически сравнима для разных возрастных групп, а хорошие результаты безрецидивной выживаемости среди более молодых пациентов расширяют возможности применения методики [9].

**Брахитерапия РПЖ в группе благоприятного прогноза**

В соответствии с рекомендациями ведущих мировых организаций (ESTRO/EAU/EORTC, ABS) применение брахитерапии в монорежиме показано больным РПЖ с благоприятным прогнозом: уровнем ПСА < 10 нг/мл, индексом Глисона < 6, стадией T1c–T2a. <sup>125</sup>I является стандартным изотопом при выборе источника излучения у этой группы пациентов. Преимущества применения <sup>103</sup>Pd документально не подтверждены. Минимально допустимая доза на ПЖ составляет 145 Гр.

При анализе данных зарубежных специалистов, проводивших брахитерапию в монорежиме в группе пациентов с низкой степенью риска, выживаемость без роста уровня ПСА составила порядка 87–98 % (табл. 2). Следует отметить, что комбинация с ДЛТ и ГТ не улучшила показателей выживаемости в этой группе больных [10].

**Брахитерапия РПЖ в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза**

В группе пациентов с промежуточным риском (уровень ПСА >10 нг/мл, или индекс Глисона > 7, или стадия T2c), используя низкодозную брахитерапию в монорежиме, J.C. Blasko и соавт. отметили 9-летнюю БРВ 82 % [18]. При этом добавление ДЛТ не повысило показатели выживаемости (84 % против 85 % соответственно) [19]. В работе L. Potters и соавт. 12-летняя беспрогрессивная выживаемость составила порядка 80 % как в группе монотерапии, так и в группе комбинированного лечения [15]. N.N. Stone и соавт. также показали эффективность брахитерапии в монорежиме: 12-летняя БРВ достигла 79,2 % (табл. 3).

Таблица 1. Рекомендации EAU и ABS

EAU (ESTRO/EAU/EORTC)	ABS
ПСА ≤ 10 нг/мл	ПСА ≤ 50 нг/мл
Индекс Глисона ≤ 6	Индекс Глисона ≤ 10
Клинически T1c–T2a, N0, M0	Клинически T1–T2c, выборочно T3, N0, M0
Объем ПЖ ≤ 50 см <sup>3</sup>	Объем ПЖ < 60 см <sup>3</sup>
≤ 50 % положительных биоптатов	При промежуточном и неблагоприятном прогнозе – комбинированное лечение брахитерапия + ДЛТ/ГТ
IPSS ≤ 12	

**Таблица 2.** БРВ при проведении низкодозной брахитерапии в группе низкого риска

Автор	Число пациентов	Группа риска	Период наблюдения, лет	БРВ без роста ПСА, %
J.C. Blasco [11]	103	Низкий	5	92
M.J. Zelefsky [12]	112	Низкий	5	88
P.D. Grimm [13]	97	Низкий	10	87
G.S. Merric [9]	59	Низкий	7	98,3
N.N. Stone [14]	146	Низкий	10	91,3
L. Potters [15]	481	Низкий	12	91
N.N. Stone [16]	964	Низкий	12	88,1
C. Vargas [17]	139	Низкий	10	98

Таким образом, при сопоставлении этих работ можно сделать вывод об отсутствии явных преимуществ комбинации брахитерапии с ДЛТ перед брахитерапией в монорежиме.

Принято считать, что добавление дистанционной ЛТ к брахитерапии может повысить дозу облучения как на саму ПЖ, так и на перипростатическую зону, нивелировать проблему технически неудачной имплантации, а также подвести адекватную дозу на область семенных пузырьков. Изначально в группе пациентов с промежуточным или неблагоприятным прогнозом было рекомендовано проведение брахитерапии в комбинации с ДЛТ. В последнее время на основании полученных результатов комбинированного и монорежима брахитерапии в группе больных промежуточного риска ставится под сомнение необходимость дополнительной ЛТ при адекватном качестве имплантации микроисточников [22]. Здесь следует отметить патологоанатомические исследования, показавшие, что при минимально-инвазивном РПЖ протяженность экстрапростатического компонента составляет не более 5 мм, а это, в свою очередь, находится в пределах распределения дозы при низкодоз-

ной брахитерапии проводимой в монорежиме [23–25].

Комбинация брахитерапии с ДЛТ у пациентов с неблагоприятным прогнозом (уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона > 8, стадия Т3а) показала хорошие результаты по БРВ (до 74 % при 16-летнем периоде наблюдения) (табл. 4). Применялись стандартные поля облучения ПЖ с захватом основания семенных пузырьков и 2 см от краев железы (задний край – отступ на 1 см). Облучение всего таза с захватом лимфоколлекторов не является стандартом при комбинированном лечении. Минимальная дозная нагрузка на ПЖ составляет в среднем 100 Гр при использовании микроисточников <sup>103</sup>Pd и 110 Гр с источниками <sup>125</sup>I. Вклад ДЛТ в комбинацию лечения – 40–55 Гр. Сроки между проведением брахитерапии и ДЛТ составляют от 2 до 8 нед по данным разных авторов.

Ряд проспективных исследований, проведенных с участием пациентов с местно-распространенной формой РПЖ, показал улучшение БРВ и раковоспецифической выживаемости при комбинации ДЛТ с адьювантным курсом ГТ [26, 29]. Добавление ГТ к брахитерапии в группах благоприятного и промежу-

**Таблица 3.** Контактная лучевая терапия в монорежиме в группе промежуточного прогноза

Автор	Число пациентов	Группа риска	Период наблюдения, лет	БРВ без роста ПСА, %
J.C. Blasco [11]	107	Промежуточный	5	82
M.J. Zelefsky [12]	92	Промежуточный	5	77
P.D. Grimm [13]	27	Промежуточный	10	79
G.S. Merric [9]	39	Промежуточный	7	100
J.J. Batterman [20]	114	Промежуточный	5	75
M.J. Zelefsky [21]	960	Промежуточный	8	70
L. Potters [15]	554	Промежуточный	12	80
N.N. Stone [16]	499	Промежуточный	12	79,2

**Таблица 4.** Брахитерапия в комбинации с ДЛТ в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза

Автор	Число пациентов	Группа риска	Период наблюдения, лет	БРВ без роста ПСА, %
G.S. Merric [9]	21	Высокий	7	95,2
G.S. Merric [26]	98	Промежуточный	8	99
F.A. Critz [27]	447	Промежуточный	10	80
L. Potters [15]	418	Высокий	12	66
M. Dattoli [28]	157 164	Промежуточный Высокий	16	89 74
C. Vargas [17]	77	Промежуточный	10	94

**Таблица 5.** Брахитерапия в комбинации с ДЛТ и ГТ в группе промежуточного и неблагоприятного прогноза

Автор	Число пациентов	Группа риска	Период наблюдения, лет	БРВ без роста ПСА, %
L. Potters [15]	554	Промежуточный	12	80
R.G. Stock [29]	181	Высокий риск	8	72
L.C. Fang [33]	113	Высокий риск	10	92,6
N. Bittner [34]	131	Высокий риск	12	86,3
T.J. Carpenter [35]	88	Высокий риск*	7	67
C. Vargas [17]	88	Высокий риск	10	78

\* **Высокий риск:** стадия cT3, инвазия в семенные пузырьки (биопсия), N+.

точного прогноза не выявило значимого преимущества в выживаемости [26, 30]. Для пациентов с неблагоприятным прогнозом сочетание брахитерапии с ДЛТ и ГТ может быть оптимальной комбинацией [31], так как у этих больных достаточно велик риск наличия экстрапростатической инвазии и микрометастазов (табл. 5). Некоторые авторы отмечают преимущество использования интенсивно-модулированной ЛТ в качестве дополнения к брахитерапии при комбинированном лечении, так как это уменьшает количество лучевых повреждений и повышает гомогенность создаваемых полей облучения [32].

### Заключение

Современная медицина может предоставить пациенту с локализованным РПЖ выбор нескольких мето-

дов лечения: радикальная простатэктомия (как открытая, так и лапароскопическая), низкодозная и высокодозная брахитерапия, ЛТ (3D-конформная, интенсивно-модулированная томотерапия). Широко обсуждается возможность использования фокальных методов лечения (криоабляция, HIFU), активное наблюдение. Более чем 15-летний опыт применения низкодозной брахитерапии подтверждает ее эффективность в монотерапии у пациентов с благоприятным прогнозом. Спорным остается вопрос о применении брахитерапии в монорежиме в группе промежуточного прогноза. В то же время, несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, анализ данных большого числа авторов позволяет рассматривать брахитерапию как один из этапов мультимодальной тактики лечения больных с неблагоприятным прогнозом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Holm H.H., Juul N., Pedersen J.F. et al. Transperineal 125 iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130 (2):283–6.
- <http://www.roszdravnadzor.ru/ais/register/3180>
- Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology Web site. [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20II.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20II.pdf)
- Davis B.J. Horwitz E.M., Lee W.R. et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound – guided permanent brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11:6–19.
- Merrick G., Butler W., Lief J., Dorsey A. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 2000;47:121–128.
6. Wallner K., Lee H., Wasserman S., Dattoli M. Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior transurethral prostate resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(3):565–9.
7. Hughes S., Wallner K., Merrick G., Miller S. et al. Preexisting histologic evidence of prostatitis is unrelated to postimplant urinary morbidity. *Int J Cancer* 2001;96 Suppl:79–82.
8. Grann A., Wallner K. Prostate brachytherapy in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40 (1):135–8.
9. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Permanent interstitial brachytherapy in younger patients with clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2004; 64 (4):754–9.
10. Cheung A.K., Chen M.H., Moran B.J. et al. The use of supplemental external beam radiotherapy in men with low-risk prostate cancer undergoing brachytherapy before and after the 1999 American Brachytherapy Society Guideline statement. *Brachytherapy* 2010; 9:145–50.
11. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46 (4):839–50.
12. Zelefsky M.J., Hollister T., Raben A. et al. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47 (5):1261–6.
13. 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 Oncol Biol Phys* 2001;51(1):31–40.
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;173(3):803–7.
15. 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;173 (5):1562–6.
16. Stone N.N., Stone M.M., Rosenstein B.S. et al. Influence of pretreatment and treatment factors on intermediate to long-term outcome after prostate brachytherapy. *J Urol* 2011;185 (2):495–500.
17. Vargas C., Swartz D., Vashi A. et al. Long-term outcomes and prognostic factors in patients treated with intraoperatively planned prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2013;12:120–125.
18. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiation Oncol* 2000;57 (3):273–8.
19. 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 Oncol Biol Phys* 2001;51 (1):31–40.
20. Battermann J.J., Boon T.A., Moerland M.A. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiation Oncol* 2004;71 (1):23–8.
21. 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;67:327–33.
22. Frank S.J., Arterbery V.E., Hsu I.C. et al. American College of Radiology Appropriateness Criteria permanent source brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2011;10:357–62.
23. Dattoli M., Wallner K., Blasko J. Prostate Brachytherapy Made Complicated. Smart Medicine Press, Seattle, Wash, USA, 2<sup>nd</sup> edition, 2001.
24. Sohayda C., Kupelian P.A., Levin H.S. et al. Extent of extra-capsular extension in localized prostate cancer. *Urology* 2000;55 (3):382–6.
25. Teh B.S., Bastasch M.D., Mai W.Y. et al. Predictors of extracapsular extension and its radial distance in prostate cancer: implications for prostate IMRT, brachytherapy, and surgery. *Cancer J* 2003;9(6):454–60.
26. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E. et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61 (1):32–43.
27. Critz F.A., Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urology* 2004;172 (6, part 1): 2232–8.
28. Dattoli M., Wallner K., True L. et al. Long-term outcomes for patients with prostate cancer having intermediate and high-risk disease, treated with brachytherapy and supplemental external beam radiotherapy. *J Oncol* 2010;2010: article ID 471375.
29. Stock R.G., Cesaretti J.A., Stone N.N. Comparisons of PSA failure definitions following trimodality therapy for intermediate to high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69 (3):344–5.
30. Lee L.N., Stock R.G., Stone N.N. Role of hormonal therapy in the management of intermediate to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):444–52.
31. Merrick G.S. The role of hormonal therapy in prostate brachytherapy. *Counterpoint. Brachytherapy* 2003; 2 (1):2–4.
32. Zilli T., Boudreau C., Filion E.J. et al. Combined intensity-modulated radiation therapy vs. three-dimensional highly conformal radiotherapy after <sup>125</sup>I prostate permanent seed brachytherapy: A comparative treatment planning study. *Brachytherapy* 2011;10: 416–20.
33. Fang L.C., Merrick G.S., Butler W.M. et al. High-risk prostate cancer with Gleason score 8–10 and PSA level ≤15 ng/mL treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81 (4):992–6.
34. Bittner N., Merrick G.S., Butler W.M. et al. Long-term outcome for very high-risk prostate cancer treated primarily with a triple modality approach to include permanent interstitial brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11 (4):250–5.
35. Carpenter T.J., Forsythe K., Kao J. et al. Outcomes for patients with extraprostatic prostate cancer treated with trimodality therapy, including brachytherapy, external beam radiotherapy, and hormone therapy. *Brachytherapy* 2011;10:261–8.