

# Постимплантационная дозиметрия и зависимость доза-реакция при брахитерапии рака предстательной железы: все давно известно?

**Brachytherapy for prostate cancer. Postimplant dosimetry and dose-response relationship: all have been known?**

*A. V. Sivkov, V. N. Oshchepkov, D. A. Roschin, A. V. Koryakin*

Increasing the dose proved to be effective (fewer biochemical recurrence) in external beam radiotherapy for prostate cancer. Underway attempts to extrapolate this relationship to permanent (low-dose) brachytherapy, although the validity of this extrapolation is still in question. In contrast to external beam radiotherapy, brachytherapy requires the implementation of quality control manipulations based on visualization of actual (rather than planned) source distribution within the prostate and calculation of the actual radiation dose. The main tool for this task is the postimplant dosimetric analysis (PDA), and its most important indicator determining the local focal dose in the target organ - D90. However, satisfactory PDA is not always associated with high rates of disease-free survival, and vice versa, a good disease-free survival sometimes occurs in the "failure" irradiation. In this review the authors present results of clinical studies, including multicenter, describing the situation from different perspectives: one confirm this postulate, others deny that the D90 is one of the most important predictors of disease-free survival with permanent prostate brachytherapy. The analysis of the reasons that explain why some of the recent studies could not find a dose-response relationship for permanent brachytherapy. Despite some limitations, D90 is one of the main parameters for assessing the quality of implantation, it was especially important in the early days of the technique, but still remains very useful for at least a rough comparison of results from different centers.

*А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Д.А. Рошин, А.В. Корякин  
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России*

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) – пожалуй, самое обсуждаемое урологическое заболевание, что связано как с его широкой распространенностью, так и устойчивой тенденцией к увеличению заболеваемости из года в год. Так, например, каждый год в США диагностируют до 180 000 новых случаев заболевания, а во всем мире это количество приближается к 400 000. Ситуация в Российской Федерации не представляет исключения из общемирового тренда - в 2010 г. в РФ зарегистрирован 24801 больной с впервые установленным диагнозом злокачественного новообразования предстательной железы. На конец 2010 г. в онкологических учреждениях России находились под наблюдением 107942 больных со злокачественными новообразованиями предстательной железы, что составляет 76,1 на 100 000 населения. Изучение смертности от РПЖ за первые 10 лет нашего века показало, что она выросла на 40,7% [1].

С другой стороны, увеличивается и число доступных методов лечения локализованных форм этого заболевания, одним из которых стала интерстициальная лучевая терапия, часто называемая также «брахитерапией». Этот метод полноправно пополнил арсенал лучевых терапевтов и онкологов во всем мире.

## **ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ В ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Когда речь заходит о РПЖ, авторы последних исследований настаивают, что в случае дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) существует совершенно определенная зависимость «доза-реакция». Группа Zelefsky из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) сообщает об улучшении пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) при более высокой дозе облучения: 71%, 66%, 61% и 40% для доз 86,4 Гр, 81 Гр, 75,6 Гр и <70,2 Гр, соответственно [2].

Viani GA. и соавт. опубликовали мета-анализ семи рандомизированных исследований, включающих 2 812 пациентов. Объединенные результаты этих исследований показали значительное снижение частоты развития биохимического рецидива у пациентов страдающих РПЖ, получавших более высокие, чем стандартные, дозы наружного облучения ( $p < 0,0001$ ). Анализ подгрупп пациентов, классифицированных по принципу низкого, промежуточного и высокого риска развития рецидива заболевания, продемонстрировал хороший результат высокодозной лучевой терапии во всех группах:  $p = 0,007$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ , соответственно. На основании проведенного мета-анализа авторы пришли к выводу, что высокодозная лучевая терапия превосходит

результативность традиционной лучевой терапии в предотвращении биохимического рецидива у пациентов с РПЖ, независимо от степени риска развития рецидива [3].

Учитывая приведенные данные по дозозависимому эффекту дистанционной лучевой терапии, было бы логично ожидать, что для перманентной брахитерапии существует такая же прямая зависимость доза-реакция. Эти же соображения явились основой для общемировой тенденции постоянной эскалации доз брахитерапии. В то же время, такой подход несет в себе риск нанесения ущерба качеству жизни пациента и повышения риска лучевых осложнений. Адекватное планирование лучевой терапии позволяет избежать порочной практики, когда при «недоборе» дозы пациентам зачастую выполняется повторная имплантация или дистанционное облучение, что ведет к превышению доз и увеличивает количество осложнений, и, в значительной степени, повышает стоимость лечения.

Принимая данные соображения, все же необходимо отметить, что простая экстраполяция данных ДЛТ для брахитерапии не корректна. В первую очередь это связано с различным радиобиологическим механизмом лучевого воздействия. При ДЛТ чаще всего дозы определяются по изолинии, которая с запасом охватывает предстательную железу. Это существенно отличается от того, как доза рассчитывается при брахитерапии, где наиболее адекватным параметром описывающим дозу, полученную при облучении предстательной железы, является D90. Данный параметр описывают как дозу, доставленную к 90% объема предстательной железы в греях (Гр) или процентах от предписанной дозы.

## ПОСТИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДОЗИМЕТРИЯ

Расположение микроисточников в предстательной железе и окружающих тканях после имплантации далеко не всегда в точности повторяет предоперационный план, а значит, могут измениться и дозиметрические показатели. Оценку качества имплантации проводят при постимплантационном дозиметрическом анализе (ПДА), который чаще всего выпол-

няют под контролем компьютерной томографии (КТ) [4]. Данные КТ загружаются в компьютерную планирующую систему для перерасчета доз в зависимости от фактического расположения источников в теле пациента. Именно на основании ПДА можно оценить действительные, а не расчетные дозиметрические показатели, используемые для прогнозирования результатов лечения. При выполнении ПДА помимо КТ можно также использовать трансректальное ультразвуковое (ТРУЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также комбинацию КТ и МРТ.

При проведении ПДА, помимо D90, наиболее часто используют параметры V80, V90, V100, V150 и V200, описывающие процент объема предстательной железы, получающий 80%, 90%, 100%, 150%, или 200% от предписанной дозы соответственно. По той же методике можно определить и дозу, получаемую уретрой, прямой кишкой, мочевым пузырем, семенными пузырьками и другими органами. В соответствии с рекомендациями Американского Брахитерапевтического Общества ПДА должен выполняться всем пациентам, перенесшим низкодозную брахитерапию [5].

В постимплантационной дозиметрии, несмотря на кажущуюся простоту, остается еще очень много вопросов: в какие сроки и каким методом проводить ПДА, насколько с помощью полученных данных можно прогнозировать возникновение рецидива РПЖ?

Результаты ПДА даже у одного и того же пациента могут сильно различаться в зависимости от сроков и методов получения изображений. Во-первых, существенную роль играет отек предстательной железы, вызванный сначала операционной травмой, а затем развитием лучевых реакций. Вторым фактором, определяющим точность измерений, является прецизионность методов получения изображений.

Ohashi T. и соавт. провели исследование на достаточно большой когорте пациентов (n=412), где интраоперационные дозиметрические параметры сравнивались с данными ПДА - КТ на 1-е и 30-е сутки. При анализе данных, средняя интраоперационная D90 составила 118,8% от предписанной дозы: 106,4% на 1е сутки (p<0.01) и 119,2% на 30-е сутки

(p=0.25). Послеоперационный отек предстательной железы большего всего влиял на показатель D90 на 1-е сутки, в то время как на 30-е сутки важным фактором оказалась проводимая некоторым больным неoadьювантная гормональная терапия. Для этих пациентов средний D90 на 30-е сутки составил 177,9%, в то время как в группе, не получавшей гормональное лечение, средний D90 был равен лишь 124,6% [6]. Исследователи сделали вывод о небольшом различии в показателях D90 во время интраоперационной и послеоперационной дозиметрии.

Stone NN. и соавт. провели анализ 77 пациентов со стадией T1-T3, которым имплантировали источники <sup>125</sup>I и <sup>103</sup>Pd. При этом, ряд пациентов, которым была выполнена имплантация палладиевых источников, получили часть дозы за счет ДЛТ. Планирование проводили по интраоперационной методике с помощью ТРУЗИ, а на 30-е сутки - выполняли ПДА. Средний предоперационный объем предстательной железы составил 39.8 см<sup>3</sup>, интраоперационный (после установки периферических игл) - 41.5 см<sup>3</sup> (p<0.001), а при КТ-контроле на 30-е сутки - 43.6 см<sup>3</sup> (p<0.001). При сравнении данных интра- и послеоперационной дозиметрии, разница по показателю D90 (для предстательной железы) составила 3.4% (95% доверительный интервал 2.5-6.6%; p=0.034). Больше всего отличался показатель D30 (уретра) - он составил 18% (95% доверительный интервал, 13-24%; p<0.001) [7]. Приведенные данные указывают, что интраоперационная дозиметрия позволяет сделать достаточно точные выводы о величине дозы и, при необходимости, скорректировать ее.

Haworth A. и соавт. также провели небольшое сравнительное исследование (n=9) эффективности различных способов ПДА:

- расчет на основании данных КТ, выполненной в сроки 41-65 дней после имплантации;

- расчет объема железы и выявление локализации микроисточников с помощью (ТРУЗИ) в раннем и отсроченном послеоперационном периоде.

Послеоперационный объем предстательной железы, измеренный методом ТРУЗИ, колебался в пределах 15%

по сравнению с предоперационным у 8 из 9 исследуемых. Послеоперационный объем, измеренный с помощью КТ, колебался в пределах 15% по сравнению с предоперационным (измеренным ТРУЗИ) только у 3 из 9 пациентов. Дозиметрические значения зависели от применявшегося метода, отклонения составили: 5-25% для V90, 5-30% для V100, 42-134% для V150 и 9-60% для D90. При этом не было выявлено четкой закономерности в изменении постимплантационных дозиметрических параметров по сравнению с предимплантационными в зависимости от изменения объема железы [8].

Таким образом, данные ПДА позволяют адекватно оценить качество выполненной имплантации и,

были приняты два последовательных подъема уровня простатического специфического антигена (ПСА) или уровень послеоперационного ПСА выше 1,0 нг/мл [9]. Рассчитанные уровни D90 находились в широком диапазоне (26,8-256,3Гр), со средним значением 140,8 Гр. Исследователи отметили увеличение времени до биохимического рецидива при увеличении D90. Когда пациенты были сгруппированы по предимплантационному уровню ПСА, то достоверное удлинение ББРВ при использовании более высоких доз радиоактивности отмечалось только у лиц с ПСА выше 10нг/мл. У пациентов с изначальным уровнем ПСА 10нг/мл и ниже не выявлено такой дозовой зависимости (табл. 1).

**Таблица 1. Зависимость 4-летней ББРВ от D90 и предимплантационного уровня ПСА (Stock и соавт., 1998)**

Доза	Все пациенты	ПСА>10 нг/мл	ПСА<10 нг/мл
D90<140Гр	68%	651%	82%
D90 ≥140Гр	92%	100%	88%
Достоверность различия (p)	-	P=0.009	P=0.29

при необходимости, оперативно произвести коррекцию. В то же время, остается нерешенным вопрос: сколь существенно результативность брахитерапии зависит от D90? Данные разных авторов в этом вопросе расходятся.

**ТОЧКА ЗРЕНИЯ:  
«ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ СУЩЕСТВУЕТ»**

Stock RG. и его коллеги из Mount Sinai Hospital в Нью Йорке были первыми, кто сообщил о взаимосвязи между дозой облучения и контролем опухолевого процесса при брахитерапии из промежуточного доступа. В исследовании участвовало 134 пациента, которым имплантировались источники <sup>125</sup>I, без дополнительной ДЛТ или гормональной терапии. Среднее время послеоперационного наблюдения составило 32 (12 - 74) месяца. Авторы изучали зависимость времени до биохимического рецидива (биохимическая безрецидивная выживаемость - ББРВ) от D90, рассчитанного по ПДА, проведенного через месяц после процедуры. За биохимический рецидив

Позже исследователи из клиники Mount Sinai представили обновленные данные. Ими проанализированы 243 пациента, перенесших брахитерапию в качестве монотерапии РПЖ в период между 1990 и 1996 гг. со средним сроком послеоперационного наблюдения - 75 месяцев. В качестве источников использовали <sup>125</sup>I и <sup>103</sup>Pd. Большинство опухолей (78%) соответствовали сумме баллов по Глисона 6 или менее. У большинства (90%) пациентов исходный уровень ПСА был менее 20 нг/мл. Помимо брахитерапии 60% из них получали гормональную терапию в течение 6 месяцев, но никто не был подвергнут ДЛТ. Для оценки биохимического рецидива использовались рекомендации Американского общества терапевти-

ческой радиологии и онкологии (ASTRO). Восьмилетняя ББРВ была достигнута у 82% пациентов при D90 ≥140 Гр, в то время как тот же безрецидивный период при D90<140 Гр был достигнут лишь у 68% пациентов (табл. 2). При благоприятном прогнозе (стадия <T2b, ПСА<10, Глисон <7) 8-летняя ББРВ наблюдалась в 94% случаев при D90≥140 Гр, тогда как при D90 <140 Гр тот же срок ББРВ был зарегистрирован лишь у 75% пациентов [10].

Potters L. и соавт. провели анализ отдаленных результатов лечения 719 пациентов, перенесших брахитерапию в качестве монотерапии или в комбинации с ДЛТ в период между 1995 и 1999 гг. До операции у 60% из них опухоль не пальпировалась, а более 90% - имели сумму Глисона менее 8. Средний уровень ПСА был 8 нг/мл. Неoadьювантную гормональную терапию получали 250 человек (34,8%). Критерии биохимического рецидива определяли в соответствии с рекомендациями ASTRO. Проанализирована зависимость ББРВ от дозиметрических результатов (D90, V100), полученных при ПДА в сроки от 2 до 3 недель после имплантации. Средняя продолжительность послеоперационного наблюдения составила 30 (7-71) месяцев. Дозозависимый эффект авторы наблюдали только в случае, если D90 составляла не менее 90% от предписанной дозы. У пациентов с меньшим соотношением, 4-летняя ББРВ зарегистрирована в 80,4% случаев, в то время как при соблюдении условия D90 ≥ 90% от предписанной дозы этот показатель достигал 92,4%. Для V100 подобных статистически достоверных данных получено не было. Величина дозы не зависела от изотопа или применения гормональной терапии. Тем не менее, у пациентов, получавших в качестве дополнения ДЛТ, не было отмечено явного дозозависимого эффекта [11].

**Таблица 2. Зависимость 8-летней ББРВ от D90 у всех пациентов, а также пациентов из группы благоприятного прогноза (Kollmeier и соавт., 2003)**

Доза	Все группы	Группа благоприятного прогноза
D90<140Гр	68%	75%
D90 ≥140Гр	82%	94%

Potters L. и соавт. проанализировали вышеописанный дозозависимый эффект у 883 пациентов, перенесших брахитерапию в 1992-1998 гг. ПДА был проведен в срок от 2 до 6 недель после имплантации. Средний срок послеоперационного наблюдения составил 55 месяцев (3-125). При использовании критериев биохимического рецидива ASTRO, 10-летняя БРПВ составила 79,1%. После проведения всестороннего анализа, D90 была определена как основной фактор, влияющий на БРПВ. Остается сожалеть, что авторы не предоставили величины доз, тем самым усложняя интерпретацию зависимости БРПВ от дозы облучения [12]. В целом, это исследование подтверждает прямую зависимость БРПВ от D90, хотя и не обозначает четких значений доз, на которые можно ориентироваться.

Итак, рядом исследований продемонстрирована, казалось бы, однозначная зависимость доза-реакция при перманентной брахитерапии предстательной железы. Вместе с тем, совсем недавно были опубликованы исследования, которые показали совсем иные результаты.

#### **ТОЧКА ЗРЕНИЯ: «ЗАВИСИМОСТЬ ДОЗА-РЕАКЦИЯ ОТСУТСТВУЕТ»**

Одно из первых сообщений, в котором высказывалось частичное несогласие с вышеописанными постулатами, поступило от Ash D. и соавт. В публикации 2006 г. приведены данные 667 пациентов, перенесших брахитерапию в госпитале Leeds в период между 1995 и 2001 гг. Авторы сообщают об отсутствии значимой корреляции между D90 и частотой БРПВ для всех пациентов, которые получили дозу облучения больше или меньше 140 Гр ( $p = 0.43$ ). Также не было выявлено различий при сравнении групп, получивших дозу больше или меньше 130 Гр ( $p = 0.14$ ). В то же время, анализ подгрупп по степени риска показал, что для пациентов низкого риска существует достоверная корреляция между D90 и послеоперационным уровнем ПСА ( $p < 0.01$ ). Таким образом, в этом исследовании D90 оказался надежным прогностическим фактором для группы с низким рис-

ком рецидивирования. Никакой существенной зависимости динамики ПСА от D90 в группах среднего и высокого риска зарегистрировано не было [13]. Тремя годами позже Morris WJ. и соавт. сообщили об опыте наблюдения 1006 пациентов, перенесших <sup>125</sup>I брахитерапию [14]. В этом исследовании, при среднем сроке наблюдения 54 месяца, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила  $95,6 \pm 1,6\%$ . При однофакторном и многофакторном анализе дозиметрические показатели не позволяли дать прогноз развитию биохимического рецидива. Анализ дозиметрических показателей от первой и до последней имплантации показал статистически значимое увеличение значений D90, V100, V150, V200 со временем ( $p < 0,001$ ), но это не привело к улучшению безрецидивной выживаемости. Авторы пришли к выводу: «В отличие от некоторых предыдущих исследований, результаты дозиметрических показателей не коррелировали с частотой развития биохимического рецидива у 1006 пациентов, перенесших <sup>125</sup>I брахитерапию РПЖ».

В одном из последних исследований Bittner N. и соавт. использовали оригинальный подход: данные 19 пациентов с биохимическим рецидивом были сопоставлены с 74 дозиметрически и клинически эквивалентными пациентами без рецидива. Безрецидивной выживаемость считали при уровне ПСА  $\leq 0,4$  нг/мл. Группы контроля и рецидива сравнивались по показателям D90 и V100. Никаких статистически значимых различий в уровне ПСА, градации Глисона, доли положительных биоптатов или показателях дозиметрии между основной и контрольной группами не наблюдали. Интересно, что D90 и V100 в этих группах также статистически не различались. Авторы сделали вывод, что в этом исследовании не было установлено никакой зависимости между показателями дозиметрии и биохимическим контролем РПЖ, при соблюдении общепринятых правил определения доз лучевой нагрузки на орган-мишень [15].

В подтверждение предыдущей публикации Wakil G. и соавт. в 2010 г. доложили результаты работы Парижской группы: 1044 пациента со

средним сроком наблюдения 6,7 лет и показателем D90 более или менее 180 Гр не продемонстрировали достоверной разницы ( $p = 0,47$ ) в частоте возникновения биохимического рецидива [16].

Gastaldi E. и соавт. в 2009 г. проанализировали результаты лечения 150 больных РПЖ T1-T2, с уровнем ПСА равным или менее 10 нг/мл, показателем Глисона  $\leq 6$  (3+3), Qmax  $> 14$  мл/сек. и объемом предстательной железы  $< 50$  см<sup>3</sup> с минимальным послеоперационным сроком наблюдения - 60 месяцев. На 30-е сутки после имплантации выполняли КТ-ПДА. В качестве «минимальной нормы» для D90 было принято значение 144Гр. Критерий ASTRO использовался для определения биохимического рецидива, который был диагностирован у 9 пациентов (6%). При этом, у 5 из них рецидив был подтвержден биопсией, а у 4 - продолженный рост не выявили. Детальный анализ показал, что уровень D90  $> 144$  Гр не был достигнут у 18 пациентов, но только у 2 (11,1%) из них был выявлен биохимический рецидив, лишь в одном случае подтвержденный биопсией. С другой стороны, только у 2 из 9 пациентов с биохимическим рецидивом D90 оказалась  $< 144$  Гр, тогда как у 6 - D90 превышал 150 Гр. Пять случаев локального рецидива подтверждены гистологически [17].

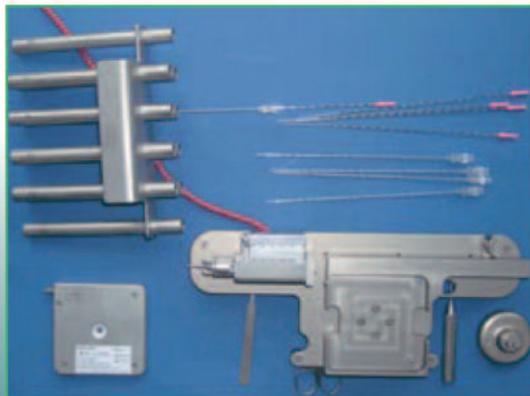
#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

При обсуждении результатов ПДА, необходимо остановиться на сроках его выполнения. Ряд исследователей сообщали о ПДА в день или на следующий день после имплантации, в то время как другие - в срок от 14 до 30 суток после брахитерапии. Сторонники раннего ПДА утверждают, что пациентам неудобно возвращаться для КТ через 30 дней, особенно если они живут далеко. К тому же, выявленные при раннем контроле погрешности, такие как недооблучение, могут быть оперативно исправлены реимплантацией или ДЛТ. С другой стороны, ПДА, выполненный в более поздние сроки точнее отражает истинную картину, так как к этому времени разрешается воспалительный отек предстательной железы.

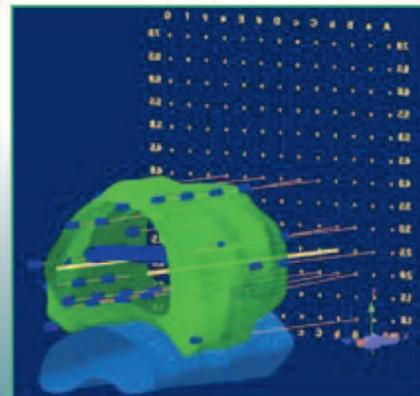
## Внедрение и продвижение метода брахитерапии для лечения рака предстательной железы в России и странах СНГ



Стандартный комплект механического оборудования для брахитерапии



Станция по зарядке микроисточников в имплантационные иглы



Изображение предстательной железы с введенными микроисточниками



Микроисточники с радиоактивным йод-125 (изотоп йода)



В России уже **19** медицинских учреждений выполняют брахитерапию рака предстательной железы



Вид будущего завода в г. Дубне

ООО «БЕБИГ»  
123458, г. Москва,  
ул. Твардовского, д. 8, стр. 1  
Тел./факс: + 7 (495) 780-9268  
E-mail: [info@bebig.ru](mailto:info@bebig.ru)  
Сайт: [www.bebig.ru](http://www.bebig.ru)

Основываясь на существующем опыте с использованием компьютерного моделирования были определены оптимальные сроки ПДА: 14 дней после имплантации  $^{103}\text{Pd}$  и 30 дней - после  $^{125}\text{I}$ .

При анализе исходов лечения очень важно отмечать, когда был произведен ПДА, в связи с тем, что его результаты значительно различаются в зависимости от сроков. В частности, проведенный в первый же день после брахитерапии ПДА покажет покрытие предстательной железы радиацией примерно на 10% ниже, чем если бы он был проведен на 30-е сутки [18, 19].

В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ожидаемая зависимость доза-реакция при перманентной брахитерапии РПЖ порой неочевидна. Это является следствием влияния ряда факторов:

- вариабельность в обозначении контуров предстательной железы

разными радиологами;

- разные сроки проведения КТ-ПДА;
- возможность локализации «холодной зоны» в области, где маловероятно наличие опухоли (как это часто бывает в передне-верхних областях и/или в средней доле), когда «низкий» D90 не будет приводить к снижению безрецидивной выживаемости;
- клиническая неоднозначность термина «биохимический рецидив», который может соответствовать, как местному рецидиву / продолженному росту РПЖ, так и отдаленным метастазам;
- применение гормональной терапии;
- особенности техники брахитерапии: имплантация источников исключительно внутри предстательной железы в большинстве случаев приводит к более высоким показателям D90, чем при экстрапростатической установке источников;
- недостаточное число стандартизированных наблюдений;

- узость диапазона значений D90 в большинстве современных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПДА, основанный на данных КТ - стандартный метод оценки качества имплантации и необходимый инструмент определения прогноза результатов лечения. Принципиальным моментом является выполнение ПДА опытным специалистом в регламентированные сроки. Показатель D90 сохраняет важную роль, хотя бы для грубого сравнения результатов брахитерапии РПЖ, выполненной в разных центрах. Мы рекомендуем определять D90 при каждой операции, но его значение не следует переоценивать - всегда надо помнить о том, что существует ряд других факторов, влияющих на результат лечения. ■

**Ключевые слова:** брахитерапия, рак предстательной железы, постимплантационный дозиметрический анализ, зависимость доза-реакция.

**Key words:** brachytherapy, prostate cancer, postimplant dosimetry, dose-response relationship.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2005-2010 годах // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. № 2., С. 4-12.
2. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, Zhang Z, Hunt M, Cahlon O, Park J, Shippy A. // Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; Vol. 71, №4, p. 1028-33
3. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. // Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; Vol. 74, №5, p. 1405-18.
4. Stock RG. // Counterpoint: there is a dose-response relationship in the low-dose rate brachytherapy management of prostate cancer. Brachytherapy. 2010; Vol. 9, №4, p. 293-6
5. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R. // American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 44, №. 4, pp. 789 -799, 1999
6. Ohashi T, Yorozu A, Toya K, Saito S, Momma T, Nagata H, Kosugi M, Shigematsu N, Kubo A. // Comparison of intraoperative ultrasound with postimplant computed tomography - dosimetric values at Day 1 and Day 30 after prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2007; Vol. 6, №4, p. 246-53.
7. Stone NN, Hong S, Lo YC, Howard V, Stock RG. // Comparison of intraoperative dosimetric implant representation with postimplant dosimetry in patients receiving prostate brachytherapy. Brachytherapy. 2003. Vol. 2, №1, p. 17-25.
8. Haworth A, Ebert M, St Clair S, Carey BM, Flynn A, Bottomley DM, Duchesne GM, Joseph D, Ash D. // Impact of selection of post-implant technique on dosimetry parameters for permanent prostate implants. Brachytherapy. 2005. Vol 4, №(2), p. 146-53.
9. Stock RG, Stone NN, Tabert A, et al. // A doseresponse study for I-125 prostate implants. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; Vol. 41, p. 101-108.
10. 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.
11. Potters L, Cao Y, Calugaru E, et al. // A comprehensive review of CT-based dosimetry parameters and biochemical control in patients treated with permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; Vol. 50, p. 605-614.
12. Potters L, Huang D, Calugaru E, et al. // Importance of implant dosimetry for patients undergoing prostate brachytherapy. Urology. 2003; Vol. 62, p.1073-1077.
13. Ash D, Al-Qaisieh B, Bottomley D, Carey B, Joseph J. // The correlation between D90 and outcome for I-125 seed implant monotherapy for localised prostate cancer. Radiother Oncol. 2006; Vol. 79, №2, p.185-9.
14. Morris WJ, Keyes M, Palma D, McKenzie M, Spadinger I, Agranovich A, Pickles T, Liu M, Kwan W, Wu J, Lapointe V, Berthelet E, Pai H, Harrison R, Kwa W, Bucci J, Racz V, Woods R. // Evaluation of dosimetric parameters and disease response after 125 iodine transperineal brachytherapy for low - and intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009; Vol. 73, №5, p. 1432-8.
15. Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Allen ZA, White B, Adamovich A, Wallner KE. // The correlation between annular treatment margins and biochemical failure in prostate brachytherapy patients with optimized intraprostatic dosimetry. Brachytherapy. 2011; Vol. 10, №5, p. 409-15.
16. Wakil G, Gobaux V, Hajage D, Flam T, Thiounn N, Pontvert D, Pierrat N, Chauveinc L, Cosset JM // 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. Abstract, American Brachytherapy Society (ABS) San Diego, 2010
17. Gastaldi E, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Ninotta G, Chiarlone R, Ghiso G, Giberti C. // 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. 215-7.
18. Prestidge BR, Bice WS, Kiefer EJ, Prete JJ. // Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; Vol. 40, p. 1111-1115.
19. Yue N, Dicker AP, Nath R, Waterman FM. // The impact of edema on planning  $^{125}\text{I}$  and  $^{103}\text{Pd}$  prostate implants. Med Phys. 1999; Vol. 26, p.763-767.