

ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ БРАХИТЕРАПИИ ИСТОЧНИКОМ ВЫСОКОЙ МОЩНОСТИ ДОЗЫ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МИНИМАЛЬНОЙ ЛУЧЕВОЙ НАГРУЗКОЙ НА УРЕТРУ

Р.В. Новиков

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель – анализ возможности оптимизации лучевой нагрузки на мочеиспускательный канал при дозиметрическом планировании брахитерапии источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) (^{198}Ir) рака предстательной железы (РПЖ) при гибридном инверсном планировании (Hybrid Inverse treatment Planning Optimization) (HIPO), основываясь на результатах патоморфологического исследования материала, полученного при сатурационной промежностной биопсии (СПБ).

Проведено дозиметрическое исследование у 57 больных РПЖ, которым выполнена БТ-ВМД в режиме монотерапии. У всех пациентов верификация онкологического процесса осуществлена посредством ранее предложенной методики СПБ, отличительной особенностью которой являлся забор биоптатов из парауретральной зоны (ПУЗ). Использовали два режима подведения дозы к предстательной железе и семенным пузырькам: две фракции по 13 Гр или три фракции по 11,5 Гр.

Для каждого пациента рассчитывали два плана: план с учетом рекомендаций GEC-ESTRO (ДП GEC-ESTRO) и план с созданием «тоннеля» низкой мощности дозы на уретру (ДП ТНМД). Во всех случаях применяли алгоритм HIPO на планирующей системе Oncentra Prostate Nucletron (США). При статистических расчетах использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

Средний объем СТВ для всех планов составил $48,02 (14,6–102,2) \pm 16,4 \text{ см}^3$. По всем показателям, характеризующим лучевую нагрузку на уретру, удалось добиться значимого снижения их величин при ДПТНМД ($p < 0,001$). В среднем снижение составляет около 30 %. Снижение нагрузки на простатический отдел уретры ведет к уменьшению значений D_{90} и V_{100} . Расчеты показали значимое снижение по обоим показателям ($p < 0,001$). Вместе с тем, средние значения D_{90} и V_{100} при ДПТНМД лежат в допустимых интервалах, рекомендованных GEC-ESTRO. Значимых различий по показателю $D_{2\text{cc rec}}$ не получено ($p = 0,44$).

Ключевые слова: *рак предстательной железы, брахитерапия источником высокой мощности дозы, сатурационная биопсия, дозиметрия, «тоннель» низкой мощности дозы*

Введение

Внутриканальная лучевая терапия (брахитерапия – БТ) представляет собой современный метод лучевого лечения рака предстательной

железы (РПЖ). Интерес к брахитерапии в последние годы существенно возрос, так как накопленный опыт позволил сделать вывод о высокой эффективности этой методики в различных клинических ситуациях. В настоящее вре-

мя БТ источниками низкой и высокой мощности дозы применяется в различных клинических ситуациях: лечение первичных случаев РПЖ различных групп риска как в режиме монотерапии, так и в сочетании с дистанционной ЛТ, а также в качестве спасительной процедуры после предшествующей операции и лучевого лечения.

Наиболее значимым лучевым осложнением со стороны нижних мочевыводящих путей при БТ РПЖ является формирование стриктуры уретры [2]. После различных вариантов радикального лечения аденокарциномы простаты частота возникновения стриктуры лежит в следующих интервалах: радикальная простатэктомия – в среднем 5–10 % (от 1,4 % до 29 %), БТ – 4–9 % и 1–13 % после дистанционного облучения [3]. Основным фактором риска формирования стриктуры уретры после БТ является величина поглощенной дозы [2]. Новейшие разработки технического обеспечения различных этапов БТ, в первую очередь дозиметрического планирования процедуры, дают возможность оптимизировать лучевое лечение с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. В наибольшей степени это относится к облучению источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД), которая обладает целым рядом существенных преимуществ перед БТ с низкой мощностью дозы по критерию точности подведения запланированной дозы [4]. Таким образом, детальное изучение роли современной БТ-ВМД в реализации безопасного органосохраняющего лучевого лечения РПЖ имеет большое практическое значение. Ниже будет рассмотрена возможность использования метода оптимизации гибридного инверсного (обратного) планирования (Hybrid Inverse Treatment Planning Optimization – HIPO) с целью формирования “тоннеля” низкой мощности дозы вокруг уретры, основываясь на результатах сатурационной промежуточной биопсии (СПБ) с забором биоптатов из парауретральной зоны (ПУЗ).

Материал и методы

Для анализа дозиметрических показателей, оцениваемых в рамках изучения возможности создания “тоннеля” низкой мощности дозы для уретры, использованы данные, полученные при первом сеансе БТ-ВМД у 57 первичных больных РПЖ, получавших лечение в виде монотерапии. Отбор пациентов осуществлялся в

Таблица 1
Значения *EQD2 при различных режимах монотерапии БТ-ВМД

Число фракций БТ-ВМД	3	2
Доза за фракцию, Гр	11,5	13
EQD ₂ (за фракцию), Гр	42,7	53,9
EQD ₂ (суммарно за курс лечения), Гр	128,1	107,7

*EQD2 – суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной при другом режиме фракционирования

соответствии с результатами выполненной ранее СПБ. Отличительной особенностью предложенной методики СПБ является обязательный забор биоптатов из ПУЗ, позволяющий оценить вовлеченность этой зоны в опухолевый процесс [5, 6].

Использовали два режима подведения дозы к предстательной железе и семенным пузырькам: две фракции по 13 Гр (24 пациента) или три фракции по 11,5 Гр (35 пациентов). Критериями включения являлись: низкий или промежуточный риск рецидива по NCCN (2010), отсутствие выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи менее 50 мл, IPSS менее 17 баллов, максимальная скорость мочеиспускания ≥ 10 мл/с [7]. Расчеты осуществляли, исходя из значения величины отношения $\alpha/\beta=1,5$ Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли (табл. 1).

Процедуру БТ-ВМД выполняли на специализированном брахитерапевтическом комплексе Oncentra Brachy (Nucletron, Elekta, Голландия). Для каждого пациента рассчитывали два дозиметрических плана: стандартный план с учетом рекомендаций GEC-ESTRO [8] (ДП GEC-ESTRO) и план с созданием “тоннеля” низкой мощности дозы на уретру (ДПТНМД). При создании дозиметрического плана во всех случаях применялся алгоритм HIPO. Расчеты осуществляли с использованием планирующей системы Oncentra Prostate Nucletron (США), находящейся в операционной и позволяющей осуществлять коррекцию лечебного плана в режиме реального времени [9].

Таблица 2

Средние значения параметров оптимизации БТ-ВМД по программе HIPO

Показатель	Лимит дозы, %	Импакт-фактор	Приоритетность для критических органов
Простата (low)	100	70 (50–60*)	
Простата (high)	150	5	
Уретра	105–115 (80*)	10–20 (30*)	Приоритет 1
Прямая кишка	70–75	10–30	Приоритет 2
Нормальные ткани	120	8	
Boost (low)	130–150	10–30	

* курсивом выделены значения показателей в семенных пузырьках

Результаты

При планировании и оптимизации посредством HIPO применялись параметры, указанные в табл. 2. В клинический объем облучения CTV помимо простаты во всех случаях включалась проксимальная треть семенных пузырьков. Учет и представление основных дозиметрических показателей осуществляли в соответствии с докладом Международной комиссии по радиационным единицам и измерениям ICRU № 58 (1997 г.) и рекомендациями GEC-ESTRO [8, 10].

Регистрировали следующие обязательные и дополнительные показатели, полученные при расчете гистограмм доза–объем:

D_{90} – доза, которую получает 90 % объема ПЖ (CTV) – не менее 100 %;

V_{100} – объем ПЖ (CTV), получивший дозу не менее 100 % от запланированной – не менее 90 %;

$D_{\max(\text{ur})}$ (уретра) – максимальная разрешенная доза на уретру – менее 125 % предписанной дозы;

$D_{10(\text{ur})}$ (уретра) – максимальная разрешенная доза на 10 % от объема уретры – менее 115 % предписанной дозы;

$D_{30(\text{ur})}$ (уретра) – максимальная разрешенная доза на 30 % от объема уретры – менее 110 % предписанной дозы;

$D_{0,1\text{cc}(\text{ur})}$ – максимальная разрешенная доза, поглощенная в 0,1 см³ уретры – менее 110 % от предписанной дозы;

$D_{2\text{cc}(\text{rec})}$ (прямая кишка) – максимальная разрешенная доза, поглощенная в 2 см³ прямой кишки – менее 70 % предписанной дозы.

Значение $\text{ДПГ}_{\text{GEC-ESTRO}}$ считается удовлетворительным в том случае, если доза, подво-

димая к 90 % объема ПЖ (D_{90}), превышает 100 % предписанной дозы, а объем ПЖ, получающий 100 % предписанной дозы (V_{100}), выше 90 % при условии отсутствия превышения максимально допустимых значений в критических органах. Для увеличения лучевой нагрузки на места локализации опухолевого процесса (периферия простаты, видимые очаговые изменения) у ряда пациентов подводилась дополнительная доза (интегрированный интрапростатический буст).

Из представленных в табл. 2 данных видно, что при оптимизации стандартного плана с целью создания “туннеля” низкой мощности дозы ограничение дозы в уретре снижали до 80 %. При стандартном планировании мы стараемся не превышать этот показатель более 105 %. Однако у ряда пациентов, имеющих анатомические особенности (маленький объем железы, кривой ход уретры) приходится вынужденно устанавливать верхнюю допустимую границу в 115 %. Окончательная корректировка плана реализуется посредством задания величины импакт-фактора (вес фактора): $\text{ДП}_{\text{GEC-ESTRO}}$ 10–20, ДП_{THMD} – 30. В некоторых случаях для создания адекватного “тоннеля” низкой мощности дозы дополнительно необходимо устанавливать различные значения импакт-фактора для CTV: $\text{СП}_{\text{GEC-ESTRO}}$ – 70 и ДП_{THMD} – 50–60. Ограничения по дозе в прямой кишке в $\text{СП}_{\text{GEC-ESTRO}}$ и ДП_{THMD} не отличаются, и в обоих случаях лимит подводимой дозы находится в интервале 70–75 %. Выбор величины импакт-фактора во многом зависит от антропометрических характеристик пациента: низкий индекс массы тела коррелирует с практически полным отсутствием парапростатической клетчатки, то есть сокращению расстояния между задне-боковой поверхностью простаты и

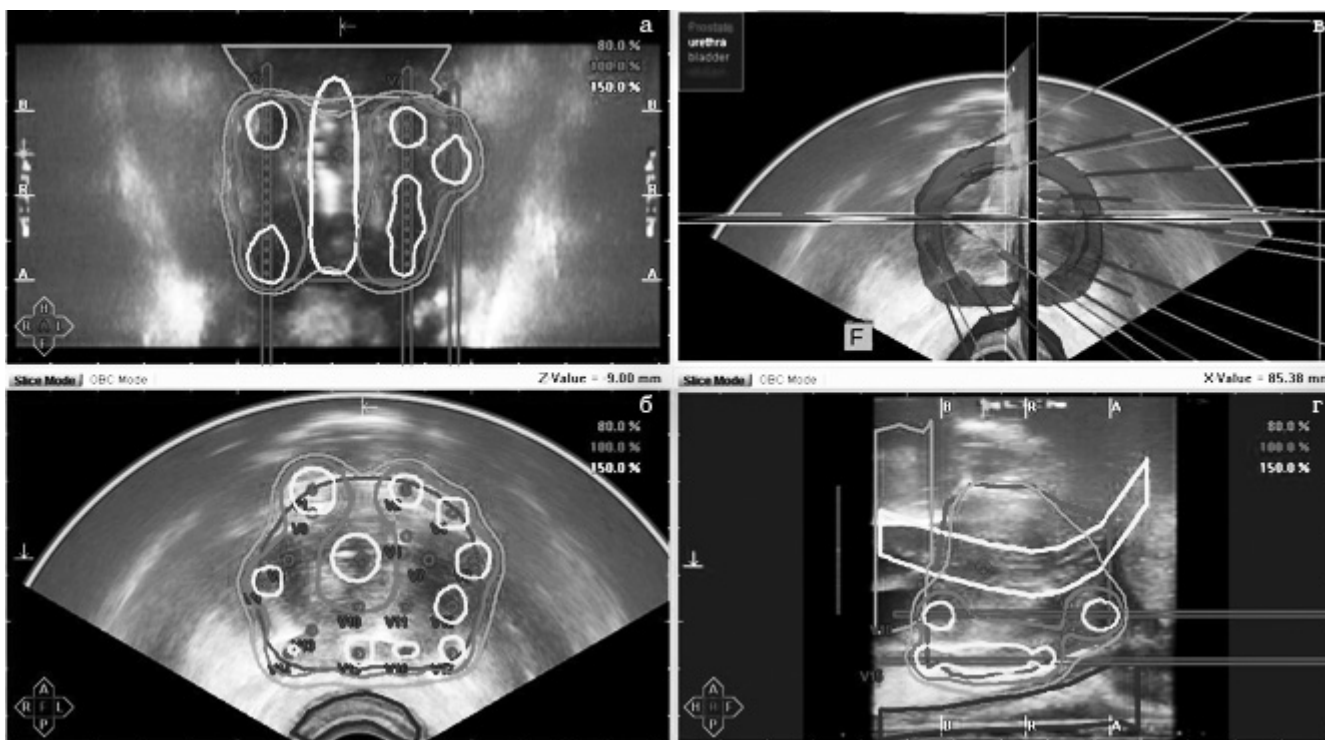


Рис. 1. Изодозное распределение у пациента Б. при БТ-ВМД РПЖ: оптимизация лучевой нагрузки при отсутствии данных за вовлечение в опухолевый процесс ПУЗ – изодоза 100% обходит уретру, формируя “туннель” низкой дозы, в то время как изодоза 80 % включает в свой объем простатический отдел уретры (а – коронарный скан, б – трансверсальный скан, в – 3D-модель CTV, критических органов и игл-интрастатов, г – сагиттальный скан)

передней стенкой прямой кишки. На практике это заставляет задавать повышенное значение импакт-фактора (30, вместо стандартных 10–20). Вариант разработанного с помощью НИРО ДП_{ТНМД}, используемого для лечения пациента представлен на рис. 1.

Для создания адекватного дозиметрического плана в среднем требовалась установка 17,3 (12–20)±1,78 игл-интрастатов. Объем CTV составил 48,0 (14,6–102,2) ±16,4 см³. У 46 пациентов (80,7 %) использовали интрапростатический “boost” со средним объемом 9,6 (3,6–22,4)±4,2 см³. Результаты расчетов объемно-дозных переменных, характеризующих лучевую нагрузку на уретру в исследуемых планах, представлены в табл. 3. Из представленных данных видно, что по всем показателям имеется существенное и значимое ($p < 0,001$) снижение величин рассматриваемых переменных. В среднем снижение составляет около 30 %.

Важным вопросом является то, как создание “тоннеля” низкой мощности дозы на уретру влияет на покрытие предписанной дозы CTV. В табл. 4 приведены значения показателей D_{90} и V_{100} , а также $D_{2cc\text{rec}}$. Очевидно, что снижение нагрузки на простатический отдел уретры, проходящий через CTV, неизбежно ведет к уменьшению значений D_{90} и V_{100} – основных переменных, характеризующих соответствие изодозно-

Таблица 3

Медианы значений объемно-дозных переменных, характеризующих лучевую нагрузку на уретру в исследуемых планах

Показатель	ДП _{GEC-ESTRO}	ДП _{ТНМД}	<i>p</i>
$D_{MAXR}, \%$	120,35±18,87	91,35±17,24	<0,001
$D_{10UR}, \%$	109,54±3,43	89,44±2,94	<0,001
$D_{30UR}, \%$	106,01±3,23	75,93±2,68	<0,001
$D_{0,1CCUR}, \%$	103,64±7,87	72,35±6,67	<0,001
V_{100UR}, cm^3	1,7±0,61	0,9±0,4	<0,001

Таблица 4

Медианы значений объемно-дозных переменных, характеризующих лучевую нагрузку на прямую кишку и качество покрытия СТВ в исследуемых планах

Показатель	ДП _{GEC-ESTRO}	ДП _{ТНМД}	<i>p</i>
D_{90} , %	104,34±2,33	100,21±1,95	<0,001
V_{100} , %	94,24±2,17	90,37±1,84	<0,001
$D_{2cc\ rec}$, %	56,67±6,65	57,69±6,68	0,44

го распределения и границ клинического объема облучения. Расчеты показали пропорциональное значимое снижение по обоим показателям ($p < 0,001$). Вместе с тем, средние значения D_{90} и V_{100} при ДПТНМД лежат в допустимых интервалах, рекомендованных GEC-ESTRO [8]. Значимых различий по показателю $D_{2cc\ rec}$ ожидаемо не получено ($p = 0,44$).

Полученные результаты дают основание рассматривать БТ-ВМД РПЖ с формированием “тоннеля” низкой мощности дозы на уретру в качестве варианта фокальной терапии, так как реализуется основная идея такого лечения – максимальное сохранение тканей с целью снижения частоты осложнений и повышения качества жизни пациентов. В отличие от классической фокальной терапии, подразумевающей ограниченное воздействие на ткани предстательной железы (гемиабляция, ультрафокальная терапия) при уретро-сохраняющей БТ-ВМД нет компромисса радикальности лечения, поскольку преобладает мультифокальный характер заболевания.

Обсуждение

Идея значимого снижения лучевой нагрузки на мочеиспускательный канал при облучении простаты представляется весьма привлекательной. В недавнем прошлом ряд исследователей осуществляли попытки применения этого подхода в реальной клинической практике. Так, Zilli T. et al, используя брахитерапию источниками низкой мощности дозы (БТ-НМД) с ^{125}I при условии периферической локализации фокусов аденокарциномы, осуществляли расстановку радиоактивных «зерен» и дозиметрическое планирование таким образом, чтобы

значение $V_{150(\text{urethra})}$ стремилось к нулю [11]. Представленную методику они определили, как уретро-сохраняющую интраоперационную и основанную на планировании в режиме реального времени. В данной работе реальные значения основных показателей составили: $V_{150(\text{urethra})} = 0,018 \pm 0,008$ %, $D_{90} = 158,0 \pm 27,0$ % и $V_{100} = 92,1 \pm 7,2$ %. Полное отсутствие ранней лучевой токсичности со стороны нижних мочевыводящих путей отмечено у 86,8 % больных. Трехлетний уровень отсутствия поздней мочеполовой токсичности составил 86,1 ± 3,2 %. При этом за указанный период наблюдений не выявлено ни одного пациента с более значимыми нарушениями (≥ 2 степени).

Дальнейшее развитие концепции “тоннеля” низкой мощности дозы для уретры при БТ представляет собой исследование [12]. Для оптимизации дозной нагрузки авторы использовали метод IPSA. У пятнадцати пациентов было рассчитано по два дозиметрических плана: стандартный и со снижением лучевой нагрузки на уретру. Исследователям удалось существенно уменьшить дозу в уретре: по V_{100} со стандартных 88 % до 58 % и по V_{125} с 3,3 % до 0,2 % ($p < 0,01$). Суммарная лучевая нагрузка на мочеиспускательный канал в стандартном и уретро-сохраняющих планах составила <125 % и <100 % от предписанной дозы соответственно. По показателю V_{75} для прямой кишки и мочевого пузыря значимых различий в сравниваемых планах не получено (<1 см³). Оценка соответствия изодозного покрытия СТВ требуемым стандартным параметрам ($V_{100} > 90$ % и $D_{90} > 100$ %) не показала критически значимого компромисса при снижении величины лучевой нагрузки на уретру.

Важно отметить, что концепция “тоннеля” низкой мощности дозы для уретры может быть с успехом реализована и при других методах лучевого лечения РПЖ, в частности стереотаксической ЛТ [13, 14]. Рассматривая БТ в качестве инструмента для наиболее точного (прецизионного) подведения дозы к облучаемым объемам, нельзя не отметить явные преимущества внутритканевой ВМД-ЛТ над НМД-ЛТ в плане возможности оптимизации лучевой нагрузки на критические органы. Важным дозиметрическим аспектом, отличающим БТ-ВМД от БТ-НМД, является не только величина поглощенной дозы, но и ее гомогенность. Использование источника высокой мощности при начальных расчетах изначально создает менее

гомогенное, по сравнению с БТ-НМД, распределение дозы в области CTV [15]. Однако за счет использования гибкого программного обеспечения эта неоднородность нивелируется и может использоваться с целью создания существенного градиента дозы, обеспечивающего высокие ее значения в зоне облучения с резким падением в области критических органов. Эти представления подтверждаются работой [16], в которой был проведен сравнительный анализ дозиметрических планов БТ-НМД и БТ-ВМД в виде единственной фракции 19 Гр. БТ-ВМД показала большую гомогенность и конформность по сравнению с БТ-НМД: индекс гомогенности дозы и индекс конформности составили 0,67 и 0,80 против 0,39 и 0,65 соответственно. Уретра и прямая кишка получили значительно меньшие дозы при БТ-ВМД: D_{10} , D_{30} для уретры и D_{2cc} для прямой кишки составили 133, 128, 68 % при БТ-НМД и 114, 111, 55 % при БТ-ВМД соответственно.

Миграция зерен – еще одна причина, не позволяющая в полной мере реализовать значимое снижение лучевой нагрузки на уретру в реальной клинической практике при БТ-НМД. Смещение источников может достигать 8–13 мм и наблюдается в 5–20 % случаев [17]. Другими важными причинами значительной вариабельности в окончательном распределении суммарной дозы облучения при БТ-НМД является изменение объема простаты в различные сроки после введения источника, обусловленное постимплантационным отеком и деформацией железы введенным в прямую кишку УЗИ-датчиком [18, 19]. Наконец, изодозное распределение относительно CTV может быть оптимизировано посредством методик инверсного планирования (IPSA, HIPO), а в ряде случаев и при помощи последующей графической оптимизации в режиме реального времени, что позволяет компенсировать субоптимальное введение игл-интрататов [4, 9]. В случае же БТ-НМД оптимизация дозного распределения возможна только с помощью изменения геометрии вводимых радиоактивных источников. Очевидно, что вышеперечисленные особенности БТ-ВМД имеют решающее значение при расчёте планов с сохранением уретры.

В настоящее время в клинической БТ-ВМД РПЖ применяются два основных способа оптимизации лучевой нагрузки, основанные на реальной анатомии органа – гибридное инверсное планирование (HIPO) и метод инверсного планирования имитации отжига (Inverse

Planning Simulated Annealing) (IPSA). Оба подхода позволяют реализовать концепцию локальной эскалации дозы. Метод IPSA был разработан в 1983 г. [20]. В 2001 г. усилиями авторов [21] оптимизация лучевой нагрузки посредством инверсной имитации отжига внедрена в практику БТ-ВМД РПЖ. Дозиметрические исследования продемонстрировали приемлемую конформность изодозного покрытия объема облучения, характеризующую IPSA, за счет различий во времени нахождения источника по ходу катетера-интратата. Вместе с тем, объемное распределение подведенной дозы при данном виде оптимизации может быть негомогенным, то есть иметь “горячие” пятна, что может привести к недооблучению части железы или чрезмерной дозе в критических органах. Это объясняется более длительным нахождением источника на концах интратата, что имеет особо критическое значение при их возможном смещении [22, 23]. Метод оптимизации HIPO, где используется совокупность детерминированных и стохастических моделей обратной оптимизации расположения катетеров-интрататов (эвристический алгоритм) и времени нахождения источника по их ходу (квази-ньютоновский алгоритм) в основном лишён этих недостатков, что было показано в проведенных исследованиях [23–26].

В заключение хочется осветить еще один аспект, имеющий непосредственное отношение к рассматриваемым вопросам. Важнейшее условие реализации идеи “тоннеля” низкой мощности дозы для уретры – это уверенность в отсутствии опухолевых клеток в непосредственной близости от мочеиспускательного канала. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова стандартная методика СПб, направленная в первую очередь на верификацию диагноза, была модифицирована в интересах последующего дозиметрического планирования процедуры БТ-ВМД. Определяющим этапом в проведении биопсии по представленной методике является получение биоптатов из парауретральной зоны – сбоку и снизу от уретры. ПУЗ – интегральное понятие, частично включающее в себя все гистологические зоны простаты и анатомические ее области. Практически она представляет собой сектор ПЖ шириной 1 см, содержащий в себе простатический отдел уретры. По нашим данным, частота обнаружения опухолевых клеток достаточно высока и составляет порядка 70 % [5, 6]. У остальных 30 % пациентов возможно проведение БТ-ВМД с максимальным

сохранением уретры. На практике это достигается посредством задания более жестких ограничений на дозу в уретре при планировании, при условии уверенности отсутствия опухолевых клеток в непосредственной близости от уретры. Реальное снижение лучевой нагрузки при уретро-сохраняющей БТ-ВМД составляет 30 % от предписанной на весь курс лечения (2–3 фракции облучения) (патент на изобретение № 2576875 от 15.12.2014) [1]. Таким образом, практическая реализация идеи максимального сохранения уретры при БТ-НМД и БТ-ВМД существенно различается в техническом плане: если в первом случае это достигается преимущественно периферической имплантацией, то при использовании источника высокой мощности места введения интрастатов имеют относительное значение, так как трехмерная модель пространственного распределения предписанной дозы формируется посредством задания ограничений на уретру (констрейтов) на основе компьютерного моделирования методом НПРО.

Выводы

Проведенное исследование дало основание сделать следующие выводы:

- ✓ основанный на анатомических особенностях конкретного пациента метод оптимизации НПРО при БТ-ВМД РПЖ позволяет снижать лучевую нагрузку на уретру приблизительно на 30 % по сравнению со стандартным планированием;
- ✓ возможности, заложенные в алгоритм НПРО, на базе современного программного обеспечения обеспечивают формирование “тоннеля” низкой мощности дозы для мочеиспускательного канала без существенного влияния на основные дозиметрические показатели, характеризующие качество и безопасность облучения СТВ (D_{90} , V_{100}) и прямой кишки (D_{2cc});
- ✓ создание “тоннеля” низкой мощности дозы для уретры при БТ-ВМД РПЖ оправдано с учетом наличия информации об истинной топографии опухолевого поражения в пределах предстательной железы, основанной на основании результата СПБ с забором биоптатов из ПУЗ.

Список литературы

1. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и соавт. Способ планирования высокодозной внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы. Патент РФ на изобретение № 2576875 от 10.02.2016 г.
2. Moltzahn F., Dal Pra A., Furrer M. et al. Urethral strictures after radiation therapy for prostate cancer // *Investig. Clin. Urol.* 2016. Vol. 57. № 5. P. 309–315.
3. Herschorn S., Elliott S., Coburn M. et al. SIU/ICUD consultation on urethral strictures: posterior urethral stenosis after treatment of prostate cancer // *Urology.* 2014. Vol. 83, suppl. 3. P. 59–70.
4. Канаев С.В., Новиков Р.В. Особенности высокодозной брахитерапии больных локализованным раком предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2013. № 5, Т. 59. С. 645–650.
5. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Канаев С.В. и соавт. Клиническое значение трансперинеальной сатурационной биопсии в диагностике и лечении рака предстательной железы // *Вопросы онкологии.* 2016. № 2, С. 290–295.
6. Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Template guided transperineal saturation biopsy of the prostate: lessons for focal and urethra-sparing high-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer // *J. Contemp. Brachytherapy.* 2016. Vol. 8. № 1. P. 90–94.
7. Новиков С.Н., Канаев С.В., Ощепков В.Н. и соавт. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокодозной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание 17 ноября 2016, Москва // *Экспериментальная и клиническая урология,* 2017. № 3. С. 10–22.
8. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 107. P. 325–332.
9. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и соавт. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ^{192}Ir (особенности дозиметрического планирования) // *Вопросы онкологии,* 2015. Т. 61. № 1. С. 130–136.

10. ICRU Report No 58. Dose and Volume Specification for Reporting Interstitial Therapy. ICRU Publications. – Bethesda. 1997.
11. Zilli T., Taussky D., Donath D. et al. Urethra-sparing, intraoperative, real-time planned, permanent-seed prostate brachytherapy: toxicity analysis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 4. P. 377–383.
12. Cunha J.A., Pouliot J., Weinberg V. et al. Urethra low-dose tunnels: validation of and class solution for generating urethra-sparing dose plans using inverse planning simulated annealing for prostate high-dose-rate brachytherapy // *Brachytherapy.* 2012. Vol. 11, № 5. P. 348–353.
13. Dubouloz A., Rouzaud M., Tsvang L. et al. Urethra-sparing stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: how much can the rectal wall dose be reduced with or without an endorectal balloon? // *Radiat. Oncol.* 2018. Vol. 13. № 1.114. DOI: 10.1186/s13014-018-1059-1.
14. Zilli T., Scorsetti M., Zwahlen D. et al. ONE SHOT – single shot radiotherapy for localized prostate cancer: study protocol of a single arm, multicenter phase I/II trial // *Radiat. Oncol.* 2018. Vol. 13. № 1. 166. DOI: 10.1186/s13014-018-1112-0.
15. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer – between options // *J. Contemp. Brachyther.* 2013. Vol. 5. № 1. P. 33–41.
16. Major T., Polgár C., Jorgo K. et al. Dosimetric comparison between treatment plans of patients treated with low-dose-rate vs. high-dose-rate interstitial prostate brachytherapy as monotherapy: Initial findings of a randomized clinical trial // *Brachytherapy.* 2017. DOI: 10.1016/j.brachy.2017. 02.003.
17. Wang Y., Nasser N.J., Borg J., Saibishkumar E.P. Evaluation of the dosimetric impact of loss and displacement of seeds in prostate low-dose-rate brachytherapy // *J. Contemp. Brachyther.* 2015. Vol. 7. № 3. P. 203–210.
18. Mountris K.A., Bert J., Noailly J. et al. Modeling the impact of prostate edema on LDR brachytherapy: a Monte Carlo dosimetry study based on a 3D biphasic finite element biomechanical model // *Phys. Med. Biol.* 2017. Vol. 62. № 6. P. 2087–2102.
19. Lian J., Shao Y., Potter L.D. et al. Prostate deformation from inflatable rectal probe cover and dosimetric effects in prostate seed implant brachytherapy // *Med. Phys.* 2016. Vol. 43, № 12. P. 6569–6576.
20. Kirpatrick S., Gelatt C.D., Vecchi P.M. Optimization by simulated annealing // *Science.* 1983. Vol. 220. № 4598. P. 671–680.
21. Lessard E., Pouliot J. Inverse planning anatomy-based dose optimization for HDR brachytherapy of the prostate using fast simulated annealing algorithm and dedicated objective function. // *Med. Phys.* 2001. Vol. 28. № 5. P. 773–779.
22. Damore S.J., Syed N., Puthawala A.A, Sharma A. Needle displacement during HDR brachytherapy in the treatment of prostate cancer. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 46. № 5. P. 120–121.
23. Panettieri V., Smith R.L., Mason N.J., Millar J.L. Comparison of IPSA and HIPO inverse planning optimization algorithms for prostate HDR brachytherapy. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2014. Vol. 15. № 6. P. 256–266.
24. Karabis A., Giannouli S., Baltas D. 4D HIPO: a hybrid inverse treatment planning optimization algorithm in HDR brachytherapy. // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 76. P. 29.
25. Mavroidis P., Katsilieri Z., Kefala V. et al. Biological Contributions: Radiobiological evaluation of the influence of dwell time modulation restriction in HIPO optimized HDR prostate brachytherapy implants. // *J. Contemp. Brachyther.* 2010. Vol. 3. № 2. P. 118–128.
26. Pokharel S., Rana S., Blikensstaff J. et al. Evaluation of hybrid inverse planning and optimization (HIPO) algorithm for optimization in real-time, high-dose-rate brachytherapy for prostate. // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2013. Vol. 14. № 4. P. 96–107.

DOSIMETRIC PLANNING OF HDR BRAHITERAPY FOR PROSTATE CANCER WITH MINIMUM RADIATION EXPOSURE ON URETHRA

R.V. Novikov

N.N. Petrov National Medical Center of Oncology, St. Petersburg, Russia

To analyze the possibilities of optimizing radiation dose on the urethra during dosimetric planning of high dose rate brachytherapy (HDR-BT) (^{192}Ir) prostate cancer (PCa) in a hybrid inverse planning (HIPO), based on the results of pathological examination of material obtained by saturation perineal biopsy (SPB).

On the radiotherapy department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology conducted a dosimetric study in 57 patients with PCa who received HDR-BT as a monotherapy. In all patients, the verification of the oncological process was carried out by means of the previously proposed SPB methodology, the distinguishing feature of which was the sampling of biopsy specimens from the paraurethral zone. Two schedules of dose prescription to the prostate gland and seminal vesicles were used: two fractions of HDR-BT of 13 Gy or three fractions of 11.5 Gy.

Two dosimetric plans were calculated for each patient: a standard plan based on the recommendations of the GEC-ESTRO (DP_{ESTRO}) and low dose rate tunnel for urethra – plan (DP_{LDTU}). When creating a dosimetric plan, the HIPO algorithm was used in all cases. The calculations were carried out using the planning system Oncentra Prostate Nucletron (USA). For statistical calculations, the Wilcoxon nonparametric statistics method was used.

Results: CTV mean volume in all plans was $48.0 (14.6-102.2) \pm 16,4 \text{ cm}^3$. According to all parameters characterizing the radiation dose on the urethra a significant decrease in DP_{LDTU} was achieved ($p < 0.001$). On average, the decline is about 30 %. Reducing the dose on the prostatic urethra leads to a decrease in the values of D_{90} and V_{100} . The calculations showed a proportional significant decrease in both parameters ($p < 0.001$). At the same time, the average values of D_{90} and V_{100} for DP_{LDTU} are within the allowable intervals recommended by GEC-ESTRO. No significant differences in terms of $D_{2\text{cc rec}}$ were obtained ($p = 0.44$).

Key words: prostate cancer, HDR brachytherapy, saturation biopsy, dosimetry, low dose rate tunnel

E-mail: novikov-spb@mail.ru