

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО  
ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ ПРОФ. ИВАН ЧЕРНОЗЕМСКИ, СОФИЯ**

**КЛИНИКА ПО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ**

**Д-Р БОРЯНА ВЕСЕЛИНОВА ГЕНОВА**

**ДЕФИНИТИВНА БРАХИТЕРАПИЯ ПРИ ПРОСТАТЕН  
КАРЦИНОМ - ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА  
ПРОСТАТНО-СПЕЦИФИЧНИЯ АНТИГЕН ЗА  
ЛЕЧЕБНИТЕ РЕЗУЛТАТИ**

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”**

**Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт” (шифър 7)**

**Професионално направление: „Медицина” (шифър 7.1)**

**Научна специалност: „Онкология” (шифър 03.01.46)**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

**ПРОФ. Д-Р ВЕСЕЛИНА МЕТОДИЕВА ПЪРВАНОВА, Д.М.**

**СОФИЯ – 2024 г.**

Дисертационният труд е представен на 99 страници и съдържа 30 фигури и 7 таблици. Литературната справка включва 149 заглавия, от които 1 на кирилица и 148 на латиница. Проучванията по дисертационния труд са проведени в Клиниката по лъчелечение в Университетска специализирана болница за активно лечение по Онкология- София.

Дисертационният труд е обсъден на разширен научен колегиум в УСБАЛ по Онкология и е насочен за публична защита на заседание на Научния съвет на болницата.

Дисертационният труд е насрочен за защита пред научно жури в състав:

Външни членове:

1. Проф. Марияна Петрова Янева, дмн
2. Проф. Елица Петкова Енчева-Мицова, дм
3. Доц. Наталия Петрова Чилингирова, дм

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, дм
2. Доц. Свитлана Юриевна Бачурска, дм

Резервни членове:

1. доц. Ася Андрианова Консулова-Кирова, дм
2. доц. Кремена Цекова Петкова, дм

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 19.09.2024 г. от 12.30 часа в аудиторията на Университетска специализирана болница за активно лечение по Онкология „Проф. Иван Черноземски“ – ЕАД, София, ул. „Пловдивско поле” № 6.

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в Научния отдел на УСБАЛО и са публикувани на страницата на УСБАЛ по Онкология - <http://www.sbaloncology.bg>.

## СЪКРАЩЕНИЯ и ПОНЯТИЯ

АДТ - андроген депривационна терапия

БрТ – брахитерапия

БХК – биохимичен контрол при простатен карцином по критериите от Феникс (липса на завишаване на най-ниската постигната следлечебна стойност на ПСА с 2 ng/ml)

БХР – биохимичен рецидив или биохимична прогресия

ДМ – далечно метастазиране

иПСА – инициална предлечебна стойност на ПСА

КМО – клиничен мишенен обем

ЛЛ – лъчелечение

МРТ – магнитно-резонансна томография

нПСА – ПСА надир (най-ниска постигната стойност на ПСА)

ОРР – образно-различим рецидив, включва и далечно метастазиране

ПК – простатен карцином

ПЛЛ – перкутанно лъчелечение

ПСА – простатно-специфичен антиген

Раково специфична преживяемост – преживелите рак на простатата

РП – радикална простатектомия

Самостоятелна, дефинитивна или монотерапия - брахитерапия – синоними

СБхРП – свободна от биохимичен рецидив преживяемост или с биохимичен контрол

СМх – семенни мехурчета

ТРУС – трансректална ултразвукова сонография

ЦКС – целотелесна костна сцинтиграфия

HDR– БрТ - high dose rate, брахитерапия с висока мощност на дозата

LDR – БрТ – low dose rate, брахитерапия с ниска мощност на дозата

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

<b>СЪКРАЩЕНИЯ</b>	<b>2</b>
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	<b>5</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	<b>9</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОД</b>	<b>10</b>
1. Клиничен материал	10
2. Алгоритъм за провеждане на лечебния метод	13
3. Използвани статистически методи	19
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ</b>	<b>22</b>
1 Проследяване на биохимична прогресия/рецидив (БХР) и рецидиви, потвърдени от образните/нуклеарно медицински диагностични методи или образно различни рецидиви (ОРР)	22
2. Проследяване на средните стойности на ПСА след БрТ през 3 месеца за първите 2 години, след което през 6-12 месеца, изчисляване на средна стойност на надир при болните в проучването (интервал) и времето за достигане на надир	24
3. Изследване на зависимостта на надир (най-ниската стойност постигната във времето независимо кога) за постигане на БХК	26
4. а). Създаване на интервали с нива на ПСА за изследване на предиктивната стойност на ПСА; б) Изследване на вероятности за постигане на БХК в тези интервали;	27
5. Изследване на зависимости на постигнат БХК от характеристиките на болните в проучването на възраст $\leq$ и $>$ 60 г.	31
6. а) Сравняване на постигнат БХК при болни в група с нисък и благоприятен умерен риск; б) Разпределение на БХР и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.	34
7. а) Изчисляване на 5 годишна преживяемост без прогресия при болните след БрТ с висока мощност на дозата, определена по метода на Каплан – Майер; б) 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни, изчислена по номограма на	

<b>MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.</b>	<b>41</b>
<b>V. ДИСКУСИЯ</b>	<b>45</b>
<b>VI. ИЗВОДИ</b>	<b>53</b>
<b>VII. ПРИНОСИ</b>	<b>55</b>
<b>VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b>	<b>56</b>
<b>VIII. БЛАГОДАРНОСТИ</b>	<b>57</b>

## *I. ВЪВЕДЕНИЕ*

Историята на лъчелечението (ЛЛ), като онкологичен метод при простатния карцином (ПК) започва в началото на ХХ век с брахитерапия (БрТ) - прилагане на радиевни радиоактивни източници в уретрата и ректума като палиативна алтернатива на спасителна простатектомия. Перкутанното ЛЛ (ПЛЛ) е прилагано за допълване на дозата при този вид брахитерапия поради използването на рентгентерапия с киловолтно лъчение и ниска прониквателна способност. Бързият клиничен ефект от прилагането на хормоналното лечение през 40-те на ХХ в. поставя ЛЛ на заден план. Интересът към него се подновява през 50-те години с въвеждането на телегаматерапията с мегаволтно лъчение на 60-кобалт ( $^{60}\text{Co}$ ), което позволява реализиране на по-високи лечебни дози в дълбочина с щадене на кожата, пикочния мехур и ректума. Появяват се и първите съобщения за излекуване на неоперабилен ПК с помощта на телегаматерапия.

Близостта на предната ректална стена, на пикочния мехур и подвижността на простатната жлеза, определят трудностите при ЛЛ на ПК. С въвеждане на медицинските ускорители и особено на триизмерното, обемно планиране, се повиши рязко точността при прилагане на перкутанно лъчелечение и делът на болните с простатен карцином нарасна до 40% от болните подлежащи на лъчелечение. БрТ запазва своето предимство пред перкутанното лъчелечение и сега при облъчване с най-съвременни техники в тази област. Тя не се влияе от движението на органите между фракциите и по време на самото облъчване, а високият дозов градиент осигурява щадене на критичните органи в съседство на радиоактивния източник, с възможност за реализиране на висока лечебна доза, необходима за осъществяване на локален туморен контрол.

Като жлезен орган обемът, подлежащ на ЛЛ включва цялата жлеза поради склонност за мултифокалност на простатния карцином. След въвеждане на неoadювантното хормонално лечение в края на 90-те стана възможно намаляване размерите на жлезата с до 30-40%, редукция при очертаване на облъчвания обем и съответно дозата в околните здрави тъкани. БрТ при ограничен карцином в простатата стана алтернативен метод на радикалната простатектомия (РП).

Трудността при определяне на показанията и избор на БрТ или РП при ранен простатен карцином идва от недостатъчната стратифицираща роля на анатомичната TNM класификация и несигурности от образните методи, клиничния преглед, на карциномната хетерогенност – степен на диференциация в отделните фокуси на

изследвания материал и липсата на молекулярни биомаркери в клиничната практика. Това доведе до определяне на рискови групи, в които към анатомичната TNM класификация с помощта на магнитно-резонансната томография (МРТ) и целотелесна костна сцинтиграфия (ЦКС) се включиха предлечебните стойности на простатно-специфичния антиген (ПСА) и сумиране на степените на малигненост по Глисън от отделни части на карцинома. Съчетаването на тези признаци на тумора е от изключително значение при предприемане на лечебното поведение, но немалка част от болните попадат в т. н. сива зона, което прави разпределянето на болните в рисковите групи не така категорично и определя трудността за създаване на правилен дизайн в проспективни проучвания или при реанализ на големи кохорти от болни в ретроспективен план.

Независимо от настъпилния прогрес в диагностичните методи в последните 15 г., все още тяхната точност и специфичност за предлечебно стратифициране на болните е незадоволителна, което доведе до изненадващо ранни биохимични или клинични рецидиви след прилагане на един от радикалните методи при ПК, каквито са РП или ЛЛ.

От една страна се докладваха трудностите за оценка състоянието на простатната капсула от образните методи, като при близо 17% от болните, стадиран като cT2 преминават следоперативно в pT3a, дори в pT3b, като при четвърт от болните нараства и определения сбор по Глисън.

От друга страна експертите претърпяха ожесточителна критика в икономически развитите с висок дял на възрастно население страни при лечение на мъже, диагностицирани със скрининг за ПК. Пациентите са получили свръхлечение по повод на минимален по разпространение и биологично поведение карцином и установени усложнения, които не биха преживели поради пренебрегната напреднала възраст или неспазване показанията на метода.

БрТ при ранния ПК е алтернативен радикален метод на РП, като изборът трябва да е в съгласие с решението на болния при докладване на очакваните лечебни резултати, усложнения и качество на живот. БрТ е предпочитана от мъжете поради съхраняване в по-висок процент на еректилната функция в сравнение с РП.

Докладваните резултати от прилагане на нискодозова БрТ (LDR – low dose rate) с постоянно имплантирани радиоактивни зрънца са по-продължителни и сочат за постигнат 15 г. биохимичен контрол, оценен чрез стойности на ПСА при 85-88% от

лекуваните болни. Данните от вискодозовата БрТ (HDR – high dose rate) с временни радиоактивни импланти са средно за 6 до 10 г. период на биохимичен контрол, установен при 98,6 % и 97,8% от болните. Недостатъкът за оценка на резултатите от проучванията при лечение на ПК са свързани с оценка на лечебните резултати чрез биохимичен контрол, а не с оценяване на смъртността, като по-категоричен показател. Това е свързано със средно високата възраст на болните, трудната разграничимост на настъпили усложнения от често прилагана андрогендепривационна терапия (АДТ) - хормоналното лечение, съпътстващи заболявания и на естествени причини за фаталния изход от специфичната – туморно свързана смъртност.

Стойностите на простатно специфичен антиген (ПСА) определят прогнозата в хода на болестта в значителна степен, както и при проследяване на свободния от заболяване период. След радикална простатектомия персистирането на ПСА е израз на нерадикално лечебно поведение или неустановено далечно метастазиране (ДМ). Докато в лъчелечението и различните методи – перкутанно или брахитерапия поради запазване паренхима на жлезата и специфичния отговор на йонизиращата радиация в зависимост от размера на дозата и вида брахитерапия, от значение е предлечебното-инициално ниво на туморния маркер (иПСА). То допълва анатомичното стадиране по TNM и определя обема на тумора, като участва при стратифициране на болния в рискови групи и определяне, не само цялостното лечебното поведение, но е в помощ и при решаване на лъчетерапевтичната задача – какъв мишенен обем, лечебна доза, фракция и техника да бъде приложена – само перкутанно ЛЛ, само брахитерапия или съчетание на двата метода. Сериозната трудност при използването на маркера при проследяване на лъчетерапевтичните резултати е доказана в множество ретроспективни проучвания сравняващи радикалните локални методи за лечение, като РП, ПЛЛ и БрТ или съчетано ЛЛ. При значителна част от болните в групи с висок и по-малко с умерен риск, а в първите години и при нисък е прилагана АДТ, като за нея все още липсват данни за стойности, определящи лечебния отговор от хормоналното лечение.

Продължават условията на изследователите да се обединят около по-категорична прогноза в стойността на маркера и времето за оценка на тази стойност, очертаваща настъпилия биохимичен контрол (БХК) или персистиращ тумор, рецидив или ДМ в ЛЛ. Ескалирането на стойностите на ПСА – биохимичен рецидив (БХР), без клинична изява е често срещано след радикално ЛЛ. При малък анатомичен туморен рецидив, все още липсва образнодиагностичен метод за локализиране на настъпил локален рецидив или



далечно метастазиране, което е труден период както за пациента, така и за лекуващия лекар.

Прогнозната значимост на предлечебното ПСА за очаквания биохимичен контрол след ЛЛ е съществена, но все още остава неизяснено значението на стойностите на ПСА във времето при проследяване и тяхното място за предприемане на образни изследвания, техния вид, въздържание или предписване на друго лечение в хода на болестта.

Опитът на Клиниката по лъчелечение в УСБАЛО е дългогодишен както при болни с перкутанно лъчелечение, така и с високодозова БрТ, която стартира за първи път у нас през 2010 г. По-краткият световен опит при провеждане на високодозова БрТ при простатен карцином, над 10 годишния опит на клиниката, както и неубедителните доказателства за значението на стойностите на ПСА и прогнозата им при проследяване ефекта от проведената БрТ, са основание за настоящето научно проучване.

## ***II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ***

### **Цел**

Проследяване на биохимичния контрол след брахитерапия с висока мощност на дозата при болни с простатен карцином в група с нисък и благоприятно умерен риск.

За осъществяване на целта на проучването си поставихме следните задачи:

### **Задачи**

Задача 1. Проследяване на биохимична прогресия/рецидив (БХР) и рецидиви, потвърдени от образните/нуклеарно медицински диагностични методи или образно различни рецидиви (ОРР);

Задача 2. Проследяване на средните стойности на ПСА след БрТ през 3 месеца за първите 2 години, след което през 6-12 месеца, изчисляване на средна стойност на надир при болните в проучването (интервал) и времето за достигане на надир;

Задача 3. Изследване на зависимостта на надир (най-ниската стойност постигната във времето независимо кога) за постигане на БХК;

Задача 4. а). Създаване на интервали с нива на ПСА за изследване на предиктивната стойност на ПСА и

Задача 4. б) Изследване на вероятности за постигане на БХК в тези интервали;

Задача 5. Изследване на зависимости на постигнат БХК от характеристиките на болните в проучването на възраст  $\leq$  и  $>$  60 г.

Задача 6. а) Сравняване на постигнат БХК при болни в група с нисък и благоприятен умерен риск и

Задача 6. б) Разпределение на БХР и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.

Задача 7. а) Изчисляване на 5 годишна преживяемост без прогресия при болните след БрТ с висока мощност на дозата, определена по метода на Каплан – Майер и

Задача 7. б) 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни, изчислена по номограма на MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.

### *III. МАТЕРИАЛ И МЕТОД*

#### *1. Клиничен материал*

Проведено е ретроспективно проучване при 90 последователно постъпили болни за провеждане на брахитерапия с висока мощност на дозата, като основен лечебен метод, в Клиниката по лъчелечение в периода април 2011- януари 2019 г.

Диагнозата – простатен карцином е поставена чрез изследване на предлечебно - инициално серумно ниво на ПСА (иПСА), простатна биопсия и образно изследване за локално стадиране чрез трансектална ултразвукова сонография (ТРУС) – само в началния етап, или магнитно резонансна томография (МРТ), както и образни методи за далечно стадиране - КТ на абдомен и малък таз и целотелесна костна сцинтиграфия (ЦКС).

Хистологичното заключение на карцинома в нашето проучване се докладва като сбор по Глисън с разделяне на Глисън 7 на подгрупи 3+4 и 4+3 поради различна прогноза. Не е използвано стадиране по прогностични групи от 1 до 5, прието през 2016 г. от СЗО за да се избегне объркване, както съветва организацията.

Лечебното поведение при всички болни в проучването е определяно на онкокомитет в урологична клиника на болницата или извънболнични онкокомитети, съобразно рисковата група – нисък или благоприятен умерен риск, възрастта на болния и съпътстващите заболявания. Преценявана е необходимостта и продължителността на андроген депривационната терапия (АДТ) преди брахитерапията с цел редуциране обема на жлезата и нивото на ПСА.

Всичи 90 болни са проследени чрез клиничен преглед, стойности на ПСА през 3 месеца за първите две години, след което на 6-12 месеца. Проследяването продължава до януари 2022 г. Използвани са и данни на Националния Раков Регистър за информация за виталния статус, друго онкологично заболяване и причина за смърт към м.1.2022г. Периодът на проследяване е в рамките на 16 до 129 месеца (средно 84 месеца или 7 години). При над 80% от пациентите то е повече от 5 години, а при 50% е 7 години.

*Табл. 1. Характеристики на болните и тумора при всички 90 болни с простатен карцином в проучването, провели БрТ с висока мощност на дозата.*

ПРИЗНАЦИ		БРОЙ БОЛНИ	ПРОЦЕНТ (%)
<b>Характеристики на болните</b>			
Възраст	≤60 г.	17	19 %
	>60 г.	73	81 %
<b>Характеристики на тумора</b>			
иПСА	< 4 ng/ml	3	3,3 %
	4÷10 ng/ml	62	68,9 %
	10÷20	25	27,8 %
Т стадий	T1c	21	23,3 %
	T2a	56	62,2 %
	T2b	7	7,8 %
	T2c	6	6,7 %
N стадий	N0	90	100%
Сбор по Глисън	3+3	71	78,9 %
	3+4	14	15,6 %
	4+3	5	5,5 %
Група на риск	Нисък риск	54	60 %
	Благоприятен умерен риск	36	40 %

*Характеристики на болните - възраст*

В клиничния материал като характеристика на болните е представена възрастта под и над 60 г. Тази граница в литературата условно е определена за „млади пациенти“ с ПК. Възрастта има отношение при избор на един от двата алтернативни радикални лечебни метода при ранен карцином на простатната жлеза: лъчелечение (перкутанно или

брахитерапия с висока или ниска мощност на дозата) или оперативно лечение в обем на радикална простатектомия (РП), при която има въздържание за прилагане при по-възрастни болни. Това определя разпределението на болните и в нашето проучване - преобладават пациентите над 60 г. в 81 % (73/90) срещу 19% (17/90) под 60 години.

*Характеристики на тумора – инициален ПСА, T и N стадий, Сбор по Глисън и рискови групи*

Спрямо инициалната стойност на простатно специфичния антиген (иПСА) обичайно при предприемане на БрТ като самостоятелен лечебен метод преобладават болните със стойности в интервала от 4÷10 ng/ml или това са 68,2% (62/90) от всички болни, като при 3,3% (3/90) стойностите са и под 4 нг/мл. В интервала на иПСА от 10 до 20 ng/ml са представени 27,8 % (25/90) болни, при които иПСА се съчетават с благоприятен признак по T и сбор по Глисън подлежат на дефинитивна брахитерапия.

T стадият е определян чрез МРТ в 83,3 % (75/90), като в първите години на болните от проучването е извършвана диагностика за стадиране чрез ендоректална ехография в 16,7 % (15/90). Разпределението на болните по T е както следва: T1c стадий – без видим тумор от МРТ са близо 1/4 от болните в 23,3 %, T2a стадий – тумор в по-малко от половината на единия дял принадлежат основният процент от болните – 62,2 %. С висока туморна маса са общо 15% от пациентите (13), от които - T2b са с тумор, заемащ над половината от единия дял и с T2c – тумор в двата дяла, но поради съчетаването им с по-благоприятни признаци на тумора като Глисън скор и ниво на иПСА подлежат на дефинитивна брахитерапия. Или общо туморът е локализиран в единия дял на простатната жлеза, без да засяга капсулата (T1c до T2b) при 93,3% - 84 болни и едва при 6 (6,7%) от болните е стадиран като T2c.

Всички болни са без метастатично засягане на регионалните лимфни възли или в 100% N0 – изискване за прилагане на дефинитивна брахитерапия като самостоятелен метод.

Сборът по Глисън е 6 т. при близо 79 % (71/90) от пациентите, при които туморите са високо диференцирани и умерено диференцирани със сбор 3+4 са установени при 15,6% (14/90) и едва в 5,5 % (5/90) сборът е 4+3 точки.

Хистологичното заключение на карцинома в нашето проучване се докладва като сбор по Глисън с разделяне на Глисън 7 на подгрупи 3+4 и 4+3 поради различна прогноза.

Не е използвано стадиране по прогностични групи от 1 до 5, прието през 2016 г. от СЗО за да се избегне объркване, както съветва организацията.

Тъй като по отделно изследвани стойностите на иПСА, Т стадия и Сборът по Глисън в литературата не водят до статистически значими разлики по отношение на лечебните резултати, се използва тяхното съчетаване в рискови групи с представено разпределение на болните в проучването на Фиг. 1.



**Фиг. 1. Принадлежност на болните в проучването в група с нисък и умерено благоприятен риск по брой и процент от всички 90 болни.**

Разпределението позволява сравняване на лечебните резултати по рискови групи с приложен един метод на лечение.

Лечебното поведение при всички болни в проучването е определяно на онкокомитет в урологична клиника на болницата или извънболнични онкокомитети, съобразно рисковата група – нисък или благоприятен умерен риск, възрастта на болния и съпътстващите заболявания. Преценявана е необходимостта и продължителността на андроген депривационната терапия (АДТ) преди брахитерапията с цел редуциране обема на жлезата и нивото на ПСА.

## **2. Алгоритъм за провеждане на лечебния метод**

Основен лечебен метод е HDR-БрТ, приложена при всички 90 болни в проучването. Алгоритъмът на приложение е описан подробно по-долу на фиг. 2.

## *Описание на метода брахитерапия*

### 2.1. Обем, критични органи

КМО – клиничен мишенен обем. Включва цялата простатна жлеза и базата на семенните мехурчета без осигурителна зона. Тя не е необходима, тъй като поставеният имплант следва движенията и деформацията на жлезата от външните органи и това не променя геометрията му.

Критични органи - уретра и ректум.

### 2.2. Предписвана доза

Предписваната доза е в три фракции през 14 дни по 10,5/11 Gy.

– Облъчването обхваща областта на простатата и базата на семенните мехурчета. Всяка фракция е с отделно планиране „на живо“ в условия на спинална анестезия и под трансректален ехографски контрол. Периодът между фракциите дава възможност за преодоляване на остри реакции и възстановяване на здравите тъкани до следващото облъчване.

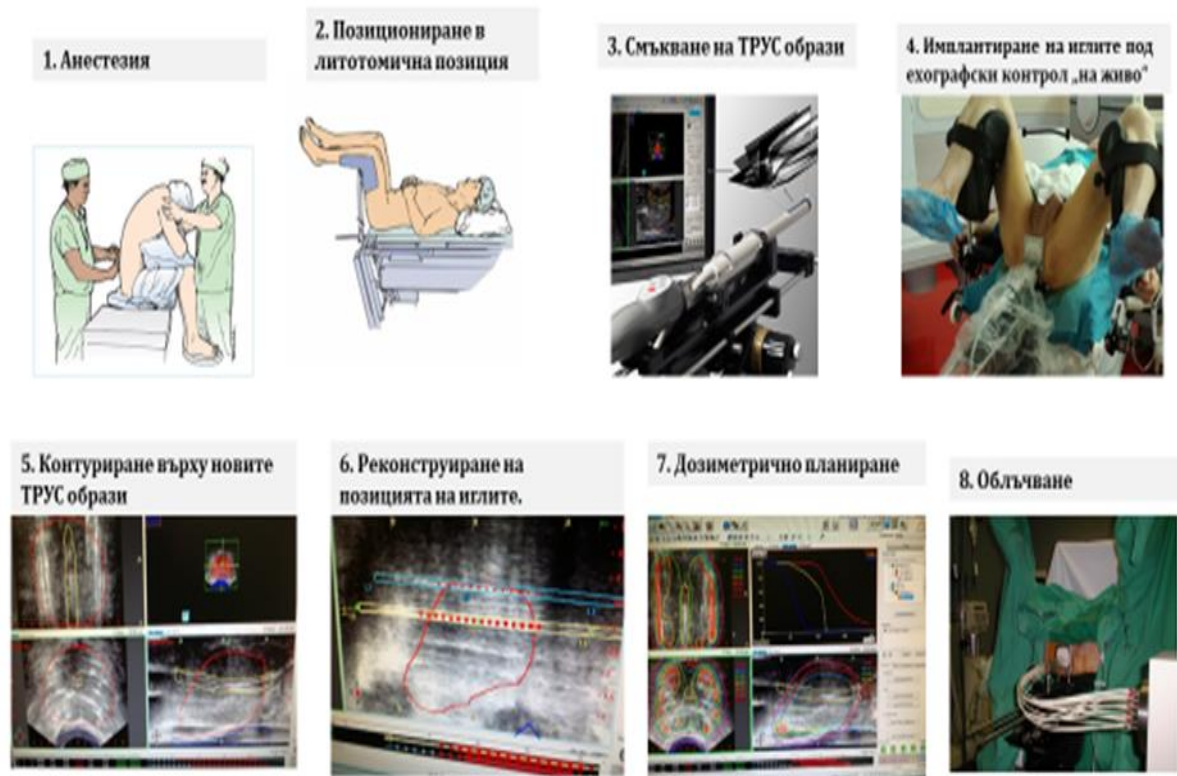
### 2.3. Фракционироване

Пациентите са реализирали три фракции през 14 дни, като при първите 20 (22,2 %) болни са проведени 3 фракции по 10,5 Gy през 14 дни съгласно действащите стандарти, а 70 (77,8 %) са получили доза 3 x 11 Gy.

При нашата схема от 3 фракции по 10,5 Gy през 14 дни се реализира BED ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) 84 Gy на фракция до обща BED ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) 252 Gy, а при 3 x 11 Gy BED ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) е 91,7 Gy на фракция до обща BED ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) 275 Gy.

В началото до добиване на опит се прилага обща анестезия. При скъсяване на процедурата до 2 - 2,5 ч. се премина към прилагане на спинална анестезия. За провеждане на анестезията е необходима предварителна консултация за придружаващи заболявания, приемани медикаменти и предходни оперативни интервенции, преценка за необходимостта от фраксипаринова профилактика, противоалергична подготовка на пациента.

На Фиг. 2 схематично е представен алгоритъмът за брахитерапия с висока мощност на дозата.



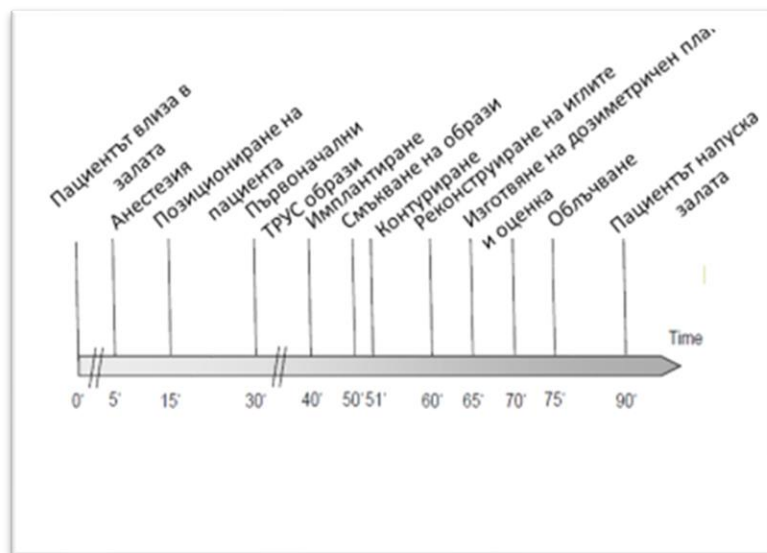
**Фиг. 2. Алгоритъм на провеждане на HDR брахитерация с временен имплант.**

След въвеждане в спинална анестезия пациентът се настъпява в литотомична позиция. Поставя се уретрален катетър с размер 14 CH. В него се въвежда метален водач за визуализация на уретрата като критичен орган. Това улеснява контурирането ѝ за ограничаване на дозата в нея. Поставя се трансректалният ехограф, който осигурява образ „на живо“ за целите на контурирането, поставянето и реконструирането на иглите. Пред перинеума на пациента се фиксира шаблон (темплейт) с дупки за иглите, на който с букви са оказани редовете и с цифри колоните. Такъв темплейт се наслагва върху ехографския образ. По този начин се определят координатите на поставяне на иглите. Върху ехографските образи се контурира клиничния мишенен обем - обемът на простатната жлеза и основата на семенните мехурчета без добяване на осигурителна зона, както и критичните органи – уретра и ректум. Премахва се към поставяне на иглите върху ехографските образи „на живо“. Най-напред се започва от периферията. Риска зона, която би могло да не получи достатъчно висока доза е вентралната част на жлезата, която понякога се припокрива от тазовите кости. Предварително проведените стадиращи изследвания – КТ и МРТ на малкия таз, както и трансректална ехография (ТРУС) дават информация за наличието на такова припокриване, което е противопоказание за провеждане на брахитерация. Поставянето на иглите има



съществено значение за дозиметричното покритие и качеството на дозиметричния план. Стартира се с поставяне на игли по периферията - във вентралната периферна част и към дорзалната част, след което се преминава и към централната част на жлезата. При закономерно отстоящи една от друга игли не се наблюдават големи максимуми в обема за облъчване, както и непокрита зони. При обем на простатната жлеза до 45 см<sup>3</sup> се поставят около 15-18 игли. При по-големи жлези иглите могат да достигнат 25-28, рядко 30 броя. Дължината на иглата в дълбочина трябва да достига на 1 см след края на простатната жлеза и базата на семенните мехурчета. Това се налага, тъй като този първи сантиметър от иглата не е кух и не може да пропусне източника за облъчване. Т.е. за постигане на оптимално облъчване на обема от край до край иглите трябва да са поставени на достатъчна дълбочина, без това да е свързано с допълнителна травма за пациента. Следва ново сканиране на простатата с трансректалната ехографска сонда по цялата ѝ дължина. Въз основа на тези образи се формира 3D образ в трите равнини – трансверзална, сагитална и коронарна. Поставянето на иглите може да доведе до промяна в обема на жлезата и критичните органи, поради което лекарят коригира контурите при необходимост. Физикът реконструира иглите върху ехографския образ по цялото им протежение с голяма точност. От основно значение е мястото на върха на иглата, което се контролира с измерване на свободната дължина на иглите извън простатата (стърчащи от ръба на темплейта). Въз основа на зададените КМО за облъчване, критични органи, реконструирани игли и предписана доза се осъществява т.нар. обратно планиране, при което се генерира дозиметричен план посредством компютърната планираща система. По хода на всяка игла се създават позиции на престой със съответно време на престой на източника иридий-192, за да се осигури правилното покритие на обема с желаната доза. Следят се няколко дозиметрични показателя, които показват качеството на плана –  $V_{100} \geq 95$ ,  $V_{95} \geq 98\%$  (за покритие на обема на простатата) ,  $V_{150} < 35\%$ ,  $V_{200} < 8\%$  (за ограничаване на високите дози в обема),  $D_{10cc} < 75\%$  за ректума и  $D_{10cc} < 115\%$  за уретрата.  $V_{95} > 98\%$  и  $V_{100} \geq 95$  гарантират добро покритие на обема без големи максимуми с много висока доза вътре в обема при  $V_{150} < 35\%$ , т.е. постигната е сравнителна хомогенност на дозата.  $V_{200}$  дава информация за големи максимуми в жлезата и ограничението му  $V_{200} < 8\%$  корелира с по-малко дизурични оплаквания след терапията. При изпълнение на тези критерии се счита за голяма вероятността за туморен контрол при много малък риск за увреждания от страна на критичните органи.

Създаденият дозиметричен план се оценява от физика и лекаря. Оптималното разположение на иглите е свързано с лесно постигане на критериите за покритие на КМО. За корекции в дозното разпределение се модерират позициите на престой и времето на престой на източника до постигане на зададените дозиметрични цели. В редки случаи може да се наложи добавяне на игла след финалното контуриране, за да се достигне добро покритие на обема от 100%-овата изодозна линия. Тези случаи намаляват с увеличаване на опита на екипа („крива на обучение“). След одобряване и приемане на дозиметричния план започва самото облъчване. Пациентът остава сам в помещението, но се наблюдава с видео и звуков контрол. Самото облъчване трае 12-25 минути в зависимост от броя на иглите, обема за облъчване и активността на източника. Иридий-192 има период на полуразпад 74 дни. Времеемкостта на метода е онагледена образно на фиг. 3.



**Фиг. 3. Времеемкост на метода HDR – БрТ.**

След облъчването пациентът се освобождава от импланта и остава за наблюдение в клиниката, поставен е трипътен уретрален катетър с възможност за лаваж при хематурия. Хематурията се наблюдава в около 70-80% от случаите, като отшумява за 8-24 часа. След отшумяването й уретралният катетър се сваля. Обикновено не се налага прилагане на допълнителни кръвоспиращи средства. Всички пациенти развиват уретрит, предимно лека или умерена степен. Той се изразява в по-честа и спешна нужда от уриниране и симптоми на обструкция. За разлика от LDR - БрТ, при която това може да продължи за период от 6 до 12 месеца, след HDR - БрТ има остра фаза на уретрит, развиваща се през първите 10 дни след имплантацията, която отзвучава много по-бързо,

в рамките на 6 седмици от импланта. При придружаваща възпалителна компонента може да се наблюдава болка и дизурични оплаквания. Пациентите получават антибиотична профилактика след апликацията, а при предходни документиранни чести уроинфекции се изисква предварителна стерилна посявка. Поради характера на облъчването с бърз спад на дозата в дълбочина остри реакции от страна на гастроинтестиналния тракт не се наблюдават (за разлика от ПЛЛ). В зависимост от коморбидността се назначава хепаринова профилактика. Пациентът остава за наблюдение една нощ след процедурата и на следващия ден напуска клиниката. Следващата процедура се извършва след 14 дни, които са достатъчно за отшумяване на острите реакции.

АДТ цели да елиминира стимулиращото действие на андрогенните хормони върху клетките на простатния карцином. Това може да стане чрез прекратяване на произвеждането им или чрез намаляване на възприемчивостта на клетките към тях. Те се произвеждат основно в тестисите (90-95%), като малки количества се синтезират и в надбъбречните жлези (5-10%). За прекратяване на произвеждането на андрогенни хормони се използват хирургичен метод за кастрация – орхиектомия, или по-модерните медикаментозни методи. При стартиране на лечение за локализиран карцином на простатата намират приложение аналозите на хормона, освобождаващ лутеинизиращия хормон (LHRH агонистите), със или без добавен антиандроген. LHRH агонистите първоначално увеличават нивото на гонадотропина, като причиняват преходно (~14-ден) увеличаване на тестостерона, което може да доведе до обостряне на симптомите на тумора (flare – феномен). По-малкият обем на тумора е свързан с по-малък риск от такова симптоматично обостряне, но все пак то може да се избегне чрез използване на антиандрогени за 1-2 седмици преди прилагането на LHRH агонист. LHRH антагонистите не са свързани с начален flare феномен на обостряне на тумора и не изискват комбинация с антиандроген. Антиандрогените намаляват възприемчивостта на клетките към мъжките полови хормони, свързвайки се с андрогенния рецептор и блокирайки го. Антиандрогенната монотерапия е доказано по-малко ефективна по отношение на общата преживяемост, клиничната прогресия на заболяването и прекратяване на лечението поради странични реакции, в сравнение с медикаментозна или хирургична кастрация.

По правило в групата на нисък риск не се прилага АДТ, а само БрТ. При необходимост от намаляване на размерите на жлезата, когато обемът ѝ надвишава 60 см<sup>3</sup>, за постигане на подобро дозиметрично покритие и предотвратяване препятствие

от страна на пубисните кости се прилага неoadювантна АДТ. За тази цел се предписва прилагането на LHRH агонист (агонист на хормона, освобождаващ лутеинизиращ хормон). В групата на умерения риск краткосрочната АДТ преди, по време и след ЛЛ подобрява лечебните резултати по отношение на биохимичен контрол и специфична ракова смъртност. Стандарт е прилагането на LHRH агонист.

### ***3. Използвани статистически методи.***


За целите на статистическата обработка на данните е използван програмен език Python версия 3.9 и следните библиотеки от него Matplotlib (за генериране на графики), NumPy, Pandas (за обработка на данни и подготовката им преди статистическия анализ) и SciPy (за статистически анализ на данните). За тестването на хипотези е изчислена оценка на статистиката на Стюдент (Т-статистика) и е изчислена стойността за p-value. За генерирането на крива на вероятността за поява на рецидив спрямо времето и за изчисляване на съответната преживяемост без биохимична прогресия е използван метода на Каплан-Майер. Използвана е номограма на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) за оценка на 5- и 10-годишна преживяемост без прогресия при провеждане на простатектомия.

При всички пациенти е приложена номограма на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) за оценка на 5- и 10-годишна преживяемост без прогресия при провеждане на евентуална радикална простатектомия вместо дефинитивна брахитерапия след първоначалното стадиране. Номограмата се използва от Memorial Sloan Kettering Cancer Center за вземане на решение за избора на лечебен метод при начален ПК, преди осъществяване на хирургичното лечение. Тя е достъпна за ползване на [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre\\_op/coefficients](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients).

Това е център с голям обем хирургична дейност и на базата на хирургично лекувани в центъра над 10 000 пациенти с ПК от опитни оператори са използвани регресионни модели, за да може да се определи евентуалната преживяемост без прогресия при новооткрит карцином.

В номограмата се попълват данните за възраст на пациента, начална стойност на ПСА - иПСА, сбор по Глисън с първична и вторична оценка, клиничен стадий, определен чрез дигитално ректално изследване. Това са признаците, имащи значение за принадлежността към съответна рискова група. Тяхното попълване е задължително за получаване на резултат. Има и опция за въвеждане на брой положителни и отрицателни

цилиндри от биопсията, въз основа на което се изчислява процентът положителни проби при биопсията. Тази графа е отбелязана като незадължителна, а спомагателна за получаване на резултати по номограмата. Номограмата е представена на фиг. 4.


Memorial Sloan Kettering Cancer Center
Sloan Kettering Institute
Research
Education & Training
Careers
MSK Direct

Make an Appointment
Refer a Patient
Learn About Cancer & Treatment
About Us
Patient Portal: MyMSK
Donate Now

< Prostate Cancer Nomograms

# Pre-Radical Prostatectomy

Share

Our pre-radical prostatectomy nomogram is for patients diagnosed with prostate cancer who have not yet begun treatment. This nomogram predicts the extent of the cancer and long-term results following radical prostatectomy (surgery to remove the prostate gland and surrounding lymph nodes). Using dynamic statistical formulas, this nomogram draws on data from more than 10,000 prostate cancer patients treated at MSK.

Researchers can access the coefficients and model properties by [clicking here](#). [more...](#)

## Enter Your Information

All fields are required unless noted optional

### Disqualifying Treatments

If you are receiving hormone or radiation therapy for prostate cancer — if you answer “yes” to either of the following two questions — the results of this nomogram will not apply to you.

Have you gotten hormone therapy (e.g., Lupron, Taxotere, Casodex, Eulexin, or Zoladex) for prostate cancer before surgery OR plan to get it after surgery (i.e., adjuvant therapy)?

Yes  No

Have you gotten radiation therapy for prostate cancer before surgery OR plan to get it after surgery (i.e., adjuvant therapy)?

Yes  No

### General Information

**Please note:** This dynamic nomogram summarizes the benefits of treatment in men with life expectancy greater than ten years. The calculations are based on data from men who survived ten to 15 years following treatment. (You can calculate your [life expectancy](#) here, as well as your risk of dying from prostate cancer *if it is left untreated*.)

[What is a dynamic nomogram?](#)

How old are you?

years (20 to 99)

What was your PSA level from the laboratory report before your biopsy that found the cancer?

ng/mL (0.1 to 100)

[What if I don't have these results?](#)

Change Prediction Tool

### Your Information Worksheet

If you are a patient, print the **Pre-Radical Prostatectomy** Worksheet and bring it with you to your next appointment. The worksheet contains a list of what you need to use this prediction tool.

[Print worksheet](#)

### Prostate Cancer Information

A leader in prostate cancer diagnosis & treatment.

[Learn more](#)

### Prostate Cancer Screening Information

See recommendations from Memorial Sloan Kettering on when and how often men should be screening for prostate cancer.

[Learn more](#)

### New Patient Appointments

[Schedule an appointment](#)

Call 800-525-2225 | Available Monday to Friday, 8:00 a.m. to 6:00 p.m. (Eastern time)

### Gleason Pattern & Score Information

To use this nomogram successfully, you will need to know your primary and secondary Gleason pattern numbers.

► [How are Gleason patterns/scores determined?](#)

What was the primary Gleason pattern number taken from the biopsy pathology report?

What was the secondary Gleason pattern number taken from the biopsy pathology report?

What was the biopsy Gleason score?

The score is calculated automatically from the sum of the primary and secondary Gleason pattern numbers.

### Clinical Tumor Stages

Clinical tumor stage is determined by digital rectal examination and does not include stages determined by imaging studies.

What was your clinical tumor stage, using the AJCC Version 7/2010 Staging System?

Note: Although it is possible to be stage TX or stage T4, this nomogram is not applicable for these stages.

► [More on clinical tumor stage](#)

### Biopsy Cores

Information on cores taken at biopsy is optional. The nomogram can provide predictions without this information if not available. However, using this information, the nomogram can provide more refined predictions. The nomogram will provide predictions incorporating the biopsy cores data if both number of positive and number of negative cores are entered. If number of positive cores and/or number of negative cores are not entered, the nomogram will provide predictions without information on cores taken at biopsy.

How many positive (cancerous) cores were taken during biopsy?

cores (1 to 20)

How many negative (noncancerous) cores were taken during biopsy?

cores (0 to 20)

► [What if I have more than 20 negative cores?](#)

What percentage of the biopsy samples taken were positive?

%

(Result is calculated automatically using the numbers entered in preceding two fields.)

[Clear](#)

**Фиг.4 Предоперативна номограма на MSKCC за оценка на преживяемост без прогресия при евентуална РП, налична на [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre\\_or](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_or).**

#### *IV. РЕЗУЛТАТИ*

Докладват се и анализират лечебните резултати чрез постигнат туморен контрол и свободна от прогресия заболяемост чрез измерване стойностите на ПСА по стандарт на 1-я месец след проведената брахитерапия и през 3 месеца след това в период за 2 години. След втората година ПСА е проследяван на 6 месеца.

Изследването на постигнат локален контрол при БрТ на простатен карцином през 80-90 те години с въвеждане на метода се установява чрез посттерапевтична биопсия и хистологично потвърден туморен контрол. Най-често той се постига на 20-я месец след лечението. В ерата на ПСА този метод отпада поради пълна съпоставимост на данните от хистологичен и биохимичен контрол (БХК).

Въвеждат се и понятията БХ рецидив/прогресия (БХР), който се регистрира при елевация на ПСА с 2 нг/мл над надира или установена най-ниска стойност на ПСА, когато и да е във времето след проведеното лечение. Когато БХР се потвърждава и от образно-диагностични изследвания се нарича образно различим рецидив/и (ОРР).

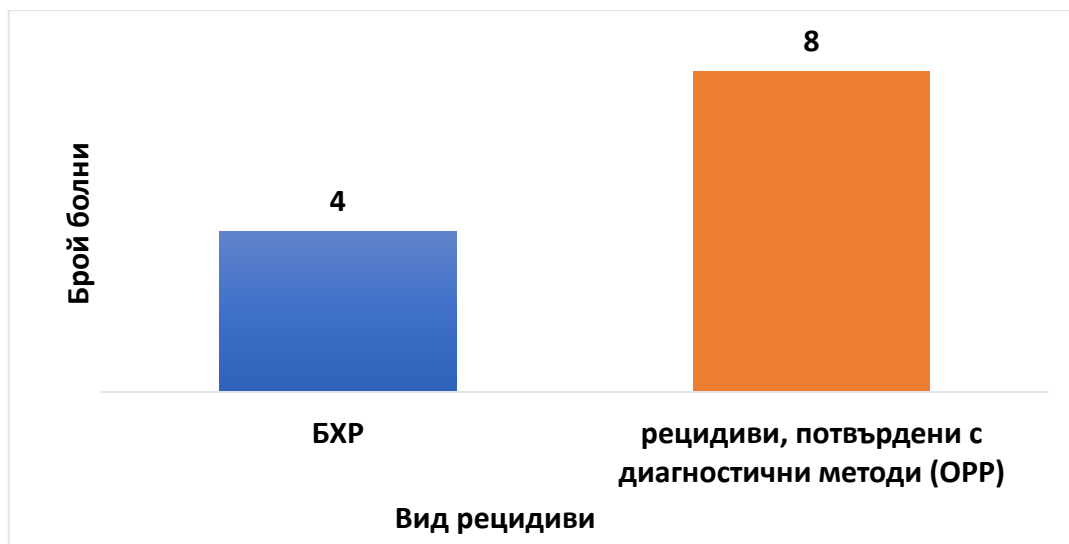
Биохимичната прогресия / рецидив (БХР) в лъчелечението е с различна стойност на ПСА сравнена с тази след радикална простатектомия (РП) - след радикална простатектомия се постигат нива на ПСА под  $<0,02 \text{ ng/ml}$  и има ясна граница за настъпване на биохимичен рецидив –  $0,2 \text{ ng/ml}$ .

При пациентите с биохимичен рецидив са проведени рестадиращи образни изследвания – МРТ на малък таз, КТ на корем и малък таз, ЦКС или PET/CT с  $^{68} \text{ Ga-PSMA}$ .

*Задача 1. Проследяване на биохимична прогресия/рецидив (БХР) и рецидиви, потвърдени от образните/нуклеарно медицински диагностични методи или образно различими рецидиви (ОРР);*

При 86,7% (78/90) от болните не се установява биохимична прогресия и е постигнат БХК при средно време на проследяване 7 години.

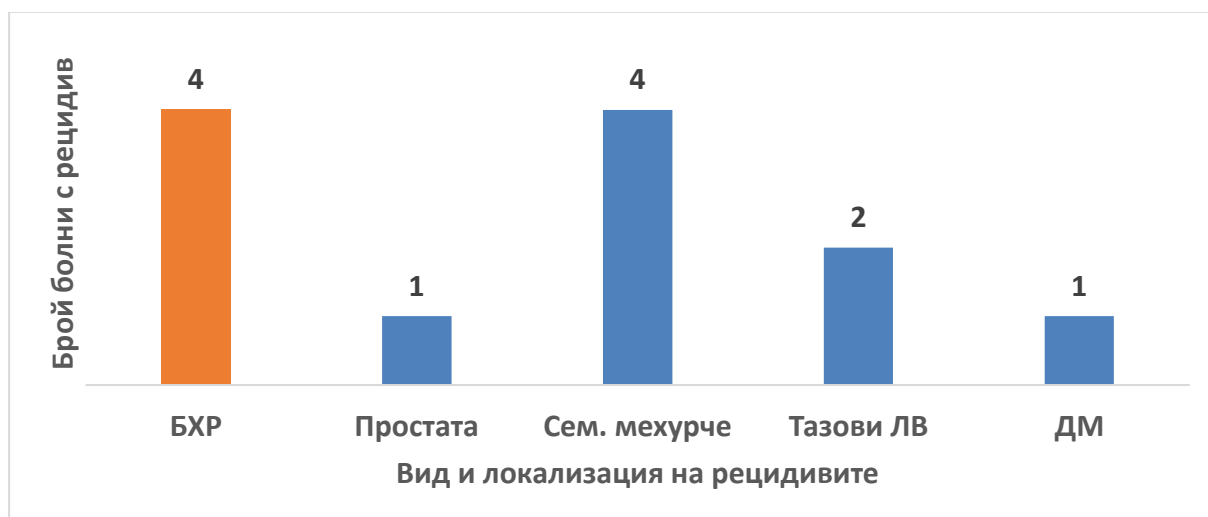
При 13,3 % (12/90) от болните в проучването е установена прогресия на ПСА. След рестадиращи образни изследвания при 8/12 от тези пациенти рецидивите са визуализирани, а при 4/12 болни не се откриват образно различими рецидиви и те се приемат за БХР, показани на фиг. 1.



**Фиг. 1.** Брой болни с биохимична прогресия/рецидив (БХР) и болни с образно различни рецидиви (ОРР).

Проблем остава в онкологичната практика последващото поведение при болни с установени само БХР без доказани рецидиви от образните/нуклеарно медицински диагностични методи и подходящите от тях в зависимост от стойностите на ПСА.

Рецидивите при 8 пациента, потвърдени с диагностични методи са локализирани както следва: 1 в простата, 4 в семенни мехурчета (СМх), 2 в тазови ЛВ и 1 с ДМ-кости (фиг. 2). При 1 от болните с БХР в следствие са диагностицирани метастази в ПАЛВ.



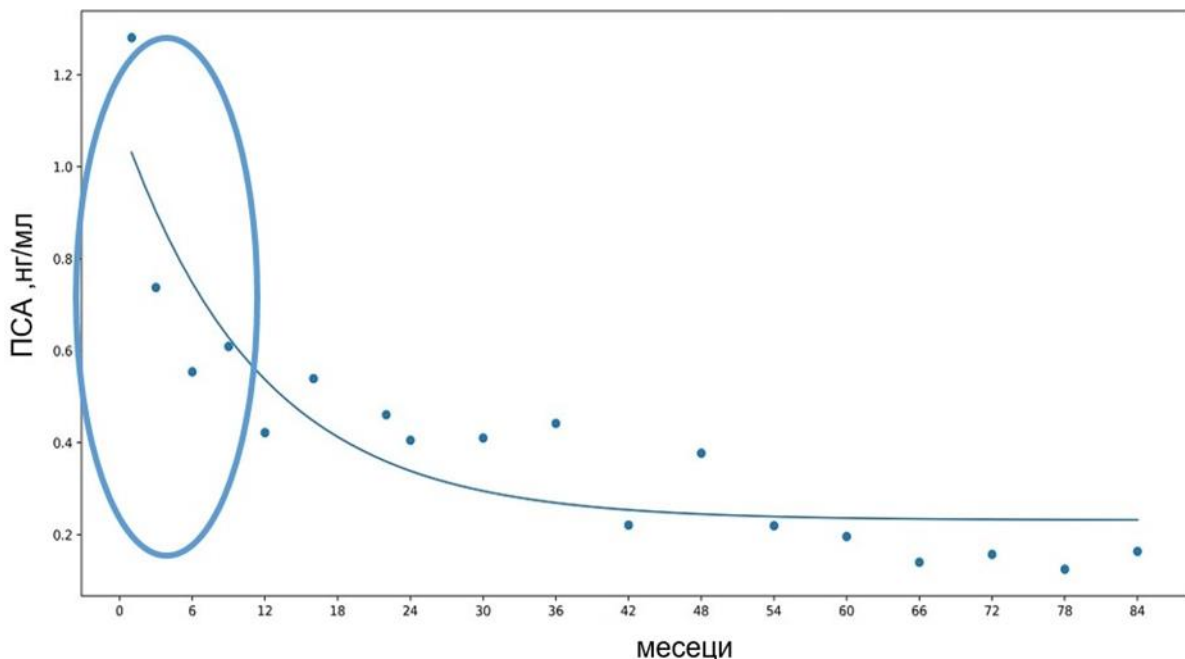
**Фиг. 2.** Брой биохимични (БХР) и локализация на образно различни рецидиви (ОРР) при всички болни.

**Резултати по задача 1.** При средно проследяване 7 години постигнатият БХК е 86,7 %. Наблюдават се 12 рецидива - 4 са БХР и 8 са ОРР.



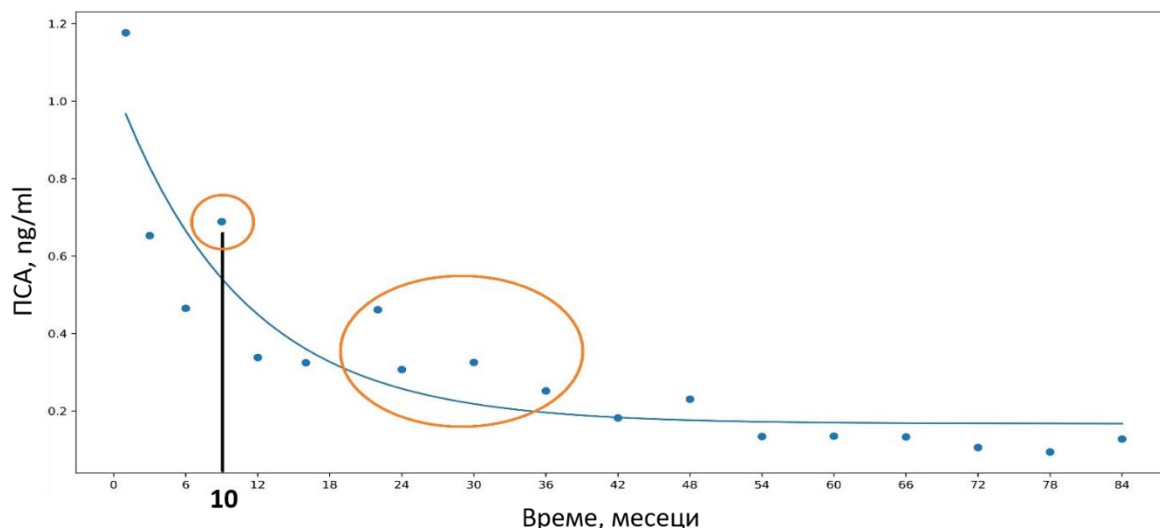
**Задача 2. Проследяване на средните стойности на ПСА след БрТ през 3 месеца за първите 2 години, след което през 6-12 месеца, изчисляване на средна стойност на надир при болните в проучването (интервал) и времето за достигане на надир;**

След проведената БрТ се наблюдава стръмно спадане на средните стойности на ПСА за периода от 1 до 7 месец, както е докладвано и в литературата (фиг. 3). Средното време за постигане на надир е 30 месеца или 2,5 години. Най-ниско установената стойност на ПСА в хода на проследяване след БрТ – надир (нПСА) средно при всички пациенти е 0,19 ng/ml. (от 0 до 3 ng/ml). Времето, за което се достига надира е средно 30 мес. (от 6 до 78 мес.). Средната стойност на надира при пациентите с установен БХК е 0,1 ng/ml. Поради това стойността на надира  $\leq 0,1$  ng/ml бе избрана като прагова за изследване на зависимост за БХК.



**Фиг. 3. Изменение на средната стойност на ПСА във времето (в месеци) след проведена БрТ за всички 90 болни.**

На фиг. 4 е представено графично изменението на средната стойност на ПСА за пациенти с постигнат БХК спрямо времето след приключване на лечение.



**Фиг. 4. Изменение на средната стойност на ПСА за пациенти с БХК във времето след БрТ.**

Наблюдава се експоненциално спадане на ПСА във времето, което е свързано с някои леки флукуации. Около 10-тия месец се наблюдава лек пик на ПСА, който е докладван и в литературата в същото време след HDR – БрТ, а след LDR – БрТ по-късно, около година и шест месеца до година и осем месеца. Счита се, че се дължи на апоптозата на клетките след реализираната висока доза. В допълнение влияние може да оказва и прекратяването на неoadювантната АДТ.

Между 24 и 36 месец също се наблюдават т.нар. скокове на ПСА. Те са доброкачествени, обикновено са под 2 ng/ml, най-често в рамките на 0,2 - 0,5 ng/ml и отново нямат категорично обяснение. В литературата се съобщават до около 30%, в нашето проучване са 15%. Информираността за тях спестява дискомфорт на пациента и излишно включване на АДТ при неяснота дали се касае за доброкачествен скок или биохимичен рецидив.

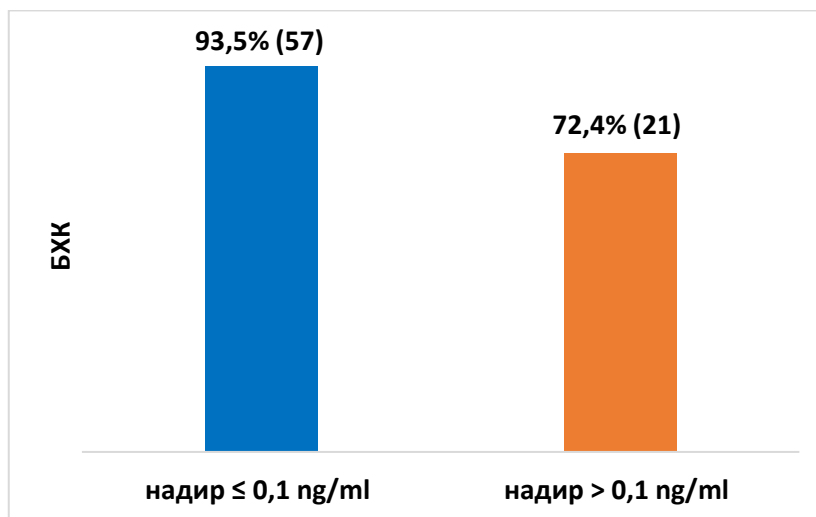
Стойностите на ПСА се редуцират във времето постепенно и по-категорично след 4 година на наблюдението се оформя плато. При пациентите с БХК се наблюдава продължително спадане на ПСА във времето и достигане на надир средно на 33 мес. Средната стойност на надира при пациентите без рецидив/метастази е 0,1 ng/ml.

**Резултати по задача 2.** Наблюдаваният експоненциален характер на изменението на средната стойност на ПСА във времето след проведена БрТ съответства на докладвания в литературата. Надирът е средно 0,19 нг/мл и е постигнат за 30 месеца. Средната стойност на нПСА при пациентите с установен БХК е 0,1 ng/ml. Поради това

стойността на надира  $\leq 0,1$  ng/ml бе избрана като прагова за изследване на зависимост за БХК.

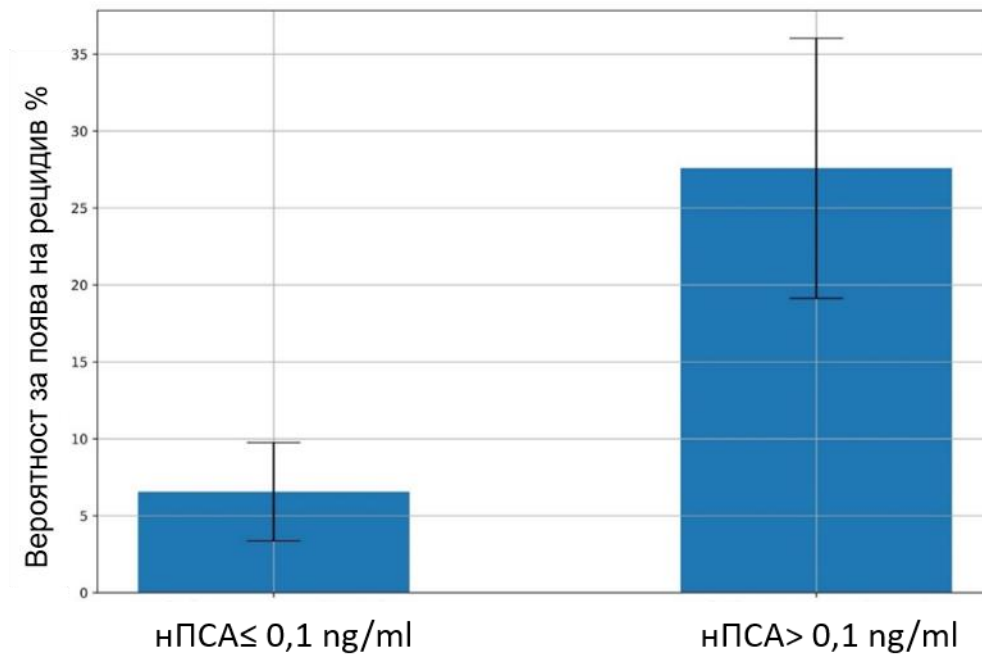
*Задача 3. Изследване на зависимостта на надир (най-ниската стойност постигната във времето независимо кога) за постигане на БХК;*

При анализа на стойностите на надира се установи разграничителна стойност на надира спрямо появата на рецидив при нива  $\leq$  и  $> 0,1$  ng/ml. При 61 болни се наблюдават стойности на нПСА  $\leq 0,1$  ng/ml; от тях с БХК са 93,5% (57 болни). При 29 болни се наблюдават стойности на нПСА  $> 0,1$  ng/ml; от тях 72,4 % (21 болни) са с БХК. (фиг. 5)



*Фиг.5. БХК при пациенти с надир  $\leq$  и  $> 0,1$  ng/ml.*

Въз основа на получения БХК се изчисли вероятността за поява на рецидив за пациенти при стойност на надира  $\leq 0,1$  ng/ml или  $> 0,1$  ng/ml (фиг. 6).



**Фиг. 6. Вероятност за получаване на рецидив спрямо стойността на нПСА ≤ 0.1 ng/ml и > 0,1 ng/ml.**

Проведе се изчисление за статистика на Стюдент (Т-статистика) и се определи стойността на р-value: р .020. Резултатът показва, че съществува статистически значима разлика между вероятността за рецидив при нПСА ≤ и > 0.1 ng/ml. За пациентите със стойност на надир ≤ 0.1 ng/ml, когато и да е във времето, вероятността за БХК е значително по-висока, отколкото за пациентите със стойност на надир над 0,1 ng/ml.

**Резултати по задача 3.** Постигната най-ниска стойност на ПСА (надир) нПСА ≤ 0,1 ng/ml, когато и да е във времето след брахитерапия с висока мощност на дозата при ранен простатен карцином има благоприятна прогностична стойност за постигнат биохимичен контрол.

**Задача 4. а). Създаване на интервали с нива на ПСА за изследване на предиктивната стойност на ПСА;**

**Задача 4. б) Изследване на вероятности за постигане на БХК в тези интервали;**

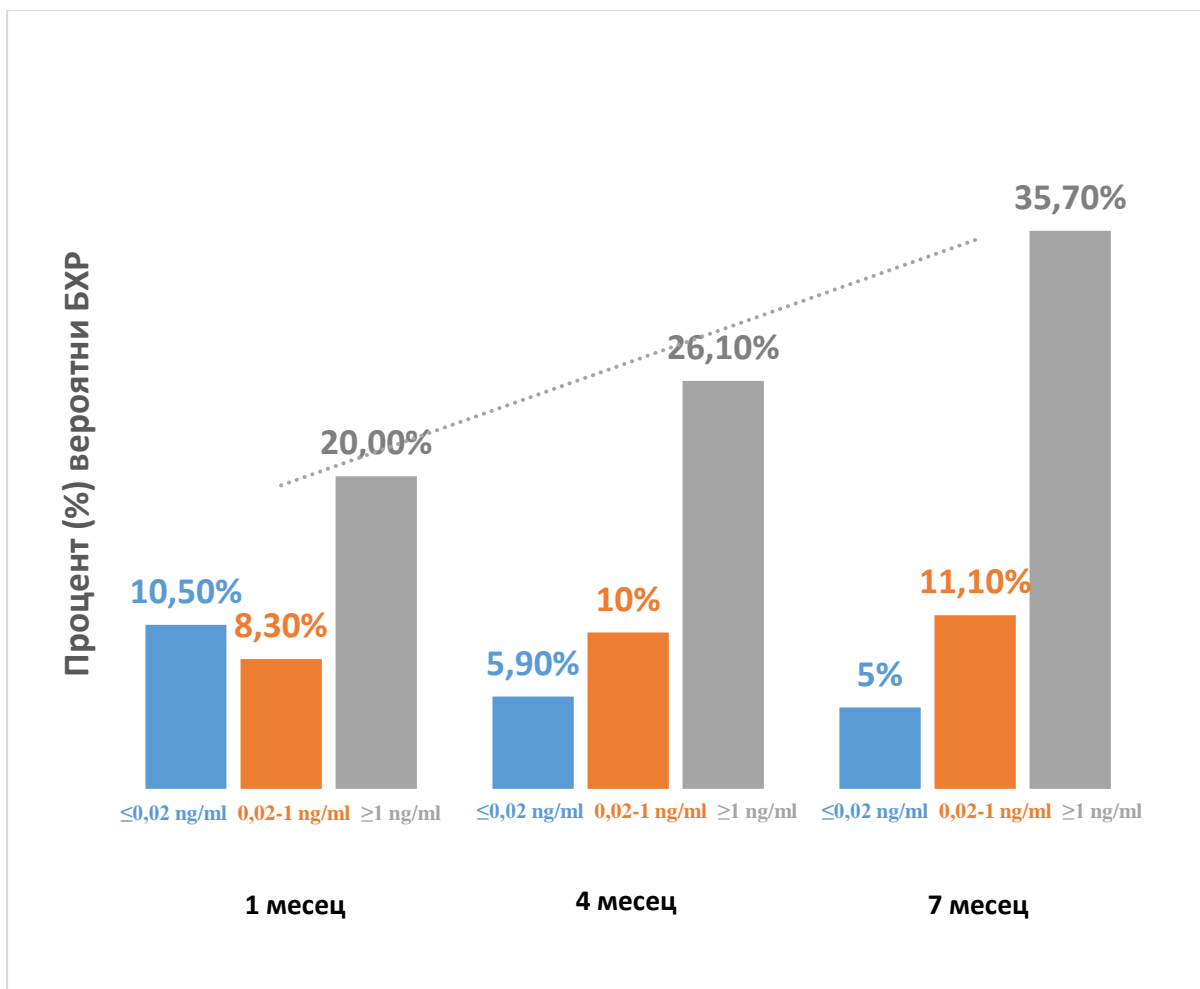
Времето от 1 до 7 месец след проведената БрТ се характеризира със стръмно спадане на стойностите на ПСА. За да се изследва има ли предиктивно значение следлечебното ПСА в тези месеци, стойностите на ПСА се разделиха в интервали.

Създадоха се три интервала -  $\leq 0,02$  ng/ml,  $0,021 \div 0,99$  ng/ml и  $\geq 1$  ng/ml, които са описани в табл.1 съответно с причините за избор.

**Табл.1. Създадени са три интервала в стойностите на ПСА, измерени на 1, 4 и 7 месец.**

<b>Интервал</b>	<b>Причина на избор</b>
$\leq 0,02$ ng/ml	При РП тази стойност е доказателство за постигнат БХК на 60 ден.
$0,021 \div 0,99$ ng/ml	Необходим за обхващане на тези междинни стойности
$\geq 1$ ng/ml	Най-често коментирана стойност в литературата за персистенция на тумора след ЛЛ.

Стойностите на ПСА, получени на 1, 4 и 7 месец след БрТ са разпределени спрямо тези интервали и е оценен процентът на вероятните последващи рецидиви/метастази във всяка група. Това е илюстрирано на фиг. 7.



**Фиг. 7. Зависимост на последващи рецидиви от стойностите на ПСА измерени на 1, 4 и 7 месец в интервалите  $\leq 0,02$  ng/ml;  $0,021 \div 1$  ng/ml и  $\geq 1$  ng/ml.**

От фиг. 7 наблюдаваме, че процентът вероятни БХР при ПСА  $\leq 0,02$  ng/ml на 1, 4 и 7 месец е сходен за трите изследвани месеца. При ПСА в междинния интервал се наблюдава плавно повишаване на вероятните БХР на 1, 4 и 7 месец, като те достигат 11,1 % на 7 месец. Получаването на стойност над 1 ng/ml на 1, 4 и 7 месец е свързано с покачващ се висок процент вероятни БХР – 20% на 1 месец, 26,1% на 4 месец и 35,7 % на 7 месец. Стойността на ПСА над 1 ng/ml на 1, 4 и 7 месец определя във висока степен последващ рецидив.

Оценена е вероятността за настъпване на рецидив спрямо стойността на ПСА в интервалите  $\leq 0,02$  ng/ml;  $0,021 \div 1$  ng/ml и  $\geq 1$  ng/ml за 1, 4 и 7 месец чрез изчисление за статистиката на Стюдент (Т-статистика). На 1 и 4 месец не се наблюдава статистически значима разлика за вероятността за настъпване на рецидив спрямо трите интервала на

ПСА. Това отговаря на стръмния темп на спадане на ПСА в резултат на все още настъпващи остри процеси на клетъчна смърт.

Стойностите на *p-value* при изчисление за статистиката на Стюdent (Т-статистика) за вероятността за поява на рецидив спрямо стойността на ПСА в един от трите интервала за 1, 4 и 7 месец са представени в табл. 2.

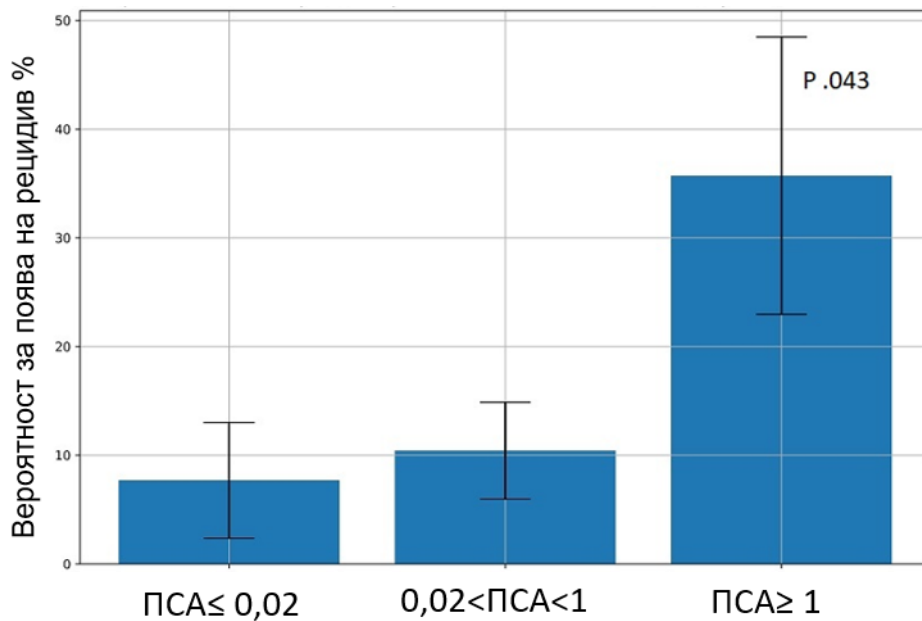
**Табл. 2. Стойности на *p-value* след изчисление за статистика на Стюdent (Т-статистика) за вероятността за поява на рецидив спрямо стойността на ПСА в един от трите интервала за 1, 4 и 7 месец.**

<i>Сравнявани категории</i>	<i>p-value</i>
1 месец ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 1 месец ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.341
1 месец ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 1 месец ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.583
1 месец ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 1 месец ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.077
4 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.979
4 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.238
4 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.185
7 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.695
7 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.043
7 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.061
1 месец ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$	0.604
1 месец ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$	0.486
4 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$	0.865
1 месец ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.612
1 месец ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.454
4 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $0.02 < PSA < 1 \text{ ng/ml}$	0.805
1 месец ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$ vs. 4 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.875
1 месец ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.278
4 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$ vs. 7 месеца ; $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$	0.365

На 7 месец се наблюдава статистически значима разлика за вероятността за настъпване на рецидив при  $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$  спрямо  $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$  (*p* .043). Достигането на недетектабилни нива на  $PSA \leq 0.02 \text{ ng/ml}$  на 7 месец статистически значимо е свързано с по-ниска вероятност за настъпване на рецидив. ПСА над  $1 \text{ ng/ml}$  на 7 месец е свързано с висок риск от поява на рецидив във времето.

При сравнението на категориите за 7 месец ПСА  $0.02 \div 1 \text{ ng/ml}$  срещу  $PSA \geq 1 \text{ ng/ml}$  стойността на *p-value* е близка до 0.05 – оформя се тенденция за значимост, при наличие на допълнителни данни е възможно и при сравняването на тези категории да бъде наблюдавана статистически значима разлика във вероятността за настъпване на рецидив след провеждане на HDR-BrT (*p* .061).

Тези данни показват, че ПСА на 7 месец  $\geq 1 \text{ ng/ml}$  има предиктивен характер за последваща поява на рецидив (фиг.8).



**Фиг. 8.** Графично представяне на вероятностите за поява на рецидив и техните неопределености спрямо стойността на ПСА на 7 месец в интервалите  $\leq 0,02$  ng/ml,  $0,02 < 1$  ng/ml,  $\geq 1$  ng/ml.

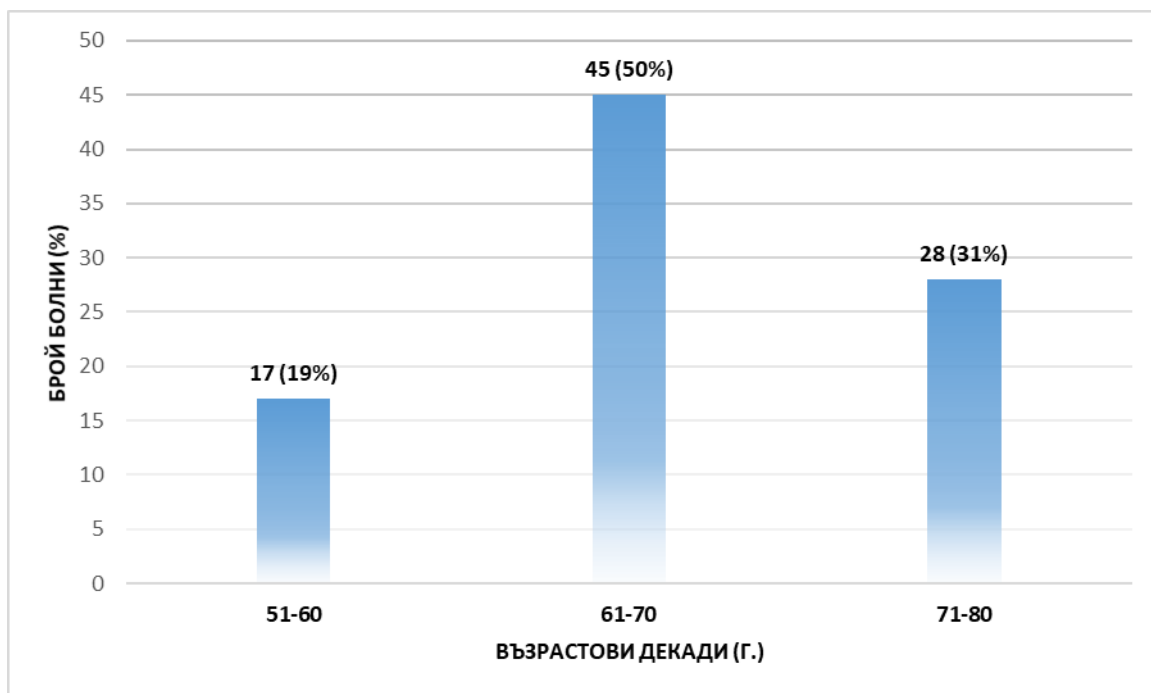
**Резултати по задача 4.а)** Бяха създадени три интервала на стойностите на ПСА, измерени на 1, 4 и 7 месец -  $\leq 0,02$  ng/ml,  $0,021 < 0,99$  ng/ml и  $\geq 1$  ng/ml с цел търсене на предиктивно значение за постигнат впоследствие БХК.

**Резултати по задача 4.б)** ПСА в интервала  $\geq 1$  ng/ml на 7 месец след проведената БрТ има предиктивен характер за последваща поява на рецидив.

**Задача 5.** Изследване на зависимости на постигнат БХК от характеристиките на болните в проучването на възраст  $\leq$  и  $> 60$  г.

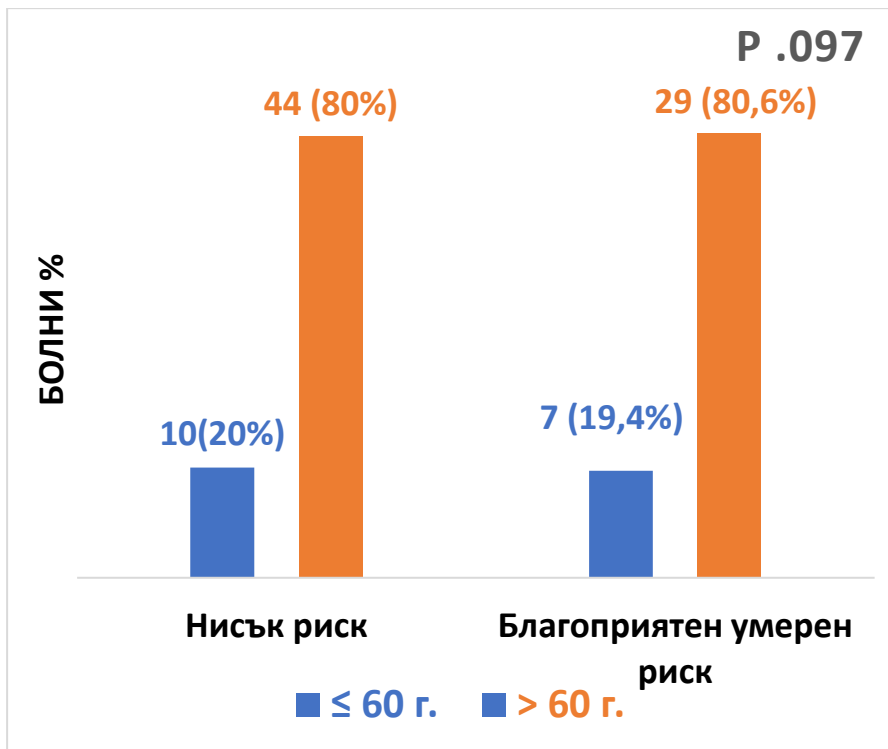
Средната възраст за всички 90 болни е 66,5 г. (53 ÷ 78 г.). Разпределени по декади на възрастта всички болни са представени на фиг. 9, като 45 болни или 50% са съсредоточени в групата между 61 и 70 г., 17 болни или 18,8% от 51 до 60 г. и 28 болни или 31% от 71 до 80 г. възраст.





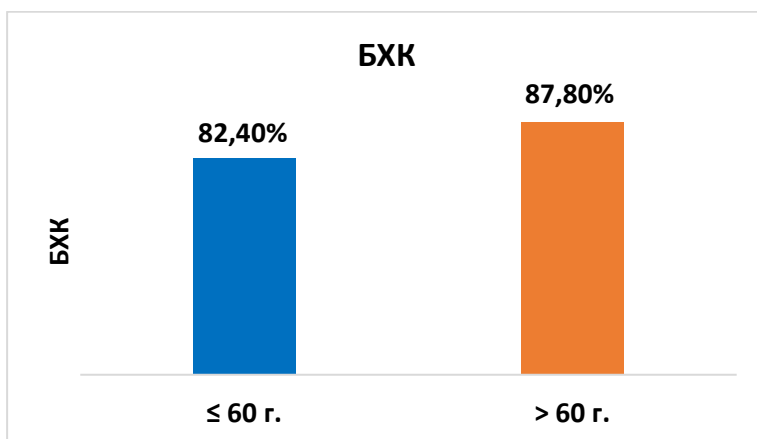
**Фиг. 9. Разпределение на всички пациенти по възрастови групи.**

Такова разпределение на пациентите под 60 г. се вижда и в групите с нисък и благоприятен умерен риск, съответно 20% и 19,4% под 60 г. възраст, илюстрирано на фиг. 10. Средната стойност за възрастта при пациентите с нисък риск е  $65.6 \pm 5.9$  години, а средната възраст за пациенти с благоприятен умерен риск е  $67.8 \pm 6.4$  години, от статистика на Стюдънт (Т-статистика) резултатът за p-value е p .097 и не се наблюдава статистически значима разлика между средните стойности на възрастта за пациентите в група с нисък и благоприятен умерен риск, което определя достоверност на изчисленията за лечебните резултати и прави групите сравними.

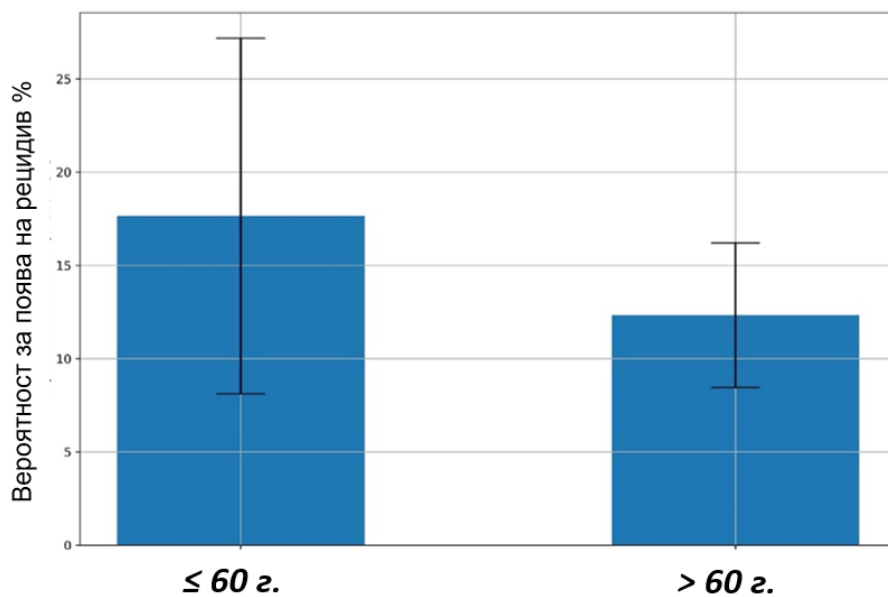


*Фиг.10. Разпределение по възраст  $\leq$  и  $>$  60 г. по рискови групи.*

Въз основа на получения БХК (фиг. 11) се изчисли вероятността за поява на рецидив за пациенти на възраст  $\leq$  60 и такива  $>$  60 години (фиг. 12), проведе се изчисление за статистиката на Стюdent и се определи стойността на p-value  $p .605$ . Това показва липса на статистически значима разлика във вероятностите за поява на рецидиви в двете възрастови групи.



*Фиг. 11. БХК при пациенти на възраст  $\leq$  и  $>$  60 г.*



**Фиг. 12. Вероятност за поява на рецидиви при възраст  $\leq 60$  г. и  $> 60$  г.**

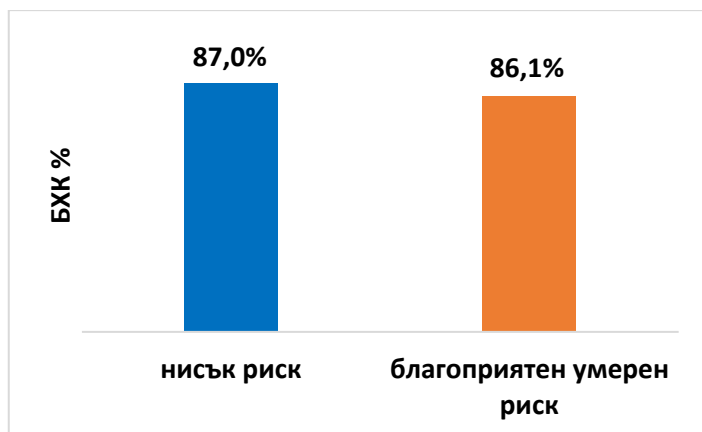
Брахитерапията е ефективен метод при пациенти  $\leq 60$  г. и следва да се прилага без предразсъдъци както при пациенти  $\leq 60$  г., така и  $> 60$  г.

*Резултати по задача 5.* Възрастта  $\leq 60$  г. и  $> 60$  г. не оказва значение върху лечебните резултати (БХК) – р. 605.

*Задача 6.а) Сравняване на постигнат БХК при болни в група с нисък и благоприятен умерен риск*

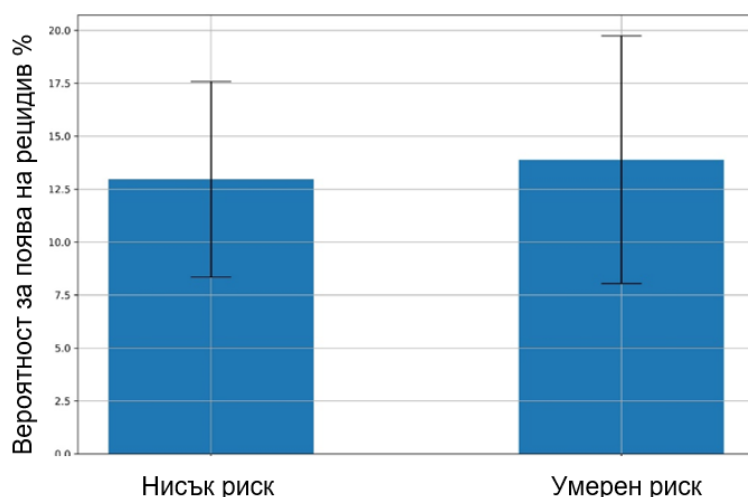
*Задача 6.б) Разпределение на БХР и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.*

При болните в нисък и благоприятен умерен риск се установи при среден период на проследяване 7 години БХК съответно 87 % и 86,1 % (фиг. 13).



**Фиг. 13. БЖК при пациенти с нисък и благоприятен умерен риск.**

Въз основа на получения БЖК се изчисли вероятността за поява на рецидив за пациенти в група с нисък и благоприятен умерен риск. Тя е съответно 12,96% в ниския риск и 13,89% в умерения риск, техните неопределености са 4,61% и 5,85%. Вероятностите са представени графично на фиг. 14.

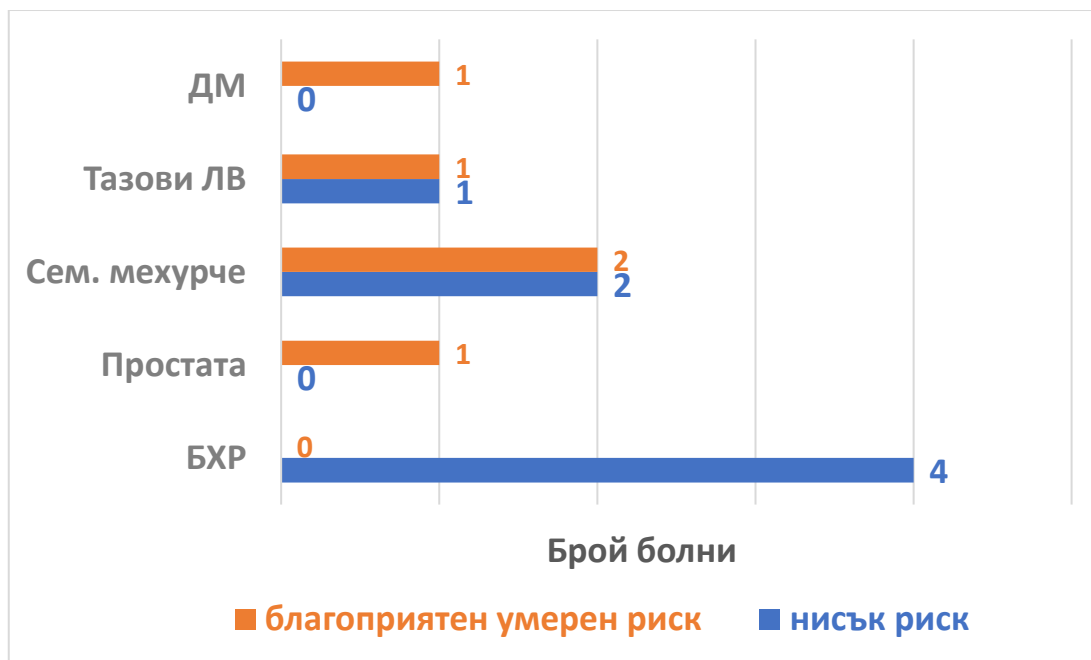


**Фиг. 14. Вероятност за поява на рецидиви при нисък и умерен риск.**

Въз основа на тези данни е направено изчисление за статистика на Стюдент (Т-статистика) и се определи стойността на p-value: p .901. Не се наблюдава статистически значима разлика във вероятността за поява на рецидив (общо БЖР и ОРР) в групите с нисък и с благоприятен умерен риск.

*Задача 6.б) Разпределение на БЖР и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.*

Наблюдавани са 11 пациенти с локорегионални рецидиви и един с метастази. От тях 7 са в група с нисък риск - 4 без образноразличим рецидив, т.е. 4 БХР, а 3 са образноразличими – двама болни с рецидив на семенно мехурче, 1 пациент с тазови лимфни възли. В групата с благоприятен умерен риск не се наблюдават БХР, всички 5 са ОРР. Един пациент е с локален рецидив в простатната жлеза, двама болни с рецидив на семенно мехурче, 1 пациент с тазови лимфни възли, един пациент с костни метастази в умерен риск (фиг.15).



**Фиг. 15. Брой болни с БХР и локализация на ОРР спрямо рисковите групи.**

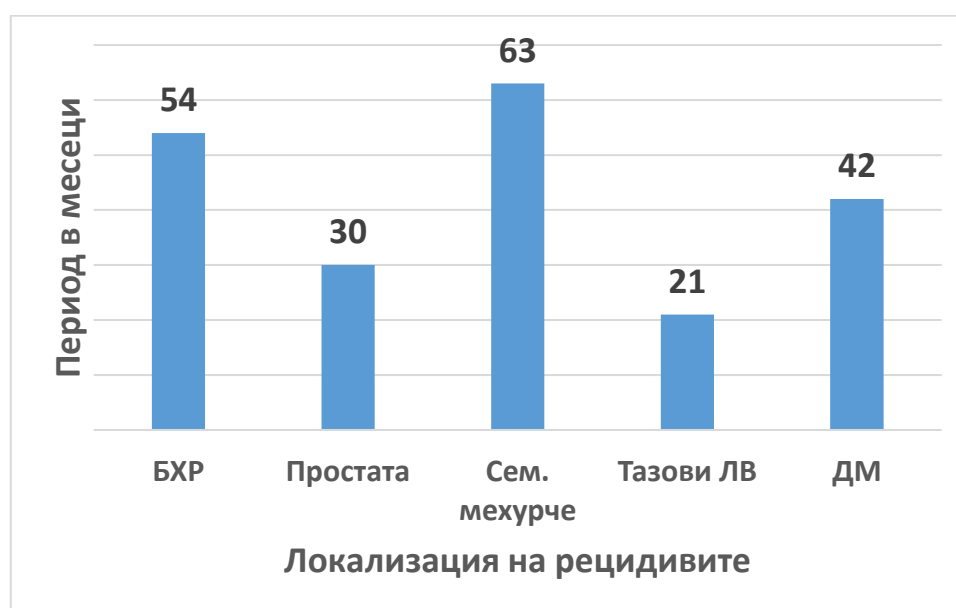
При разглеждане на разпределението на БХР и ОРР в групите с нисък и благоприятен умерен риск се наблюдава статистически значима разлика по отношение на БХР ( $P = .039$ ) – те са изцяло в групата с нисък риск. За ОРР липсва разлика в двете групи, както общо сравнено ( $P = .209$ ), така и по локализации (табл. 3).

Стойностите на  $p$ -value при изчисление за статистиката на Стюdent (Т-статистика) за поява на БХР или ОРР в двете рискови групи са представени в табл. 3.

**Табл.3. Стойности на  $p$ -value след изчисление за статистика на Стюdent (Т-статистика) за вероятността за поява на БХР или ОРР в двете рискови групи.**

Сравнявани групи	p-value
Биохимичен рецидив – нисък vs. умерен риск	0.039
Рецидив на простатната жлеза – нисък vs. умерен риск	0.317
Рецидив на семенните мехурчета – нисък vs умерен риск	0.691
Тазови или костни метастази – нисък vs. умерен риск	0.388
Образно различни рецидиви – нисък vs. умерен риск	0.209
Биохимични рецидиви vs. образно различни рецидиви	0.233

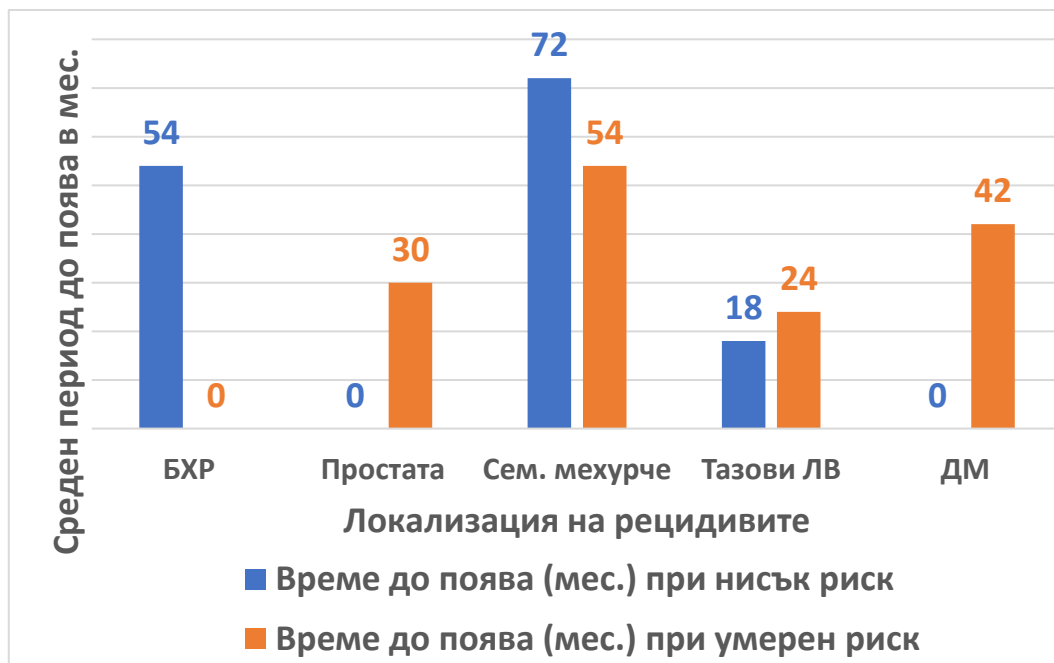
На фиг. 16 е представен средният период до поява на БХР и ОРР по локализации при всички болни. Най-напред във времето се появяват тазовите лимфни възли – средно на 21 месец. И при двамата пациенти при поставяне на диагнозата е проведено локално стадиране с МРТ. Ранната поява на лимфожлезно метастазиране предполага наличие на неразличими микрометастази в предлечебен план. Единствен рецидив на простатата в групата с благоприятен умерен риск се появява на 30-я месец. Последващо – на 42-ия месец се изявяват костни метастази при пациент с умерен риск и сбор по Глисън 4+3, което корелира с докладвания метастатичен потенциал в литературата на този вид тумори. Това затвърждава необходимостта от провеждане на целотелесна костна сцинтиграфия при пациентите в умерен риск. БХР и ОРР в семенните мехурчета се появяват в сходен период от време – 54 и 63 месец. Това подкрепя прилагането на образен метод – МРТ или ПЕТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA при установяване на биохимичен рецидив при стойност на ПСА над 2 ng/ml.



Фиг. 16. Среден период до поява на БХР и ОРР по локализации при всички болни.

При разглеждане на рецидивите и времето до появата им спрямо рисковите групи (фиг. 17) се открояват БХР само в групата с нисък риск. При тези пациенти в нашето проучване не е проведен ПЕТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA (поради липса на радиофармацевтика в страната в този период). Те са започнали АДТ. При един от пациентите 5 години след иницирането ѝ са установени метастатични парааортални лимфни възли, без образни данни за рецидив в простатата.

ОРР в простатата се наблюдава при един пациент в благоприятен умерен риск. Не се наблюдава такъв в ниския риск. ОРР в семенно мехурче се наблюдава при 2 болни с нисък риск и двама болни в умерен риск. Средно периодът до ОРР в семенно мехурче е по-кратък за умерения риск, отколкото за ниския риск.

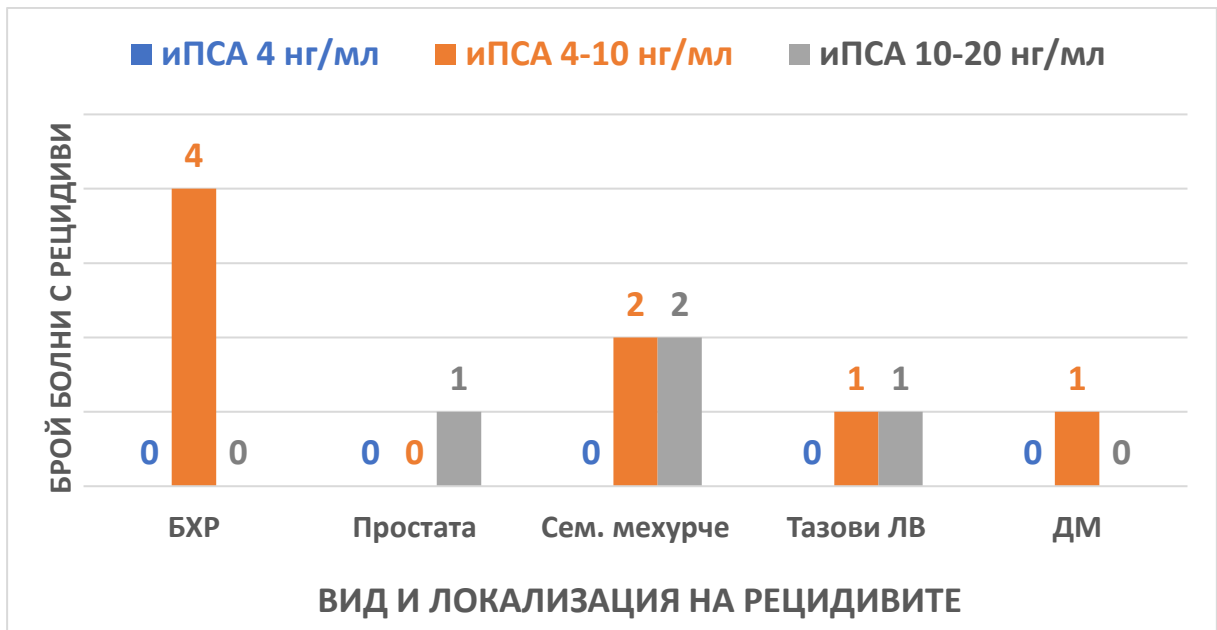


**Фиг. 17. Среден период до поява на БХР и ОРР по локализации при нисък и благоприятен умерен риск.**

Въпреки че отделните характеристики, определящи принадлежността към рисковата група не показват статистическа значимост за появата на БХР или ОРР, те показват някои особености.

При разглеждане на стойността на иПСА в групата  $< 4 \text{ ng/ml}$  не се наблюдават нито БХР, нито ОРР. При стойности  $4 \div 10 \text{ ng/ml}$  на иПСА се наблюдават 4 БХР и 4 ОРР – 2 в СМх, 1 в тазови лимфни възли, 1 – с ДМ в кости. При иПСА в диапазона  $10 \div 20 \text{ ng/ml}$

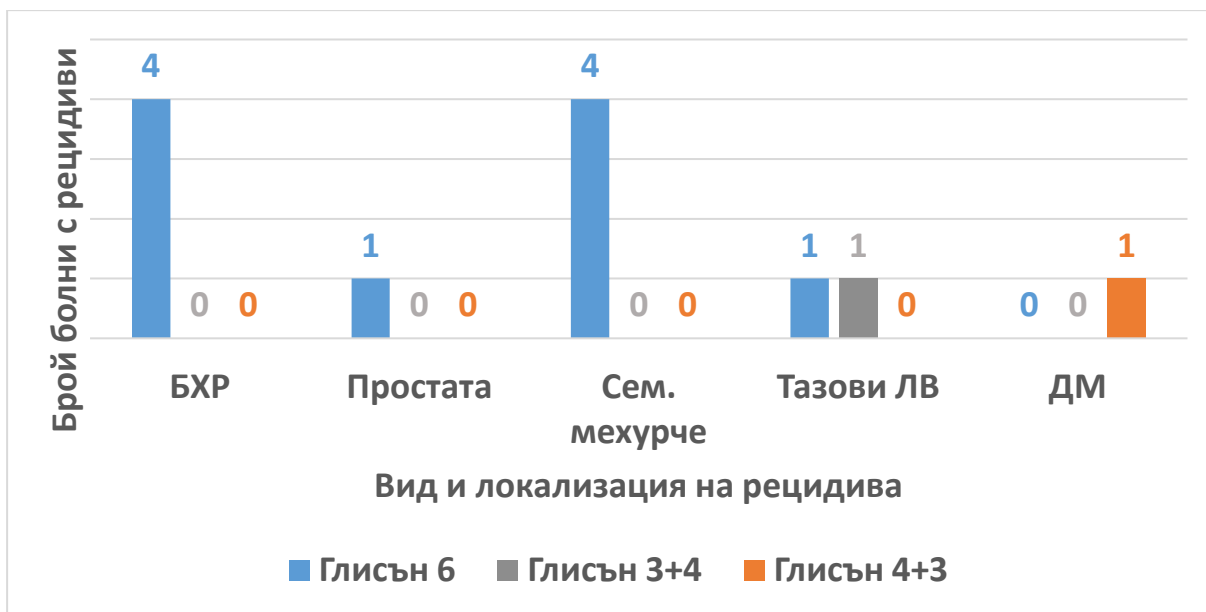
се наблюдават 4 ОРР – 1 в простата, 2 в СМх, 1 в тазови лимфни възли. Разпределението на БХР и ОРР спрямо стойностите на иПСА се наблюдава на фиг. 18.



**Фиг. 18. БХР и ОРР по локализации спрямо стойността на инициалното-предлечебно ПСА.**

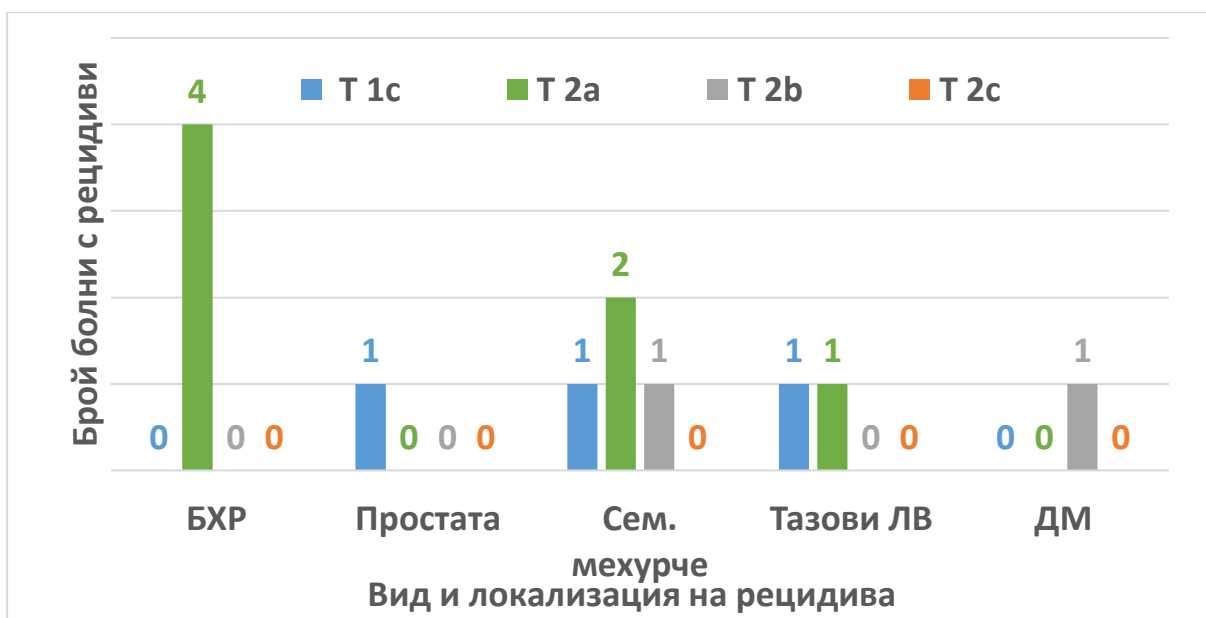
Ако разгледаме получените БХР и ОРР спрямо сбора по Глисън, се наблюдават основно рецидиви при Глисън 6 т., където са и голям процент от болните (79%)– 4 БХР, 1 в простата, 4 в семенно мехурче, 1 в тазови лимфни възли. При един пациент с Глисън 3+4 се наблюдават тазови лимфни възли. Единственият пациент в проучването с ДМ в кости е със сбор по Глисън 4+3, което корелира с докладвания метастатичен потенциал в литературата на този вид тумори. (фиг. 19).





Фиг.19. БХР и ОРР по вид и локализации спрямо сбор по Глисън.

Спрямо T стадия основният брой рецидиви е при T2a – всички 4 БХР, 2 в семенно мехурче и 1 в тазови лимфни възли. Следва T1c с 1 рецидив в простата, 1 в семенно мехурче и 1 в тазови лимфни възли. В T2b се наблюдават 1 рецидив в семенно мехурче и 1 с ДМ – в кости. В T2c, общо 6 пациента, въпреки по-големия туморен обем при диагноза, не се наблюдават БХР или ОРР (фиг. 20).



Фиг. 20. БХР и ОРР по локализации спрямо стадий по T.

*Резултати по задача 6.а)* Не се наблюдава статистически значима разлика във вероятността за поява на рецидив (общо БХР и ОРР) в групите с нисък и с благоприятен умерен риск:  $p = .901$ .

*Резултати по задача 6.б)* При проследяване периода до прогресия на ПСА - или установяване на БХР или ОРР, се установява най-рано появата на метастази в тазовите ЛВ на 21 мес., последвано във времето с рецидив в простатата на 30 мес., като БХР се срещат средно на 54 мес., поява на ДМ в костите се наблюдава на 42 мес., като най-отдалечени във времето са рецидивите в семенно мехурче – 63 мес. Статистически значима разлика съществува единствено за появата на БХР в ниския риск спрямо умерен риск ( $p = .039$ ).

*Задача 7. а) Изчисляване на 5 годишна преживяемост без прогресия при болните след БрТ с висока мощност на дозата, определена по метода на Каплан – Майер.*

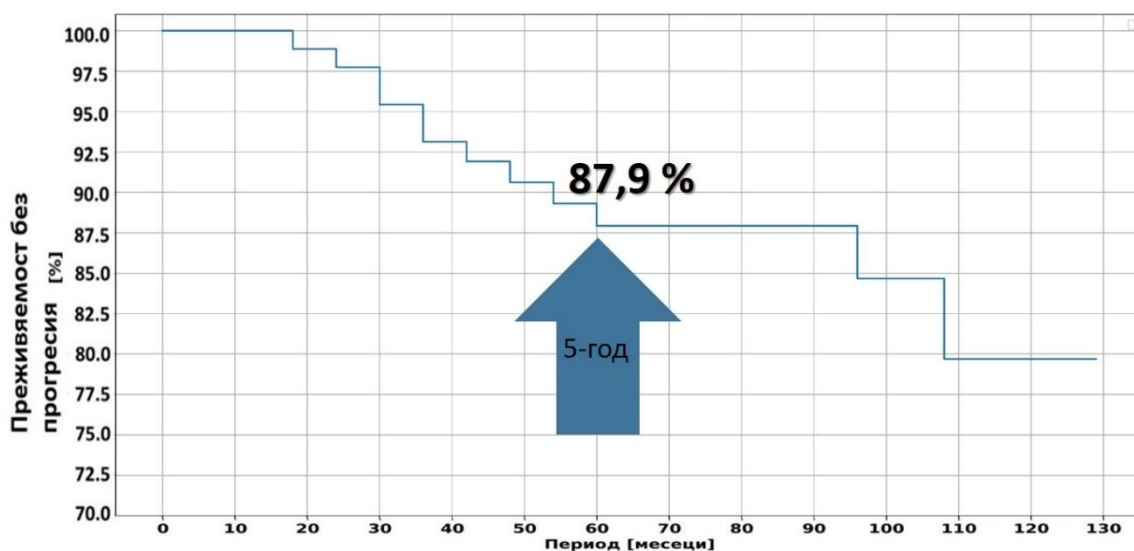
*Задача 7. б) 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни, изчислена по номограма на MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.*

От анализирания данни за периода на проследяване се установяват 12 починали пациенти (9 от неонкологично заболяване, 2 от друго онкологично заболяване – карцином на ректума и карцином на белия дроб; 1 от карцином на простатната жлеза, развил костни метастази). Тяхното разпределение е показано графично на фиг. 21.



**Фиг. 21. Разпределение на 12 починали болни спрямо причина за смърт.**

При всички 90 пациенти, провели дефинитивна БрТ, е изчислена преживяемост без прогресия с помощта на метода на Каплан-Майер:



**Фиг. 22. Преживяемост без прогресия при 90 болни, провели дефинитивна БрТ.**

При пациентите е изчислена реалната 5-годишна преживяемост без прогресия, която е 87,9 % .

Пациентите, достигнали 10 години наблюдение или 10% (9 пациента) от всички в проучването, показват преживяемост без прогресия 79,7%.

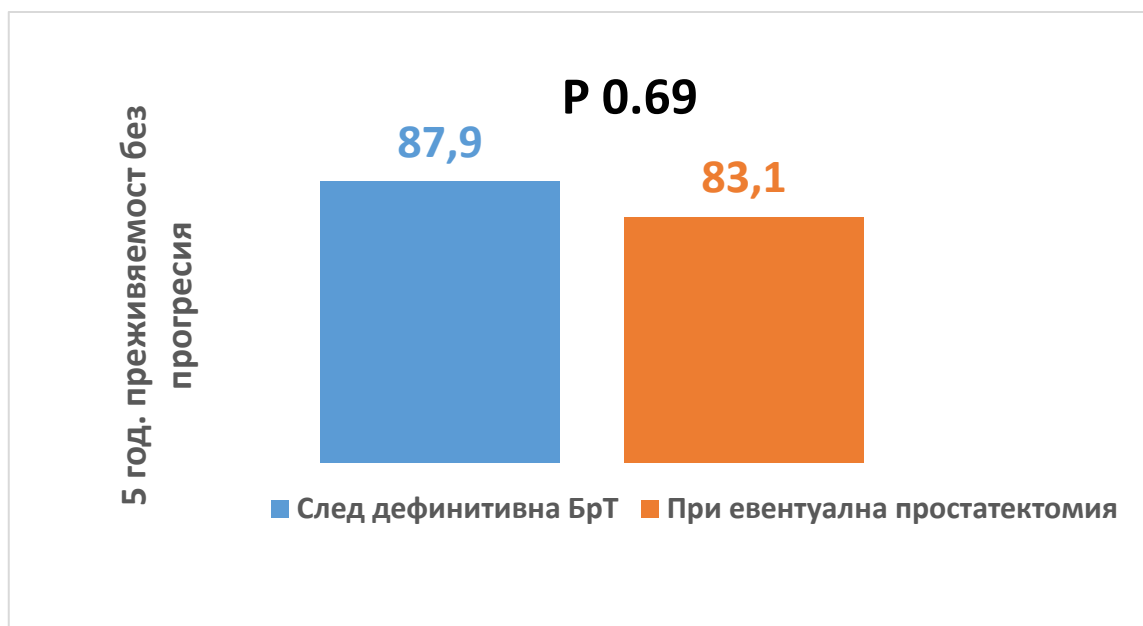
*Задача 7. б) 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни, изчислена по номограма на MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.*

При всички пациенти е приложена номограма на Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) за оценка на 5 преживяемост без прогресия, ако биха били подложени на радикална простатектомия вместо дефинитивна брахитерапия след първоначалното стадиране. Тази предоперативна номограма има информативна стойност при вземане на решение за избора на лечебен метод, като се определи евентуалната преживяемост без прогресия при провеждане на РП по повод на новооткрит ПК.

MSKCC е център с голям обем хирургична дейност в областта на онкоурологията и на базата на оперативно лекувани в центъра над 10 000 пациенти с ПК от опитни оператори са използвани регресионни модели, за да може да се определи евентуалната преживяемост без прогресия при провеждане на РП по повод на новооткрит ПК.

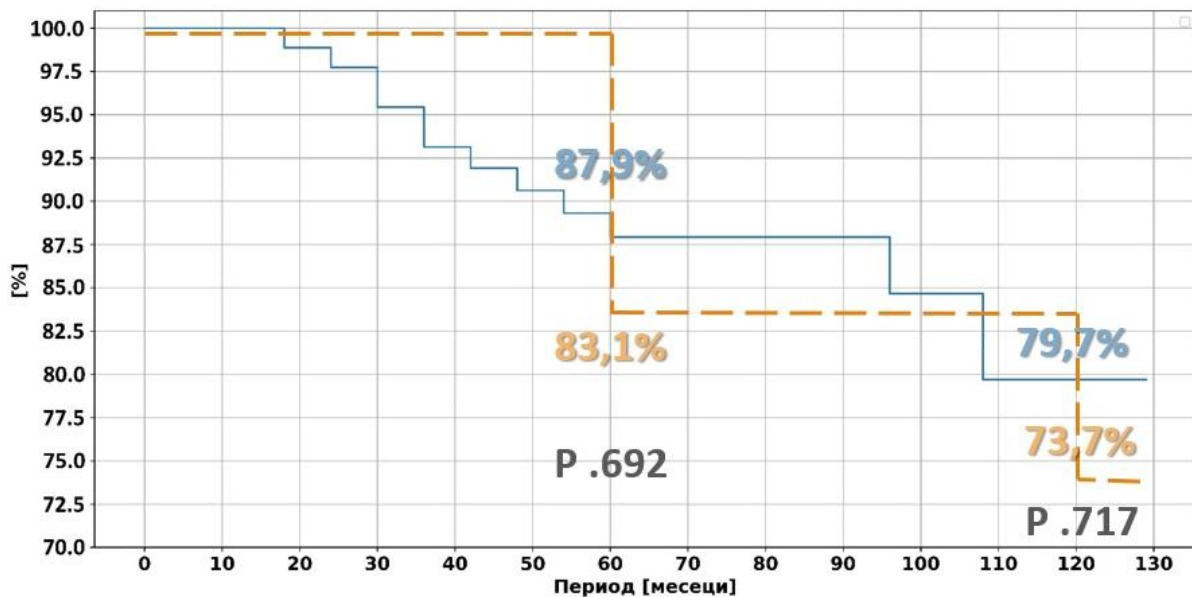
Така изчислената по номограма 5-годишна преживяемост без прогресия за нашата група пациенти е 83,1 %. На фиг. 23 са представени на реалната 5 годишна преживяемост без прогресия на всички болни в проучването след БрТ и изчислената такава при евентуална радикална простатектомия.

Изчислена е и 10-годишна преживяемост без прогресия – тя е 73,7 %. Макар и при малък процент от нашите проследени болни, резултатите са сравними (р. 717).



**Фиг. 23. Сравнение на реалната 5- годишна преживяемост без биохимична прогресия (рецидив) на всички болни в проучването след БрТ и изчислената такава при евентуална радикална простатектомия (РП).**

Резултатите на 5 година за двата метода БрТ с висока мощност на дозата и при същите болни, които биха провели РП, изчислени по номограмата на MSKCC са напълно сравними без статистически значима разлика (p .69).



**Фиг. 24. Наблюдавана реална 5 годишна преживяемост без прогресия след HDR – БрТ (със синьо) и изчислена такава при евентуална радикална простатектомия (РП) (с оранжево) .**

Наблюдаваната реална 5 год. преживяемост без прогресия, която е по-висока от изчислената по предоперативна номограма евентуална преживяемост без прогресия при същите пациенти, ако е проведена РП вместо БрТ, дава основание да затвърдим, че методът дава отлични лечебни резултати и следва да бъде предлаган на пациентите редом до оперативното лечение като алтернативен метод.

**Резултати по задача 7.** Резултатите за 5 годишната преживяемост без прогресия след БрТ или при евентуална радикална простатектомия при същите болни е напълно сравнима без статистически значима разлика (p .69).

## *V. ДИСКУСИЯ*

Нашето проучване разглежда методът дефинитивна брахитерапия с висока мощност на дозата за лечение като самостоятелна лъчетерапевтична модалност при простатен карцином. Анализирано е прогностичното и предиктивно значение на стойностите на ПСА по отношение на лечебните резултати – следлечебното ПСА на 7 месец след проведена дефинитивна БрТ и достигнатата най-ниска стойност на ПСА, когато и да е във времето на проследяване – надир.

Проследяването след лечение за ПК – оперативно или лъчелечение, се осъществява чрез измерване на стойностите на серумния ПСА.

След РП в срок от 6 седмици след операцията ПСА трябва да достигне 0,2 ng/ml и повишаването над този праг насочва за биохимичен рецидив. Такива ясни граници на следлечебните стойности на ПСА при ЛЛ и в частност при HDR-БрТ не са определени. Поради остатъчната простатна тъкан при ЛЛ ПСА спада по-бавно, надир може да се достигне дори след 3 година след проведеното ЛЛ и ПСА може да не достигне аблативни стойности. Биохимичен рецидив се приема при повишаване на ПСА с 2 ng/ml над постигнатия надир. Остава един неясен диапазон, в който могат да се наблюдават и доброкачествени скокове на ПСА. От значение е и времето за удвояване на ПСА, колкото по-кратко е то, толкова по-вероятно е да се касае за биохимичен рецидив (Riedinger J, et al, 2009).

След лъчелечение клетъчната смърт настъпва бавно във времето, а част от нормалния простатен епител продължава да произвежда ПСА. Това води до бавно спадане на стойностите на ПСА във времето, достигане на надир на ПСА поне година и половина до две години след ЛЛ и търсенето за дефиниция на туморен контрол след ЛЛ остава трудна задача. Основните усилия в тази насока са в областта на ПЛЛ и LDR-БрТ.

HDR – БрТ е по-нова модалност в сравнение с LDR-БрТ, поради което все още публикуваните данни са по-малко. В литературата основно са докладвани резултати от отделни центрове, при проспективни изследвания или ретроспективно проследени пациенти. Докладваните резултати след проведена HDR – БрТ от различни автори са обединени в два метаанализа (Viani G, et al. 2021; Anderson E, et al 2021). Те установяват отлични резултати на 5 година – преживяемост без биохимична прогресия съответно в двата анализа 92% и 96%, а на 7 година – 78,9%. От значение за лечебните резултати се открояват общата биологично ефективна доза BED, BED за отделна фракция и броят на

фракциите, като тези показатели са категорично радиобиологично свързани помежду си. Те осигуряват влияние върху т.нар. „4 R“ – възстановяване (repair) на сублеталните увреждания на ДНК; преразпределение (redistribution) на клетките във фазите на клетъчния цикъл; репопулация (repopulation) и реоксигенация (reoxygenation) вследствие на намаляване на туморния обем. Пет-годишната преживяемост без биохимична прогресия е свързана пряко с общата BED, а прагът от 270 Gy се коментира като свързан с високи лечебни резултати. Резултатите насочват към прилагане на поне две или повече фракции с висока обща BED за увеличаване на вероятността за биохимичен контрол, не само благодарение на радиобиологичния превес, но и поради техническа възможност за корекция при поставяне на импланта, избягване на горещи и студени точки, промяна в дозите в критичните органи.

При нашата схема от 3 фракции по 11 Gy през 14 дни се реализира BED за фракция ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) 91,7 Gy до обща BED ( $\alpha/\beta$  1,5 Gy) 275 Gy, която корелира с висока степен на биохимичен контрол и резултати, сравними с докладваните както в отделни проучвания, така и в двата метаанализа на вече публикуваните данни. Пет-годишната преживяемост без прогресия за пациентите в нашето проучване е 87,9%. Макар и при малка част от пациентите е изчислена и 10-годишната преживяемост без прогресия, която е 79,7%.

В хода на проследяване след дефинитивната БрТ ПСА достига надир и неговата стойност има прогностично значение за появата на рецидиви.

В литературата липсват подробни данни за кинетиката на ПСА след проведена дефинитивна HDR – БрТ и значението на постигнатите стойности. Налични са данни за по-стария метод LDR - БрТ или за съчетано ЛЛ - комбинация от ПЛЛ+БрТ (LDR-БрТ или HDR – БрТ). (Tsumura H, et al, 2016; Pinkawa M, et al, 2010; Crook J, et al, 2020; Niwa N, et al, 2018; Zelefsky M, et al, 2007; Taussky D, et al, 2018). Някои от тези автори разглеждат стойността на надира в точен момент след лечението (напр. 3 година, 4, 5, 7 година), а други определят прагова стойност, достигната когато и да е във времето. Праговата стойност на надира в повечето проучвания е 0,1 или 0,2 нг/мл; 0,02 нг/мл при проучване на съчетано ПЛЛ и HDR – БрТ. Разгледани са и стъпаловидно интервали на нПСА и свързаната с тях вероятност за БХК. Доказва се високото прогностично значение на стойността на надира за лечебните резултати – БХК и ракови-специфична преживяемост. Затвърждават се разликите в кинетиката на ПСА след самостоятелно ЛЛ и съчетано ЛЛ, с продължително спадане на ПСА след съчетано ЛЛ, с по-ниски

стойности на надир след добяване на БрТ и по-висока степен на БХК, дължащ се на предполагаема по-висока радиобиологична ефективност при ескалацията на дозата с БрТ. Pinkawa M, et al, 2010 наблюдава големи начални разлики в стойностите на ПСА в рамките на три месеца след лечението в зависимост от приложена АДТ: <0,5 ng/ml при 53% от пациентите със АДТ срещу 7% от пациентите без неoadювантна АДТ (p .01), но в следствие ендокринната терапия не оказва значение върху постигнатите лечебни резултати, за разлика от добавянето на LDR – БрТ и HDR – БрТ. Съчетаното ЛЛ води до значително по-нисък надир, както със, така и без неoadювантна АДТ (p < 0.01).

Crook J et al, 2020 дори поставят въпроса за биохимичната дефиниция за излекуване след БрТ като една единствена стойност на ПСА при 14 220 пациента, провели LDR – БрТ самостоятелно или в съчетание с ПЛЛ. Почти 80 % от пациентите са достигнали нПСА  $\leq 0,2$  ng/ml на 4 година – стойност свързана и с хирургичния праг за проследяване. При тях вероятността за липса на рецидив на 10 година е 98,7% (95% CI 98,3–99,0), а на 15 година 96,1% (95% CI 94,8–97,2). При интервалите на ПСА  $0,2 \div 0,5$  ng/ml,  $0,51 \div 1.0$  ng/ml и  $>1.0$  ng/ml, също се запазва връзката спрямо лечебния успех с висока статистическа значимост p < .005.

Използването на това определение за излекуване за сравнение с хирургични серии може да постави резултатите от брахитерапията в неизгодно положение, тъй като не всички пациенти, които не отговарят на този праг, в крайна сметка ще рецидивират; същото обаче важи и за хирургически лекувани пациенти с ниво на ПСА  $> 0,2$  ng/ml. Не всички ще се нуждаят от спасителна терапия. Фактори като времето за удвояване на ПСА могат да помогнат за определяне на риска от клинична прогресия.

Niwa N, et al, 2018 търсят кои пациенти, провели LDR – БрТ с или без ПЛЛ, могат да останат без последващо наблюдение на стойностите на ПСА и установяват, че нито един от пациентите с нисък риск, достигнали нПСА  $<0,2$  ng/ml на 3 година след ЛЛ, не е получил рецидив, както и при пациентите с умерен риск, достигнали същия праг на ПСА  $<0,2$  ng/ml на 5 година след ЛЛ не се наблюдава рецидив. Прави впечатление различният период на достигане на праговата стойност на ПСА  $< 0,2$  ng/ml при пациентите в двете рискови групи, основно дължащо се на различния туморен обем.

Taussky D, et al, 2018 също търсят пациентите, които могат да се проследяват на по-голям интервал и от общопрактикуващ лекар, съкращавайки срещите със специалист. Избран е праг на следлечебното ПСА  $< 0,2$  ng/ml - признак за тъканна аблация на



простатния паренхим. Седем-годишната преживяемост без биохимичен рецидив при постигнат надир на ПСА от 0,2 ng/ml е 96%. Пациентите с биохимичен рецидив са били предимно с иПСА > 6 ng/ml (66% срещу 43% без БХР,  $p < .001$ ) и сбор по Глисън  $\geq 3 + 4$ : (52% от тези с БХР срещу 34% без БХР,  $p .005$ ). Тези автори, подобно на нашето проучване, определят прогностичната стойност на началното иПСА за лечебните резултати и риск от биохимичен рецидив.

При проследяваните от нас пациенти постигнатият надир нПСА  $\leq 0,1$  ng/ml, когато и да е във времето след брахитерапия с висока мощност на дозата при ранен простатен карцином има благоприятна прогностична стойност за постигнат биохимичен контрол, в сравнение с надир  $> 0,1$  ng/ml ( $p .020$ ).

В ранните месеци след проведената дефинитивна БрТ се наблюдава най-стръмен спад на стойностите на ПСА (Kishan A, et al, 2016). В проучването установихме, че стойността на следлечебното ПСА на 7 месец след проведената БрТ има предиктивно значение за поява на рецидиви. При стойност над 1 ng/ml на 7 месец след БрТ статистически значимо се повишава вероятността за поява на рецидив ( $p .043$ ). При такава стойност би следвало по-често проследяване на ПСА (на 3-4 месеца) за следващите две-три години, през които се появяват ранните рецидиви/метастази. Задълбоченият преглед на литературата не показва проучване, което да разглежда прогностичното и предиктивно значение на ранната стойност на ПСА на 7 месец след проведена БрТ за последващите дългосрочни лечебни резултати и БХК. Нашето проучване е първото, при което следлечебната стойност на ПСА на 7 месец  $> 1$  ng/ml се очертава като предиктивна по отношение на статистически значимо по-висока вероятност за рецидив в сравнение със стойност  $\leq 0,02$  ng/ml ( $p .04$ ) и с тенденция към статистически значима разлика спрямо стойност на ПСА в рамките на  $0,021 \div 1$  ng/ml ( $p .06$ ).

Изборът между РП или ЛЛ при пациентите  $\leq 60$ г. дълго време се основава на схващането за по-голямата очаквана биологична продължителност на живота и свързания с това по-висок процент рецидиви. Още през 2002г. Rosser C, et al коментират съществуващите пристрастия към препоръка за РП при млади пациенти  $\leq 60$  г. вместо ЛЛ, засягащи и БрТ, въпреки че методът е свързан с ескалация на дозата. Настоящите изследвания отхвърлят твърдението, че по-дългата очаквана биологична продължителност на живота при пациентите  $\leq 60$  г. би могла да е свързана с по-висок

процент рецидиви. Възрастта не се очертава като самостоятелен прогностичен фактор нито за биохимични рецидиви, нито за специфична ракова смъртност от простатен карцином при пациенти, провели само ЛЛ с ескалиране на дозата. Обратно, Ashamalla H, et al, 2017 установява по-ниска раково-специфична смъртност при мъже  $\leq 60$  г. с БрТ в сравнение със самостоятелно ПЛЛ ( $p < .001$ ).

При пациентите в нашето изследване не се наблюдава статистически значима разлика във вероятностите за поява на рецидиви при възраст  $\leq 60$  год. и  $> 60$  год. ( $p .605$ ). Брахирапията е ефективен метод при пациенти  $\leq 60$  год. и следва да се прилага без предразсъдъци както при пациенти  $\leq 60$  год., така и  $> 60$  год.

Активното наблюдение все повече навлиза в поведението при пациенти с начален ПК в група с много нисък и нисък риск. Гайдлайните се базират на следните критерии: сбор по Глисън 6 т. или първа група по СЗО, стадий cT1c или cT2a, ПСА  $< 10$  ng/mL and плътност на ПСА  $< 0.15$  ng/mL/cc (Van den Broeck T, et al, 2018).

В нашето проучване установихме, че при начални стойности на ПСА под 4 ng/ml не се установяват рецидиви след проведена дефинитивна БрТ с висока мощност на дозата. Това са пациенти в нисък риск, покриващи критериите за активно наблюдение, включително и по отношение на плътност на ПСА  $< 0.15$  ng/mL/cc. При тази група пациенти все по-често се прилага активно наблюдение, съгласно налагащите се стандарти.

Пациентите с иПСА от 4-10 ng/ml и над 10 ng/ml показват сходни резултати. Не се наблюдава статистически значима разлика във вероятността за рецидиви в двете групи на риск. Пациенти с ранен ПК в нисък и благоприятен умерен риск са подходящи кандидати за дефинитивна БрТ с висока мощност на дозата.

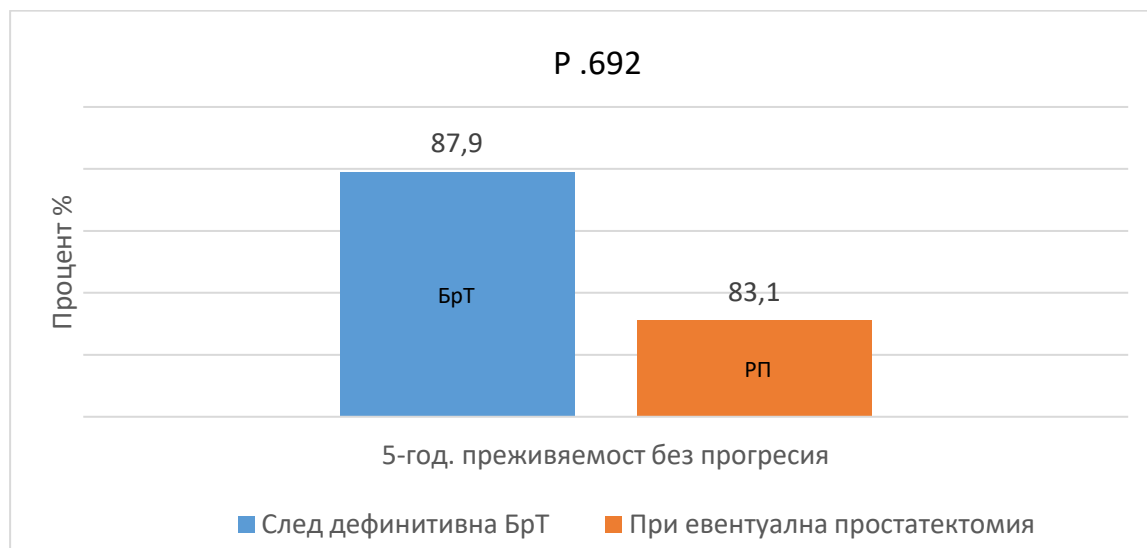
Rogers C et al, 2012 разглеждат 284 пациенти с умерен риск, провели самостоятелна HDR – БрТ (147). Пет-годишната преживяемост без биохимичен рецидив е 94,4 %. Авторите заключават, че пациенти с благоприятен умерен риск подлежат на самостоятелна HDR-БрТ. Внимание изискват тези в стадий T2c (причислявани вече към групата с висок риск съгласно някои организации – EAU, ESMO 2015) и с над 75% позитивни цилиндри при тру-кът биопсията. Рискът за биохимичен рецидив при тях е статистически по-висок, а при изключването им от статистиката 5-годишната преживяемост без биохимичен рецидив се повишава до 97,5 %. Надирът също има прогностична стойност за поява на рецидиви в това проучване – 5-годишната

преживяемост без биохимичен рецидив е 96,4% при нПСА  $\leq 0,3$  ng/ml спрямо 83,7% за по-висок надир  $> 0,3$  ng/ml (p .001).

В нашето проучване стадият по Т не предполага статистически значима разлика в получените рецидиви (p .724). В T2c стадий са общо 6 болни и въпреки предполагаемият по-голям туморен обем при диагноза, не се наблюдават БХР или ОРР.

При пациентите с рецидив/прогресия в нашето проучване най-рано се наблюдават метастатичните лимфни възли – средно на 21 месец, локален рецидив в простатата на 30 месец, БХР на 54 месец. Най-отдалечени във времето са рецидивите в СМх – средно 63 месеца след проведената дефинитивна БрТ. При един пациент са наблюдавани далечни метастази в костите на 42 месец – при него има категорично повишаване на ПСА до 80 ng/ml.

Пет годишната преживяемост без прогресия за пациентите в нашето проучване е 87,9%. Макар и при малък процент (10% от болните) е изчислена 10 годишна преживяемост без прогресия - 79,7%. Получените резултати са сравнени с 5 годишната преживяемост без прогресия при евентуална РП вместо проведената БрТ на пациенти със същите демографски и туморни характеристики, изчислени по номограма на MSKCC. Калкулираната 5 годишна преживяемост без прогресия при евентуална РП е 83,1 %. Данните след БрТ и след евентуална РП са сходни без статистически значима разлика, съответно за 5-та година p .692. Сравнението на данните е показано на фиг. 1.



**Фиг. 1. Сравнение на реалната 5 годишна преживяемост без прогресия на всички болни в проучването след БрТ и изчислената такава при евентуална РП.**

Липсват проспективни проучвания за сравняване на РП с различните лъчетерапевтични модалности. Няколко метаанализа сравняват онкологичните резултати след РП или БрТ и не установяват разлика (Rogers C et al, 2012; Cozzi G, et al, 2017). БрТ и РП за ПК са алтернативни методи, свързани със сравним риск по отношение на раково-специфичната смъртност и биохимичен рецидив, но различен профил на токсичност – БрТ се свързва с по-ниска честота на еректилна дисфункция и уринарна инконтиненция. Данните условно потвърждават, че БрТ е метод на избор при пациенти, търсещи радикално лечение с минимални рискове за уринарна инконтиненция и сексуална дисфункция.

В заключение може да кажем, че HDR – БрТ е ефективен метод при пациенти с нисък и благоприятен умерен риск ранен ПК, на възраст както  $\leq 60$ г., така и  $> 60$ г. Реализирането на BED ( $\alpha/\beta 1,5$  Gy)  $> 270$  Gy като ескалиране на дозата при този метод е свързано с висока 5 годишна преживяемост без прогресия 87,9% и насочва към отлични 10-годишни резултати - 79,7% при 10% от пациентите. Стойностите на ПСА на 7 месец след БрТ и стойност на надира  $< 0,1$  ng/ml имат прогностично и предиктивно значение по отношение на появата на рецидив.

Следлечебна стойност на ПСА на 7 месец  $> 1$  ng/ml е свързана със статистически значимо по-висока вероятност за рецидив в сравнение със стойност  $\leq 0,02$  ng/ml (p .04) и с тенденция към статистически значима разлика спрямо стойност  $0,021 \div 1$  ng/ml (p .06).

Най-ниско установената стойност на ПСА в хода на проследяване след БрТ – надир (нПСА) средно при всички пациенти е 0,19 ng/ml. (от 0 до 3 ng/ml). Средната стойност на надира при пациентите, които не са получили рецидив/метастази в хода на проследяването, е 0,1 ng/ml. Постигане на нПСА  $\leq 0,1$  ng/ml, когато и да е във времето, е свързано със статистически значимо по-ниска вероятност за поява на рецидив, отколкото при надир  $> 0,1$  ng/ml (p .02).

Тези резултати ни дават основание за препоръка за по-често проследяване на стойностите на ПСА при получена следлечебна стойност на 7 месец  $> 1$  ng/ml – вместо на описаните в стандартите 6 месеца, през период от 2-3 месеца. При такива резултати е необходимо включване на образно изследване на малък таз веднъж годишно чрез МРТ в групите с нисък риск, докато при болните с умерен риск се добавя изискване за костна скintiграфия и КТ за коремни органи. При стойност на следлечебното ПСА на 7 месец  $\leq 0,02$  ng/ml вероятността за поява на рецидив е пренебрежимо ниска и проследяването

на стойностите на ПСА следва да е през период от 6 месеца. От друга страна, постигането на нПСА < 0,1 ng/ml е прогностично благоприятен маркер за поява на рецидив и понататъшното проследяване може да се осъществява по-рядко.

## *VI. ИЗВОДИ*

*Изводи по задача 1. Проследяване на биохимична прогресия/рецидив (БХР) и рецидиви, потвърдени от образните/нуклеарно медицински диагностични методи или образно различни рецидиви (ОРР);*

При средно проследяване 7 години постигнатият БХК е 86,7 %. Наблюдават се 12 рецидива - 4 са БХР и 8 са ОРР.

*Изводи по задача 2. Проследяване на средните стойности на ПСА след БрТ през 3 месеца за първите 2 години, след което през 6-12 месеца, изчисляване на средна стойност на надир при болните в проучването (интервал) и времето за достигане на надир;*

Наблюдаваният експоненциален характер на изменението на средната стойност на ПСА във времето след проведена БрТ съответства на докладвания в литературата. Надирът е средно 0,19 нг/мл и е постигнат за 30 месеца. Средната стойност на нПСА при пациентите с установен БХК е 0,1 ng/ml.

*Изводи по задача 3. Изследване на зависимостта на надир (най-ниската стойност постигната във времето независимо кога) за постигане на БХК;*

Постигната най-ниска стойност на ПСА (надир) нПСА  $\leq 0,1$  ng/ml, когато и да е във времето след брахитерапия с висока мощност на дозата при ранен простатен карцином има благоприятна прогностична стойност за постигнат биохимичен контрол

*Изводи по задача 4. . а). Създаване на интервали с нива на ПСА за изследване на предиктивната стойност на ПСА и 4. б) Изследване на вероятности за постигане на БХК в тези интервали;*

Стойности на ПСА в интервала  $\leq 0,02$  ng/ml, измерени на 7 месец след HDR – БрТ при ранен простатен карцином определят статистически значим нисък риск за рецидиви, докато тези  $\geq 1$  ng/ml са предиктивни за висок риск от рецидиви (7 – годишен биохимичен контрол 95 % срещу 64,3 % , p .04). Това оптимизира периода за проследяване на 7-я месец след БрТ при  $\leq 0,02$  ng/ml през 5-6 месеца и при  $\geq 1$  ng/ml на 2-3 месеца.

*Изводи по задача 5. . Изследване на зависимости на постигнат БХК от характеристиките на болните в проучването на възраст  $\leq$  и  $> 60$  г.*

Съпоставимите високи лечебни резултати (р .6) при болни  $\leq$  и  $>$  60г. са доказателство, че тези пациенти са еднакво подходящи за провеждане на БрТ.

*Изводи по задача 6. а) Сравняване на постигнат БХК при болни в група с нисък и благоприятен умерен риск и 6. б) Разпределение на БХР и по локализация на образно видимите рецидиви спрямо рискови групи и във времето.*

Съпоставимите високи лечебни резултати при болни с ранен простатен карцином в нисък и благоприятен умерен риск са доказателство, че тези пациенти са еднакво подходящи за провеждане на БрТ – 7 годишен биохимичен контрол съответно 87 % и 86,1% (р .9). БХР са статистически значимо изявени при болни с нисък риск срещу такива с благоприятен умерен (р .03), докато ОРР са без статистически значима разлика в двете групи (р .2)

*Изводи по задача 7. а) Изчисляване на 5 годишна преживяемост без прогресия при болните след БрТ с висока мощност на дозата, определена по метода на Каплан – Майер и 7. б) 5 годишна преживяемост без прогресия при същите болни, изчислена по номограма на MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center при евентуална радикална простатектомия.*

Резултатите за 5 годишната преживяемост без прогресия след БрТ или при евентуална радикална простатектомия при същите болни е напълно сравнима без статистически значима разлика (р .69).

## *VII. ПРИНОСИ*

### *Фундаментално-теоретични*

1. Потвърдителен принос за експоненциален спад на средната стойност на ПСА в първите 7 месеца след проведена БрТ.
2. Потвърдителен принос за установяване на надир на 2,5 година.
3. Определяне благоприятната прогностична стойност за постигнат биохимичен контрол при установяване на надир – най-ниско постигната стойност на ПСА  $\leq 0,1$  ng/ml, независимо кога във времето след брахитерапия с висока мощност на дозата при ранен простатен карцином.
4. Определяне стойността на ПСА над 1 ng/ml на седмия месец след брахитерапия с висока мощност на дозата като предиктивен фактор поради по-висока вероятност на биохимичен рецидив при ранен простатен карцином както стойността на ПСА над 0.02 ng/ml на втория месец след радикална простатектомия.

### *Научно-практически*

1. Скъсяване на периода за проследяване и подпомагане решението за включване на друг вид лечение при болни с очакван висок риск за рецидиви въз основа на установените стойности на ПСА с прогностично значение за последващи рецидиви - - при ПСА  $\geq 1$  ng/ml на 7 месец след БрТ.
2. Разширяване на включващите критерии за брахитерапия с висока мощност на дозата при болни под 60 годишна възраст поради съпоставими лечебни резултати с радикалната простатектомия.
3. Успешно прилагане на брахитерапията с висока мощност на дозата като монотерапия – дефинитивно лъчелечение, както при болни с нисък риск, така и при болни с благоприятен умерен риск.
4. Използване на монограма на Memorial Sloan Kettering Cancer Center ([https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre\\_op/coefficients](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op/coefficients)) за определяне на очаквана 5 годишна преживяемост при брахитерапия с висока мощност на дозата по подобие на радикалната простатектомия въз основа на пълното съответствие на реалните лечебни резултати и изчислени такива.



### *VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД*

#### *Публикации, свързани с дисертационния труд*

1. Genova B, Parvanova V, Mihaylova I. High dose rate brachytherapy – long term results. *Journal of Endourology and Minimally Invasive Surgery (Bulgaria)*, 2022; 10(2): 29-37.
2. Генова Б. Дефинитивна брахитерапия при ранен простатен карцином – лечебни резултати и прогностични стойности на простатно-специфичния антиген. *Journal of Endourology and Minimally Invasive Surgery (Bulgaria)*, 2024, под печат.
3. Нейков К., В. Първанова, А. Дудов, А. Герасимов, И. Трифонова, Е. Петкова, Б. Генова, К. Генова. Карцином на простатата. 345-371. В *Обща и клинична онкология 2022 - ТОМ 2*. Под ред. на П. Куртев, редакционен колектив: В. Първанова, Г. Куртева, З. Валерианова, Фердикс консултанска компания - ЕООД София, 2022 г. [www.cancerhub.online](http://www.cancerhub.online).

#### *Научни съобщения, свързани с дисертационния труд*

1. Генова Б., Е. Петкова, С. Лалова, В. Първанова, П. Вънев. Интерстициална брахитерапия с висока мощност на дозата при простатен карцином. XVII Конгрес на БАР, Пловдив 28-30 септ. 2017, *Рентгенология & Радиология, Suppl. 2017*: 17.
2. Генова Б., В. Първанова, А. Балабанова, К. Орманкова, Е. Петкова, А. Герасимов. Свръхлечение с хормонотерапия при болни с простатен карцином в група с нисък риск, провели брахитерапия. Национална конференция MedicRON 07-10 дек. 2017, Пловдив.
3. Генова Б, Е. Петкова, В. Първанова, П. Вънев, Т. Атанасов. Анализ на рецидивите след интерстициална брахитерапия на простатен карцином при болни с нисък и умерен риск. VIII Научна конференция с международно участие на тема “Новости в онкологията” 15-17.06.2018 г. хотел „ Риу Правец“, Правец. *Онкология 2018*, 1: 24.
4. Генова Б, Е. Петкова, В. Първанова, А. Балабанова, К. Орманкова. Биохимични и клинични рецидиви след монобрахитерапия при простатен карцином. IX Научна конференция *Новости в онкологията: III част*, 24-26 май, Слънчев бряг 2019. *Онкология 2019*, 1:24
5. Генова Б, В. Първанова, А. Балабанова. Простатноспецифичен антиген – прогностична стойност за лечебните резултати на инициалната стойност, стойностите на 6-ия месец и на надира при проследяването след дефинитивна брахитерапия на простатен карцином. XIII Научна конференция по онкология, 16-18 юни, Пловдив 2023 *Онкология 2023*, 1:7-8.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Изразявам огромната си благодарност на научния ръководител проф. В. Първанова за целенасочените напътствия, както и за търпението и неоченимата подкрепа през целия период на работа. Изказвам своята голяма благодарност към мед. физик Павлин Цонев за съдействието при статистическата обработка на данните. Искрено благодаря на колегите от Клиниката по лъчелечение на УСБАЛО и в частност на д-р Елена Петкова за работата в екип и ценните знания, които няма как да бъдат получени в друго звено в страната.