LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS AKADEMIJA
MEDICINOS FAKULTETAS
UROLOGIJOS KLINIKA

VAIDOTAS MEŠKEVIČIUS

Prostatos vėžio recidyvų dažnis po brachiterapijos ir veiksniai turintys sąsajų su juo

Medicinos vientisųjų studijų programos baigiamasis magistro darbas

Darbo vadovas: med. dr. Kęstutis Vaičiūnas

Kaunas, 2023

TURINYS

1. SANTRAUKA 3
2. SUMMARY 4
3. PADĖKA 5
4. INTERESŲ KONFLIKTAS 5
5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS 5
6. SANTRUMPOS 6
7. SĄVOKOS 7
8. ĮVADAS 8
9. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI 9
10. LITERATŪROS APŽVALGA 10
10.1. Brachiterapijos istorija, rūšys ir taikymas 10
10.2. Prostatos vėžio biocheminio recidyvo nustatymo kriterijai ir literatūroje aprašomas atkryčio dažnis 11
11. TYRIMO METODIKA 14
12. REZULTATAI 15
13. REZULTATŲ APTARIMAS 23
14. IŠVADOS 24
15. LITERATŪROS SĄRAŠAS 25

1. SANTRAUKA

Vaidotas Meškevičius. **Prostatos vėžio recidyvų dažnis po brachiterapijos ir veiksniai turintys sąsajų su juo.**

Tyrimo tikslas. Įvertinti prostatos vėžio recidyvų dažnį po žemos galios dozės brachiterapijos procedūros ir veiksnius turinčius sąsajų su juo.

Tyrimo uždaviniai: 1. Nustatyti prostatos vėžio recidyvų dažnį po brachiterapijos procedūros. 2. Įvertinti pacientų amžiaus ir gretutinių ligų sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu. 3. Įvertinti PSA sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu. 4. Įvertinti Gleason sumos sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu.

Metodai. Atlikta retrospektyvi pacientų, kuriems 2007-2017 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Urologijos klinikoje taikytas prostatos vėžio gydymas LDR brachiterapija, medicininės dokumentacijos analizė. Rinkta informacija apie demografinius ir klinikinius duomenis: amžių, Gleason balų sumą, PSA koncentraciją prieš procedūrą ir po jos, klinikinę T stadiją, prostatos vėžio riziką, biocheminį atkrytį, kitas ligas kuriomis serga pacientas. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinių programų paketą „SPSS for Windows 22.0", skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

Tyrimo rezultatai. Tiriamųjų imtį sudarė 472 pacientai, vidutinis amžius buvo 62,32±7,4 metai. 7,4% pacientų pasireiškė prostatos vėžio atkrytis po brachiterapijos procedūros. cT3 prostatos vėžio stadijos atveju recidyvas nustatytas 33,3% pacientų, tuo tarpu cT1c stadijos atveju – 3,7 % pacientų ($p<0,05$). Patyrusių prostatos vėžio recidyvą pacientų naviko piktybiškumas pagal Gleason sumą statistiškai reikšmingai dažniau buvo 7 balai ($p<0,05$). Pacientams, kuriems pasireiškė prostatos vėžio recidyvas, dažniau prostatos vėžio rizika pagal D'Amico buvo vidutinė (54,3%) bei didelė (5,7%) ($p<0,05$). Binarinės logistinės regresijos metodu gauti rezultatai parodė, kad T2-T3 prostatos vėžio stadija (ŠS=3,71), 7 balų naviko piktybiškumas pagal Gleason sumą (ŠS=4,15), vidutinė ir didelė vėžio rizika pagal D'Amico (ŠS=5,40) bei kitos paciento onkologinės ligos (ŠS=2,15) statistiškai reikšmingai didino recidyvo atsiradimo galimybę ($p<0,05$).

Išvados. Po LDR brachiterapijos procedūros 7,4% pacientų pasireiškė prostatos vėžio recidyvas. Kitos paciento onkologinės ligos statistiškai reikšmingai didino recidyvo atsiradimo galimybę. PSA koncentracija kraujyje prieš brachiterapijos procedūrą nebuvo susijusi biocheminių atkryčių skaičiumi. Po brachiterapijos procedūros patyrusių prostatos vėžio recidyvą PSA kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis. Prostatos vėžio recidyvavimo dažnis buvo susijęs su didesniu naviko piktybiškumu pagal Gleason sumą.

2. SUMMARY

Vaidotas Meškevičius. **Prostate Cancer Recurrence Rate after Brachytherapy and Factors Associated with it.**

Aim. To evaluate the recurrence rate of prostate cancer after low-dose brachytherapy procedure and the factors associated with it.

Objectives. 1. To determine the recurrence rate of prostate cancer after the brachytherapy procedure. 2. To evaluate the correlations of patients' age and co-morbidities with the frequency of prostate cancer recurrences. 3. To evaluate the relationship between PSA and prostate cancer recurrence rate. 4. To evaluate the correlations between Gleason score and prostate cancer recurrence rate.

Methods. A retrospective analysis of the medical documentation of patients who were treated with LDR brachytherapy for prostate cancer at the Kaunas Clinics Urology Clinic of the Lithuanian University of Health Sciences Hospital in 2007-2017 was performed. Information on demographic and clinical data was collected: age, sum of Gleason scores, PSA concentration before and after the procedure, clinical T stage, prostate cancer risk, biochemical relapse, other diseases the patient has. Statistical data analysis was performed using the statistical program package "SPSS for Windows 22.0", differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results. The study sample consisted of 472 patients, the average age was 62.32±7.4 years. 7.4% of patients experienced recurrence of prostate cancer after the brachytherapy procedure. In case of stage cT3 prostate cancer, recurrence was found in 33.3% of patients, while in case of stage cT1c - 3.7% of patients ($p<0.05$). In patients who experienced a recurrence of prostate cancer, tumor malignancy according to the Gleason score was statistically significantly more often 7 points ($p<0.05$). Patients who experienced recurrence of prostate cancer more often had medium (54.3%) and high risk (5.7%) of prostate cancer according to D'Amico ($p<0.05$). The results obtained by the binary logistic regression method showed that T2-T3 prostate cancer stage (SD=3.71), tumor malignancy of 7 points according to Gleason score (SD=4.15), medium and high cancer risk according to D'Amico (SD= 5.40) and other oncological diseases of the patient (SS=2.15) statistically significantly increased the possibility of recurrence ($p<0.05$).

Conclusions. After the LDR brachytherapy procedure, 7.4% of prostate cancer relapsed. Other oncological diseases of the patient statistically significantly increased the possibility of recurrence. PSA levels before the brachytherapy procedure were not associated with the number of biochemical relapses. PSA levels were statistically significantly higher in prostate cancer recurrences after the brachytherapy procedure. Prostate cancer recurrence rates were associated with higher tumor malignancy according to Gleason score.

3. PADĖKA

Dėkoju baigiamojo magistro darbo vadovui med. dr. Kęstučiui Vaičiūnui už pagalbą ir patarimus ruošiant šį darbą.

4. INTERESŲ KONFLIKTAS

Autoriui interesų konflikto nebuvo.

5. ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Pritarimą vykdyti mokslinį tiriamąjį darbą išdavė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras 2022-11-24. Pritarimo Nr. BEC-MF-97.

6. SANTRUMPOS

ADT – androgenų deprivacijos terapija

DRT – digitorektalinis tyrimas

GS – Gleason balų suma

HDR-brachiterapija (*high dose rate brachytherapy*) – didelės galios dozės brachiterapija

LDR-brachiterapija (*low dose rate brachytherapy*) – žemos galios dozės brachiterapija

p – statistinės klaidos tikimybė

PCa – prostatos vėžys

PI – pasikliautinas intervalas

PSA – prostatos specifinis antigenas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

ŠS- šansų santykis

TRUS - transrektalinis ultragarsas

7. SĄVOKOS

Biocheminis atkrytis – ligos atkrytis po spindulinio prostatos vėžio gydymo, apibrėžtas kaip prostatos specifinio antigeno koncentracijos kraujo serume padidėjimas per 2 ng/ml, nuo žemiausios PSA koncentracijos po gydymo.

Gleason balų suma (angl. *Gleason score*) – sistema pagal kurią nustatoma prostatos vėžio diferenciacijos laipsnis, mikroskopiškai vertinant vėžinių ląstelių struktūrą ir sudedant dviejų labiausiai paplitusių struktūrų balus.

Recidyvas – atkrytis, pasikartojimas.

8. ĮVADAS

Lietuvoje ir visame pasaulyje senėjant populiacijai, didėja sergamumas onkologinėmis ligomis. Higienos instituto duomenimis nuo 2001 m. sergamumas piktybiniais navikais kasmet auga ir 2015 m. siekė apie 640/100000 gyventojų [1]. Prostatos vėžys (PCa) išlieka vienu iš dažniausių piktybinių navikų. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis (PSO), šis susirgimas yra antras pagal dažnumą vėžys pasaulyje po plaučių vėžio ir penktas pagal mirštamumą onkologinis susirgimas vyrų tarpe [2]. 2015 m. Nacionalinio vėžio instituto duomenimis Lietuvoje prostatos vėžys yra dažniausias onkologinis susirgimas vyrams [3]. Dėl šios ligos Lietuvoje kasmet miršta daugiau kaip 300 žmonių [1].

Siekiant parinkti tinkamą prostatos vėžio gydymą ir stebėjimą po jo, būtina įvertinti veiksnius, galinčius turėti įtakos naviko plitimui, atkryčiui ir metastazavimui. Radikaliam neišplitusio prostatos vėžio gydymui gali būti naudojama radikali prostatektomija arba spindulinis gydymas [4]. Prostatos vėžio spindulinis gydymas išskiriamas į išorinę radioterapiją ir brachiterapiją. Brachiterapija kaip monoterapija gali būti parenkama pacientams su neišplitusiu mažos ar vidutinės rizikos prostatos vėžiu [5]. Po gydymo pacientai stebimi dėl gydymo šalutinio poveikio ir ligos atkryčio, periodiškai kas 3-6 mėn. atliekamas digitorektalinis (DRT) ir prostatos specifinio antigeno (PSA) koncentracijos tyrimai. Aptikus biocheminį atkrytį didėja tolimųjų metastazių ir mirties nuo vėžio rizika, todėl sprendžiama dėl tolimesnės prostatos vėžio gydymo taktikos.

Esant dideliam ligos paplitimui ir išliekančiam problemos aktualumui, pasaulyje tyrėjai ieško veiksnių galinčių turėti sąsajų su prostatos vėžio biocheminio atkryčio dažniu ir metastazavimu. Šiame baigiamajame magistro darbe siekėme įvertinti prostatos vėžio recidyvų dažnį ir veiksnius turinčius sąsajų su juo.

9. TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas: įvertinti prostatos vėžio recidyvų dažnį po žemos galios dozės brachiterapijos procedūros ir veiksnius turinčius sąsajų su juo.

Tyrimo uždaviniai:

1. Nustatyti prostatos vėžio recidyvų dažnį po brachiterapijos procedūros.
2. Įvertinti pacientų amžiaus ir gretutinių ligų sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu.
3. Įvertinti PSA sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu.
4. Įvertinti Gleason sumos sąsajas su prostatos vėžio recidyvų dažniu.

10.LITERATŪROS APŽVALGA

10.1. Brachiterapijos istorija, rūšys ir taikymas

Brachiterapija pirmą kartą prostatos vėžiui gydyti buvo panaudota 1911 m. [6] Šios procedūros metu radioaktyvaus radžio šaltinis buvo laikinai patalpintas šlaplėje, taip siekiant radioaktyviais spinduliais paveikti naviką prostatoje. 1917 m. JAV Niujorke atlikta pirma transperinealinė radžio implantacija [7]. 1951 m. Ajovos universitete atlikta žemos dozės galios brachiterapija radioaktyvaus aukso izotopo (Au-198) koloidinį tirpalą injekuojant atviru ir uždaru būdais [8]. 1965-1969 m. penkiems pacientams atliekant atvirą brachiterapiją ir limfmazgių šalinimą pirmą kartą panaudojamos radioaktyviojo jodo (I-125) sėklos, ko pasėkoje PCa stadijos įvertinimas ir brachiterapija atliekama vienu metu, tiksliau implantuojamos sėklos, pasiekiama mažesnė apšvita aplinkiniams sveikiems audiniams, bei personalui. Tą patį dešimtmetį Danijoje pirmą kartą atliekama brachiterapija transrektinio ultragarso (TRUS) kontrolėje. Devyniasdešimtųjų pabaigoje brachiterapija su TRUS tampa standartine procedūra JAV ir kitose šalyse dėl mažiau invazyvios procedūros, bei gerų rezultatų palyginus su laporatomija pagrįstu suprapubiniu metodu [9,10]. 2007 m. Lietuvoje, Kauno medicinos universiteto urologai ir radioterapeutai pirmą kartą atliko brachiterapiją transrektalinio ultragarso kontrolėje, naudojant I-125 šaltinius.

Brachiterapija skirstoma į žemos galios dozės (LDR-brachiterapija) ir didelės galios dozės brachiterapiją (HDR-brachiterapija). LDR-brachiterapija dažniausiai naudojami I-125 šaltiniai ir paladžio (Pd-103) šaltiniai, kurie po procedūros lieka visam laikui paciento prostatoje ir keletą mėnesių spinduliuoja radiaciją. Šios rūšies brachiterapija taikoma esant geros ar vidutinės prognozės prostatos vėžiui kaip monoterapija, arba esant vidutinės ar blogos prognozės vėžiui – kartu su androgenų deprivacijos terapija (ADT) ir/ar išorine spindulinę terapija [11,12]. HDR-brachiterapija atliekama naudojant iridžio (Ir-192) ar rečiau, kobalto (Co-60) radioaktyviuosius šaltinius, kurie procedūros metu įvedami į prostatą ir po procedūros pašalinami.

1998 m. A. D‘Amico su bendraautoriais pasiūlė modelį, pagal kurį pacientai, sergantys prostatos vėžiu, būtų suskirstyti į tuos, kuriems po gydymo biocheminio atkryčio rizika yra maža, vidutinė arba didelė, atsižvelgiant į klinikinę TNM stadiją, biopsijos Gleason sumą (GS) ir pradinį PSA lygį [13]. Nors ši klasifikacija neretai kritikuojama, tačiau išlieka vienu dažniausiai naudojamų įrankių siekiant įvertinti prostatos vėžio recidyvo riziką.

Pacientams, kurie atitinka geros prognozės prostatos vėžio kriterijus ir kuriems galimas gydymas brachiterapija, LDR brachiterapija gali būti taikoma kaip monoterapija. Ankstesnių tyrimų rezultatai rodo, kad pasirinkus optimalius dozimetrinius parametrus, galima tikėtis puikių ilgalaikių

rezultatų [14-16]. Remiantis Prostatos vėžio rezultatų tyrimų grupės paskelbta apžvalga, kurioje apibendrinti LDR brachiterapijos, kaip monoterapijos mažos rizikos prostatos vėžiui gydyti, rezultatai, 10-ies metų be biocheminio atkryčio rezultatai siekė > 86%. Prostatos vėžiui specifinio mirtingumo, tolimųjų metastazių ir bendro išgyvenamumo rezultatai po 10-ies metų buvo atitinkamai <5%, <10% ir >85% [17].

Pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinės rizikos prostatos vėžys, LDR brachiterapija kaip monoterapija skiriama tik gerai apsvarsčius kiekvieną individualų atvejį, ypatingai atkreipiant dėmesį būtinąją gydymo ribą. Vienas iš veiksnių, verčiančių nerimauti dėl LDR monoterapijos veiksmingumo šiai pacientų grupei, yra didesnė tikimybė, kad navikas išplis už prostatos ribų [18]. Tačiau navikas retai išplinta daugiau nei 5 mm už prostatos ribos ir įprastai brachiterapijos metu ši sritis padengiama pakankama apšvitos doze [19]. Prostatos vėžio rezultatų tyrimų grupės paskelbtoje apžvalgoje, 10-ies metų be biocheminio atkryčio vidutinės rizikos grupėje buvo >65% [17]. Kitoje M. J. Zelefsky ir bendraautorių atliktoje LDR brachiterapijos kaip monoterapijos daugiainstitucinėje analizėje, kurioje tirta daugiau kaip 2500 pacientų, įskaitant 960 vidutinės rizikos pacientus, 8-ių metų be biocheminio atkryčio dažnis buvo 70% [16].

Didelės rizikos PCa pacientams žemos dozės galios brachiterapija kaip monoterapija nerekomenduojama dėl didelės plitimo ir recidyvo rizikos, tačiau geresni rezultatai gali būti pasiekiami kartu taikant androgenų deprivacijos terapiją. ASCENDE-RT randomizuotame tyrime dalyvavo 389 pacientai, kuriems nustatytas didelės rizikos prostatos vėžys. Jie buvo suskirstyti į dvi grupes, vieniems skirtas gydymas LDR-brachiterapija kartu su 12 mėn. androgenų deprivacijos terapija, antrai grupei skirta išorinis spindulinis gydymas taip pat kartu su 12 mėn. androgenų deprivacijos terapija. Po 7 m. sekimo palygintas abiejų grupių be biocheminio atkryčio dažnis, kuris LDR-brachiterapija kartu su androgenų deprivacijos terapija grupėje buvo ženkliai geresnis (86% lyginant su 75%) [20].

10.2. Prostatos vėžio biocheminio recidyvo nustatymo kriterijai ir literatūroje aprašomas atkryčio dažnis

Prostatos specifinis antigenas, nors ir nėra ligai specifinis, tačiau yra plačiausiai atliekamas žymuo, kuris naudojamas vyrų, sergančių kliniškai lokalizuotu prostatos vėžiu atrankai, diagnozei, prognozei ir tinkamo gydymo parinkimui. Po gydymo PSA naudojamas gydymo veiksmingumui vertinti, bei recidyvavimo kontrolei [21]. Po LDR brachiterapijos rekomenduojama reguliariai atlikti digitorektalinį ir PSA tyrimus. Nors nėra nustatyta tikslaus intervalo kas kiek laiko turėtų būti atliktas

PSA tyrimas manoma, kad 6 – 12 mėnesių intervalas yra tinkamas, išskyrus atvejus kai PCa yra didelės rizikos – tuomet tyrimas atliekamas dažniau.

1996 m. ASTRO konferencijoje buvo apibrėžti prostatos vėžio biocheminio recidyvo kriterijai [22]. Šie kriterijai prostatos vėžio biocheminį recidyvą apibrėžė kaip trijų iš eilės PSA tyrimo rezultatų padidėjimą po mažiausio po gydymo PSA. Šiuo atveju recidyvo data buvo nustatoma viduryje tarp PSA nadir ir pirmo išmatuoto pakilimo, dėl ko susilaukė klinicistų kritikos. Šiuo metu dažniausiai naudojamas 2006 m. Phoenix konferencijoje atnaujintas prostatos vėžio biocheminio recidyvo apibrėžimas [23]. Konferencijoje sutarta, kad biocheminis recidyvas apibrėžiamas kaip mažiausias po gydymo PSA + 2 ng/ml. Šiuo atveju recidyvo data laikoma ta diena kai nustatomas PSA tyrimo padidėjimas pagal nustatytus kriterijus, o ne atgalinė data kaip ASTRO kriterijų atveju. PSA padidėjimas per $\geq 0{,}2$ ng/ml nuo mažiausio po gydymo PSA ir sumažėjimas be gydymo iki to pačio lygio ar žemiau, tyrimuose vertinamas kaip PSA šuolis [24-26].

J. F. Suarez su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame buvo palyginti mirštamumo ir biocheminio atkryčio rezultatai dešimties metų laikotarpyje po gydymo, tarp pacientų sergančių neišplitusiu T1/T2, mažos ar vidutinės rizikos PCa. Iš viso buvo atrinkti 704 pacientai, 192 iš jų atlikta atvira radikali retropubinė prostatektomija, 317 atlikta brachiterapija I-125 ir 195 - 3D išorinė spindulinė terapija. Gauti rezultatai parodė, kad biocheminio atkryčio dažnis radikalios retropubinės prostatektomijos grupėje buvo 23,8% (95% PI 17.9–30.2), brachiterapijos grupėje - 29.1% (95% PI 23.6–34.7) ir 43.0% (95% PI 34.9–50.8) išorinės spindulinės terapijos grupėje. Po 10 m. sekimo gyvi buvo 542 pacientai iš 704. Bendras išgyvenamumas radikalios retropubinės prostatektomijos grupėje 85.3% (95% PI 80.5–90.5), brachiterapijos grupėje 78.1% (95% PI 73.7–82.8) ir 73.3% (95% PI 67.4–79.8) išorinės spindulinės terapijos grupėje, o specifinis prostatos vėžiui mirštamumas 0.0%, 1.9% (95% PI 0.8–3.9) ir 6.2% (95% PI 3.4–10.1) atitinkamai [27].

B. W. Goy su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame lygino vidutinės rizikos PCA biocheminio atkryčio ir mirštamumo rodiklius tarp pacientų gydytų brachiterapija ir išorine spinduline terapija. Tyrime analizuoti 690 pacientų dešimties metų sekimo rezultatai, 93 iš jų gydyti brachiterapija ir 597 – išorine spinduline terapija. Po 10 metų stebėjimo be biocheminio atkryčio dažnis pastarojoje pacientų grupėje buvo 54.5%, o brachiterapijos grupėje - 81.7% (p=0.002). Tiriant laiką be tolimųjų metastazių, ligai specifinį išgyvenamumą ir bendrą išgyvenamumą nepastebėta reikšmingo skirtumo tarp gydymo būdų [28].

G. Fellin su bendraautoriais atliko multicentrinę metaanalizę, kurioje aptariami 2237 pacientai, iš 11 Italijoje esančių centrų, kuriems taikytas prostatos vėžio gydymas mažos galios dozės brachiterapija I-125 ar Pd-103 šaltiniais. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal ligos rizikos laipsnį. Mažos rizikos grupei priklausė pacientai kurių PSA koncentracija buvo ≤ 10 ng/ml, Gleasson suma ≤ 6, stadija T1-T2a, vidutinės rizikos grupei – PSA koncentracija 10-20 ng/ml, Gleasson suma 7, stadija T2b-

T2c ir didelės rizikos grupei – PSA koncentracija >20 ng ml, Gleason suma >7, stadija T3a. Minimalus pacientų stebėjimo laikas buvo 2 metai, mediana 65 mėnesiai. Po penkių metų sekimo be biocheminio atkryčio dažnis buvo 99%, ligai specifinis išgyvenamumas 94% ir bendras išgyvenamumas 92%, o po septynių metų sekimo - 98%, 89% ir 88% atitinkamai [29].

D. S. Engeler su bendraautoriais atliko tyrimą, kuriame stebėti ir tirti 713 pacientų, kuriems diagnozuotas prostatos vėžys ir paskirtas gydymas LDR brachiterapija. Pacientų stebėjimas buvo vykdomas bent 2 metus, mediana - 41 mėnesis. Biocheminis atkrytis įvyko 3,9% pacientų. PSA šuolis buvo stebėtas pas 173 (24,3%) pacientus, biocheminis atkrytis išsivystė tik 3 (1,7%) iš pastarųjų. Laiko kada išsivystė biocheminis atkrytis mediana buvo 30 mėnesiu, PSA šuolio mediana – 12 mėnesių [30].

11.TYRIMO METODIKA

Tyrimo planavimas

Atlikta retrospektyvi pacientų, kuriems 2007-2017 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau - LSMU KK) Urologijos klinikoje taikytas prostatos vėžio gydymas brachiterapija, medicininės dokumentacijos analizė.

Tyrimo objektas

Pacientų, 2007-2017 metais LSMU KK Urologijos klinikoje gydytų brachiterapija dėl prostatos vėžio, medicininiai duomenys.

Tyrimo metodai

Retrospektyviai iš LSMU KK Urologijos klinikos pacientų ligos istorijų rinkta informacija apie demografinius ir klinikinius duomenis: amžių, Gleason sumą, PSA koncentraciją prieš procedūrą ir po jos, klinikinę T stadiją, prostatos vėžio riziką, biocheminį atkrytį, kitas ligas kuriomis serga pacientas.

Duomenų analizės metodai

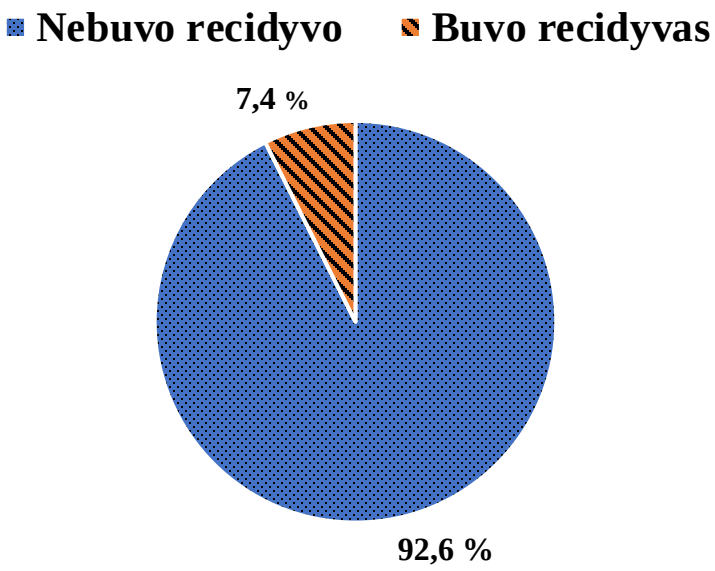
Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinių programų paketą „SPSS for Windows 22.0" (angl. Statistical Package for Social Sciences). Nagrinėjamų požymių pasiskirstymui pasirinktoje imtyje įvertinti taikyta aprašomoji duomenų statistika. Dviejų kokybinių požymių sąsajoms nustatyti taikytas susijusių požymių lentelių metodas ir apskaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Dviejų nepriklausomų imčių kiekybinių kintamųjų skirstiniai palyginti Mann-Whitney U testu. Dviejų priklausomų imčių kiekybinių kintamųjų skirstiniams palyginti naudotas Wilcoxon testas. Vieno binarinio priklausomo kintamojo (Y) priklausomybė nuo nepriklausomų kintamųjų (X) vertinta binarinės logistinės regresijos metodu, skaičiuotas šansų santykis (ŠS) su jo pasikliautinuoju 95 % intervalu (PI). Statistinių išvadų patikimumas vertintas taikant 0,05 reikšmingumo lygmenį (p). Rezultatai pateikiami diagramose ir lentelėse.

12.REZULTATAI

Tiriamųjų imtį sudarė 472 pacientai, jų amžius brachiterapijos metu svyravo nuo 39 iki 80 metų. Vidutinis stebėjimo laikas po gydymo buvo 7 metai, ilgiausiai stebėtas pacientas - 15 metų.

12.1. Prostatos vėžio recidyvų dažnio po brachiterapijos procedūros vertinimas

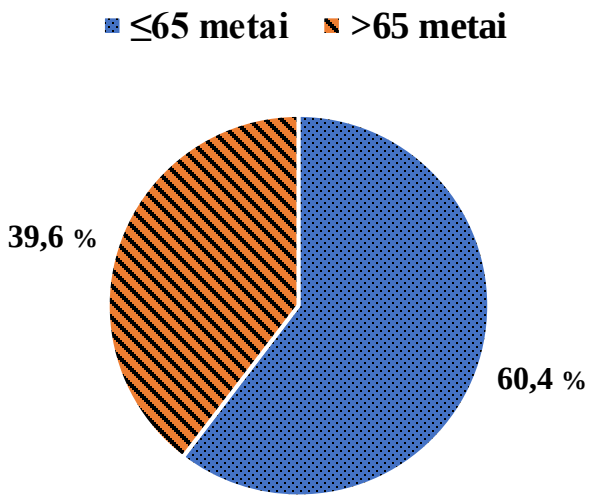
Retrospektyviniame tyrime, kurio tikslas buvo įvertinti prostatos vėžio recidyvų dažnį ir rizikos veiksnius po brachiterapijos procedūros analizuoti 472 pacientų ligos istorijų duomenys. Gauti rezultatai parodė, kad po brachiterapijos procedūros 7,4% (n=35) pacientų pasireiškė prostatos vėžio atkrytis. Liga neatsinaujino 92,6% (n=437) pacientams (1 pav.).



1 pav. Prostatos vėžio recidyvų po brachiterapijos procedūros skistinys (N=472)

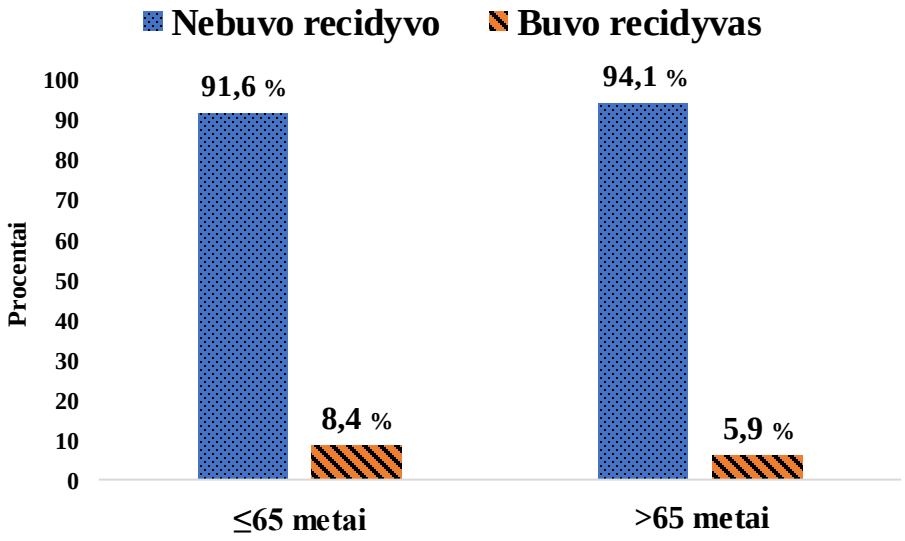
12.2. Pacientų amžiaus ir gretutinių ligų sąsajų su prostatos vėžio recidyvų dažniu vertinimas

Vidutinis pacientų, kurių ligos istorijų duomenys analizuoti, amžius brachiterapijos procedūros metu buvo 62,32±7,4 metai. Jauniausio paciento amžius buvo 39 metai, vyriausio – 80 metų. Kadangi pacientų amžiaus skirstinys netenkino normalumo prielaidos, buvo sudarytos amžiaus grupės. Beveik du trečdaliai pacientų buvo 65 metų ir jaunesni (60,4%), daugiau kaip trečdalis – vyresni nei 65 metų (39,6%) (2 pav.).



2 pav. Tyrimo dalyvių amžiaus skirstinys (N=472)

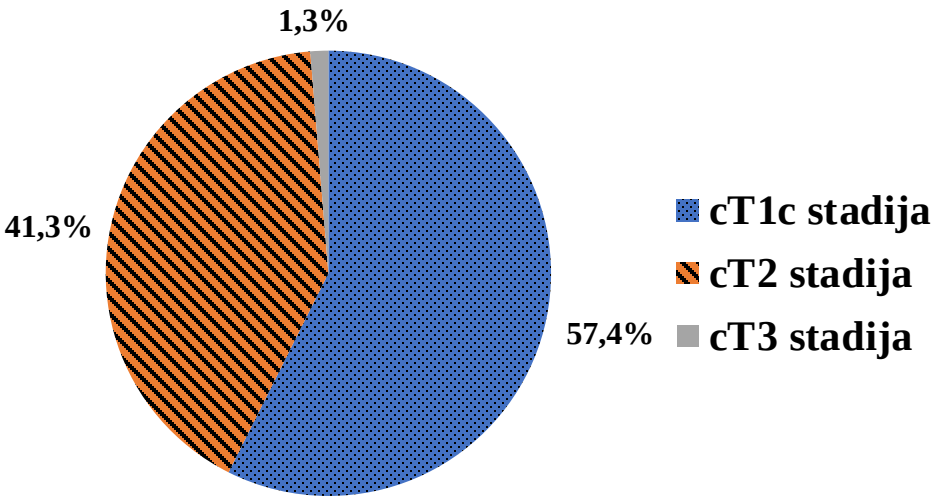
Palyginus prostatos vėžio recidyvų po brachiterapijos procedūros skaičių, nustatyta, kad 65 metų ir jaunesnių pacientų grupėje jie pasireiškė 8,4% atvejų, vyresnių nei 65 metai amžiaus grupėje – 5,9% atvejų. Vėžio recidyvų skaičiaus statistiškai reikšmingo skirtumo priklausomai nuo pacientų amžiaus nenustatyta (p>0,05) (3 pav.)



χ^2=1,6, lls=1, p=0,303

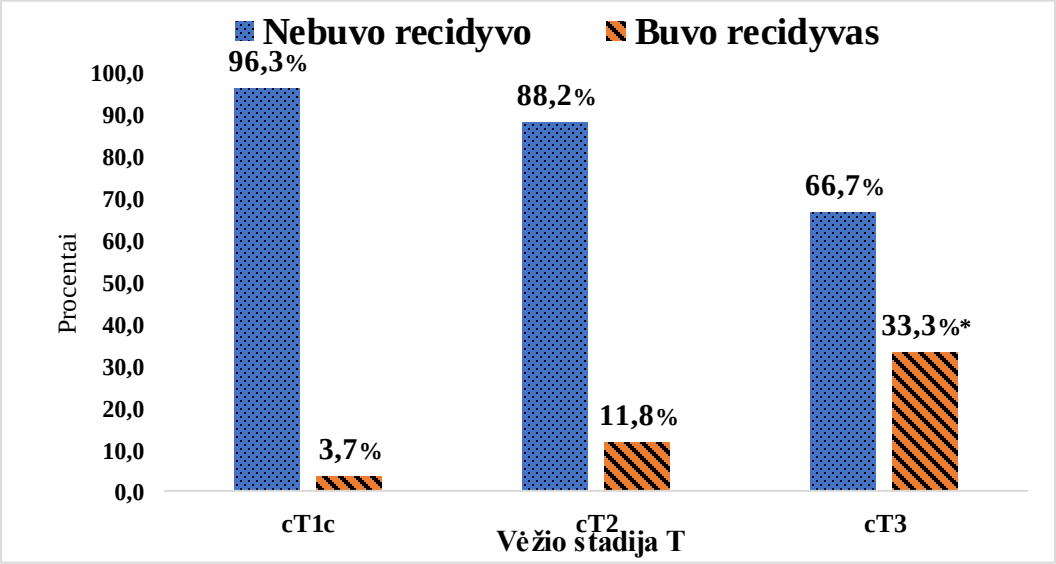
3 pav. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo pacientų amžiaus (N=472)

Tyrimo rezultatai parodė, kad daugiau kaip pusei pacientų buvo nustatyta cT1c prostatos vėžio stadija (57,4%), 41,3% – cT2 stadija, o cT3 prostatos vėžio stadija nustatyta 1,3% pacientų (4 pav.).



4 pav. Tyrimo dalyvių prostatos vėžio stadijos T skirstinys (N=472)

Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo ligos stadijos skyrėsi statistiškai reikšmingai. Gauti rezultatai parodė, kad cT3 prostatos vėžio stadijos atveju recidyvas nustatytas trečdaliui pacientų (33,3%), tuo tarpu cT1c stadijos atveju – 3,7% pacientų ($p<0,05$) (5 pav.).

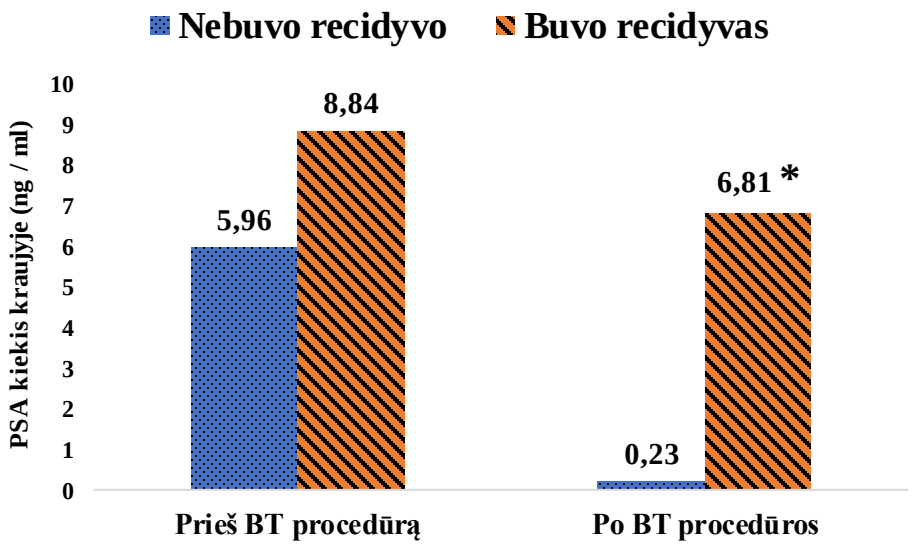


χ^2=16,8, lls=2, **p<0,001**; *- p<0,05, lyginant su sergančiais cT1c prostatos vėžio stadija (z testas)

5 pav. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo ligos stadijos (N=472)

Tyrimo metu palygintas PSA kiekis kraujyje pagal patirtą prostatos vėžio recidyvą. Gauti rezultatai parodė, kad PSA kiekis kraujyje prieš brachiterapijos procedūrą grupėse nesiskyrė statistiškai

reikšmingai, tačiau buvo didesnės PSA koncentracijos recidyvų grupėje tendencija (p>0,05). Po brachiterapijos procedūros patyrusių prostatos vėžio recidyvą PSA kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis (6,81±13,5 ng/ml), lyginat su pacientais, kurie nepatyrė recidyvo (p<0,05) (6 pav.).

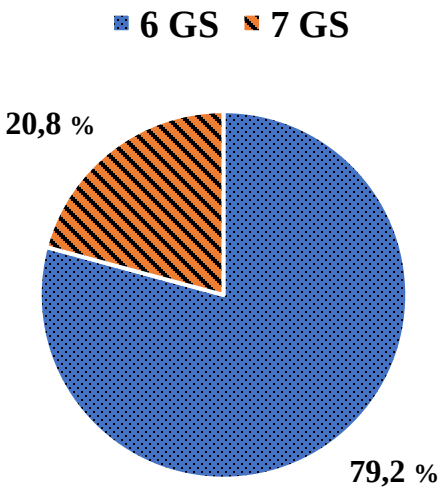


*- p<0,001, lyginant su nepatyrusiais recidyvo (Mann-Whitney U testas)

6 pav. PSA kiekio kraujyje prieš ir po brachiterapijos procedūros palyginimas grupėse

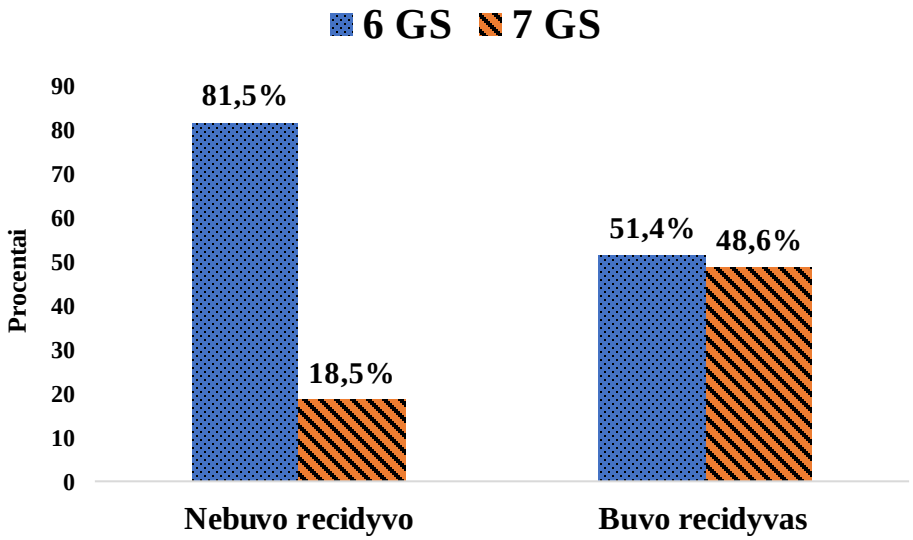
PSA tankis nepatyrusių prostatos vėžio recidyvo grupėje buvo vidutiniškai 0,158±0,08 ng/ml^2 (mediana 0,144 ng/ml^2), patyrusių prostatos vėžio recidyvą – vidutiniškai 0,244±0,25 ng/ml^2 (mediana 0,167 ng/ml^2). Palyginus PSA tankį grupėse pagal recidyvo pasireiškimą statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, tačiau išlieka didesnio PSA tankio recidyvų grupėje tendencija (p>0,05).

Įvertinus analizuotų pacientų ligos istorijų duomenis nustatyta, kad beveik keturių penktadalių pacientų Gleason sumos balas buvo 6 (79,2%), penktadalio - Gleason sumos balas buvo 7 (20,8%) (7 pav.).



7 pav. Tyrimo dalyvių skirstinys pagal Gleason sumą (N=472)

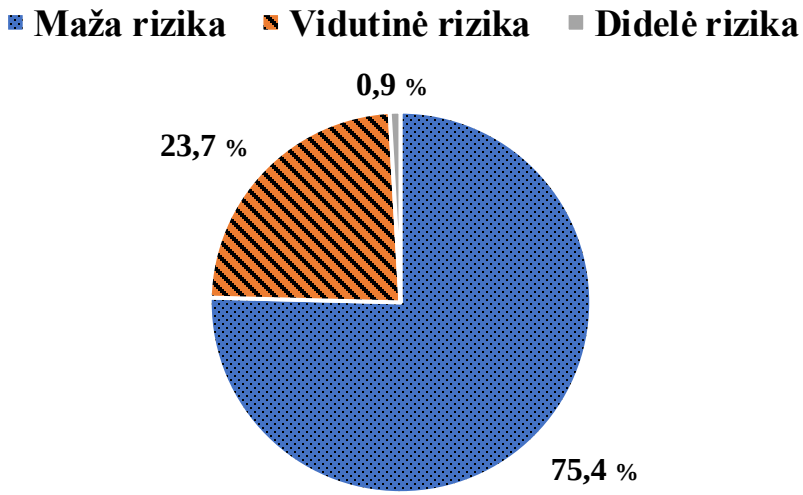
Gauti rezultatai parodė, kad patyrusių prostatos vėžio recidyvą pacientų naviko piktybiškumas pagal Gleason sumą statistiškai reikšmingai dažniau buvo 7 balų (48,6%), lyginant su nepatyrusiais recidyvo ($p<0,05$) (8 pav.).



χ^2=17,8, lls=1, **p<0,001**

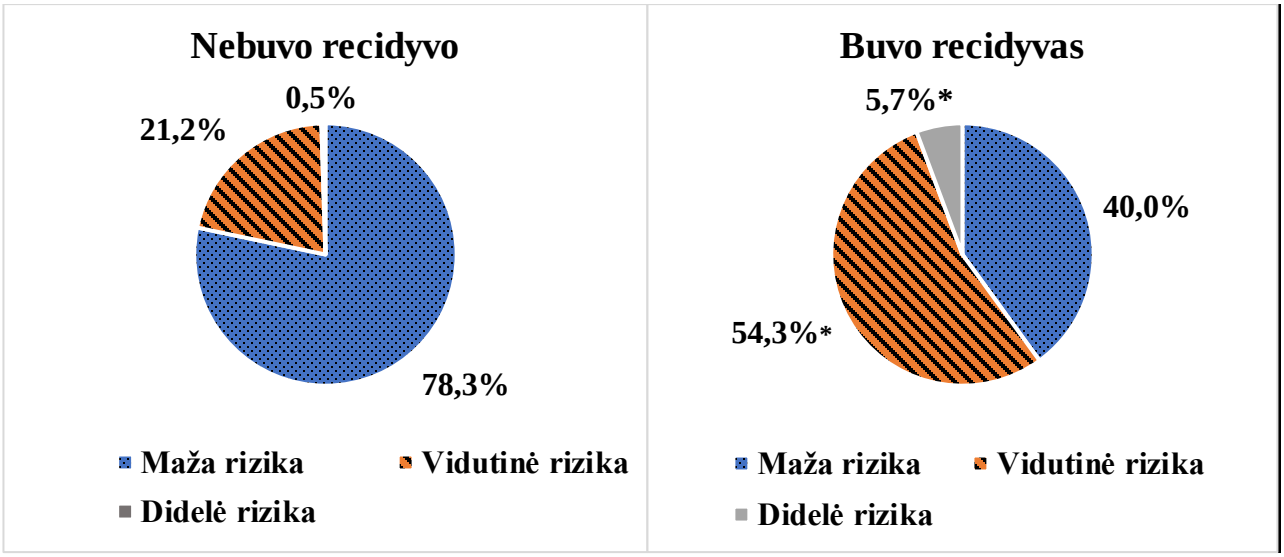
8 pav. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo naviko piktybiškumo pagal Gleason sumą skalę (N=472)

Vertinant pacientų prostatos vėžio riziką pagal D'Amico nustatyta, kad trijų ketvirtadalių prostatos vėžio rizika buvo maža (75,4%). Vidutinė prostatos vėžio rizika nustatyta beveik ketvirtadaliui pacientų (23,7%), didelė rizika – mažumai pacientų (0,9%) (9 pav.).



9 pav. Tyrimo dalyvių prostatos vėžio rizikos pagal D'Amico stadiją skirstinys (N=472)

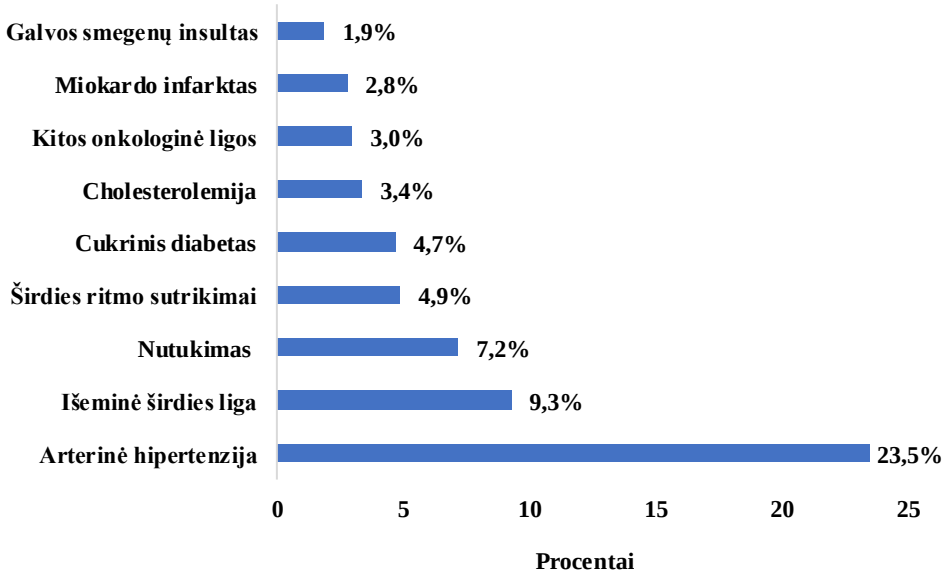
Išanalizavus duomenis nustatyta, kad pacientams, kuriems pasireiškė prostatos vėžio recidyvas, statistiškai reikšmingai dažniau prostatos vėžio rizika pagal D'Amico buvo vidutinė (54,3%) bei didelė (5,7%), lyginat su pacientais, kuriems nepasireiškė recidyvas (p<0,05) (10 pav.).



χ^2=31,7, lls=2, **p<0,001**; *- p<0,05, lyginant su nepatyrusiais recidyvo (z testas)

10 pav. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo prostatos vėžio rizikos pagal D'Amico (N=472)

Kaip parodė gauti rezultatai, pacientai, greta prostatos vėžio, dažniausiai sirgo arterine hipertenzija (23,5%). Beveik dešimtadaliui pacientų nustatyta išeminė širdies liga (9,3%). Kitos gretutinės ligos pasireiškė rečiau (11 pav.).



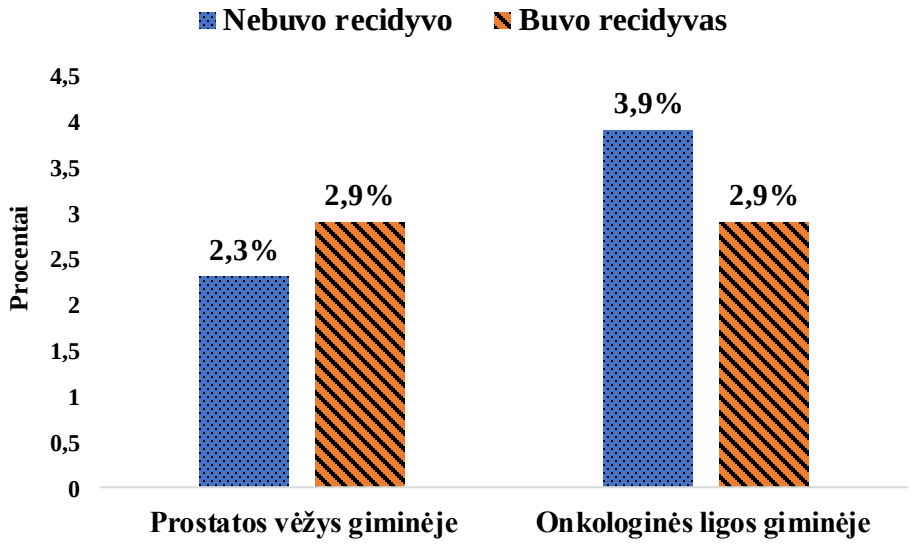
11 pav. Tyrimo dalyvių gretutinių ligų pasiskirtymas (N=472)

Statistiškai reikšmingo prostatos vėžio recidyvų skaičiaus skirtumo po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo gretutinių ne onkologinių ligų nenustatyta (p>0,05) (2 lentelė).

2 lentelė. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo gretutinių ligų (N=472)

Gretutinės ligos	Nebuvo recidyvo	Buvo recidyvas	χ^2; lls;
Nutukimas	32 (7,3)	2 (5,7)	0,1; 1;
Cukrinis diabetas	19 (4,3)	3 (8,6)	1,3; 1;
Miokardo infarktas	12 (2,7)	1 (2,9)	0,1; 1;
Galvos smegenų insultas	9 (2,1)	0	0,7; 1;
Širdies ritmo sutrikimai	21 (4,8)	2 (5,7)	0,1; 1;
Cholesterolemija	15 (3,4)	1 (2,9)	0,1; 1;
Arterinė hipertenzija	103 (23,6)	8 (22,9)	0,1; 1;
Išeminė širdies liga	41 (9,4)	3 (8,6)	0,1; 1;
Kitos onkologinės ligos	12 (2,7)	2 (5,7)	1,0; 1;

Gauti rezultatai parodė, kad 2,3% pacientų artimų giminaičių tarpe buvo prostatos vėžio atvejų, 3,8% pacientų giminėje – kitų onkologinių ligų atvejų. Tačiau prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo šeiminės anamnezės statistiškai reikšmingai nesiskyrė (p>0,05) (12 pav.).



p>0,05

12 pav. Prostatos vėžio recidyvų skaičius po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo šeiminės anamnezės (N=472)

Binarinės logistinės regresijos metodu analizuota prostatos vėžio recidyvo atsiradimo priklausomybė nuo demografinių ir klinikinių veiksnių. Gauti rezultatai parodė, kad T2-T3 prostatos vėžio stadija (ŠS=3,71), 7 balų naviko piktybiškumas pagal Gleason sumą (ŠS=4,15), vidutinė ir didelė vėžio rizika pagal D'Amico (ŠS=5,40) bei kitos paciento onkologinės ligos (ŠS=2,15) statistiškai reikšmingai didino recidyvo atsiradimo galimybę (p<0,05) (3 lentelė).

3 lentelė. Prostatos vėžio recidyvo atsiradimo priklausomybė nuo demografinių ir klinikinių veiksnių (binarinė logistinė regresija)

Veiksniai	**ŠS**	**95 % PI**	**p**
Amžius	0,68	0,33-1,42	0,306
Vėžio stadija	3,71	1,74-7,91	**0,001**
Gleason suma	4,15	2,05-8,40	**<0,001**
Prostatos vėžio rizika	5,40	2,60-11,02	**<0,001**
Nutukimas	0,77	0,18-3,34	0,724
Cukrinis diabetas	2,06	0,58-7,30	0,264
Miokardo infarktas	1,04	0,13-8,20	0,969
Galvos smegenų insultas	0,92	0,90-0,94	0,999
Širdies ritmo sutrikimai	1,20	0,20-3,50	0,810
Cholesterolemija	0,83	0,11-6,45	0,857
Arterinė hipertenzija	0,96	0,40-2,20	0,924
Išeminė širdies liga	0,91	0,26-3,08	0,874
Kitos onkologinės ligos	2,15	0,46-9,90	**0,033**
Prostatos vėžys giminėje	1,26	0,16-10,10	0,830
Onkologinės ligos giminėje	0,73	0,09-5,60	0,760

13.REZULTATŲ APTARIMAS

Mūsų tyrime gauti rezultatai parodė, kad 7,4% pacientų išsivystė biocheminis atkrytis po gydymo LDR brachiterapija. Šis rezultatas buvo panašus kaip Taussky ir kiti [31], Yorozu ir kiti [32], Tanaka ir kiti [33], Takeuchi ir kiti [34] atliktuose tyrimuose.

Tanaka ir kiti savo tyrime nustatė, kad paciento amžius neturėjo įtakos biocheminio atkryčio dažniui [33]. Išanalizavus gautus rezultatus po tyrimo tokią pačią išvadą padarėme ir mes, tačiau Takeuchi ir kiti savo tyrime nustatė, jog paciento amžiui esant 63 metams ir mažiau, atkryčio dažnis skiriasi statistiškai reikšmingai [34]. Taussky ir kiti savo tyrime taip pat nustatė, jog pacientų amžius turi įtakos atkryčio dažniui [31].

Pacientų pasiskirstymas pagal T stadiją mūsų tyrime buvo: cT1c - 57,4%, cT2 - 41,3%, o cT3 prostatos vėžio stadija nustatyta 1,3% pacientų. Šie rezultatai panašūs kaip Tanaka ir kiti [33], Yorozu ir kiti [32] atliktuose tyrimuose. Pastarajame tyrime, kaip ir mūsų darbe nustatyta, kad esant cT3 stadijai statistiškai dažniau išsivysto prostatos vėžio biocheminis atkrytis lyginant su kitomis stadijomis.

Mūsų tyrimo metu palygintas PSA kiekis kraujyje prieš gydymą LDR brachiterapija su patirtu prostatos vėžio recidyvu ir gauti rezultatai parodė, kad PSA koncentracija kraujyje nesiskyrė statistiškai reikšmingai tarp patyrusių ir nepatyrusių recidyvo, tačiau buvo didesnės PSA koncentracijos recidyvų grupėje tendencija. Galego ir kiti [35] tyrime nustatyta, jog PSA tyrimo rezultatai prieš brachiterapiją neturėjo sąsajų su atkryčiu, tačiau kitų autorių tyrimų rezultatai byloja priešingai ir nustato, jog kuo didesnė PSA koncentracija kraujyje prieš pradedant gydymą, tuo didesnis atkryčio dažnis [31,32,34].

Mūsų tyrime gauti rezultatai parodė, kad patyrusių prostatos vėžio recidyvą pacientų naviko piktybiškumas pagal Gleason sumą statistiškai reikšmingai dažniau buvo 7 balai ir atitiko 48,6% visų patyrusių recidyvus, lyginant su nepatyrusiais recidyvo. Kitų autorių atliktuose tyrimuose taip pat nustatyta, jog kuo didesnis Gleason balas, tuo labiau didėja atkryčio rizika [31,32,35].

Savo tyrime nustatėme, kad pacientams, kuriems pasireiškė prostatos vėžio recidyvas, statistiškai reikšmingai dažniau prostatos vėžio rizika pagal D'Amico stadiją buvo vidutinė ir atitiko 54,3% visų patyrusių recidyvus, bei didelė ir atitiko 5,7%, lyginat su pacientais, kuriems nepasireiškė recidyvas. Taussky ir kiti [31], Yorozu ir kiti [32], Takeuchi ir kiti [34] atliktuose tyrimuose rezultatai buvo panašūs ir taip pat nustatyta didesnė vidutinės ir didelės rizikos prostatos vėžio recidyvavimo rizika.

14.IŠVADOS

1. Šiame tyrime gauti rezultatai parodė, kad po brachiterapijos procedūros 7,4% pacientų pasireiškė prostatos vėžio recidyvas.
2. Prostatos vėžio recidyvavimo dažnis nebuvo susijęs su pacientų amžiumi. Statistiškai reikšmingo prostatos vėžio recidyvų skaičiaus skirtumo po brachiterapijos procedūros priklausomai nuo gretutinių ne onkologinių ligų nenustatyta, o kitos paciento onkologinės ligos statistiškai reikšmingai didino recidyvo atsiradimo galimybę.
3. PSA koncentracija kraujyje prieš brachiterapijos procedūrą nebuvo susijusi recidyvų dažniu. Po brachiterapijos procedūros patyrusių prostatos vėžio recidyvą PSA kiekis kraujyje buvo statistiškai reikšmingai didesnis, lyginant su pacientais, kurie nepatyrė recidyvo.
4. Prostatos vėžio recidyvavimo dažnis buvo susijęs su didesniu naviko piktybiškumu pagal Gleason sumą.

15.LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lietuvos sveikatos rodiklių sistema. Higienos institutas. Prieiga internete: https://www.hi.lt/uploads/pdf/statistika/srs_l.zip
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. American Cancer Society; 2021;71:209–49.
3. Nacionalinio vėžio instituto Vėžio registras. Prieiga internete: https://www.nvi.lt/vezio-registras/
4. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. Molecules. 2022 Sep 5;27(17):5730.
5. Knipper S, Ott S, Schlemmer HP, Grimm MO, Graefen M, Wiegel T. Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 228-36.
6. Garzotto M, Fair WR. Historical perspective on prostate brachytherapy. J Endourol. 2000 May;14(4):315-8.
7. Young HH. The Use of Radium and the Punch Operation in Desperate Cases of Enlarged. Ann Surg. 1917 May;65(5):633-41.
8. Flocks RH, Kerr HD, Elkins HB, Culp DA. The Treatment of Carcinoma of the Prostate by Interstitial Radiation with Radioactive Gold (Au198): A Follow-Up Report. Journal of Urology. 1954 May;71(5): 628-633
9. Heysek RV. Modern Brachytherapy for Treatment of Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2007;14(3):238-243.
10. Zaorsky NG, Harrison AS, Trabulsi EJ, Gomella LG, Schowalter TN, Hurwitz MD, et al. Evolution of advanced technologies in prostate cancer radiotherapy. Nat Rev Urol. 2013 Sep;10:565–579.
11. Henry A, Pieters BR, Siebert FA, Hoskin P, GEC-ESTRO ACROP prostate brachytherapy guidelines, Radiotherapy and Oncology, 2022;167: 244-251
12. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, McLaren RH, Deufel CL, Choo R. Low dose rate prostate brachytherapy. Transl Androl Urol. 2018 Jun;7(3):341-356.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA. 1998;280(11):969–974.
14. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. J Urol. 2005 May;173(5):1562-6.

15. Stone NN, Potters L, Davis BJ, Ciezki JP, Zelefsky MJ, Roach M, et al. Customized Dose Prescription for Permanent Prostate Brachytherapy: Insights From a Multicenter Analysis of Dosimetry Outcomes. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2007 Dec;69(5):1472-1477
16. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1–T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2007 Feb; 67(2):327-333.
17. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU International.2012;109: 22-29.
18. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. BJU Int. 2013 Jan;111(1):22-9.
19. Merrick GS, Butler WM, Grimm P, Morris M, Lief JH, Bennett A, et al. Permanent prostate brachytherapy extracapsular radiation dose distributions: analysis of a multi-institutional database. J Contemp Brachytherapy. 2013 Sep;5(3):117-21.
20. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2017;98(2):275-285
21. Ross KS, Carter HB, Pearson JD, Guess HA. Comparative Efficiency of Prostate-Specific Antigen Screening Strategies for Prostate Cancer Detection. *JAMA*. 2000;284(11):1399–1405.
22. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 15;37(5):1035-41.
23. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: Recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference, International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2006;65(4):965-974.

24. Kubo K, Wadasaki K, Kimura T, Murakami Y, Kajiwara M, Teishima J, et al. Clinical features of prostate-specific antigen bounce after 125I brachytherapy for prostate cancer. J Radiat Res. 2018 Sep 1;59(5):649-655.
25. Burchardt W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. J Contemp Brachytherapy. 2018 Feb;10(1):1-9.
26. Engeler D, Schwab C, Thöni A, Hochreiter W, Prikler L, Suter S, et al. PSA bounce after ^{125}I-brachytherapy for prostate cancer as a favorable prognosticator. Strahlenther Onkol. 2015;191:787–791.
27. Suárez JF, Zamora V, Garin O, Gutiérrez C, Pont À, Pardo Y, et al. Multicentric Spanish Group of Clinically Localized Prostate Cancer. Mortality and biochemical recurrence after surgery, brachytherapy, or external radiotherapy for localized prostate cancer: a 10-year follow-up cohort study. Sci Rep. 2022 Jul 22;12(1):12589.
28. Goy BW, Soper MS, Chang T, Slezak HA, Cosmatos HA, Tome M. Treatment results of brachytherapy vs. external beam radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer with 10-year followup. 2011 Now; 15(6):687-694.
29. Fellin G, Mirri MA, Santoro L, Jereczek-Fossa BA, Divan C, Mussari S, et al. Low dose rate brachytherapy (LDR-BT) as monotherapy for early stage prostate cancer in Italy: practice and outcome analysis in a series of 2237 patients from 11 institutions. Br J Radiol. 2016 Sep;89(1065):20150981.
30. Engeler DS, Schwab C, Thöni AF, Hochreiter W, Prikler L, Suter S, et al. PSA bounce after ^{125}I-brachytherapy for prostate cancer as a favorable prognosticator. Strahlenther Onkol. 2015 Oct;191(10):787-91
31. Taussky D, Lambert C, Meissner N, Bahary JP, Delouya G. Risk factors for biochemical recurrence after a tissue-ablative prostate-specific antigen <0.2 ng/mL. Brachytherapy. 2018 Sep-Oct;17(5):794-798.
32. Yorozu A, Kuroiwa N, Takahashi A, Toya K, Saito S, Nishiyama T, et al. Permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external beam radiotherapy as practiced in Japan: outcomes of 1300 patients. Brachytherapy. 2015 Mar-Apr;14(2):111-7.
33. Tanaka N, Asakawa I, Nakai Y, Miyake M, Anai S, Fujii T, et al. Comparison of PSA value at last follow-up of patients who underwent low-dose rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. BMC Cancer. 2017 Aug 25;17(1):573.
34. Takeuchi S, Iinuma K, Nakano M, Kawase M, Kato D, et al. Patient age as a predictive factor in biochemical recurrence following brachytherapy: Oncological outcomes at a single center. Prostate Int. 2022 Dec;10(4):224-228.

35. Galego P, Silva FC, Pinheiro LC. Analysis of monotherapy prostate brachytherapy in patients with prostate cancer. Initial PSA and Gleason are important for recurrence? Int Braz J Urol. 2015 Mar-Apr;41(2):353-9.