

Спасительная высокоомощностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин, А.А. Обухов, В.А. Бирюков, Н.Б. Борышева, Д.Б. Санин, О.Г. Лепилина, А.Л. Смолкин, А.В. Демьянович, Н.Г. Минаева, Н.В. Михайловский

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Александр Александрович Обухов obuhov_al@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин во всем мире. В России доля больных РПЖ I–II стадии выросла с 37,6 до 56,0 %, что, в свою очередь, позволяет все большему числу пациентов выполнять радикальные методы лечения. Неуклонно растет число пациентов как с рецидивом РПЖ после лучевых методов лечения (дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или брахитерапии), так и с локальным рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с рецидивом РПЖ.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале НМИЦ радиологии с 2016 г. проводится лечение больных с рецидивом РПЖ с помощью спасительной высокоомощностной брахитерапии (СВБТ) с использованием ^{192}Ir после радикальных лучевых методов лечения (ДЛТ или брахитерапии) или с локальным рецидивом после РПЭ. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида первоначального радикального лечения: РПЭ, ДЛТ и брахитерапии.

Результаты. Наиболее благоприятные результаты СВБТ были зарегистрированы в группе пациентов с местным рецидивом после РПЭ: у 7 (87 %) из 8 больных через 1 год после проведенной СВБТ уровень простатического специфического антигена (ПСА) составил $<0,1$ нг/мл. У 1 пациента уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения снизился до 0,71 нг/мл (исходно 2,47 нг/мл). В настоящее время отмечается дальнейшее снижение уровня ПСА.

Результаты после выполнения СВБТ у пациентов с рецидивом после ДЛТ: у 2 (25 %) из 8 пациентов через 1 год уровень ПСА составил $<0,2$ нг/мл. У 4 пациентов уровень ПСА через 2 года после лечения — $>2,0$ нг/мл. У данных пациентов зарегистрирован рецидив. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после СВБТ.

После проведения СВБТ у пациентов с рецидивом после брахитерапии (низко- и высокоомощностной) получены следующие результаты. У 7 (58 %) из 12 пациентов через 2 года после СВБТ уровень ПСА составил $<0,5$ нг/мл. СВБТ выполняли в режиме 2 фракций по 12,5 Гр каждая с интервалом 2 нед. У 3 пациентов уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения превысил 0,5 нг/мл, в связи с чем у них определяется повторный рецидив. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после проведения СВБТ.

Заключение. Приведены предварительные результаты нашего исследования. В качестве опций для лечения локального рецидива РПЖ возможно выбрать спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или СВБТ. В некоторых случаях у пациентов данной категории применяют ДЛТ, однако это может привести к развитию тяжелых лучевых повреждений. Выбор метода лечения в случае рецидива РПЖ является сложной проблемой, решение которой основывается на многих факторах. Учитываются клиническое течение РПЖ, степень распространенности заболевания, уровень маркеров, молекулярно-генетические данные.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, простатический специфический антиген, сальважная брахитерапия, спасительная брахитерапия, высокоомощностная брахитерапия, внутритканевая лучевая терапия

Для цитирования: Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б. и др. Спасительная высокоомощностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. Онкоурология 2020;16(4):112–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119



Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin, A.A. Obuhov, V.A. Biryukov, N.B. Borysheva, D.B. Sanin, O.G. Lepilina, A.L. Smolkin, A.V. Dem'yanovich, N.G. Minaeva, N.V. Mikhaylovskiy

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant diseases in men worldwide, with over 1.1 million cases of PCa reported annually. In the Russian Federation, the proportion of patients with stage I–II PCa from 2008 to 2018 increased from 37.6 % to 56 %, which in turn allows more and more patients to perform radical treatment methods. However, it should be noted that the number of patients with both recurrent PCa after radiation therapy (external beam radiation therapy (EBRT) or brachytherapy) and with local recurrence after radical prostatectomy (RPE) is steadily increasing.

Objective. Improve treatment outcomes for patients with recurrent PCa.

Materials and methods. A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, since 2016, has been treating patients with recurrent PCa using salvage high-dose brachytherapy (SHDR) (^{192}Ir) after radical radiation treatment (EBRT, brachytherapy) or with local recurrence after RPE. Patients with recurrent PCa were divided into three groups, depending on the type of initial radical treatment: patients with recurrent disease after RPE, after EBRT and after brachytherapy.

Results. The most favorable results of SHDR were registered in the group of patients with local recurrence after RPE: in 7 patients out of 8 (87 %), one year after the PSA, the prostate-specific antigen (PSA) level was less than 0.1 ng/mL. In 1 patient, the PSA level dropped to 0.71 ng/mL (baseline 2.47 ng/mL) two years after salvage treatment. Currently, there is a further decrease in PSA levels.

Results after SHDR (^{192}Ir) in patients with relapse after EBRT: of 8 patients, 2 (25 %) had PSA levels less than 0.2 ng/mL after a year. In 4 patients, the PSA level two years after treatment was more than 2.0 ng/mL. In these patients, a relapse was registered. Another 2 patients also had a repeated relapse after SHDR.

The following results were obtained after carrying out SHDR in patients with relapse after brachytherapy (both low- and high-dose). Of the 12 patients, 7 patients (58 %) had PSA levels less than 0.5 ng/mL two years after SHDR. SHDR was performed in the mode of two fractions of 12.5 Gy each with an interval of two weeks between them. In 3 patients, the PSA level exceeded 0.5 ng/mL two years after the salvage treatment, and therefore, a second relapse is determined in them. Another 2 patients also had a repeated relapse.

Conclusion. This article provides preliminary results of our research. We would like to reiterate that as possible options for the treatment of local recurrence of PCa, it is possible to choose salvage prostatectomy, salvage radiation therapy, hormonal therapy or SHDR brachytherapy. In some cases EBRT is used in this category of patients, however, this can lead to the development of severe radiation damage. The choice of a treatment method in case of recurrent PCa is a complex problem, the decision of which is based on many factors. The clinical course of PCa, the prevalence of the disease, the level of markers, and molecular genetic data are taken into account.

Key words: prostate cancer, recurrent prostate cancer, prostate-specific antigen, salvage brachytherapy, high-dose-rate brachytherapy, interstitial radiotherapy

For citation: Kaprin A.D., Ivanov S.A., Karyakin O.B. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Onko-urologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):112–9. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин во всем мире. Ежегодно регистрируется более 1,1 млн случаев РПЖ [1]. С 2008 по 2018 г. в России доля больных РПЖ I–II стадии выросла с 37,6 до 56,0 % [2], что, в свою очередь, позволяет все большему числу пациентов выполнять радикальные методы лечения. Однако необходимо отметить, что неуклонно растет число пациентов как с рецидивом РПЖ после лучевых методов лечения (дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или брахитерапии), так и с локальным рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ).

К критериям рецидива РПЖ относятся [1, 3]:

- повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) более 0,1–0,2 нг/мл после хирургического лечения;
- повышение уровня ПСА на 2,0 нг/мл относительно надира после различных видов лучевой терапии (RTOG-ASTRO критерий Phoenix) [1, 3, 4].

Тактика ведения пациентов при рецидивах РПЖ зависит от определения местного (локального) или системного характера рецидива заболевания. Характер рецидива определяют с помощью лучевых методов обследования: магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза, остеосцинтиграфии, позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga - или F-простатическим спе-

цифическим мембранным антигеном (ПСМА), а также с помощью морфологического подтверждения локального рецидива — биопсии ложа предстательной железы после хирургических методов лечения или предстательной железы после различных видов лучевой терапии. Следует отметить, что в настоящее время не разработано единого подхода к диагностике и лечению пациентов с рецидивом РПЖ после радикальных лучевых методов лечения, а также пациентов с местным рецидивом после РПЭ.

В качестве возможных опций для лечения локального рецидива РПЖ выбирают спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или спасительную высокомоментную брахитерапию (СВБТ) с источником ^{192}Ir [5–7].

Поскольку не существует единого подхода к лечению пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной терапии, СВБТ не используется как основной метод лечения данной категории пациентов. В немногочисленных источниках литературы, где описаны возможности применения СВБТ, не полностью раскрыты ответы на следующие вопросы:

- режимы дозирования и фракционирования;
- оптимальные сроки проведения;
- показания для выполнения лечения.

В настоящее время в публикациях также не существует данных о том, какой уровень ПСА будет соответствовать эффективному проведению СВБТ. Поэтому для каждой рассматриваемой нами группы пациентов

мы вводим понятие «целевой показатель уровня ПСА после проведенной СВБТ». Известно, что показателем успешного первичного радикального лечения РПЖ является нади́р уровня ПСА: он соответствует 0,1 нг/мл после РПЭ, 0,5 нг/мл — после ДЛТ или брахитерапии. Уровень ПСА более нади́ра — один из основных показателей возможного развития рецидива. Целевой показатель уровня ПСА после спасительной брахитерапии — тот уровень ПСА, который соответствует нади́ру ПСА после первичного лечения РПЖ у конкретного пациента. Таким образом, если первоначально выполнялось хирургическое лечение и развился рецидив, то целевой показатель уровня ПСА, который будет свидетельствовать об успехе спасительной брахитерапии, — 0,1 нг/мл. Для пациентов, которым первоначально проводили лучевые методы лечения, целевой показатель уровня ПСА должен быть 0,5 нг/мл.

Основные публикации в мире по СВБТ принадлежат небольшому числу авторов и представлены в табл. 1 [5, 8–11].

Цель исследования — улучшение результатов лечения рецидивов РПЖ с помощью СВБТ путем определения режимов дозирования и фракционирования при применении СВБТ, а также оценки критериев и сроков для проведения данного метода лечения.

Материалы и методы

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале НМИЦ радиологии с 2016 г. проводится лечение больных с рецидивом РПЖ с помощью СВБТ (^{192}Ir) после радикальных лучевых методов лечения (ДЛТ или брахитерапии) или с локальным рецидивом после РПЭ.

Изначально возник вопрос о разработке алгоритма для диагностики и определения показаний к лечению больных с рецидивом РПЖ. Каждому пациенту выполняли рутинные методы диагностики: динамический контроль уровня ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфию, компьютерную томографию. В перечень обследования в обязательном

Таблица 1. Международный опыт выполнения спасительной высокодозной брахитерапии [5, 8–11]

Table 1. International experience in salvage high-dose-rate brachytherapy [5, 8–11]

Автор Author	Год Year	Годы наблюдения Years of follow-up	Уровень простатического специфического антигена до лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level before treatment, ng/mL	Предшествующее радикальное лечение Previous radical treatment	Сумма баллов по шкале Глисона Gleason score	Фракции/дозы Fractions/doses	Число пациентов Number of patients	Безрецидивная выживаемость Relapse-free survival
Tharp и соавт. Tharp et al.	2008	2001–2006	2,0–36,0 В 14 % случаев ≥ 10 ≥ 10 in 14 % of cases	ДЛТ EBRT	В 29 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 29 % of cases	2–4 фракции по 6–9 Гр 6–9 Gy \times 2–4 fractions	7	3-летняя — 71 % 3-year survival rate — 71 %
Chen и соавт. Chen et al.	2013	1998–2009	0,4–26,3	ДЛТ EBRT	В 52 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 52 % of cases	6 фракций по 36 Гр 36 Gy \times 6 fractions	52	5-летняя — 51 % 5-year survival rate — 51 %
Henriques и соавт. Henriques et al.	2014	1998–2009	1,0–30,0	ДЛТ, низко- и высоко-мощностная брахитерапия EBRT, low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy	В 14 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 14 % of cases	2–4 фракции по 6–13 Гр; 2 фракции по 12,5 Гр 6–13 Gy \times 2–4 fractions; 12.5 Gy \times 2 fractions	56	5-летняя — 77 % 5-year survival rate — 77 %
Wojcizek и соавт. Wojcizek et al.	2016	2003–2011	0,1–19,9	ДЛТ EBRT	В 7 % случаев ≥ 8 ≥ 8 in 7 % of cases	3 фракции по 10 Гр 10 Gy \times 3 fractions	83	3-летняя — 76 %; 5-летняя — 67 % 3-year survival rate — 76 %; 5-year survival rate — 67 %

Примечание. ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note. EBRT — external beam radiation therapy.

порядке нами была добавлена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или F-ПСМА. В последующем в случае диагностики местного рецидива пациентам выполняли биопсию предстательной железы или ложа удаленной предстательной железы. На основании полученных данных по вышеуказанным методам обследования, а также морфологической верификации определяли показания к проведению СВБТ. Данный алгоритм обследований соблюдался для пациентов с рецидивом РПЖ после всех видов радикального лечения.

Однако необходимо добавить, что после лучевых радикальных методов лечения, таких как ДЛТ или брахитерапия, дополнительно учитывали дозы облучения, полученные при ранее проведенном лечении, а также сроки этого лечения. В дальнейшем при планировании спасительной брахитерапии учитывали суммарные дозы для определения как терапевтического, так и побочного эффекта лечения. Эта необходимость объясняется принципами радиобиологических эффектов проводимого лучевого лечения. Руководствуясь этими данными, определяли дозу облучения, которую можно проводить при СВБТ (^{192}Ir), а также количество фракций.

Пациенты с рецидивом РПЖ были разделены на 3 группы в зависимости от вида первоначального радикального лечения: РПЭ, ДЛТ и брахитерапии (табл. 2).

Местный рецидив РПЖ после РПЭ ($n = 8$). Целевой показатель уровня ПСА при проведении СВБТ в этой группе составил 0,1 нг/мл, как и после выполнения хирургического лечения. Режимы фракционирования и дозы при проведении СВБТ (^{192}Ir) следующие: 1) 2 фракции с интервалом 2 нед по 15 Гр каждая, что эквивалентно 141 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$); 2) 1 фракция 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$).

Рецидив РПЖ после ДЛТ ($n = 8$). Целевой показатель уровня ПСА составил 0,5 нг/мл. Режим фрак-

ционирования СВБТ при данной клинической ситуации представляет собой 1 фракцию 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$).

Рецидив РПЖ после низко- и высокодозной брахитерапии ($n = 12$). Целевой показатель уровня ПСА составил 0,5 нг/мл. Режимы фракционирования: 1) 2 фракции с интервалом 2 нед по 15 Гр каждая, что эквивалентно 141 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$); 2) 1 фракция 19 Гр, что эквивалентно 111 Гр при стандартной ДЛТ ($\alpha/\beta = 1,5$). Эти режимы фракционирования, по нашему мнению, показаны при рецидиве после проведенной ранее низкодозной брахитерапии, при которой срок возникновения рецидива превышает 5 лет. При развитии более ранних рецидивов можно обратиться к опыту зарубежных коллег. Так, группа под руководством Henriques продемонстрировала возможность выполнения СВБТ [5] в сроки возникновения рецидива, начиная с 12 мес от ранее проведенной первичной брахитерапии. В этом случае выбран режим СВБТ 2 фракции по 12,5 Гр с интервалом 2 нед.

Результаты

Наиболее благоприятные результаты СВБТ были зарегистрированы в группе пациентов с местным рецидивом после РПЭ: у 7 (87 %) из 8 больных через 1 год после проведенной СВБТ уровень ПСА составил <0,1 нг/мл. У 1 пациента уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения снизился до 0,71 нг/мл (исходно 2,47 нг/мл). В настоящее время отмечается дальнейшее снижение уровня ПСА.

Здесь следует отметить тот факт, что в настоящий момент в нашем Центре накоплен опыт выполнения высокодозной брахитерапии при первичном РПЖ. Нами проводилась высокодозная брахитерапия в режиме 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед или 1 фракции 19 Гр. В группе пациентов, которым

Таблица 2. Группы пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы

Table 2. Groups of patients with local recurrence of prostate cancer

Группа пациентов Patient group	Число пациентов Number of patients	Режим фракционирования при проведении спасительной высокодозной брахитерапии Fractionation scheme for salvage high-dose-rate brachytherapy
Рецидив после радикальной простатэктомии Recurrence after radical prostatectomy	8	1 фракция 19 Гр или 2 фракции по 15 Гр через 2 нед 19 Gy \times 1 fraction or 15 Gy \times 2 fractions two weeks apart
Рецидив после дистанционной лучевой терапии Recurrence after external beam radiation therapy	8	1 фракция 19 Гр 19 Gy \times 1 fraction
Рецидив после брахитерапии (низко- и/или высокодозной) Recurrence after brachytherapy (low-dose-rate and/or high-dose-rate)	12	1 фракция 19 Гр или 2 фракции по 12,5 Гр через 2 нед 19 Gy \times 1 fraction or 12.5 Gy \times 2 fractions two weeks apart

брахитерапию проводили в режиме 1 фракции, в течение первых 2 лет наблюдения отмечен рецидив заболевания более чем в 15 % случаев. В связи с этим режим лечения с использованием 1 фракции высокомогностной брахитерапии с 2019 г. в нашем Центре не применяется.

Пациентов с рецидивом РПЖ после РПЭ, которым планируется СВБТ, можно рассматривать как первичных больных РПЖ. Соответственно, по нашему мнению, в данном случае более целесообразно выполнять СВБТ в режиме 2 фракции по 15 Гр с интервалом 2 нед.

Технической особенностью проведения СВБТ при данной клинической ситуации является крайне малый размер опухолевого очага, а также близость критических органов: уретры, шейки мочевого пузыря и прямой кишки. Это обуславливает установку небольшого количества игл в остаточную ткань предстательной железы для выполнения спасительной брахитерапии. Также вышеуказанная особенность сказывается и при проведении планирования. Несмотря на технические особенности и сложности, значимых осложнений со стороны прямой кишки и уретры нами не отмечено.

Результаты после выполнения СВБТ у пациентов с рецидивом после ДЛТ: у 2 (25 %) из 8 пациентов через 1 год уровень ПСА составил $<0,2$ нг/мл. У 4 пациентов уровень ПСА через 2 года после лечения — $>2,0$ нг/мл. У данных пациентов зарегистрирован рецидив, им проводится гормональная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ) в интермиттирующем режиме. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после СВБТ. В настоящий момент у этих больных определяется кастрационно-резистентный РПЖ, им проводится гормонотерапия аналогами ЛГРГ в комбинации с химиотерапевтическими препаратами группы таксанов.

Неудовлетворительные результаты в группе пациентов с рецидивом РПЖ после ДЛТ связаны, по нашему мнению, с ранее проведенным радикальным курсом лучевой терапии, и повторная лучевая терапия оказалась малоэффективной. Это были либо курсы ДЛТ без достижения суммарной очаговой дозы на область предстательной железы до 74–82 Гр, либо лечение с перерывом курса, достигавшим 30–45 дней. Таким образом, определенная по рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) и Европейской ассоциации урологов (EAU) суммарная очаговая доза при проведении ДЛТ на область предстательной железы в 74–82 Гр не была достигнута, а составила только 60 Гр. Вероятно, еще одной причиной неудовлетворительных результатов СВБТ является то, что на этапе дообследования были получены ложноотрицательные результаты ПЭТ/КТ: наличие метастазирования в кости или отдаленные лимфатические узлы при отсутствии метастатического поражения регионарных тазовых лимфатических узлов, определяемых по данным МРТ.

После проведения СВБТ у пациентов с рецидивом после брахитерапии (низко- и высокомогностной)

получены следующие результаты. У 7 (58 %) из 12 пациентов через 2 года после СВБТ уровень ПСА составил $<0,5$ нг/мл. СВБТ выполняли в режиме 2 фракций по 12,5 Гр каждая с интервалом 2 нед. У 3 пациентов уровень ПСА через 2 года после спасительного лечения превысил 0,5 нг/мл, в связи с чем у них определяется повторный рецидив. У данных пациентов проводится гормональная терапия аналогами ЛГРГ в интермиттирующем режиме. Еще у 2 пациентов также отмечен повторный рецидив после проведения СВБТ, доказанный при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА.

Вышеописанные неблагоприятные результаты у 5 пациентов с рецидивом РПЖ после низко- и высокомогностной брахитерапии, по нашему мнению, связаны прежде всего с однофракционным режимом СВБТ (1 фракция 19 Гр), а также с возможным развитием радиорезистентности первичной опухоли. В связи с этим целесообразно выполнение СВБТ в режиме 2 фракции по 12,5 Гр с интервалом между ними 2 нед.

Из технических сложностей СВБТ при рецидиве после первичной брахитерапии необходимо выделить 2 особенности: 1) сроки развития рецидива после брахитерапии и, соответственно, определение суммарных дозовых нагрузок для выполнения спасительного лечения; 2) наличие установленных микроисточников при ранее проведенной низкомогностной брахитерапии, что осложняет визуализацию в период выполнения операции.

Результаты проведенной СВБТ представлены в табл. 3.

Клинический случай

Пациент М.В.И., 1967 года рождения. Из анамнеза известно, что в феврале 2017 г. по поводу повышения уровня ПСА до 7,3 нг/мл больному была выполнена биопсия предстательной железы; верифицирована мелкоацинарная аденокарцинома предстательной железы cT2cN0M0, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3). В связи с этим в марте 2017 г. была проведена лапароскопическая РПЭ. Уровень ПСА через 3 мес после операции составил 2,47 нг/мл. При МРТ органов малого таза визуализируется остаточная ткань предстательной железы размером $45 \times 28 \times 15$ мм, объемом около 12 см³, данных о подвздошно-обтураторной лимфаденопатии не получено.

Результат ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА (27.06.2017): получены данные о наличии очагов накопления в ложе предстательной железы. Результат биопсии остаточной ткани предстательной железы: ацинарная аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3).

Пациенту 04.07.2017 был выполнен однофракционный сеанс СВБТ с использованием ^{192}Ir (разовая очаговая доза 19 Гр). По результатам лечения уровень ПСА через 3 мес составил 1,32 нг/мл, через 6 мес — 1,06 нг/мл. В настоящий момент уровень ПСА — 0,71 нг/мл (рис. 1, 2).

Таблица 3. Результаты СВБТ

Table 3. Outcomes of SHDR

Группа пациентов Patient group	Число пациентов Number of patients	Биохимическая и клиническая регрессия после СВБТ ^{192}Ir , n (%) Biochemical and clinical regression after ^{192}Ir SHDR, n (%)	Повторный рецидив после СВБТ ^{192}Ir , n (%) Repeated relapse after ^{192}Ir SHDR, n (%)
Рецидив после радикальной простатэктомии Recurrence after radical prostatectomy	8	7 (87)	1 (13)
Рецидив после дистанционной лучевой терапии Recurrence after external beam radiotherapy	8	4 (50)	4 (50)
Рецидив после брахитерапии (низко- и/или высокодозной) Recurrence after brachytherapy (low-dose-rate and/or high-dose-rate)	12	7 (58)	5 (42)

Примечание. СВБТ — спасительная высокодозная брахитерапия.

Note. SHDR — salvage high-dose-rate brachytherapy

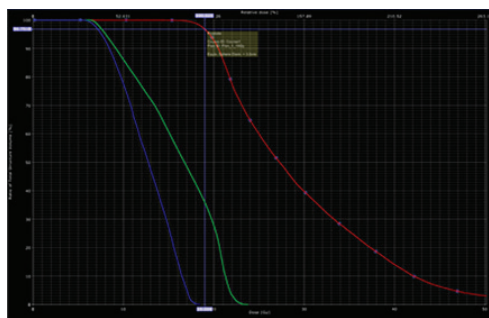


Рис. 1. Схема расстановки игл для проведения спасительной высокодозной брахитерапии ^{192}Ir

Fig. 1. Scheme of needle placement for ^{192}Ir salvage high-dose-rate brachytherapy

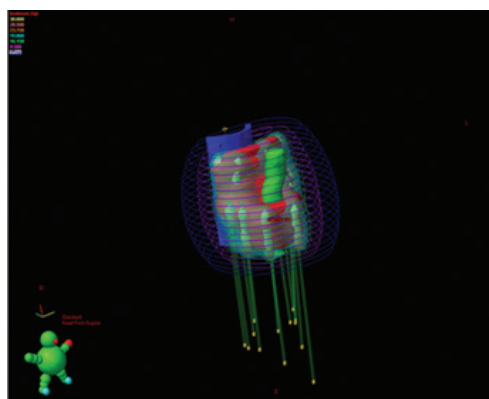


Рис. 2. Гистограмма доза—объем, на которой продемонстрировано, что 97 % остаточной ткани предстательной железы после радикальной простатэктомии получает предписанную дозу 19 Гр

Fig. 2. Dose-volume histogram demonstrating that 97 % of residual prostate tissue after radical prostatectomy receives the dose of 19 Gy

Заключение

Приведены предварительные результаты нашего исследования. Еще раз отметим, что в качестве опций для лечения локального рецидива РПЖ возможно выбрать спасительную простатэктомию, спасительную лучевую терапию, гормональную терапию или СВБТ. В некоторых случаях у пациентов данной категории применяют ДЛТ, однако это может привести к развитию тяжелых лучевых повреждений. Также необходимо отметить, что разовая очаговая доза при традиционной ДЛТ составляет 2 Гр (до суммарной очаговой дозы 60–80 Гр), таким образом длительность госпитализации может превысить 2 мес.

Проведение гормональной терапии при рецидиве РПЖ носит паллиативный характер. В случае применения спасительной простатэктомии высока вероятность хирургических осложнений, связанных с развитием фиброза тканей при проведении первоначальных лучевых радикальных методов лечения.

При использовании СВБТ можно выделить следующие преимущества. Во-первых, уменьшается суммарная очаговая доза с 60–80 Гр при традиционной спасительной ДЛТ до 15–19 Гр. Это, в свою очередь, существенно уменьшает лучевые нагрузки на критические органы, при этом снижается риск развития лучевых повреждений. Во-вторых, уменьшается число койко-дней до 2. В-третьих, в отличие от гормональной терапии СВБТ представляет собой радикальный метод лечения рецидива РПЖ. Следовательно, СВБТ должна привести к улучшению результатов лечения рецидива РПЖ, а также повысить экономическую эффективность высокотехнологичной помощи, что свидетельствует о целесообразности и актуальности работы в данном направлении.

Выбор метода лечения в случае рецидива РПЖ является сложной проблемой, решение которой основывается на многих факторах. Учитываются клиническое течение РПЖ, степень распространенности заболевания, уровень маркеров, молекулярно-генетические данные. Тем не менее не существует определенных стандартов для лечения таких больных. Имеющиеся рекомендации российских и зарубежных специалистов дают лишь определенное направление поиска,

при котором может быть достигнут успех. Полиморфизм и гетерогенность РПЖ еще раз говорят о сложности лечения данного заболевания. В связи с этим основным направлением в лечении больных с рецидивом РПЖ должен быть комбинированный подход. Роль брахитерапии будет определена в дальнейших исследованиях, и, возможно, будут сформированы более четкие рекомендации применения этого метода в клинической (онкологической) практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Guidelines of European Association of Urology, 2020, www.uroweb.org.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2018. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. 236 p. (In Russ.)].
- NCCN Prostate Cancer Brachytherapy. NCCN Guidelines for patients. Prostate cancer, 2019.
- Брахитерапия. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. Обнинск: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. [Brachytherapy. Ed.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Obninsk: MRNTS im. A.F. Tsyba — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.)].
- Tisseverasinghe S.A., Crook J.M. The role of salvage brachytherapy for local relapse after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018;7(3):414–35. DOI: 10.21037/tau.2018.05.09.
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения. *Онкоурология* 2016;12(4):81–6. [Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsybul'skiy A.D. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local prostate cancer recurrence after radical radiotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):81–6. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86.
- Терапевтическая радиология: национальное руководство. Под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 704 с. *Therapeutic radiology: national guideline*. Ed.: A.D. Kaprin, Yu.S. Mardynskiy. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 704 p.
- Olarte A., Cambeiro M., Moreno-Jiménez M. et al. Dose escalation with external beam radiation therapy and high-dose-rate brachytherapy combined with long-term androgen deprivation therapy in high and very high risk prostate cancer: Comparison of two consecutive high-dose-rate schemes. *Brachytherapy* 2016;15(2):127–35. DOI: 10.1016/j.brachy.2015.12.008.
- Matei D.V., Ferro M., Jereczek-Fossa B.A. et al. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int* 2015;94(4):373–82. DOI: 10.1159/000371893.
- Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S. et al. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2–10. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00492-0.
- Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А. Роль брахитерапии в лечении локализованных форм рака предстательной железы. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):21–6. [Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A. Role of brachytherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Biomedical Photonics* 2015;4(4):21–6. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Д. Каприн, С.А. Иванов, О.Б. Карякин: консультация при выборе правильного направления лечения, разработка дизайна исследования; А.А. Обухов, В.А. Бирюков: непосредственное проведение брахитерапии, главный исследователь, написание текста рукописи, обзор литературы по теме исследования; Н.Б. Борышева, Д.Б. Санин, О.Г. Лепилина, А.В. Демьянович, Н.В. Михайловский: 3D-планирование при проведении брахитерапии, сбор и анализ полученных данных; А.Л. Смолкин: проведение анестезиологических мероприятий, сбор и анализ полученных данных; Н.Г. Минаева: проведение лабораторных исследований, написание текста рукописи.

Authors' contributions

A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, O.B. Karyakin: consulted on choosing an optimal treatment regimen, developed study design; A.A. Obukhov, V.A. Biryukov: organized brachytherapy, principal investigators, article writing, reviewing of publications of the article's theme; N.B. Borysheva, D.B. Sanin, O.G. Lepilina, A.V. Dem'yanovich, N.V. Mikhaylovskiy: performed 3D planning for brachytherapy, data collection and analysis; A.L. Smolkin: performed anesthetic procedures, data collection and analysis; N.G. Minaeva: performed laboratory testing, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>
 С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
 В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-3385-3603>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение сальважной брахитерапии.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent for salvage brachytherapy.