

Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Введение. Необходимость поиска оптимизации спасительных методов лечения на сегодняшний день продиктована нарастанием расширения показаний к радикальной простатэктомии во многих центрах развитых стран мира.

Цель исследования – оценить эффективность, токсичность и технические особенности брахитерапии высокой мощности дозы в лечении локальных рецидивов рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. в Российском научном центре рентгенодиагностики 17 пациентам по поводу локального рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии была проведена сальважная брахитерапия высокой мощности дозы. Всем больным на этапе первичной диагностики для определения макроскопического тканевого компонента в области ложа предстательной железы проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза. Для исключения наличия регионарного и отдаленного метастазирования всем пациентам выполнена позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F - или ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном. В обязательном порядке всем пациентам проводили промежуточную биопсию ложа предстательной железы и семенных пузырьков.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 35,7 (24–54) мес. Общая выживаемость составила 100 %. Специфическая выживаемость по уровню простатического специфического антигена – 88,2 %. Локальных рецидивов РПЖ в исследуемой группе не выявлено.

У пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами неэффективности лечения явились наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ($p = 0,003$), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 мес после основного лечения ($p = 0,001$) и рост уровня простатического специфического антигена крови >10 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ($p = 0,002$).

Заключение. Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы – безопасный и эффективный вариант спасительного лечения при локальном рецидиве РПЖ после ранее проведенной радикальной простатэктомии. Помимо технологии проведения брахитерапии немаловажным является диагностический этап, обеспечивающий визуализацию точного расположения рецидивной опухоли.

Ключевые слова: рецидив, рак предстательной железы, сальважная брахитерапия, высокодозная брахитерапия, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д. Сальважная брахитерапия высокой мощности дозы у больных с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2023;19(4):86–96. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-86-96>

Salvage high-dose rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskii

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alexey Dmitrievich Tsibulskii vracheg@mail.ru

Background. The current need for optimization of salvage treatment methods is dictated by the growing expansion of indications for radical prostatectomy in many centers in the developed countries of the world.

Aim. To evaluate the effectiveness, toxicity, and technical characteristics of high-dose rate brachytherapy in treatment of local prostate cancer (PCa) recurrences after radical prostatectomy.

Materials and methods. Between January 2015 and December 2020, salvage high-dose rate brachytherapy was performed in 17 patients at the Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology for local recurrence of PCa after radical prostatectomy. All patients underwent multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis at the stage of primary diagnosis in order to determine macroscopic tissue component in the prostate bed area. To rule out regional and distant metastases, all patients underwent positron emission tomography with ^{18}F - or ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen. All patients included in the study underwent perineal biopsy of the prostate bed and seminal vesicles.

Results. Median follow-up in the treatment group was 35.7 (24–54) months. Overall survival was 100 %. Prostate-specific antigen-specific survival was 88.2 %. There were no local recurrences of PCa in the treatment group.

In patients with local PCa recurrence, significant predictors of treatment failure were the presence of clinically extremely high risk of progression at initial diagnosis ($p = 0.003$), development of biochemical relapse up to 24 months after main treatment ($p = 0.001$), and increased blood level of prostate-specific antigen above 10 ng/mL during registration of biochemical relapse ($p = 0.002$).

Conclusion. High-dose rate brachytherapy is a safe and effective salvage treatment for local recurrence of PCa after radical prostatectomy. In addition to the brachytherapy technique, the diagnostic stage is also of great importance providing visualization of the exact location of tumor recurrence.

Keywords: relapse, prostate cancer, salvage brachytherapy, high-dose brachytherapy, radical prostatectomy

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzaria A.G., Tsubulskii A.D. Salvage high-dose rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):86–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-86-96>

Введение

В эру высоких технологий лечение онкологических заболеваний, в том числе рака предстательной железы (РПЖ), остается актуальной проблемой развитых стран мира. В 2020 г. РПЖ составлял 14,1 % всех случаев онкологических заболеваний и смертность от него — 6,8 % всех случаев смерти от рака среди мужского населения мира. Возраст, раса, этническая принадлежность, география, семейный анамнез и ряд генетических изменений являются хорошо известными факторами риска РПЖ [1, 2].

С развитием в медицине современных методов диагностики и визуализации все более точные и «ювелирные» технологии воздействия на опухоль, такие как стереотаксическая радиохирургия, протонная терапия, брахитерапия, приобретают популярность и занимают свои места в общем алгоритме лечения злокачественных новообразований.

В лечении РПЖ радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из эффективных и распространенных методов. Однако риск развития рецидива после РПЭ по поводу неметастатического РПЖ через 10 лет составляет примерно 10 % и 40 % у пациентов с экстрапростатическим распространением опухоли или положительным краем, выявленным при гистологическом исследовании после хирургического лечения [3].

Допустимый уровень простатического специфического антигена (ПСА) после простатэктомии остается спорным. Согласно международному консенсусу, 2 последовательных повышения уровня ПСА после

РПЭ, равных или более 0,2 нг/мл, свидетельствуют о биохимическом рецидиве заболевания [4]. В настоящее время в большинстве ретроспективных исследований используется порог уровня ПСА 0,1–0,2 нг/мл. При анализе повышения уровня ПСА после простатэктомии было предложено несколько гипотез, включая микроинвазию в клетчатку таза, не выявленную при первичной диагностике, остаточную опухоль в ложе удаленной предстательной железы или остаточную доброкачественную ткань предстательной железы [3, 5]. Тем не менее исследования, направленные на определение влияния роста уровня ПСА после радикальных методов лечения, показали корреляцию повышения уровня ПСА с неблагоприятным течением заболевания, худшим прогнозом выживаемости и увеличением потребности в спасительном лечении этой категории пациентов [6, 7].

Необходимость поиска оптимизации спасительных методов лечения после проведения РПЭ на сегодняшний день продиктована нарастанием расширения показаний к РПЭ во многих центрах развитых стран мира. Исследования, посвященные хирургической тактике лечения больных с местно-распространенным РПЖ группы крайне высокого риска прогрессирования, все чаще встречаются в медицинских отчетах. При этом частота положительного хирургического края в этой группе пациентов остается высокой, и около 60–70 % пациентов в последующем требуется проведение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) или андрогендепривационной терапии [8–11].

Рецидивы при РПЖ носят преимущественно местный характер [12, 13]. Большинство местных рецидивов после РПЭ возникает на месте пузырно-уретрального анастомоза и 22 % — на месте семенных пузырьков. Стандарт локального лечения местных рецидивов РПЖ — спасительная лучевая терапия в комбинации с андрогендепривационной терапией. Доза, которая подводится при проведении ДЛТ при локальных рецидивах РПЖ, составляет 64–72 Гр, а при наличии гистологически подтвержденного макроскопического очага — до 80 Гр. Токсичность спасительной ДЛТ при рецидивах РПЖ является основной причиной предпочтения альтернативных методов лечения в виде андрогендепривационной терапии. При этом основные осложнения ДЛТ после РПЭ — развитие стриктур в области пузырно-уретрального анастомоза, гиперактивность мочевого пузыря и недержание мочи, вызванное лучевым циститом в зоне шейки мочевого пузыря, которая, как правило, включается в объем облучения [14, 15].

Применение брахитерапии высокой мощности дозы (high dose rate) (HDR-БТ) как метода высокоточного облучения заданного объема ткани с использованием экстремального гипофракционирования теоретически является привлекательной технологией, которая может обеспечить высокий уровень локального контроля над опухолевым очагом. Уже известно, что HDR-БТ является одним из высокоэффективных и низкотоксичных методов лечения локализованных форм РПЖ. Эффективность HDR-БТ в монорежиме подтверждена результатами многих исследований, проведенных в различных центрах мира [16–18]. Создание высокоточного плана распределения дозы облучения в предстательной железе при HDR-БТ является основным залогом эффективного лечения локализованных форм РПЖ. Проблема лечения локальных рецидивов после РПЭ обусловлена тем, что зачастую мы не видим точного расположения опухоли, даже при применении современных методов визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), и мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ). Однако для достижения максимального эффекта от применения внутритканевой лучевой терапии необходимо иметь данные о точном расположении опухолевого очага при отсутствующей предстательной железе.

Данное предварительное исследование предназначено для оценки возможности использования HDR-БТ в лечении гистологически подтвержденных локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

Цель исследования — определить эффективность, токсичность и технические особенности HDR-БТ в лечении локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

Материалы и методы

В настоящее проспективное нерандомизированное исследование были включены 17 пациентов с локальным рецидивом РПЖ. Всем пациентам, включенным в исследование, в период с января 2015 г. по декабрь 2020 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии была проведена сальважная HDR-БТ. На этапе первичной диагностики для определения макроскопического тканевого компонента в области ложа предстательной железы выполнена мпМРТ. Для исключения наличия регионарного и отдаленного метастазирования всем пациентам проведена ПЭТ/КТ с ^{18}F - или ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСАМА).

В обязательном порядке всем пациентам выполняли промежностную биопсию. Биопсию проводили под спинномозговой анестезией, материал забирали из зоны ложа предстательной железы, пузырно-уретрального анастомоза, зоны семенных пузырьков. Среднее количество забора материала составило 14 точек, каждой из которых присваивали порядковый номер и отмечали на трафарете в зависимости от места забора биоматериала. Схема забора биоматериала представлена на рис. 1.

Средний возраст пациентов составил $67 \pm 7,25$ года. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице.

Основная часть пациентов, вошедшие в исследование, изначально относились к группе высокого риска прогрессирования за счет наличия низкодифференцированной аденокарциномы и местно-распространенного процесса, выявленного по данным гистологического исследования после РПЭ. Надо отметить, что у всех пациентов до операции клинически был установлен локализованный процесс и инвазивный рост

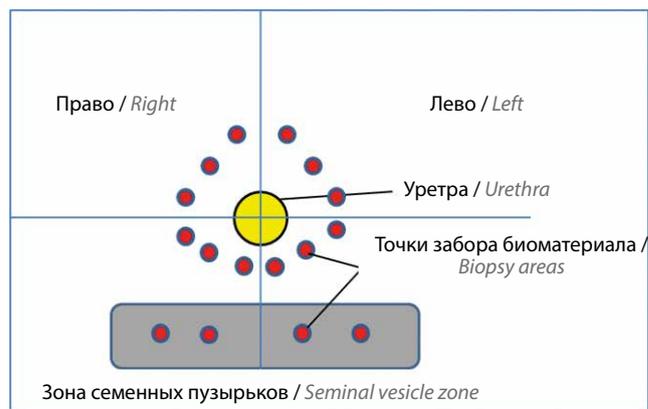


Рис. 1. Схема забора гистологического материала при подозрении на локальный рецидив после радикальной простатэктомии
Fig. 1. Diagram of histological material sampling areas for suspected local recurrence after radical prostatectomy

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 17)
Baseline characteristics of the patients included in the study (n = 17)

Характеристика Characteristic	n	%
Послеоперационная стадия T: Postoperative stage T:		
pT2a	2	11,8
pT2b	4	23,5
pT2c	4	23,5
pT3a	5	29,4
pT3b	2	11,8
Сумма баллов по шкале Глисона (G) по результатам РПЭ: Gleason score (G) based on RP results:		
5–6 (G ₁)	9	53,0
7 (3 + 4), (4 + 3) (G _{2,3})	4	23,5
8 (4 + 4) (G ₄)	4	23,5
Инвазивный рост/перинеуральная инвазия: Invasive growth/perineural invasion:		
нет no	11	64,7
да yes	6	35,3
Максимальный уровень ПСА до РПЭ, нг/мл: Maximum PSA level before RP, ng/mL:		
<10	11	64,7
10–20	2	11,8
>20	4	23,5
Группа риска NCCN: NCCN risk group:		
низкий риск low risk	3	17,6
промежуточный риск intermediate risk	4	23,5
высокий риск high risk	10	58,9
Максимальный уровень ПСА при диагно- стике рецидива, нг/мл: Maximum PSA level at recurrence diagnosis, ng/mL:		
<1	3	17,6
1–3	11	64,7
>3	3	17,6
Сумма баллов по шкале Глисона (G) по результатам повторной биопсии при диагностике рецидива: Gleason score (G) according to the results of repeated biopsy at recurrence diagnosis:		
5–6 (G ₁)	6	35,3
7 (3 + 4), (4 + 3) (G _{2,3})	6	35,3
8 (4 + 4) (G ₄)	5	29,4

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; ПСА – простатспецифический антиген; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. RP – radical prostatectomy; PSA – prostate-specific antigen; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

опухоли был определен лишь после гистологического исследования операционного материала. При этом только 2 пациентам была проведена послеоперационная ДЛТ на зону ложа предстательной железы и регионарных лимфатических узлов до суммарной дозы 60–66 Гр.

Сроки до развития биохимического рецидива варьировали от 4 до 84 мес (в среднем 22 мес). Интервал времени между РПЭ и сальважной HDR-БТ составил от 22 до 120 мес (в среднем 56 мес). Из 10 пациентов 7 больным не выполнялась лимфаденэктомия во время хирургического лечения. Андрогендепривационную терапию после гистологической верификации локального рецидива получали 16 из 17 больных. Через 1–3 мес после проведения сальважной HDR-БТ андрогендепривационная терапия отменялась. Необходимо отметить, что такая длительность между развитием биохимического рецидива и сальважной HDR-БТ обусловлена часто используемой выжидательной тактикой лечения больных с подозрением на биохимический рецидив РПЖ на амбулаторном этапе и применением андрогендепривационной терапии в постоянном или интермиттирующем режиме в качестве основного вида лечения. Помимо этого, сам диагностический комплекс, включающий мпМРТ органов таза, ПЭТ/КТ и промежуточную биопсию ложа предстательной железы, зачастую требует достаточно много времени, порой занимающего несколько месяцев.

На диагностическом этапе при проведении мпМРТ органов малого таза у 3 пациентов тканевой компонент опухоли не определялся. У 8 пациентов определялся очаг в остаточной ткани предстательной железы, у 3 – в области остаточной ткани семенных пузырьков. При морфологической оценке исследования биоптата ложа предстательной железы преобладал низкодифференцированный рак. Только у 6 из 17 больных рецидив опухоли был представлен высокодифференцированной аденокарциномой с суммой баллов по шкале Глисона 5–6. Во всех случаях дозиметрического планирования при проведении сальважной HDR-БТ учитывали данные комплексного обследования, включающие методы визуализации и промежуточную биопсию ложа предстательной железы. В случае отсутствия гистологической верификации локального рецидива пациенты исключались из исследования и переводились под динамическое наблюдение в зависимости от клинической картины рецидива. При несовпадении данных биопсии и данных методов визуализации (например, накопление радиофармацевтического препарата при позитронно-эмиссионной томографии в остаточной ткани правого семенного пузырька, а гистологически подтвержден рецидив в левом семенном пузырьке) в целевой объем облучения включали обе структуры. В случае отсутствия визуального тканевого компонента опухоли пациентам проводили промежуточную биопсию ложа пред-

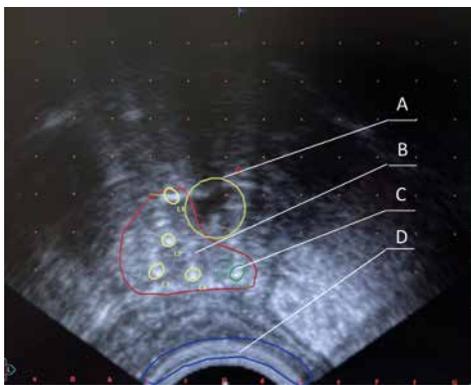


Рис. 2. Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап оконтуривания зоны ложа предстательной железы с учетом расположения опухоли в нижнем правом квадранте относительно пузырно-уретрального анастомоза. В зону рецидивной опухоли имплантировано 5 интрастатов. А – уретра; В – зона опухоли с учетом данных промежностной биопсии; С – интрастаты; D – передняя стенка прямой кишки
Fig. 2. Oncentra Prostate Nucletron planning system. The stage of delineating of the area of the prostate bed taking into account the location of recurrent tumor in the lower right quadrant relative to the vesicourethral anastomosis. 5 needles were implanted in the area of recurrent tumor. A – urethra; B – tumor area taking into account perineal biopsy data; C – needles; D – anterior wall of the rectum

стательной железы с маркированием каждой точки забора биоматериала относительно пузырно-уретрального анастомоза. В случае гистологической верификации рецидива объем облучаемых тканей во время дозиметри-

ческого планирования определяли исключительно на основании данных, полученных при биопсии.

Брахитерапию высокой мощности дозы источником ^{192}Ir проводили под спинномозговой анестезией на аппарате MicroSelectron HDR с использованием трансректального ультразвукового датчика 4–9 МГц. После получения результатов гистологического исследования биоптата ложа предстательной железы и сопоставления данных биопсии с данными магнитно-резонансной томографии и ПЭТ/КТ проводили имплантацию интрастатов в зону выявленного очага опухоли. Среднее количество интрастатов составляло 5–6. Такого количества обычно достаточно для создания фокального дозового покрытия зоны рецидивной опухоли (рис. 2).

После сканирования ложа предстательной железы с введенными интрастатами в область рецидивной опухоли проводили оконтуривание мишени и критических органов. Виртуальные интрастаты сопоставляли с реально расположенными в соответствии с их отклонением от пузырно-уретрального анастомоза и глубиной расположения. Далее проводили расчет предписанной дозы (рис. 3, 4).

Брахитерапию проводили в монорежиме на зону опухоли с учетом данных промежностной биопсии в виде 2 фракций в разовой очаговой дозе (РОД) 15 Гр с 2-недельным перерывом между фракциями до сум-

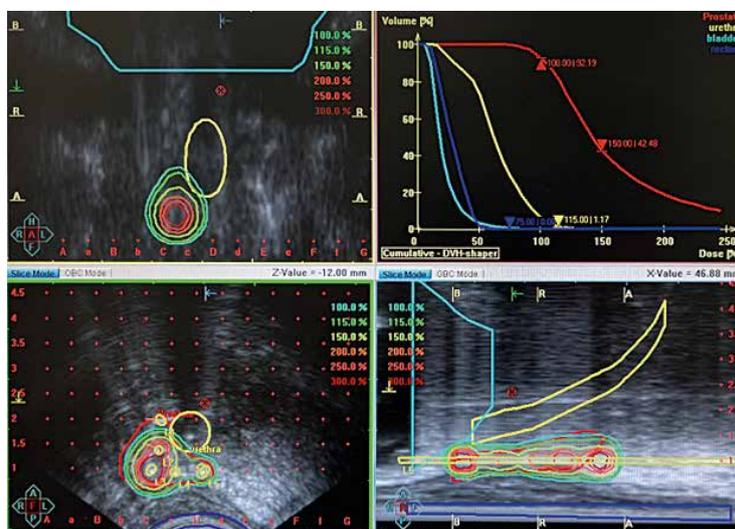


Рис. 3. Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Изодозное распределение при фокальной брахитерапии высокой мощности дозы в зоне локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. PTV (планируемый объем мишени) 3 см³; D90 tumor (доза, приходящаяся на 90 % объема опухоли) 20,6 Гр; V100 tumor (объем опухоли, получающий 100 % от заданной дозы) 98,1 %; V150 tumor (объем опухоли, получающий 150 % от предписанной дозы) 36,7 %; D10 urethra (доза, приходящаяся на 10 % объема уретры) 10,3 Гр; V crit.urethra (объем уретры, получивший критическую дозу (110 % от заданной дозы)) 0 %; V crit.rectum (объем прямой кишки, получивший критическую дозу (70 % от заданной дозы)) 0 %; D10 rectum (доза, приходящаяся на 10 % объема передней стенки прямой кишки) 8,9 Гр
Fig. 3. Oncentra Prostate Nucletron planning system. Isodose distribution for focal high-dose rate brachytherapy in the area of local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. PTV (planned target volume) 3 cm³; D90 tumor (dose per 90 % of the tumor volume) 20.6 Gy; V100 tumor (tumor volume receiving 100 % of the given dose) 98.1 %; V150 tumor (tumor volume receiving 150 % of the prescribed dose) 36.7 %; D10 urethra (dose per 10 % of the urethral volume) 10.3 Gy; V crit.urethra (volume of the urethra that received a critical dose (110 % of the given dose)) 0 %; V crit.rectum (volume of the rectum that received a critical dose (70 % of the given dose)) 0 %; D10 rectum (dose per 10 % of the volume of the anterior wall of the rectum) 8.9 Gy

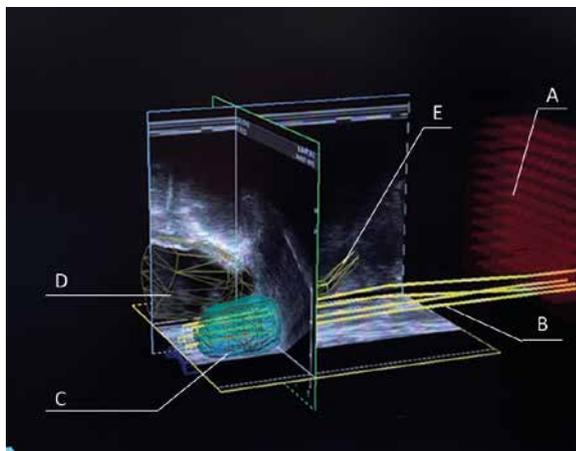


Рис. 4. Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Распределение 100 % предписанной дозы на зону локального рецидива после простатэктомии (3D-моделирование на основе данных ультразвукового исследования). А – координатная решетка; В – интрастаты; С – зона опухоли; D – мочевого пузыря; E – уретра

Fig. 4. Oncentra Prostate Nucletron planning system. Distribution of 100 % of the prescribed dose to the area of local relapse after prostatectomy (3D modeling based on ultrasound). A – template coordinate grid; B – needles; C – tumor zone; D – bladder; E – urethra

марной очаговой дозы (СОД) 30 Гр. Такая доза эквивалентна дозе ~141 Гр, подведенной обычным способом, – 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю. Биологически эффективная доза составила 330 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$). Процент предписанной дозы на мишень (V100) составлял не менее 95 % (в среднем 97,1 %). Критическая доза на уретру и прямую кишку составила 110 и 70 % от предписанной дозы соответственно. Для вычислений биологически эквивалентной дозы использовали линейно-квадратичную модель. Такой режим облучения выбран нами, исходя из собственного опыта и рекомендаций Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) по лечению РПЖ в монорежиме, определяющих возможные схемы облучения в дозах 13–15 Гр за фракцию с интервалом 2 нед до СОД 26–30 Гр. Такие режимы фракционирования зарекомендовали себя как высокоэффективные с низким профилем токсичности и удобные как для лечащего врача, так и для пациента.

Рецидив или прогрессирование заболевания определяли как повышение уровня ПСА крови более чем на 0,2 нг/мл. Все пациенты, включенные в протокол исследования, после проведения сальважной HDR-БТ находились под динамическим наблюдением в виде контроля уровней общего ПСА и тестостерона в 1-й год 1 раз в 3 мес, далее 1 раз в 6 мес. Мультипараметрическую МРТ органов малого таза проводили 1 раз в 6 мес. ПЭТ/КТ выполняли при развитии биохимического рецидива.

Оценивали нарушения мочеиспускания путем анкетирования в соответствии с Международной систе-

мой суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (International prostate syndrome system, IPSS), а также качество жизни, связанное с мочеиспусканием, по критериям QoL (Quality of life).

Ранние и поздние лучевые осложнения оценивали по общепринятым критериям RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Исследование одобрено независимым экспертным советом по вопросам медицинской этики при Российском научном центре рентгенорадиологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Медиана периода наблюдения составила 35,7 (24–54) мес. Общая выживаемость составила 100 %. ПСА-специфическая выживаемость – 88,2 %. За время наблюдения у 2 пациентов отмечен биохимический рецидив РПЖ на 21-м и 42-м месяце наблюдения. При дополнительной диагностике по данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА у первого пациента через 21 мес выявлены метастазы в костях скелета и забрюшинных лимфатических узлах. У второго пациента при дополнительной диагностике локализация рецидива не обнаружена. Локальный контроль над опухолью, определяемый лабораторными показателями ПСА, тестостерона и данными мПМРТ, был достигнут у всех исследуемых больных.

Токсические реакции в исследуемой группе были незначительными. Острые генитоуринарные токсические реакции отмечались только I и II степеней в 47 и 5,8 % случаев соответственно. Отсроченные генитоуринарные токсические реакции наблюдались только I степени у 29,4 % пациентов. Тяжелых токсических реакций со стороны уретры и прямой кишки III–IV степеней не зафиксировано. Суммарный балл по IPSS в группе до проведения HDR-БТ и в последующие периоды после брахитерапии достоверно не отличался и составлял в среднем 4,6 (95 % доверительный интервал 3,2–5,6) и 4,76 (95 % доверительный интервал 3,5–5,8) соответственно. Недержание мочи в виде подтекания, требующего использования урологических прокладок, отмечено у 4 пациентов, при этом у 2 из них недержание мочи имело место до проведения брахитерапии. Тотального недержания мочи в группе не отмечено. Поздних осложнений в виде стриктур пузырноуретрального анастомоза в наблюдаемой группе пациентов не зафиксировано.

Клинический случай 1

Пациенту П., 60 лет, по поводу РПЖ группы низкого риска прогрессирования (pT2cN0M0G1R–, инициальный уровень ПСА 4,8 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3)) в июне 2012 г. была выполнена РПЭ.

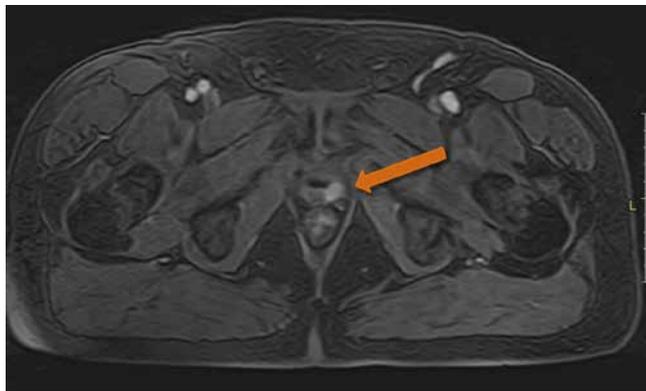


Рис. 5. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, динамическое контрастное усиление, 97-я секунда. В зоне цистуретрального анастомоза, в задних отделах слева, визуализируется очаг измененного магнитно-резонансного сигнала с ранним активным накоплением контрастного вещества, размером $12 \times 7 \times 17$ мм (стрелка)

Fig. 5. Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis, dynamic contrast perception, 97th second. In the zone of cystourethral anastomosis, in the posterior sections on the left, a focus of altered magnetic resonance signal is visualized with early active accumulation of the contrast agent $12 \times 7 \times 17$ mm in size (arrow)

Результат гистологического исследования: аденокарцинома в обеих долях, занимающая большую часть объема железы, с суммой баллов по шкале Глисона $6 (3 + 3)$, с перинеуральной инвазией. Лимфатические узлы без опухолевого роста.

Через год после операции у пациента было отмечено увеличение уровня ПСА до $0,3$ нг/мл и в дальнейшем — его прогрессивный рост. В июне 2016 г. уровень ПСА составил $3,04$ нг/мл.

Больной обратился в Российский научный центр рентгенодиагностики, где при дообследовании по данным мпМРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА слева от анастомоза был выявлен очаг, подозрительный на рецидив (рис. 5).

В сентябре 2016 г. пациенту была выполнена промежностная биопсия ложа предстательной железы. Материал забран из 14 точек. В 4 из 14 точек слева от пузырно-уретрального анастомоза выявлен рецидив аденокарциномы, сумма баллов по шкале Глисона $8 (4 + 4)$. В 8 из 14 биоптатов получены клетки предстательной железы, что свидетельствует о нерадикально выполненной РПЭ.

С учетом гистологически подтвержденного локального рецидива РПЖ пациенту была выполнена HDR-БТ в монорежиме в РОД 15 Гр за 2 импланта, 2 фракции с интервалом 2 нед до СОД 30 Гр с эскалацией дозы в зоне выявленного опухолевого очага (рис. 6).

В 2016 г. пациенту было проведено 2 фракции HDR-БТ. В настоящее время (7 лет наблюдения) признаки рецидива отсутствуют.

Клинический случай 2

Пациенту М., 62 лет, в 2016 г. по поводу повышенного уровня ПСА до $5,3$ нг/мл была выполнена биопсия предстательной железы. Результат гистологического исследования: аденокарцинома с суммой баллов по шкале Глисона $6 (3 + 3)$ в 2 долях. После комплексного обследования установлен

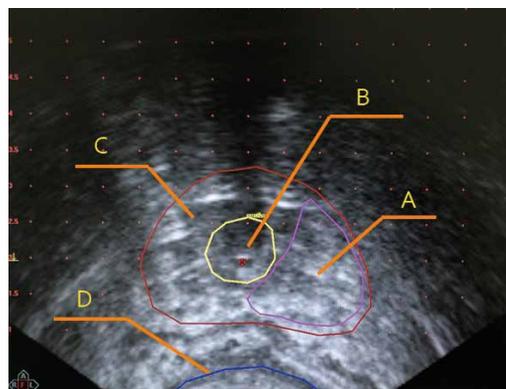


Рис. 6. Планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап оконтуривания зоны ложа предстательной железы с обрисовкой расположения опухоли, выявленной по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии и промежностной биопсии ложа предстательной железы. А — зона опухоли; В — простатическая часть уретры; С — зона ложа предстательной железы; D — передняя стенка прямой кишки

клинический диагноз: РПЖ группы промежуточного риска, сT2cN0M0G1. В 2017 г. пациенту была выполнена роботическая простатэктомия. Данные гистологического исследования: аденокарцинома предстательной железы с суммой баллов по шкале Глисона $8 (4 + 4)$, с распространением на семенные пузырьки. Хирургический край отрицательный. В удаленных лимфатических узлах без опухолевого роста. Надир ПСА составил $0,1$ нг/мл.

В октябре 2019 г. у пациента был отмечен рост уровня ПСА до $0,94$ нг/мл. В октябре 2020 г. уровень ПСА составлял $5,7$ нг/мл. При мпМРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА был выявлен рецидив опухоли в семенном пузырьке слева (рис. 7).



Рис. 7. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза. Вблизи левого мочеточника в зоне дистальных отделов семенных пузырьков слева визуализируется очаг измененного магнитно-резонансного сигнала с ранним активным накоплением контрастного вещества размером 15×16 мм (стрелка)

Fig. 7. Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis. Near the left ureter in the area of the distal seminal vesicles on the left, a focus of altered magnetic resonance signal is visualized with early active accumulation of the contrast agent 15×16 mm in size (arrow)

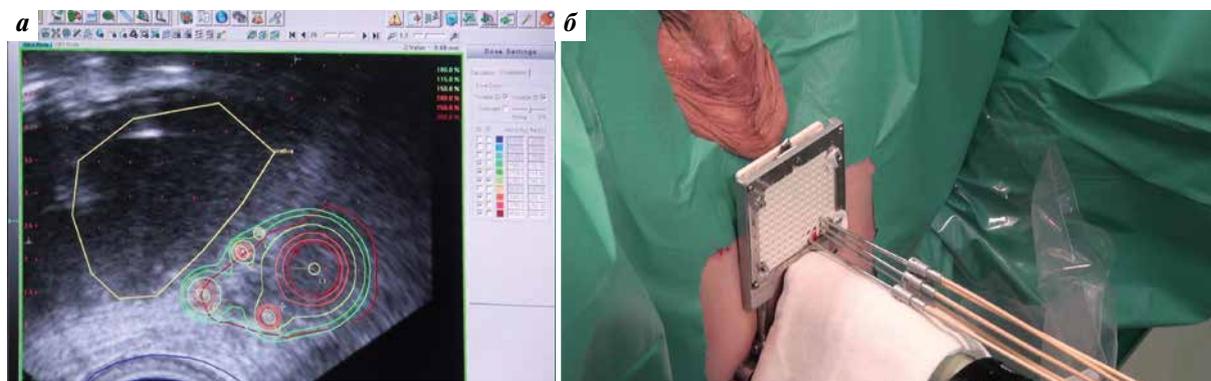


Рис. 8. Этап проведения фокальной брахитерапии высокой мощности дозы на зону выявленного очага: а – планирующая система Oncentra Prostate Nucletron. Этап дозиметрического планирования. Распределение дозы в области выявленной опухоли; б – в видимый тканевый компонент опухоли имплантировано 4 интрастата, к которым подсоединены шланги, доставляющие микроисточник

Fig. 8. The stage of conducting focal high-dose rate brachytherapy on the area of the identified focus: а – Oncentra Prostate Nucletron planning system. Stage of dosimetric planning. Dose distribution in the area of the detected tumor; б – 4 needles are implanted into the visible tissue component of the tumor, with connected hoses delivering the microsource

Пациент обратился в Российский научный центр рентгенорадиологии.

На первом этапе пациенту была выполнена биопсия ложа предстательной железы и выявленного очага промежностным доступом под спинальной анестезией. В ложе предстательной железы злокачественных клеток не выявлено. В очаге, выявленном по данным мпМРТ и ПЭТ/КТ, подтвержден локальный рецидив, представленный аденокарциномой, сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5).

Пациенту начата андрогендепривационная терапия аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. В декабре 2020 г. была проведена HDR-БТ на зону выявленного очага в РОД 15 Гр в 2 фракции с интервалом 2 нед (рис. 8).

В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением.

Обсуждение

В настоящее время существует ограниченное количество исследований, посвященных локальным рецидивам РПЖ, особенно после РПЭ. По всей видимости, это связано с множеством подходов в разных клиниках мира, опытом специалистов, предпочтениями врачей к различным тактикам терапии, а не с ограниченным числом больных. Радиотерапия является основным видом воздействия на локальный рецидив РПЖ. При этом благодаря последним достижениям в области методов визуализации и лучевой терапии стало возможным выявлять и воздействовать высокими дозами на небольшие очаги в органах малого таза.

Современные рекомендации по отбору пациентов для проведения сальважной брахитерапии при локальном рецидиве РПЖ после ранее выполненной РПЭ неоднородны. NCCN рекомендует проведение сальважной брахитерапии низкой и высокой мощности

дозы при гистологически верифицированном рецидиве РПЖ и отсутствии регионарного и отдаленного метастазирования [19]. Европейская ассоциация урологов рассматривает сальважную брахитерапию как высокоэффективный метод спасительного лечения с относительно низким профилем токсичности только при рецидивах после лучевых методов лечения [20]. В клинических рекомендациях РПЖ, утвержденных Минздравом России, отмечено, что проведение сальважной брахитерапии показано пациентам после не-радикально выполненной простатэктомии [21]. При этом предпочтение отдается именно HDR-БТ. Ни в одних клинических рекомендациях не указаны предпочтительные дозы за фракцию, поскольку больших клинических многоцентровых рандомизированных исследований еще не проводилось.

Несмотря на данные международных рекомендаций по лечению РПЖ, пациенты с подозрением на рецидив после РПЭ зачастую получают андрогендепривационную терапию [13, 22]. Часть пациентов с подозрением на локальный рецидив после РПЭ подвергаются ДЛТ на область анастомоза и регионарных лимфатических узлов, что, в свою очередь, сопряжено с развитием поздних лучевых осложнений II степени и более (до 30 %) за счет включения в объем облучения всей зоны шейки мочевого пузыря и зоны пузырно-уретрального анастомоза [23].

На сегодняшний день спасительная ДЛТ является общепризнанным вариантом лечения при биохимическом рецидиве или локальном рецидиве после РПЭ с 5-летним биохимическим контролем до 60 % [24]. В свою очередь, это говорит о том, что примерно у 40 % пациентов данной когорты либо развивается повторный локальный рецидив вследствие недостаточной дозы облучения, либо происходит системное прогрессирование.

При этом в случае раннего выявления отдаленного метастазирования применение спасительной радиотерапии нецелесообразно, а в случае повторного локального рецидива необходим поиск методик увеличения дозы в области рецидива при сохранении низкого профиля токсичности.

Брахитерапия высокой мощности дозы с режимами экстремального гипофракционирования является высококонформным методом радиотерапии, позволяющим доставить ультравысокие дозы облучения в заданные объемы ткани. Резкий градиент снижения дозы обеспечивает щадящее воздействие на критические органы, что позволяет применять технологию HDR-БТ при небольших очагах опухоли, интимно прилежащих к слизистой оболочке мочевого пузыря или передней стенки прямой кишки. При четком определении очага рецидивной опухоли и ее гистологической верификации технически создается возможность воздействовать исключительно на зону рецидива и избежать облучения всей зоны ложа предстательной железы, что, в свою очередь, обеспечивает перспективу снижения токсичности лучевого лечения.

Большинство исследований, посвященных салыважной HDR-БТ, включают небольшие группы пациентов и имеют непродолжительный период наблюдения. Надо отметить, что в основном все исследователи отмечают низкую токсичность применения HDR-БТ, особенно у пациентов, которым ранее не проводились лучевые методы лечения. В том случае, если больным после РПЭ применялась ДЛТ, эффективность салыважной HDR-БТ была снижена. Так, T. Sogor и соавт. опубликовали результаты эффективности салыважной HDR-БТ после РПЭ с последующей ДЛТ на зону ложа предстательной железы у 10 пациентов. Среднее время наблюдения составило 34 мес. Биохимический рецидив был выявлен у 4 пациентов, у 4 пациентов отмечался продолженный рост опухоли, у 1 — отдаленные метастазы [25].

В данной работе нами предложено применение HDR-БТ как технологии усиления дозы на выявленный очаг рецидива после РПЭ. Одним из важных условий выполнения салыважной HDR-БТ мы считаем тщательную диагностику, включающую ПЭТ/КТ с ^{18}F - или ^{68}Ga -ПСМА, мПМРТ органов таза, промежуточную биопсию ложа предстательной железы и семенных пузырьков. Такой диагностический алгоритм позволяет максимально исключить наличие отдаленного метастазирования и определить зону очага опухоли даже в случае, если методы визуализации не информативны. Кроме этого, в обязательном порядке учитываются такие прогностические данные, как инициальный уровень ПСА, гистологическое заключение после хирургического лечения (сумма баллов по шкале Глисона, характеристика положительного края и/или положительных лимфатических узлов при их

наличии), сроки развития рецидива, скорость прироста уровня ПСА при фиксации биохимического рецидива, анамнез применения андрогендепривационной терапии. Необходимо принимать во внимание функциональный статус пациента, который включает варианты недержания мочи, скоростные показатели уродинамики нижних мочевых путей, объем мочевого пузыря. С каждым пациентом должен быть обсужден вопрос о повышенном риске недержания мочи после брахитерапии (особенно если эпизоды недержания мочи сохраняются у больного в том или ином виде после РПЭ), а также развития стриктур в зоне пузырно-уретрального анастомоза. Надо отметить, что, по нашему опыту, при развитии биохимического рецидива нецелесообразно применять андрогендепривационную терапию до окончания диагностического этапа в полном его объеме. Исходя из проведенного анализа, мы выявили, что у пациентов с локальным рецидивом РПЖ значимыми предикторами неэффективности лечения явились наличие клинически крайне высокого риска прогрессирования при первичной установке диагноза ($p = 0,003$), развитие биохимического рецидива в сроки до 24 мес после основного лечения ($p = 0,001$) и рост уровня ПСА крови выше 6 нг/мл при регистрации биохимического рецидива ($p = 0,002$).

В нашем исследовании мы получили обнадеживающие результаты лечения. Периферическая доза, которая доставлялась до выявленного очага при HDR-БТ, эквивалентна 140–150 Гр при стандартном облучении. Однако нужно отметить, что у большинства пациентов в исследовании (у 14 из 17 больных) удалось избежать облучения всей зоны анастомоза и провести фокальное облучение выявленного очага. При таком режиме планирования, когда создается возможность фокально воздействовать на очаг опухоли с применением 3–5 интрастатов, доза в очаге значительно превышает периферическую расчетную дозу и может достигать 25–30 Гр за 1 фракцию. При этом после РПЭ радиобиология злокачественных клеток зачастую не изменена и проведение HDR-БТ имеет более благоприятный прогноз, чем при применении тех же доз, но при рецидивах после ранее проведенной радиотерапии. Таким образом, неудача при применении HDR-БТ может быть преимущественно в тех случаях, когда допущена ошибка на этапе диагностики. В единичных случаях проблема доставки заданной дозы облучения к очагу может быть связана с глубиной расположения и мобильностью выявленной опухоли. При этом во всех случаях в нашем исследовании удалось добиться локального контроля.

Несмотря на ограничения текущего исследования, включая небольшое число пациентов и относительно короткие сроки наблюдения, HDR-БТ следует рассматривать как перспективный метод лечения локальных рецидивов после РПЭ, особенно при наличии у пациента макроскопически определяемого компонента

опухоли. Рекомендуется провести дальнейшие клинические исследования для изучения роли HDR-БТ в лечении локальных рецидивов после РПЭ.

Заключение

Брахитерапия высокой мощности дозы – безопасный и эффективный вариант спасительного лечения при локальном рецидиве РПЖ после ранее выполненной РПЭ.

Помимо технологии проведения брахитерапии немаловажным является диагностический этап, обеспечивающий визуализацию точного расположения рецидивной опухоли. Для того чтобы сделать более убедительные выводы об эффективности и отдаленной токсичности предложенной стратегии лечения локальных рецидивов после РПЭ, требуется проведение исследований с большим числом пациентов и более длительным наблюдением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17–48. DOI: 10.3322/caac.21763
2. Huang J., On-Ting Chan E., Liu X. et al. Global trends of prostate cancer by age, and their associations with Gross Domestic Product (GDP), Human Development Index (HDI), smoking, and alcohol drinking. *Clin Genitourin Cancer* 2023;21(4):e261–70. DOI: 10.1016/j.clgc.2023.02.003
3. Roberts M.J., Chatfield M.D., Hruby G. et al. Event-free survival after radical prostatectomy according to PSMA PET and EAU Biochemical Recurrence Risk Groups. *BJU Int* 2022;130(Suppl 3):32–9. DOI: 10.1111/bju.15762
4. Петровский Н.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. и др. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Урология* 2017;(4):85–90. DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90
5. Petrovskii N.V., Glybochko P.V., Alyaev Yu.G. et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Urologiya = Urologiia* 2017;(4):85–90. (In Russ.). DOI: 10.18565/urol.2017.4.85-90
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7. DOI: 10.1001/jama.281.17.1591
7. Moreira D.M., Presti J.C., Aronson W.J. et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *J Urol* 2009;182(5):2250–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.022
8. Preisser F., Chun F.K.H., Pompe R.S. et al. Persistent prostate-specific antigen after radical prostatectomy and its impact on oncologic outcomes. *Eur Urol* 2019;76(1):106–14. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.048
9. Sugino F., Nakane K., Kawase M. et al. Biochemical recurrence after chemohormonal therapy followed by robot-assisted radical prostatectomy in very-high-risk prostate cancer patients. *J Robot Surg* 2023;17(5):2441–9. DOI: 10.1007/s11701-023-01670-3
10. Le Guevelou J., Magne N., Counago F. et al. Stereotactic body radiation therapy after radical prostatectomy: current status and future directions. *World J Urol* 2023;41(11):3333–44. DOI: 10.1007/s00345-023-04605-7
11. Falagaro U.G., Abbadi A., Remmers S. et al. Biochemical recurrence and risk of mortality following radiotherapy or radical prostatectomy. *JAMA Netw Open* 2023;6(9):e2332900. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.32900
12. Furrer M.A., Sathianathan N., Gahl B. et al. Oncological outcomes after attempted nerve-sparing radical prostatectomy (NSRP) in patients with high-risk prostate cancer are comparable to standard non-NSRP: a longitudinal long-term propensity-matched single-centre study. *BJU Int* 2024;133(1):53–62. DOI: 10.1111/bju.16126
13. Ploussard G., Fossati N., Wiegel T. et al. Management of persistently elevated prostate-specific antigen after radical prostatectomy: a systematic review of the literature. *Eur Urol Oncol* 2021;4(2):150–69. DOI: 10.1016/j.euo.2021.01.001
14. Buchser D., Gomez-Iturriaga A., Melcon I. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for histologically confirmed macroscopic local relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(6):477–83. DOI: 10.5114/jcb.2016.64441
15. Petersen P.M., Cook A.D., Sydes M.R. et al. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: analysis of toxicity by dose-fractionation in the RADICALS-RT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;117(3):624–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.032
16. Benziane-Ouaritini N., Zilli T., Giraud A. et al. Prostatectomy bed image-guided dose-escalated salvage radiotherapy (SPIDER): an international multicenter retrospective study. *Eur Urol Oncol* 2023;6(4):390–8. DOI: 10.1016/j.euo.2023.02.013
17. Thompson I.M., Valicenti R.K., Albertsen P. et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013;190(2):441–9. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.032
18. Morton G., McGuffin M., Chung H.T. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for low and intermediate risk prostate cancer: Efficacy results from a randomized phase II clinical trial of one fraction of 19 Gy or two fractions of 13.5 Gy. *Radiation Oncol* 2020;146:90–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.02.009
19. Johansson B., Olsén J.S., Karlsson L. et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: long-term experience of Swedish single-center. *J Contemp Brachytherapy* 2021;13(3):245–53. DOI: 10.5114/jcb.2021.105846
20. NCCN guidelines insights. Prostate cancer, version 1.2023. Available at: <https://education.nccn.org>.
21. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6.
22. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Доступно по: <http://disuria.ru>. Clinical guidelines. Prostate cancer, 2021–2022–2023 (20.01.2023). Available at: <http://disuria.ru>. (In Russ.).
23. Strouthos I., Karagiannis E., Zamboglou N., Ferentinos K. High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Rationale, current applications, and clinical outcome. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021;5(1):e1450. DOI: 10.1002/cnr2.1450
24. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
25. Staal F.H.E., Janssen J., Brouwer C.L. et al. Phase III randomised controlled trial on PSMA PET/CT guided hypofractionated salvage prostate bed radiotherapy of biochemical failure after radical prostatectomy for prostate cancer (PERYTON-trial): study protocol. *BMC Cancer* 2022;22(1):416. DOI: 10.1186/s12885-022-09493-5
26. Soror T., Melchert C., Rades D. et al. Salvage high-dose-rate interventional radiotherapy (brachytherapy) for locally relapsed prostate cancer after radical prostatectomy and subsequent external irradiation. *J Contemp Brachytherapy* 2023;15(3):159–65. DOI: 10.5114/jcb.2023.128845

Вклад авторов

В.А. Солодкий: разработка дизайна исследования;

А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста статьи;

А.Г. Дзидзария: анализ полученных данных;

А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy: developing the research design;

A.Yu. Pavlov: developing the research design, article scientific editing;

A.G. Dzidzaria: analysis of the obtained data;

A.D. Tsibulskii: obtaining data for analysis, analysis of results, statistical analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>

А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>

А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzaria: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>

А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskii: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен независимым экспертным советом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России. Протокол № 61/2014 от 27.01.2014.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the independent expert council on biomedical ethics of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 61/2014 dated 27.01.2014.

All patients gave written informed consent to participate in the study.