



А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, А.Д. Цыбульский, Р.И. Мирзаханов

Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzaria, A.D. Tsibulskiy, R.I. Mirzakhanov

Salvage Radiotherapy and Androgen-Deprivation Therapy for Local Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy

Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Актуальность. Пациенты с биохимическим и локальным рецидивом рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) представляют собой сложную и гетерогенную группу. Данная статья посвящена выбору лечебной тактики локального рецидива РПЖ после РПЭ.

Цель. Оценить клиническую эффективность и проанализировать осложнения и качество жизни после проведения спасительной высокомоментной брахитерапии в монорежиме, дистанционной лучевой терапии и андроген-депривационной терапии локальных рецидивов РПЖ после РПЭ.

Материал и методы. За период с января 2016 по декабрь 2020 гг. в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России пролечено 60 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ. Выделено 2 группы: в I группу вошло 30 пациентов, которым проведена сальважная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в режиме классического фракционирования; 30 пациентам II-ой группы в рамках научного протокола выполнено 2 фракции сальважной брахитерапии источниками высокой мощности дозы РОД 15 Гр до СОД 30 Гр. Дополнительно выделена 3 группа пациентов, которым проводилась андроген-депривационная терапия (АДТ) без облучения. Всем пациентам выполнено мПМРТ малого таза и ПЭТ-КТ с лигандами простатспецифического мембранного антигена (ПСМА), также 2 группе проведена биопсия ложа удалённой предстательной железы промежуточным доступом. Проанализирована общая и биохимическая безрецидивная выживаемость, а также структура ранних и поздних лучевых осложнений.

Результаты. Общая выживаемость составила 100 %. Значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 96,7 %, 83,3 % и 76,7 %, а в группе спасительной брахитерапии — 100 %, 93,3 %, 89,4 %. При сравнительном анализе ПСА-специфической безрецидивной выживаемости отмечается тенденция к её увеличению в группе брахитерапии. ($p = 0,075$). Сальважная ДЛТ оказалась токсичнее спасительной брахитерапии. Сравнительная оценка лучевых токсических реакций выявила более высокую частоту ранней генитоуринарной токсичности I степени, интестинальной I и II степени в группе сальважной ДЛТ, чем в группе сальважной брахитерапии, а также поздней гастроинтестинальной токсичности I и II степени.

Introduction. Patients with biochemical and local recurrence of prostate cancer (PCa) following radical prostatectomy (RP) represent a complex and heterogeneous group. This article is dedicated to the selection of therapeutic strategies for local PCa recurrence after RP.

Aim. To evaluate clinical efficacy and analyze complications and quality of life following salvage high-dose-rate brachytherapy (sHDRBT) as monotherapy, salvage external beam radiotherapy (sEBRT), androgen deprivation therapy (ADT) for local PCa recurrence after RP.

Materials and methods. From January 2016 to December 2020, 60 patients with local PCa recurrence after RP underwent treatment at the FSBI Russian Research Center of Roentgenology and Radiology of the Ministry of Health of Russia. Two groups were identified: Group I included 30 patients who underwent conventionally fractionated sEBRT, and Group II included 30 patients who received two fractions of sHDRBT with a total dose of 15 Gy to a prescription dose of SOD 30 Gy as part of the research protocol. Additionally, Group III consisted of patients who underwent ADT without radiation therapy. All patients underwent pelvic MRI and PET-CT with prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands. Group II also underwent transperineal biopsy of the post-prostatectomy bed. Overall and biochemical relapse-free survival were analyzed, as well as the incidence of early and late radiation complications.

Results. Overall survival was 100 %. The 1-year, 2-year, and 3-year relapse-free survival in the sEBRT group were 96.7 %, 83.3 %, and 76.7 %, respectively, while in the sHDRBT group, they were 100 %, 93.3 %, and 89.4 %, respectively. Comparative analysis of PSA-specific relapse-free survival showed a tendency toward improvement in the brachytherapy group ($p = 0.075$). sEBRT was associated with higher toxicity compared to sHDRBT. A comparative assessment of radiation toxic reactions revealed a higher frequency of early genitourinary toxicity grade I, intestinal toxicity grades I and II in the sEBRT group compared to the sHDRBT group, as well as late gastrointestinal toxicity grades I and II.

Выводы. При сравнении двух технологий спасительной лучевой терапии была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, однако при этом технология спасительной высокодозной брахитерапии значительно снижала как раннюю, так и позднюю генитоуринарную и гастроинтестинальную токсичность, что статистически и клинически значимо влияло на качество жизни больных.

Ключевые слова: спасительная брахитерапия; рак предстательной железы; локальный рецидив; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; спасительная лучевая терапия

Для цитирования: Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Цыбульский А.Д., Мирзаханов Р.И. Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Вопросы онкологии. 2023;69(5):876–884. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-876-884

✉ Контакты: Павлов Андрей Юрьевич, mailbox@rncrr.ru

Conclusion. When comparing two salvage radiation therapy techniques, equivalent efficacy was demonstrated in terms of 3-year overall and PSA-specific relapse-free survival. However, sHDRBT significantly reduced both early and late genitourinary and gastrointestinal toxicity, which had a statistically and clinically significant impact on patients' quality of life.

Keywords: salvage brachytherapy; prostate cancer; local recurrence; radical prostatectomy; biochemical recurrence; salvage radiation therapy

For citation: Pavlov AYu, Dzidzaria AG, Tsibulskiy AD, Mirzakhonov RI. Salvage radiotherapy and androgen-deprivation therapy for local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(5):876–884 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-5-876-884

Введение

Один из возникающих вопросов при лечении локализованного или местно-распространённого рака предстательной железы (РПЖ) заключается в том, какое лечение может быть предложено пациенту в случае рецидива заболевания после радикальной терапии. Современная концепция лечения такой когорты пациентов называется спасительной или сальважной (от англ. «salvage» — спасительный).

Говоря о терапии рецидива РПЖ после РПЭ, то дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) рекомендуется либо в адьювантном режиме при наличии предикторов рецидивирования, либо в спасительном режиме после биохимического рецидива с сопутствующей андроген-депривационной терапией (АДТ) или без неё [1, 2].

По данным исследования RTOG 9601 [1] и GETUG 16 [2], биохимический рецидив после РПЭ встречается довольно часто, причем его диапазон варьируется в зависимости от прогностических факторов и использования или неприменения сопутствующей АДТ: 68 % и 51 % при применении только ДЛТ против 44 % и 36 % через 12 лет при сопутствующей АДТ. К сожалению, в этих больших сериях не сообщалось о частоте локальных рецидивов в ложе удалённой предстательной железы.

Благодаря прогрессу и растущей доступности мультипараметрической МРТ и ПЭТ-КТ изолированные местные рецидивы все чаще выявляются в зоне удалённой предстательной железы после РПЭ. Стандарта медицинской помощи в таких ситуациях не существует ни в отечественных, ни в зарубежных рекомендациях [3], что обуславливает вариабельность спасительных методик в данных клинических ситуациях. Зачастую предлагается немедленная АДТ, но она преследует лишь паллиативную цель, неизбежно приводя со временем к метастазированию и

кастрационной резистентности. В таких случаях хирургическое вмешательство исключается, но могут быть другие экспериментальные варианты, такие как стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ), брахитерапия, криотерапия или HIFU.

В данной работе мы сообщаем о нашем опыте применения спасительной высокодозной брахитерапии ^{192}Ir в рамках научного протокола, 3D-конформной лучевой терапии с методиками оптимизации IMRT, VMAT при местном рецидиве в ложе предстательной железы после РПЭ.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и проанализировать осложнения и качество жизни после проведения спасительной высокодозной брахитерапии в монорежиме, дистанционной лучевой терапии и андроген-депривационной терапии локальных рецидивов РПЖ после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы

Работа проведена в дизайне одноцентрового ретроспективного исследования. В основу положен анализ результатов обследования и лечения 60 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России за период с 01 января 2017 г. по декабрь 2020 г.

Выделены 2 группы пациентов: 1 группа (основная) — 30 пациентов, которым проведена спасительная ДЛТ по поводу локального рецидива РПЖ после РПЭ; 2 группа (исследуемая) — 30 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, которым проведена спасительная брахитерапия микроисточниками Ir-192 с РОД 15 Гр до СОД 30 Гр за 2 фракции с интервалом в 2 недели в рамках научного протокола. Со всеми пациентами проведена беседа о возможных вариантах лечения, пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

В ходе работы нами выделена дополнительная 3 группа больных (n = 30), которым проводилась андроген-депривационная терапия (АДТ) в постоянном или интермиттирующем режиме по поводу биохимического рецидива РПЖ после РПЭ без проведения спасительной лучевой терапии. Данные этих пациентов исследовались на базе Центра

амбулаторной онкологической помощи № 4 (Филиал ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» ДЗМ») за период наблюдения с января 2015 г. по сентябрь 2020 г.

2 группе проведена 3D-конформная радиотерапия в режиме традиционного фракционирования с использованием методик оптимизации IMRT, VMAT. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр за фракцию. Количество фракций варьировалось от 33 до 36 в зависимости от подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 66–72 Гр. Таким образом, вариант конформной радиотерапии в режиме классического фракционирования подразумевал редукцию облучаемого объема и подведение на первом этапе профилактической дозы на регионарные лимфатические узлы малого таза и ложе простаты с рецидивной опухолью СОД 44 Гр, далее, на втором этапе, радиотерапии подвергалась исключительно зона удаленной предстательной железы с локальным рецидивом до СОД 66 Гр, после СОД 66 Гр при отсутствии острых радиационных повреждений облучению подвергался только объем рецидивной опухоли до СОД 70–72 Гр. Перерыв в лучевом лечении не проводился.

Исследуемой группе проведена спасительная брахитерапия высокой мощности дозы за 2 фракции по 15 Гр каждая, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования (EQD), рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (при соотношении α/β для РПЖ, равном 1,5), составляет 141,1 Гр. Интервал между фракциями составлял 2 недели. АДТ назначалась пациентам за 3 мес. до и на 3–6 мес. после сальважной лучевой терапии.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: любой возраст пациента; наличие биохимического рецидива после РПЭ — уровень ПСА более 0,2 нг/мл в двух или более измерениях; отсутствие данных за регионарное и отдаленное метастазирование, подтвержденное мпМРТ органов малого таза и ПЭТ-КТ с ПСМА; наличие опухолевого субстрата в ложе удаленной предстательной железы по данным визуализации (мпМРТ, ПЭТ-КТ с ПСМА)

Критерии невключения пациентов: наличие отдаленного и регионарного метастазирования; острые и/или жизнеугрожающие состояния; воспалительные заболевания кишечника, а также отсутствие прямой кишки; послеоперационная (адьювантная) ДЛТ при наличии позитивного хирургического края; кастрационно-резистентный РПЖ.

Таким образом, при биохимическом рецидиве РПЖ после РПЭ пациентам проводились следующие методы исследования: в обязательном порядке всем выполнялась мультипараметрическая МРТ органов малого таза с динамическим контрастным усилением; также выполнялась ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА (^{18}F -ПСМА-1007 или ^{68}Ga -ПСМА-11); трансперинеальная биопсия ложа удаленной предстательной железы и семенных пузырьков проводилась всем пациентам II группы, которым впоследствии выполнялась сальважная брахитерапия микроисточниками ^{192}Ir .

Ранние и поздние лучевые осложнения определялись в соответствии с общепринятыми международными критериями RTOG/EORTC. Качество мочеиспускания оценивали согласно международному опроснику IPSS, а с помощью дополнительного опросника QoL (quality of life — качество жизни (англ.)) определялось качество жизни пациента, связанного с мочеиспусканием.

Биохимической прогрессией (БХР) после спасительной лучевой терапии мы считали повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл при отсутствии выраженного тканевого компонента в ложе удаленной предстательной железы. После регистрации второго БХР всем пациентам проводилась мпМРТ малого таза с контрастированием и ПЭТ-КТ с ПСМА для исключения прогрессирования заболевания и определения факта достижения локального контроля. При негативном результате визуализирующих методик, что под-

разумеет отсутствие данных за прогрессирование онкопроцесса после спасительной лучевой терапии, пациентам со вторым биохимическим рецидивом выполнялась повторная трансректальная или трансперинеальная биопсия ложа удаленной предстательной железы. При отсутствии данных за опухолевый процесс по гистологическому заключению, пациент переходил из группы второго биохимического рецидива в группу динамического наблюдения.

Методы статистической обработки. На 1 этапе проводилась проверка нормальности распределения показателя в каждой из сравниваемых групп. В качестве критериев нормальности применялись критерии Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка, обладающий повышенной чувствительностью к малым выборкам. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений, границ 95 % доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для изучения длительности общей и ПСА-специфической беспрогрессивной выживаемости больных РПЖ после спасительного лечения применен метод Каплана – Мейера. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана – Мейера. График оценки функции выживаемости представляет собой убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана – Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения.

При оценке статистической значимости различий выживаемости применялся логарифмический ранговый критерий. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика всех 3 групп пациентов представлена в табл. 1. Средний возраст пациентов на момент проведения сальважной лучевой терапии составил 67,5 лет. 95 % доверительный интервал колебался от 66,1 до 69 лет. Минимальный возраст пациента составил 53 года, а максимальный был равен 82 годам. Медиана времени до развития биохимического рецидива после РПЭ составила 24 мес. с межквартильным размахом в 13–46 мес., что соответствует мировым показателям, по данным которых БХР возникает в первые 1,5–2 года после РПЭ.

Исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям, что позволило сравнить непосредственные и отдаленные результаты сальважного лечения. Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 45 мес. с интерквартильным размахом от 36 до 63 мес.

Летальных исходов в нашем исследовании не отмечено, таким образом, определяется 100 %

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Характеристика / Characteristic	I группа / I group n (%)	II группа / II group n (%)	III группа / III group n (%)
Стадия / Stage			
pT1-pT2	19 (65,5)	13 (43,3)	12 (40)
pT3a	8 (27,6)	10 (33,3)	10 (33,3)
pT3b	2 (6,9)	7 (23,3)	8 (26,7)
Индекс Глисона (G) / Gleason score (G)			
G1 - Gleason score 5-6	7 (23,3)	10 (33,3)	10 (33,3)
G2 - Gleason score 7 (3+4)	7 (23,3)	5 (16,7)	9 (30)
G3 - Gleason score 7 (4+3)	10 (33,3)	8 (26,7)	6 (20)
G4 - Gleason score 8 (4+4)	4 (13,3)	6 (20,0)	3 (10)
G5 - Gleason score 9,10	2 (6,7)	1 (3,3)	2 (6,7)
Максимальный уровень простатического специфического антигена после РПЭ / Maximum prostate-specific antigen level after RP			
Менее 0,5 нг/мл. / Less than 0,5 ng/ml.	12 (40,0)	14 (46,7)	14 (46,7)
0,5–2 нг/мл. / 0,5 - 2 ng/ml.	13 (43,3)	8 (26,7)	6 (20)
Более 20 нг/мл. / More than 20 ng/ml	5 (16,7)	8 (26,7)	10 (33,3)
Максимальный уровень простатического специфического антигена до РПЭ / Maximum prostate-specific antigen level before RP			
Менее 10 нг/мл. / Less than 10 ng/ml.	9 (30,0)	7 (23,3)	9 (30,0)
10–20 нг/мл. / 10-20 ng/ml.	10 (33,3)	12 (40,0)	12 (40,0)
Более 2 нг/мл. / More than 2 ng/ml	11 (36,7)	11 (36,7)	9 (30,0)
Андроген-депривационная терапия / Androgen deprivation therapy			
Не было / no	20 (66,7)	23 (76,7)	23 (76,7)
Проводилась/ yes	10 (33,3)	7 (23,3)	7 (23,3)
Тазовая лимфаденэктомия / Pelvic lymphadenectomy			
Не было / no	6 (20,0)	8 (26,7)	3 (10)
Проводилась/ yes	24 (80,0)	22 (73,3)	27 (90)
Группа риска NCCN / Risk group NCCN			
Низкий риск / Low risk	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)
Промежуточный риск / Intermediate risk	12 (40,0)	7 (23,3)	8(26,7)
Высокий риск / High risk	16 (53,3)	20 (66,7)	18 (60)

Примечание: NCCN — Национальная сеть по борьбе с раком; РПЭ — радикальная простатэктомия

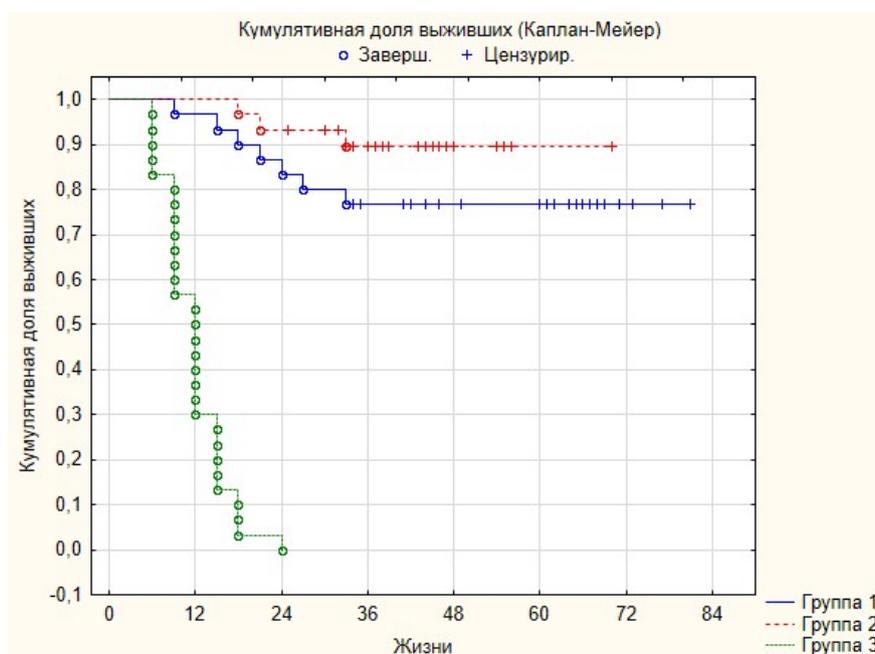


Рис. 1. Показатели биохимической безрецидивной выживаемости в исследуемых группах

общая выживаемость за медиану наблюдения в 45 мес. Исходной точкой являлась дата начала спасительной терапии, а событием считалась биохимическая прогрессия после начала лечения, оцениваемая каждые 3 мес. по уровню ПСА. За критерий биохимической прогрессии после спасительной терапии мы приняли пороговый уровень ПСА более 0,2 нг/мл, зарегистрированный в двух и более измерениях с интервалом в 3–4 недели.

Из рис. 1 видно, что биохимический рецидив диагностирован у всех 30 пациентов 3 группы, медиана ПСА-специфической безрецидивной выживаемости составила 12 мес.

Анализ показал, что 75 процентиль срока дожития в группе ДЛТ составил 69 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 61–∞ мес.), 75 процентиль срока дожития во 2 группе составил 56 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 44–∞ мес.). Также анализ показал, что 25 процентиль срока дожития в обеих группах не был достигнут.

Различия безрецидивной выживаемости пациентов в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии, оцененные

с помощью лог-рангового критерия, не были статистически значимы ($p = 0,075$), при этом отмечается тенденция к её увеличению в группе брахитерапии.

Как видно из табл. 2, значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 96,7 %, 83,3 % и 76,7 %, а в группе спасительной брахитерапии — 100 %, 93,3 %, 89,4 %.

Токсические реакции. При оценке ранних и поздних лучевых осложнений в обеих группах не выявлено 4 степени генитоуринарной (ГУ) и гастроинтестинальной (ГИ) токсичности. Также в группе брахитерапии отсутствовала как ранняя, так и поздняя ГИ радиационные повреждения.

Стоит отметить, что ранние осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей в основном были представлены изменениями 1-й степени, не требующим какой-либо терапии. Клинически они проявлялись учащением мочеиспускания более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем, а также эпизодами незначительной по объему потери мочи вследствие возникшей ургентности.

Таблица 2. Значения безрецидивной выживаемости

Срок развития рецидива после спасительной терапии (месяцы)	ДЛТ		Брахитерапия		Гормонотерапия	
	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ
0,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0	100,0	100,0 – 100,0
12,0	96,7	78,6 – 99,5	100,0	100,0 – 100,0	30,0	15,0 – 46,6
24,0	83,3	64,5 – 92,7	93,3	75,9 – 98,3	0,0	0,0 – 0,0
36,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
48,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
60,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0
72,0	76,7	57,2 – 88,1	89,4	70,6 – 96,5	0,0	0,0 – 0,0

Таблица 3. Токсические реакции пациентов, вошедших в исследование

Токсические реакции Toxicity reaction	Степень Degree	I группа I group n (%)	II группа II group n (%)	p
Ранние ГУ Early GU	I	16 (53 %)	7 (23 %)	0,033*
	II	2 (7 %)	1 (3 %)	0,48
	III	0	0	
Ранние ГИ Early GI	I	8 (27 %)	0	0,003*
	II	5 (17 %)	0	0,019*
	III	2 (7 %)	0	0,14
Поздние ГУ Late GU	I	4 (13 %)	4 (13 %)	0,24
	II	3 (10 %)	0	
	III	0	0	
Поздние ГИ Late GI	I	4 (13 %)	0	0,04*
	II	4 (13 %)	0	0,04*
	III	1 (3 %)	0	0,34

Примечание: ГУ — генитоуринарные; ГИ — гастроинтестинальные

Таблица 4. Сравнительная характеристика симптомов нижних мочевых путей у пациентов (IPSS) до и после спасительной терапии

Степень нарушения мочеиспускания	I группа ДЛТ (%)		II группа Брахитерапия (%)		III группа АДТ (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Незначительные (от 0 до 7 баллов)	73	33	83	80	73	73
Умеренные (от 8 до 19 баллов)	27	67	17	20	24	24
Тяжелые (от 20 до 35 баллов)	0	0	0	0	3	3

Примечание: используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (p = 0,008)

Таблица 5. Оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием, по данным опросника QoL

Шкала качества жизни	I группа ДЛТ (%)		II группа Брахитерапия (%)		III группа АДТ (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Прекрасно / хорошо	27	10	27	23	30	30
Удовлетворительно / смешанное чувство	60	67	67	70	57	57
Неудовлетворительно / плохо	13	27	7	7	13	13

Примечание: используемый метод — Хи-квадрат Пирсона (p = 0,047)

Учитывая отсутствие острых радиационных повреждений прямой кишки в группе брахитерапии, при сравнении ранней гастроинтестинальной токсичности, также выявлены статистически значимые различия в группах по 1 и 2 степени.

Токсические реакции со стороны прямой кишки клинически были представлены жалобами 1-й степени: увеличение частоты позывов к дефекации, не требующей медикаментозной коррекции, или боли в прямой кишке, не требующие назначения анальгетиков. В группе сальважной брахитерапии данные изменения отмечены не были.

Оценка симптомов нижних мочевых путей (СНМП) в исследуемых группах по данным опросника IPSS. Согласно данным опросника IPSS, выделено 3 стадии нарушения мочеиспускания: 1) 0–7 баллов соответствовали незначительным нарушениям; 2) от 8 до 19 баллов — умеренным нарушениям; 3) от 20 до 35 баллов — тяжелым нарушениям мочеиспускания.

Учитывая, что проведение спасительной АДТ не сказывалось на качестве мочеиспускания со временем, процентное соотношение до и после лечения пациентов этой группы не поменялось.

Из табл. 4 видно, что до спасительной терапии все три группы были сопоставимы по баллам IPSS. Однако после проведения спасительной лучевой терапии, в группах ДЛТ и брахитерапии выявлены статистически значимые различия не только в незначительных нарушениях, но и в умеренных нарушениях (p = 0,008). При этом данные IPSS до и после спасительной брахитерапии сопоставимы с данным IPSS группы АДТ.

Качество жизни, связанное с мочеиспусканием, в исследуемых группах. Как видно из табл. 5, до спасительного лечения исследуемые группы были сопоставимы по данным опросника QoL, однако при анализе групп ДЛТ и брахитерапии выявлены статистически значимые различия в критериях «Неудовлетворительно/Плохо» (p = 0,047). При этом качество жизни (домен «мочеиспускание») до и после сальважной брахитерапии сопоставимо качеству жизни группы спасительной АДТ.

Обсуждение

Данная работа проведена с целью оценки эффективности различных методов лечения пациентов с локальным рецидивом РПЖ после хирургического лечения. Известно, что для данной категории пациентов доступно несколько спасительных подходов, включая АДТ, ДЛТ и другие экспериментальные техники, каждая из которых ассоциирована со значительным риском осложнений.

Лечение локальных рецидивов важно, поскольку оно снижает риск регионарного и отдалённого метастазирования за счёт устранения клоногенных опухолевых клеток, которые могут метастазировать в другие части тела. [4, 5].

Ещё 15 лет назад наиболее распространённым методом лечения такой группы пациентов являлась АДТ. Мало того, что АДТ была связана с широким спектром побочных эффектов, она редко приводила к полному контролю над опухолью [6]. Доказано, что назначение АДТ более предпочтительно у пациентов с субклиническим

метастазированием, чем с локальным рецидивом после РПЭ [7].

Безусловно, спасительная АДТ важна для мужчин с РПЖ крайне высокого риска прогрессирования, например, со стадией заболевания pT3b/4 [7]. Однако стоит помнить, что у большинства пациентов в конечном итоге развивается кастрационная резистентная фаза заболевания, как правило, в течение трех лет после начала АДТ [8].

При локальном рецидиве РПЖ после радикальных нехирургических методов лечения брахитерапия получила широкое признание у клиницистов, как вариант спасительной терапии с приемлемой токсичностью [9–12], однако в доступной литературе мало исследований, изучающих спасительную низкодозную или высокодозную брахитерапию локальных рецидивов после РПЭ с послеоперационной радиотерапией или без неё [13–19].

Число пациентов в этих шести исследованиях невелико (менее 15 пациентов) за исключением серии Niehoff и соавт. (35 пациентов), что затрудняет статистическую обработку и представление адекватных выводов. Период наблюдения также весьма ограничен: медиана наблюдения составляет менее 3 лет (от 6 до 33 мес.).

Говоря о токсических реакциях, то только один автор сообщил об одном пациенте с поздней тяжелой токсичностью. Этому пациенту проводили спасительную брахитерапию I-125 (144 Гр), при этом у него развилась гематурия лёгкой степени тяжести с обострением недержания мочи, потребовавшей установки искусственного сфинктера мочевого пузыря [19].

Что касается контроля опухоли, то результаты являются неоднородными, однако стоит отметить высокую частоту биохимического прогрессирования. К сожалению, локальный контроль не оценивался, за исключением серии исследований Niehoff и соавт. [15]. В этой группе пациентов лечили либо высокодозной спасительной брахитерапией (2 сеанса по 15 Гр), либо ДЛТ с двумя уровнями дозы, 30 или 40 Гр (соответственно у 21 и 14 пациентов). С аналогичным последующим наблюдением (более 2 лет), частота биохимических и локальных отказов (76 % по сравнению с 57 % и 28 % против 7 % соответственно) встречались значительно реже при более высокой дозе ДЛТ, что свидетельствует о потенциальном эффекте дозы.

В вышеуказанных работах не сообщалось о каких-либо прогностических факторах, вероятно, из-за гетерогенности и малочисленности групп.

Следует выделить отечественные публикации, посвящённые спасительной высокодозной брахитерапии [20–22]. Однако в них также

малочисленные и разнородные группы, общее количество пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ составляет 7 человек, что затрудняет адекватную статистическую обработку.

При этом стоит отметить, что наличие всех вышеуказанных публикаций подтверждает актуальность исследования и интерес клиницистов к данной тематике.

Учитывая вышеизложенное, как в зарубежной, так и в отечественной литературе спасительная высокодозная брахитерапия на данный момент остаётся экспериментальной методикой лечения локального рецидива РПЖ после РПЭ, и требует дальнейших проспективных рандомизированных исследований.

Заключение

При сравнении двух технологий спасительной лучевой терапии была показана эквивалентная эффективность с точки зрения 3-летней общей и ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, однако при этом технология спасительной высокодозной брахитерапии значительно снижала как раннюю, так и позднюю генитоуринарную и гастроинтестинальную токсичность, что статистически и клинически значимо влияет на качество жизни. В нашем исследовании также показано, что тактика применения АДТ без радиотерапевтических методик не приводит к контролю над РПЖ и дальнейшее прогрессирование будет являться вопросом времени.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования № 61/2014 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России от 27.01.2014 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgen Radiology of MoH of Russia. Protocol № 61/2014 dated 27.01.2014. All the patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Павлов А.Ю. — концепция и научный дизайн статьи, интерпретация полученных данных, ответственность за целостность всех частей статьи, формулировка выводов, утверждение окончательного варианта статьи;

Дзидзария А.Г. — анализ полученных данных, редакция рукописи, участие в обсуждении и интерпретация результатов;

Цыбульский А.Д. — формирование брахитерапевтического раздела базы данных, катанез исследуемой группы, проведение статистического анализа, участие в обсуждении и интерпретация результатов;

Мирзаханов Р.И. — статистический анализ полученных данных, сбор и научная обработка литературных данных по теме публикации, ведение базы данных, участие в обсуждении и интерпретации результатов, подготовка первого варианта и редактирование окончательного текста статьи.

Authors' Contributions

Pavlov A.Y. — conceptualized and designed the article, interpreted the acquired data, ensured the integrity of all article components, formulated conclusions, and approved the final article version;

Dzidzaria A.G. — analyzed the acquired data, edited the manuscript, actively participated in discussions, and contributed to data interpretation;

Tsybulsky A.D. — established the brachytherapy section of the database, managed the study group's follow-up, conducted statistical analysis, actively participated in discussions, and contributed to data interpretation;

Mirzakhanov R.I. — conducted statistical analysis of the data, collected and scientifically processed literature data related to the publication's topic, managed the database, actively participated in discussions, contributed to data interpretation, and prepared the initial version while editing the final article text.

ЛИТЕРАТУРА

- Carrie C, Magné N, Burban-Provost P, et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1740-1749. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30486-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30486-3).
- Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(5):417-428. doi: 10.1056/NEJMoa1607529.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618-629. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.003>.
- Ghilezan M, Martinez A, Gustason G, et al. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy delivered in two fractions within one day for favorable/intermediate-risk prostate cancer: preliminary toxicity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):927-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.001>.
- Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al. The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(3):537-47. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90668-t](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90668-t).
- Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, et al. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer.* 2008;112(2):307-14. <https://doi.org/10.1002/cncr.23161>.
- Gandaglia G, Fossati N, Karnes RJ, et al. Use of concomitant androgen deprivation therapy in patients treated with early salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: Long-term results from a large, multi-institutional series. *Eur Urol.* 2018;73(4):512-518. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.020>.
- Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, et al. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol.* 2009;6(2):76-85. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>.
- Chen CP, Weinberg V, Shinohara K, et al. Salvage HDR brachytherapy for recurrent prostate cancer after previous definitive radiation therapy: 5-year outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):324-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.01.027>.
- Kollmeier MA, McBride S, Taggar A, et al. Salvage brachytherapy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy: A comparison of low-dose-rate and high-dose-rate brachytherapy and the importance of prostate-specific antigen doubling time. *Brachytherapy.* 2017;16(6):1091-1098. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.07.013>.
- Wojcieszek P, Szlag M, Glowacki G, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after primary radiotherapy failure. *Radiother Oncol.* 2016;119(3):405-10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.032>.
- Kanthabalan A, Shah T, Arya M, et al. The FORECAST study - Focal recurrent assessment and salvage treatment for radiorecurrent prostate cancer. *Contemp Clin Trials.* 2015;44:175-186. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.07.004>.
- Gaztanaga M, Crook JM. Permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a case report and review of the literature. *Brachytherapy.* 2013;12(4):338-42. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2012.04.006>.
- Losa A, Nava LD, Di Muzio N, et al. Salvage brachytherapy for local recurrence after radical prostatectomy and subsequent external beam radiotherapy. *Urology.* 2003;62(6):1068-72. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(03\)00784-2](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(03)00784-2).
- Niehoff P, Loch T, Nürnberg N, et al. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy. *Brachytherapy.* 2005;4(2):141-5. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2004.12.004>.
- Gastaldi E, Gallo F, Chiono L, et al. Salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy: our first three patients. *Urologia.* 2014;81(1):46-50. <https://doi.org/10.5301/urologia.5000034>.
- Hosogoe S, Soma O, Matsumoto T, et al. Salvage brachytherapy for castration-resistant and external beam radiotherapy-resistant local recurrence 17 years after radical prostatectomy. *Case Rep Urol.* 2015;2015:839738. <https://doi.org/10.1155/2015/839738>.
- Strom TJ, Wilder RB, Fernandez DC, et al. High-dose-rate brachytherapy with or without intensity modulated radiation therapy as salvage treatment for an isolated, gross local recurrence of prostate cancer post-prostatectomy. *Brachytherapy.* 2014;13(2):123-7. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.09.008>.
- Kumar AMS, Smith KL, Reddy CA, et al. Safety and efficacy of salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate bed recurrences following radical prostatectomy. *J Contemp Brachytherapy.* 2015;7(4):241-6. <https://doi.org/10.5114/jcb.2015.54050>.
- Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., и др. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения. *Онкоурология.*

- 2019;15(2):73-76 [Solodkiy VA, Pavlov AYu, Tsybul'skiy AD, et al. Salvage high dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer after different types of radical treatment. *Cancer Urology*. 2019;15(2):73-76 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-2-73-76>.
21. Каприн А.Д., Иванов С.А., Карякин О.Б., и др. Спасительная высокодозная брахитерапия рецидива рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2020;16(4):112-119 [Kaprin AD, Ivanov SA, Karyakin OB, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer. *Cancer Urology*. 2020;16(4):112-119 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-112-119>.
22. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р., и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2018;14(2):171-175 [Yagudaev DM, Kadyrov ZA, Kalinin MR, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. *Cancer Urology*. 2018;14(2):171-175 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175>.

Поступила в редакцию 05.05.2023
Прошла рецензирование 12.06.2023
Принята в печать 15.06.2023

Сведения об авторах

Павлов Андрей Юрьевич / Pavlov Andrey Yurevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>, SPIN-код: 8380-3919, эл. почта: mailbox@rnccr.ru.

Дзидзария Александр Гудисович / Dzidzaria Aleksandr Gudisovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>, SPIN-код: 6383-0771.

Цыбульский Алексей Дмитриевич / Tsybul'skiy Alexey Dmitrievich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>, SPIN-код: 1559-1728.

Мирзаханов Рамиль Ирекович / Mirzakhanov Ramil Irekovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>, SPIN-код: 6305-1146.