

# Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы

Д.М. Ягудаев<sup>1, 2</sup>, З.А. Кадыров<sup>1</sup>, М.Р. Калинин<sup>2</sup>, В.А. Беженар<sup>2</sup>, Н.А. Калягина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра эндоскопической урологии, факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21, корп. 3;

<sup>2</sup>НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН»; Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 38

**Контакты:** Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

В статье представлен успешный опыт применения высокодозной брахитерапии (<sup>192</sup>Ir) у пациентов с местным рецидивом рака предстательной железы, не контролируемым гормональной терапией. Использование брахитерапии высокой мощности позволило добиться локального биохимического контроля над опухолью при отсутствии токсических реакций со стороны критических органов малого таза и сохранении качества жизни на прежнем уровне.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, спасительная высокодозная брахитерапия, кастрационная резистентность, локальный рецидив, <sup>192</sup>Ir

**Для цитирования:** Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):171–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175

## Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer

D.M. Yagudaev<sup>1, 2</sup>, Z.A. Kadyrov<sup>1</sup>, M.R. Kalinin<sup>2</sup>, V.A. Bezhenar<sup>2</sup>, N.A. Kalyagina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Endoscopic Urology, Faculty of Postgraduate Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia; 21/3 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2, Russian Railways Company; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

<sup>3</sup>A.M. Prokhorov General Physics Institute, Russian Academy of Sciences; 38 Vavilova St., Moscow 119991, Russia

The article describes a successful experience of using high-dose rate brachytherapy (<sup>192</sup>Ir) in patients with local recurrence of hormone-resistant prostate cancer. High-dose rate brachytherapy allowed to achieve local biochemical control of prostate cancer without toxicity to pelvic organs, thus, maintaining the quality of life.

**Key words:** prostate cancer, life-saving high-dose rate brachytherapy, castration resistance, local recurrence, <sup>192</sup>Ir

**For citation:** Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):171–5.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у мужчин в большинстве европейских стран, включая Россию [1]. После введения программ скрининга простатического специфического антигена (ПСА) за последние 2 десятилетия увеличилась выявляемость данного заболевания [2]. В результате этого у большинства пациентов РПЖ диагностируется на ранней стадии. Таким пациентам предлагаются радикальные методы лечения, к которым относятся хирургические вмешательства и лучевая терапия. Имеется категория пациентов, которым ввиду распространенности онко-

логического процесса, тяжелой сопутствующей патологии или по возрастным критериям радикальное лечение противопоказано. Этой группе пациентов проводят андрогендепривационную терапию (АДТ) [3].

РПЖ впервые был признан андрогензависимым в 1940-х годах, и с тех пор проводится АДТ, которая приводит к апоптозу и ингибированию роста клеток РПЖ [4]. В результате кастрации как хирургической, так и медицинской, снижается уровень тестостерона в сыворотке крови <50 нг/дл, тем самым достигается стабилизация опухолевого процесса. Почти все пациенты с РПЖ в конечном итоге становятся устойчивыми к АДТ, после чего уровень ПСА в сыворотке крови

начинает повышаться. Рентгенографически могут выявляться метастазы, несмотря на уровень тестостерона <50 нг/дл (так называемая резистентность к кастрации). Реакция на гормональную терапию длится около 2 лет, затем заболевание прогрессирует. Если по результатам остеосцинтиграфии, компьютерной томографии грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза данных о наличии отдаленного и регионарного метастазирования не получено, состояние заболевания известно как неметастатический кастрационно-резистентный РПЖ. Пациенты, у которых отсутствуют отдаленные метастазы, могут быть излечены с помощью местной терапии [6, 7].

Радикальная простатэктомия, брахитерапия, криотерапия и высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в настоящее время используются в качестве местных методов терапии [6, 8]. Высокодозная брахитерапия является одним из наиболее перспективных вариантов лечения местного рецидива РПЖ, более не контролируемого гормональной терапией. Простатэктомия и криотерапия имеют ряд побочных эффектов и применимы лишь для незначительной группы больных [9]. Высокодозная фокусированная ультразвуковая абляция все еще является экспериментальным методом [10].

Спасительная брахитерапия (salvage brachytherapy) — относительно новый метод, который должен быть в терапевтическом арсенале для оказания помощи больным при возникновении локального рецидива, кастрационной резистентности РПЖ после ранее выполненной лучевой терапии по радикальной программе [11]. В литературе первое упоминание о спасительной брахитерапии встречается в работе G.L. Grado и соавт. [12]. Следует отметить, что спасительная высокодозная брахитерапия с 2016 г. включена в рекомендации National Cancer Center Network (исследование Delphi) [13]. Представляем клинические примеры, подтверждающие эффективность данного метода лечения.

### Клинический случай 1

**Пациент Б.,** 76 лет, находился на стационарном лечении в отделении урологии Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с 02.05.2017 по 06.05.2017 и с 15.05.2017 по 20.05.2017 с диагнозом: *первично-множественный рак, метакхронный рост; РПЖ стадии Т3bM0M0; рак левой почки T1N0M0. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, гоноартроз справа.*

Из анамнеза известно, что в ноябре 2012 г. в связи с повышением уровня ПСА до 45 нг/мл была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома (сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)). Больному проведена гормональная терапия в объеме максимальной андрогенной

блокады. Выполнена дистанционная лучевая терапия по радикальной программе (суммарная очаговая доза 74 Гр). В последующем проведена адъювантная гормональная терапия.

В 2016 г. у пациента было выявлено объемное образование нижнего полюса левой почки размером до 3 см, выполнена резекция почки. Результат гистологического заключения: светлоклеточный рак почки. В это же время в связи с развившейся кастрационной резистентностью проведена двусторонняя орхидэктомия. В дальнейшем больной получал терапию бикалутамидом. Надир уровня ПСА составил 0,78 нг/мл. В течение 2017 г. уровень ПСА последовательно повышался с 2,3 до 6,7 нг/мл. Результат магнитно-резонансной томографии (МРТ) малого таза с контрастированием: предстательная железа размером 27 × 36 × 37 мм имеет нормальную конфигурацию и негетерогенную внутреннюю структуру. Лимфатические узлы не увеличены. По данным компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки выявлены плевродиафрагмальные шварты, киста левой почки. Лимфатические узлы не увеличены. Данные о наличии метастазов не получены. По результатам остеосцинтиграфии всего тела очагов патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в скелете не обнаружено. Пациент был госпитализирован в отделение урологии для определения дальнейшей тактики лечения.

По результатам позитронно-эмиссионной томографии с холином данных о поражении регионарных и отдаленных лимфатических узлов, а также наличии отдаленных метастазов не получено. Больному была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы, результаты которой подтвердили наличие местного рецидива заболевания (мелкоацинлярная аденокарцинома с признаками лечебного патоморфоза).

Решение онкологического консилиума: у больного выявлен местный рецидив РПЖ, более не контролируемый гормональной терапией (кастрационная резистентность от 2016 г.). Убедительных данных о наличии отдаленных метастазов и поражении лимфатических узлов не получено. Больному показана 2-я линия гормональной терапии или химиотерапия, однако с учетом отказа пациента от ее проведения принято решение о выполнении спасительной высокодозной брахитерапии 2 фракциями в дозе по 12,5 Гр.

Лечебный сеанс проводили под спинальной анестезией с использованием аппарата GammaMed plus (Varian, США). В качестве источника излучения использовался <sup>192</sup>Ir. Разовая очаговая доза энергии составила 12,5 Гр (BED 116,7 Гр, что эквивалентно при обычном фракционировании 50 Гр; α/β = 1,5), суммарная очаговая доза — 25 Гр. Процент предписанной дозы на орган-мишень (V100) составил в среднем 98 %. Критическая доза на уретру не превышала 110 % от предписанной дозы, на прямую кишку — 70 %.

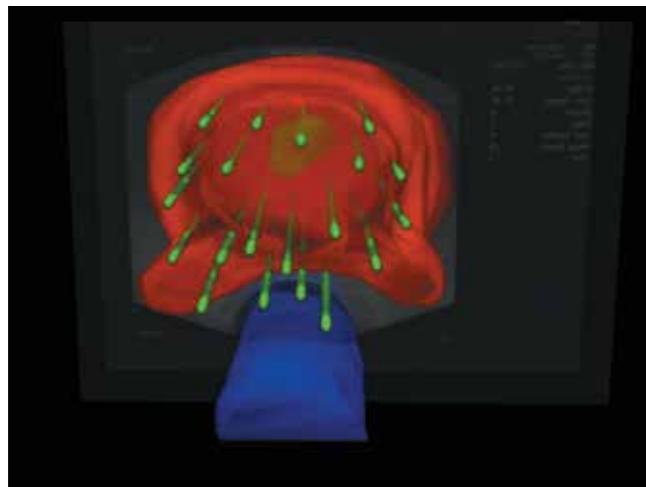
Через 3 мес было проведено первое обследование пациента, включавшее определение уровня ПСА, МРТ органов малого таза с контрастированием и остеосцинтиграфию. По результатам обследования достигнут локальный контроль опухоли, уровень ПСА составил 0,9 нг/мл. Через 9 мес уровень ПСА — 0,8 нг/мл.

### Клинический случай 2

**Пациент С.**, 60 лет, находился на стационарном лечении в отделении урологии Центральной клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с 19.09.2017 по 22.09.2017 и с 02.10.2017 по 06.10.2017 с диагнозом: кастрационно-резистентный РПЖ стадии T2cNxM0. Сопутствующие заболевания: хронический неатрофический антральный гастрит, солитарная киста левой почки, гипертоническая болезнь.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. в связи с повышением уровня ПСА до 23 нг/мл в одной из городских больниц г. Москвы больному была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы, по результатам которой онкологического процесса не выявлено. В 2011 г. вновь отмечено повышение уровня ПСА (со слов пациента до 40 нг/мл), появились симптомы нейрогенного мочевого пузыря. В одном из стационаров пациенту была выполнена трансуретральная резекция предстательной железы. При гистологическом исследовании верифицирован РПЖ (сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)). В последующем проведена гормональная терапия в объеме максимальной андрогенной блокады. Уровень ПСА не превышал 1 нг/мл.

При очередном обследовании в июне 2017 г. отмечено повышение уровня ПСА крови до 9 нг/мл при кастрационном уровне тестостерона. Больному проведено обследование по стандартному протоколу, которое включало МРТ органов малого таза, компьютерную томографию органов брюшной и грудной полости, остеосцинтиграфию и др. Данных о экстракапсулярном распространении



**Рис. 1.** Виртуальное расположение интрастатов в предстательной железе

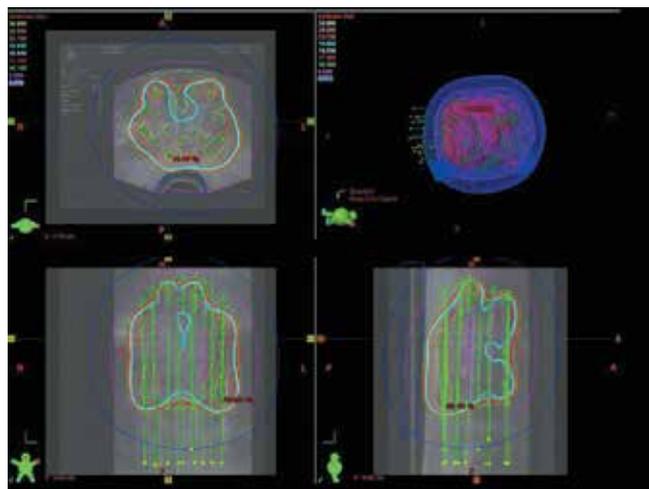
Fig. 1. Virtual location of intrastates in the prostate gland

опухолевого процесса и наличии отдаленных метастазов не получено, объем предстательной железы составлял 23 см<sup>3</sup>.

Пациент был консультирован в онкологическом стационаре. При пересмотре стекол от 2011 г. данных о наличии онкологического процесса не получено, в связи с чем больному рекомендована повторная трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы (25.07.2017).

В данном клиническом примере мы не будем обсуждать тактические и стратегические ошибки на этапе диагностики, стадирования и лечения пациента, а обсудим дальнейшую тактику его ведения и терапии.

В нашем стационаре выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Результат гистологического заключения: в микропрепаратах фрагменты предстательной железы, в которых определяется разрастание мелкоацинарной аденокарциномы



**Рис. 2.** Расчет дозы и планирование перед проведением высокодозной брахитерапии

Fig. 2. Dose calculation and planning before initiating high-dose rate brachytherapy

с признаками лечебного патоморфоза. Опухолевая ткань занимает от 1 до 80 % площади гистологических срезов. В одном из препаратов наблюдается морфологическая картина доброкачественной нодулярной гиперплазии.

При позитронно-эмиссионной томографии с холином данных о поражении регионарных лимфатических узлов и наличии отдаленных метастазов не получено.

По результатам онкологического консилиума пациенту были предложены традиционные варианты лечения, однако он категорически от них отказался. С учетом локализованного характера процесса, отсутствия метастазов, результатов лабораторных и инструментальных методов лечения, а также отказа больного от медикаментозного лечения принято решение о выполнении высокодозной брахитерапии в 2 этапа с интервалом в 2 нед в монорежиме. Лечебный сеанс выполняли под спинальной анестезией с использованием аппарата GammaMed plus (Varian, США). В качестве источника излучения использовался  $^{192}\text{Ir}$ . Разовая очаговая доза энергии составила 15 Гр (BED 165 Гр, что эквивалентно при обычном фракционировании 70, 71 Гр;  $\alpha/\beta = 1,5$ ), суммарная очаговая доза — 30 Гр. Процент предписанной дозы на

орган-мишень (V100) составил в среднем 95 %. Критическая доза на уретру не превышала 110 % от предписанной дозы, на прямую кишку — 70 % (рис. 1, 2).

Через 3 мес было проведено первое обследование пациента, включавшее определение уровня ПСА, МРТ органов малого таза с контрастированием и остеосцинтиграфию. По результатам обследования достигнут локальный биохимический контроль опухоли, уровень ПСА составил 1,0 нг/мл.

### Заключение

Высокодозная брахитерапия — современный, малоинвазивный метод лечения пациентов с местным рецидивом РПЖ, который может применяться в качестве спасительной терапии после радиологического лечения. Использование высокодозной брахитерапии позволяет добиться локального биохимического контроля над опухолью при отсутствии токсических реакций со стороны критических органов малого таза и сохранении качества жизни пациента. Полученные результаты носят предварительный характер, а описанные в настоящей работе больные нуждаются в длительном наблюдении.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014. *C A Cancer J Clin* 2014;64:9–29. DOI: 10.3322/caac.21208. PMID: 24399786.
2. Jung K.W., Won Y.J., Kong H.J. et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. *Cancer Res Treat* 2013;45(1):1–14. DOI: 10.4143/crt.2013.45.1.1. PMID: 23613665.
3. Scher H.I., Halabi S., Tannock I. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148–59. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.4487. PMID: 18309951.
4. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293–7. [Reprinted in: *J Urol* 2002;168(1):9–12. PMID: 12050481.]
5. Luo J., Beer T.M., Graff J.N. Treatment of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncology* 2016;30(4):336–44. PMID: 27085332.
6. Moul J.W., Banez L.L., Freedland S.J. Rising PSA in nonmetastatic prostate cancer. *Oncology* 2007;21(12):1436–45. PMID: 18077992.
7. Nguyen P.L., Chen M.H., D'Amico A.V. et al. Magnetic resonance image-guided salvage brachytherapy after radiation in select men who initially presented with favorable-risk prostate cancer: a prospective phase 2 study. *Cancer* 2007;110(7):1485–92. DOI: 10.1002/cncr.22934. PMID: 17701957.
8. De Cicco L., Vavassori A., Cattani F. et al. Salvage high dose rate brachytherapy after primary external beam irradiation in localized prostate cancer: a case report. *Tumori* 2009;95(4):553–6. PMID: 19856677.
9. Pisters L.L., Rewcastle J.C., Donnelly B.J. et al. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol* 2008;180(2):559–63. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.005. PMID: 18554664.
10. Chalasani V., Martinez C.H., Lim D., Chin J. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(2):124–9. DOI: 10.1038/pcan.2008.53. PMID: 18852702.
11. 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. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-81-86. [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.)].
12. 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. PMID: 9886580.
13. Kaljouw E., Pieters B.R., Kovács G., Hoskin P.J. A Delphi consensus study on salvage brachytherapy for prostate cancer relapse after radiotherapy, a Uro-GEC study. *Radiother Oncol* 2016;118(1):122–30. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.10.021. PMID: 26549865.

**Вклад авторов**

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
З.А. Кадыров: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;  
М.Р. Калинин: разработка дизайна исследования;  
В.А. Беженар: обзор публикаций по теме;  
Н.А. Калягина: расчет физических параметров для выполнения брахитерапии.

**Authors' contributions**

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;  
Z.A. Kadyrov: developing the research design, analysis of the obtained data;  
M.R. Kalinin: developing the research design;  
V.A. Bezhenar: reviewing of publications of the article's theme;  
N.A. Kalyagina: calculation of physical parameters for brachytherapy.

**ORCID авторов**

Д.М. Ягудаев: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

З.А. Кадыров: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

**ORCID of authors**

D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

**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.

**Информированное согласие.** Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** Patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 14.03.2018. **Принята к публикации:** 25.05.2018

**Article received:** 14.03.2018. **Accepted for publication:** 25.05.2018

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-175-176

## **Рецензия на статью «Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы»**

**Review of the article “Salvage high-dose-rate brachytherapy  
for local recurrence of prostate cancer”**

Брахитерапия при раке предстательной железы применяется с начала XX века. На сегодняшний день современная контактная лучевая терапия позволяет проводить локальное лечение рака предстательной железы, по своим результатам сравнимое с хирургическим подходом. В то же время актуальным остается вопрос о возможных вариантах лечения местных рецидивов после ранее проведенного радикального лечения, как лучевого, так и хирургического. В этой ситуации брахитерапия с использованием источников

низкой или высокой мощности дозы может быть одним из оптимальных методов выбора благодаря возможности малоинвазивной доставки к пораженному органу достаточно высокой дозы излучения. В литературе первое упоминание спасительной брахитерапии (salvage brachytherapy) встречается в работе G.L. Grado и соавт. (1999) [1]. В последующем отмечается появление большего интереса к данной теме с публикацией результатов наблюдения различных авторов [2–4]. В 2016 г. в журнале «Онкоурология» была