На правах рукописи

МИРЗАХАНОВ Рамиль Ирекович

СПАСИТЕЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Павлов Андрей Юрьевич**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Новиков Сергей Николаевич**, ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, отделение радиотерапии, заведующий

- доктор медицинских наук, профессор **Ткачев Сергей Иванович**, ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, отделение радиотерапии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» мая 2024 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.056.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) https://www.rncrr.ru/

Автореферат разослан « » апреля 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор **Цаллагова З.С.**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В течение последних десятилетий рак предстательной железы (РПЖ) занимает одну из лидирующих позиций по приросту заболеваемости среди онкологических заболеваний у мужчин не только в России, но и во всём мире [Каприн А.Д. и соавт., 2023]]. При этом, несмотря на высокие показатели 10-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также широкий выбор радикальных способов лечения как локализованных, так и местно-распространённых форм РПЖ, проблема рецидивирования остаётся актуальной. По данным отечественной и зарубежной литературы, показатель биохимического (маркерного) рецидивирования после радикальной простатэктомии (РПЭ) колеблется от 30 до 40%, а при наличии неблагоприятных факторов и вовсе достигает 50% [Giraud N. et al., 2021]. Сам по себе биохимический рецидив может быть не только изолированным, но и в 50 % случаях может иметь признаки клинического прогрессирования в виде локального (местного) рецидива (до 40% случаев) и/или метастазирования в регионарные лимфоколлекторы, кости и другие органы (30%) [Trock B.J. et al., 2008]. Несмотря на большой процент местного рецидивирования, до настоящего времени не существует единого мнения об оптимальных схемах послеоперационного ведения такого пациента. К сожалению, части пациентам с целью контроля над опухолевым процессом назначают андроген-депривационную терапию (АДТ), которая носит только паллиативный характер, но при этом имеет широкий спектр побочных эффектов, ухудшает качество жизни и ускоряет развитие кастрационной резистентности [De Bruycker A. et al., 2017]. Другим пациентам с рецидивом РПЖ проводят либо послеоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с целью эрадикации микрометастазов, либо отсроченную (спасительную). Важно заметить, что облучение простатического ложа может быть сопряжено с лучевыми циститами и ректитами, что существенно влияет на качество жизни пациентов [Vale C.L. et al., 2020].

Несмотря на устоявшийся стандарт терапии местного послеоперационного рецидива, отечественные и зарубежные исследователи продолжают разрабатывать новые методы отсроченного лечения, одним из которых является высокодозная брахитерапия, которая уже зарекомендовала себя в лечении местного рецидива рака предстательной железы после нехирургических методов лечения. Это подтверждает интерес отечественных специалистов к данной проблеме и их обеспокоенность относительно возможных лучевых осложнений. В литературе описаны либо единичные случаи, либо небольшие группы больных, которым проводилась брахитерапия [Каприн А.Д. 2020], что затрудняет их статистическую обработку и не позволяет делать обоснованные выводы. Учитывая зачастую медленное прогрессирование РПЖ [Pound C. R. et al., 1999], лечение местного рецидива

РПЖ после РПЭ может улучшить локальный контроль над опухолью, потенциально увеличить общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость. Стоит отметить, что изучению результатов спасительной высокодозной брахитерапии посвящены многие исследования зарубежных авторов [Soror T. et al., 2023], а спасительная ДЛТ применяется и в отечественных клиниках [Новиков С.Н. и др. 2020; Ткачев С.И. и др. 2019], но при этом до сих пор нет прямого сравнения данных радиотерапевтических методик, не оценена эффективность и безопасность спасительной высокодозной брахитерапии на большом клиническом материале, не определено место трансперинеальной биопсии простатического ложа в диагностике местного рецидива РПЖ.

Таким образом, с учётом того факта, что в литературе описаны либо единичные случаи, либо небольшие группы больных с локальным рецидивом, которым проводилась высокодозная брахитерапия, настоящее исследование, посвящённое оценке эффективности данной методики у пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы, позволит определить место спасительной высокодозной брахитерапии в комплексном лечении вышеуказанной категории пациентов.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии путём проведения спасительной высокодозной брахитерапии.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку общей, ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без отдалённого метастазирования у пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы в группах спасительной высокодозной брахитерапии, спасительной дистанционной лучевой терапии, андрогендепривационной терапии.
2. Определить ранние и поздние лучевые осложнения после проведения спасительной высокодозной брахитерапии и спасительной дистанционной лучевой терапии у пациентов с местным послеоперационным рецидивом РПЖ, а также оценить качество жизни и степень урологических расстройств с помощью опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF.
3. Разработать методику проведения спасительной брахитерапии высокой мощностью дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.
4. Сформировать и обосновать для специалистов амбулаторного звена лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на

локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии, включающий в себя проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа.

Научная новизна

В данном исследовании впервые:

- на самом большом из представленного в литературе контингента пациентов, показана высокая эффективность и безопасность проведения спасительной высокодозной брахитерапии местного послеоперационного рецидива рака предстательной железы;
- проведен детальный анализ структуры ранних и поздних лучевых осложнений в группах спасительной высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Доказано, что лучевые ректиты и ректосигмоидиты I и II степени чаще встречались в группе дистанционной лучевой терапии по сравнению с группой брахитерапии;
- на основании оценки качества жизни, связанного с мочеиспусканием, по данным опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF был доказан более высокий уровень качества жизни пациентов, которым провели спасительную высокодозную брахитерапию по сравнению с группой больных с дистанционной лучевой терапией;
- разработана методика проведения спасительной брахитерапии высокой мощности дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии (заявка на патент № 2023119451);
- определено место и обоснована необходимость проведения трансперинеальной биопсии простатического ложа в алгоритме ведения пациентов с подозрением на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы.

Практическая значимость

Проведённый сравнительный анализ результатов лечения пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы доказал эффективность, безопасность и преимущества спасительной высокомощностной брахитерапии, что позволит в дальнейшем, опираясь на полученные результаты исследования, широко внедрять данную методику тщательно отобранным пациентам в онкологических учреждениях с современным радиотерапевтическим оборудованием.

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы, предусматривающий проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа, позволяет улучшить результаты диагностики

локального рецидива и может быть рекомендован к практическому применению в онкологических учреждениях.

Положения, выносимые на защиту

С точки зрения 3-летней ПСА-специфической безрецидивной выживаемости доказана клиническая эффективность спасительной брахитерапии с высокой мощностью дозы в сравнении с дистанционной лучевой терапией, при этом технология брахитерапии значительно снижала не только ранние лучевые циститы I степени, но и ранние и поздние лучевые ректиты I-II степени за счёт меньшего объёма облучения.

Проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа при подозрении на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы позволяет 26% прооперированным пациентам с биохимическим рецидивом и с визуально выявленным тканевым компонентом (по данным мпМРТ и ПЭТ-КТ) перейти в категорию динамического наблюдения и избежать чрезмерного и порой агрессивного лечения.

Внедрение результатов исследования

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в работу ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, использованы в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов и практикующих врачей, повышающих квалификацию.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: VII конгресс Ассоциации Молодых Урологов России (Москва, 18.02.2023); конкурс молодых учёных в рамках XIV Международного Конгресса «Невский Радиологический Форум» – III место, доклад на данной конференции (Санкт-Петербург, 7-8 апреля 2023); конкурс молодых учёных в рамках IX Петербургского Международного Онкологического Форума «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023» (Санкт-Петербург, 3-8 июля 2023); на научно-практической конференции АМУР «Современные методы лечения онкологических заболеваний у мужчин» - I место (Москва, 15 июля 2023); XXIII конгресс Российского общества урологов (Казань, 14-16 сентября 2023); 1st congress of International society for clinical physiology & pathology «ISCPP2023» (Moscow, 13-14 October 2023 г); на X Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 07.12.2023).

Апробация диссертации состоялась 21.12.2023 г. на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации

кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и списка литературы, содержащего 163 источника, из них 20 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 37 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

Нами проведено моноцентровое ретроспективное исследование на основании клинического материала, накопленного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России за период с 2016 по ноябрь 2023 гг., включающего 90 пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии. В зависимости от проведённого метода спасительной терапии, было сформировано 3 группы пациентов:

1) контрольная группа (n=30) – пациенты, которым проведена спасительная 3-D конформная ДЛТ с методиками оптимизации IMRT, VMAT на зону рецидивной опухоли, ложа удалённой предстательной железы и зону регионарного лимфооттока с РОД 2- 2,2 Грей и до СОД 64-70 Грей.

2) исследуемая группа II (n=30) – пациенты, которым выполнена спасительная высокодозная брахитерапия (рис. 1) на аппарате MicroSelectron HDR микроисточниками ^{192}Ir в монорежиме в 2 фракции по 15 Грей каждая с интервалом 2 недели до СОД 30 Грей, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования, рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (EQD) при соотношении α/β для РПЖ = 1,5, составляет около 141,1 Грей.

3) дополнительная 3 группа пациентов (n=30), которым проводилась спасительная АДТ в интермиттирующем режиме по поводу биохимического рецидива РПЖ после РПЭ без проведения лучевой терапии до определённого этапа наблюдения при исключении регионарного и отдалённого метастазирования.

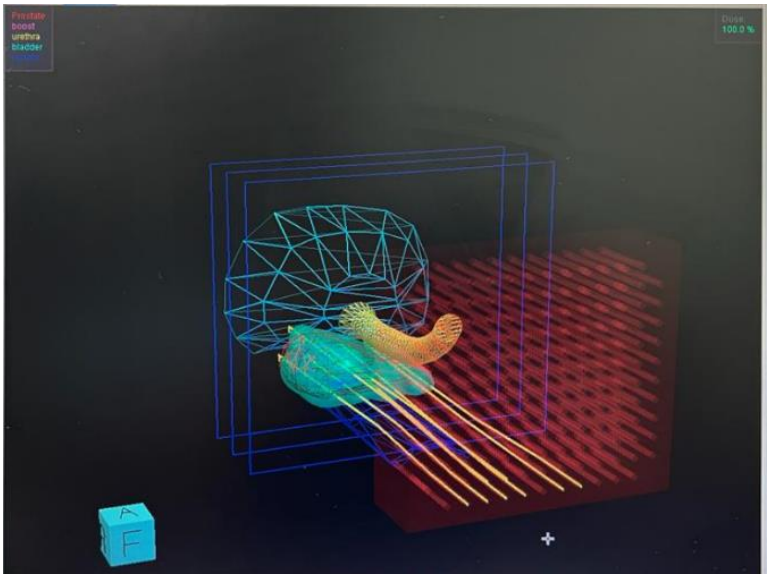

Рисунок 1 - 3D-модель рецидивного очага в простатическом ложе.

В ходе исследования оценивались следующие клинические характеристики: возраст на момент проведения спасительной терапии, стадия заболевания по TNM, ISUP Grade, индекс Глисона после РПЭ, состояние хирургического края, максимальный уровень ПСА до РПЭ и после, группа риска прогрессирования РПЖ, факт проведения АДТ и лимфаденэктомии, время до развития биохимического рецидива в месяцах, наличие или отсутствие данных за локальный рецидив по данным мпМРТ и ПЭТ-КТ, интервал между РПЭ и началом спасительной терапии в месяцах, динамика ПСА через 3, 6, 9, 12 месяцев после спасительной терапии и далее ежегодно, РОД, СОД, ранние и поздние лучевые циститы и ректиты, баллы и категории IPSS, QoL, ICIQ-SF до и после лечения. До начала терапии все пациенты с биохимическим рецидивом РПЖ были обследованы на предмет регионарного и отдалённого метастазирования путём проведения мпМРТ и ПЭТ-КТ и, после их исключения и наличия данных за локальный рецидив, включались в исследование.

Стоит отметить, что перед проведением высокомощностной брахитерапии всем пациентам выполнялась гистологическая верификация локального рецидива путём проведения трансперинеальной биопсии простатического ложа под спинальной анестезией из 14 точек. Большая часть пациентов наблюдалась в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, а также в онкологических учреждениях г. Москвы, а с остальными поддерживался телефонный контакт. Лучевые осложнения оценивались согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки. Анкетирование всех пациентов осуществлялось путём телефонного контакта до спасительной терапии и после (протокол телефонного контакта прикладывался в амбулаторную карту пациента). С пациентом проводилась беседа, в ходе которой ему в доступной форме задавались вопросы из опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF. Биохимическое прогрессирование после

спасительной терапии регистрировалось как повышение уровня общего ПСА более 0,2 нг/мл в двух или более измерениях. При подтверждении биохимического прогрессирования после проведения спасительной терапии пациенту проводился комплекс диагностических мероприятий: 1) мпМРТ малого таза с динамическим контрастным усилением; 2) далее проводилось ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА с целью исключения отдалённого метастазирования и помощи в принятии дальнейшей тактики лечения.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы «STATISTICA for Windows» v.10, StatSoft Inc (США) и StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

При сравнении исследуемых групп по основным клиническим характеристикам не было выявлено статистически значимых различий, что говорит об их однородности и возможности адекватной оценки отдалённых результатов лечения, включающих в себя сравнительный анализ общей, ПСА-специфической безрецидивной, безметастатической выживаемости, а также лучевых осложнений и качества жизни, связанного с мочеиспусканием.

Результаты собственных исследований

Медиана наблюдения за всеми 90 пациентами составила 53 месяца [95% ДИ = 46-60]. Установлено, что медиана наблюдения в группе брахитерапии (32 месяца) статистически значимо отличалась как от медианы наблюдения группы ДЛТ – 70 месяцев (p <0,001), так и от группы АДТ – 67 месяцев (p=0,004). Это подтверждало тот факт, что высокомощностная брахитерапия является наиболее молодым методом лечения рецидива РПЖ после РПЭ по сравнению с эталонным стандартом – спасительной ДЛТ, а также классической андроген-депривационной терапией.

Было установлено, что показатели общей выживаемости в исследуемых группах были сопоставимы. В ходе исследования в группах больных с ДЛТ и брахитерапией отмечено по одному летальному исходу, каждый из которых был связан с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности – инфарктом миокарда. Также отмечены эквивалентные показатели безметастатической выживаемости в 3 группах: значения 1-летней, 2-летней, 3-летней, 5-летней безметастатической выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила соответственно 100%; 93,3 %; 89,4%; 85,4%, в группе спасительной брахитерапии – 100 % и 94,1 %, а в группе АДТ: 93,3 %; 84,2%; 79,5% и 79,5%. Различия выживаемости без отдалённого метастазирования, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы (p = 0,324), что говорит о потребности в более длительном наблюдении за данными пациентами.

При оценке ПСА-специфической безрецидивной выживаемости отмечено, что биохимическое прогрессирование диагностировано у всех 30 пациентов 3 группы, которым проводилась АДТ в интермиттирующем режиме (рис. 2). Анализ показал, что медиана срока дожития в группах ДЛТ и

брахитерапии не была достигнута, а медиана срока дожития в группе АДТ составила 12 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9 – 12 месяцы). 1-летняя ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость в группе ДЛТ, брахитерапии и АДТ составила соответственно 93,3%, 100% и 30%, что подтверждает факт назначения АДТ пациентам с рецидивом РПЖ после РПЭ с паллиативной целью. Риск биохимического прогрессирования при проведении АДТ увеличивался в 21 раз по сравнению с проведением брахитерапии, что подтверждается статистической значимостью (p<0,001) в различиях безрецидивной выживаемости.

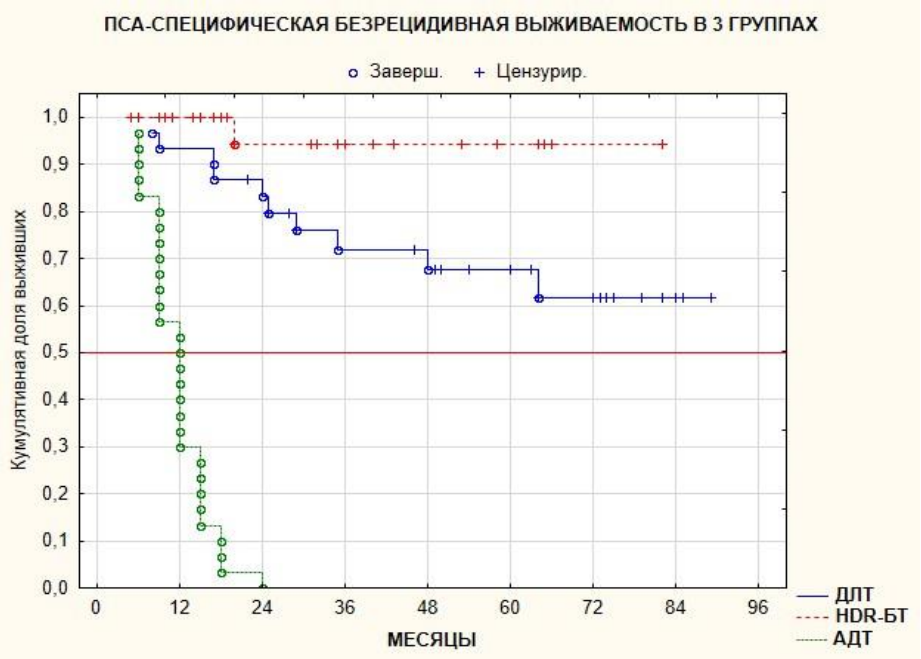

Рисунок 2 - ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

Мы провели сравнительный анализ ранних и поздних лучевых осложнений в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии. Из таблицы 1 следует, что при оценке ранних и поздних лучевых осложнений в обеих группах не выявлено лучевых циститов и ректитов 4 степени, что соответствует данным мировой литературы. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе брахитерапии отсутствовали как ранние, так и поздние клинически значимые лучевые ректиты, что предопределяет статистически значимые различия.

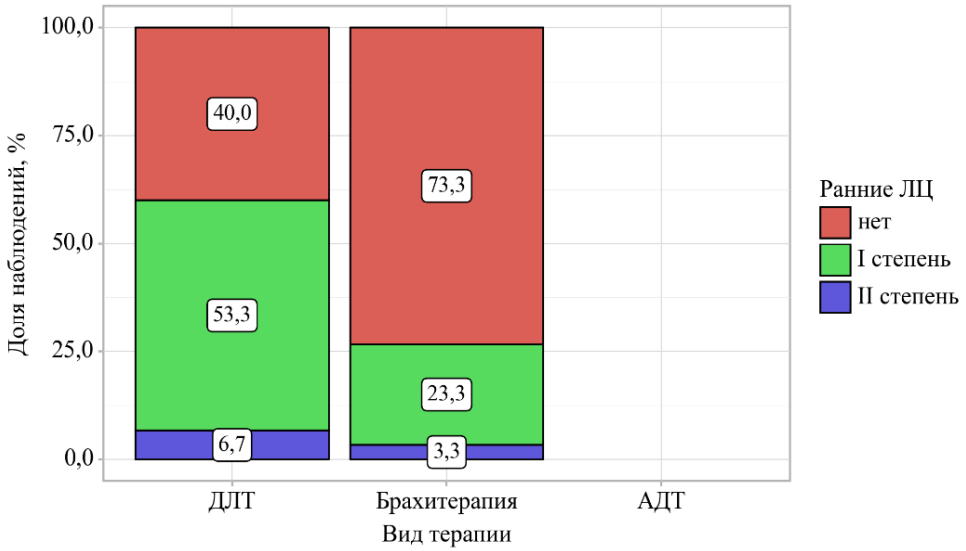

Рисунок 3 - Структура ранних лучевых циститов у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Таблица 1 - Лучевые осложнения у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии согласно классификации RTOG/EORTC.

Лучевые осложнения	**Степень**	**ДЛТ n (%)**	**Брахитерапия n (%)**	**p**
Ранние лучевые циститы	I	16 (53)	7 (23)	**0,033***
	II	2 (7)	1 (3)	0,48
	III	0	0	
Ранние лучевые ректиты и ректосигмоидиты	I	8 (27)	0	**< 0,001***
	II	5 (17)	0	
	III	2 (7)	0	
Поздние лучевые циститы	I	4 (13)	4 (13)	0,24
	II	3 (10)	0	
	III	0	0	
Поздние лучевые ректиты и ректосигмоидиты	I	4 (13)	0	**0,014***
	II	4 (13)	0	
	III	1 (3)	0	

Из рисунка 3 видно, что при анализе структуры ранних лучевых циститов I степени были выявлены статистически значимые различия (53,3% против 23,3 %): спасительная ДЛТ оказалась токсичнее брахитерапии (p=0,03).

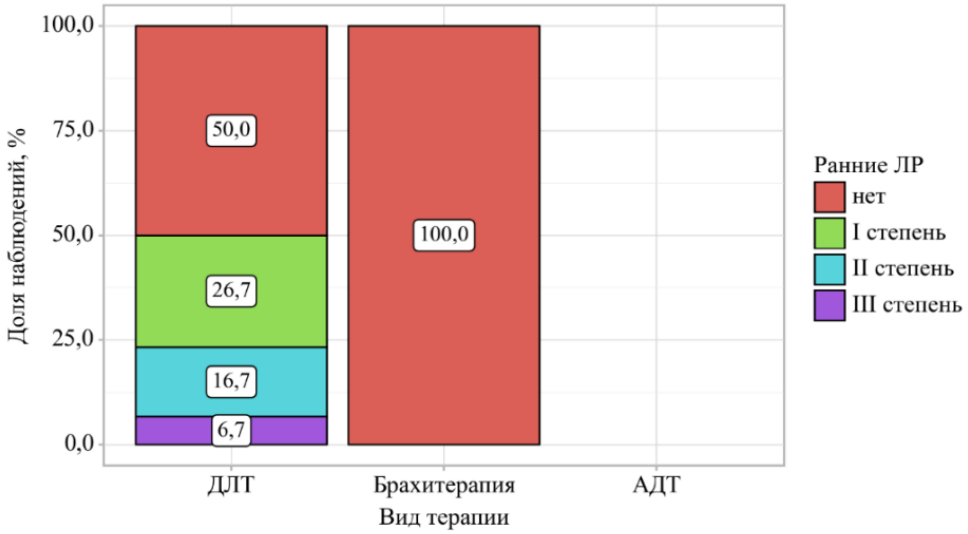

Рисунок 4 - Структура ранних лучевых ректитов и ректо-сигмоидитов у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Из рисунка 4 следует, что при анализе структуры ранних лучевых ректитов 1 и 2 степени были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами (p = 0,003* и p = 0,019* соответственно). Стоит учесть, что такой уровень значимости получился ввиду минимального облучения передней стенки прямой кишки при проведении спасительной брахитерапии с высокой мощностью дозы.

При анализе поздних лучевых циститов в зависимости от вида спасительной лучевой терапии (рис.5 нам не удалось выявить значимых различий, что говорит о сопоставимости данных радиотерапевтических методик относительно поздней мочеполовой токсичности (p=0,204).

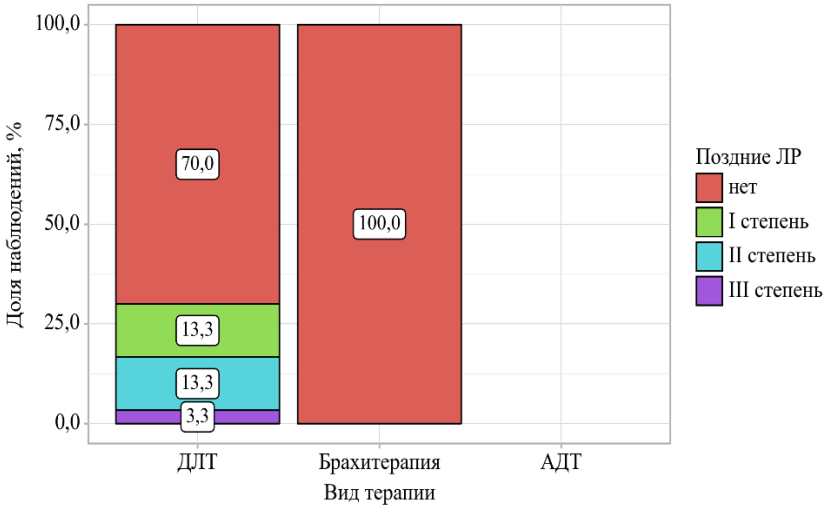

Рисунок 5 - Структура поздних лучевых ректитов и ректо-сигмоидитов у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Учитывая отсутствие клинически значимых острых радиационных повреждений прямой кишки в группе брахитерапии, при сравнении поздних лучевых ректитов между группами ДЛТ и брахитерапии выявлены статистически значимые различия по I и II степени тяжести ЛР (p=0,04). Таким образом, такая разница была обусловлена большим объёмом облучения при ДЛТ.

Далее мы провели оценку симптомов нижних мочевых путей в исследуемых группах по данным опросника IPSS (табл. 2), где было выделено 3 степени нарушения мочеиспускания: 0 - 7 баллов соответствовали незначительным, от 8 до 19 баллов – умеренным, а от 20 до 35 баллов – тяжелым нарушениям мочеиспускания. В ходе анализа динамики баллов IPSS в зависимости от вида спасительной терапии отмечено, что до начала спасительного лечения между группами нет разницы в качестве мочеиспускания (p =0,819), но после проведённого лечения появляются достоверные различия между ними (p=0,004). В частности, это касалось групп ДЛТ и брахитерапии, которые отличались статистически (p <0,001 и p = 0,01), что говорит о влиянии спасительной лучевой терапии на качество мочеиспускания в независимости от способа доставки ионизирующего излучения.

Таблица 2 - Анализ динамики баллов IPSS у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии.

Вид спасительной терапии	Этапы наблюдения				p
	Баллы IPSS до лечения		Баллы IPSS после лечения		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
ДЛТ	5 (n=30)	3 – 6	9 (n=30)	7 – 10	**<0,001***
Брахитерапия	5 (n=30)	3 – 6	6 (n=30)	3 – 7	**0,011***
Гормонотерапия	5 (n=30)	3 – 8	5 (n=30)	3 – 8	–
p	0,819		0,004*		–

Мы также провели анализ IPSS не только по баллам, но и по категориям нарушения мочеиспускания. При этом до спасительной терапии все три группы были сопоставимы по категориям IPSS (p=0,532), а после её проведения различались (p=0,004). При этом стоит отметить, что выявленное статистически значимое различие между группами больных с ДЛТ и АДТ было не только при незначительных нарушениях мочеиспускания, но и при умеренных (p=0,018), а категории IPSS до и после спасительной брахитерапии оказались сопоставимы с категориями IPSS группы АДТ.

Затем проведена оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием (QoL) у больных в зависимости от вида проведённой терапии. Из таблицы 3 следует, что было выделено 3 категории: 1 – прекрасное и хорошее качество жизни (КЖ); 2 – удовлетворительное КЖ; 3 – плохое и очень плохое КЖ. До

спасительной терапии исследуемые группы были сопоставимы по данным опросника QoL (p = 0,630), а после её проведения - нет (p = 0,02).

При подгрупповом анализе установлено, что качество жизни, связанное с мочеиспусканием в критериях «Удовлетворительно» и «Плохо» в группе больных ДЛТ было статистически значимо ниже (p = 0,003), чем в группах высокодозной брахитерапии (p = 0,157) и АДТ.

Таким образом, пациенты из категории «прекрасно и хорошо» переходят в категорию «удовлетворительно», а из «удовлетворительно» в категорию «плохо». При этом качество жизни до и после брахитерапии сопоставимо с качеством жизни больных группы АДТ.

Таблица 3 - Анализ качества жизни, связанного с мочеиспусканием по данным опросника QoL, у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида терапии.

Вид терапии	Качество жизни	Этапы наблюдения				p
		QOL до лечения		QOL после лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
ДЛТ	Прекрасное / хорошее	7	23,3	2	6,7	0,003*
	Удовлетворительное	17	56,7	18	60,0	
	Неудовлетворительное / плохое	6	20,0	10	33,3	
Брахитерапия	Прекрасное / хорошее	8	26,7	6	20,0	0,157
	Удовлетворительное	20	66,7	22	73,3	
	Неудовлетворительное / плохое	2	6,7	2	6,7	
АДТ	Прекрасное / хорошее	9	30,0	9	30,0	–
	Удовлетворительное	17	56,7	17	56,7	
	Неудовлетворительное / плохое	4	13,3	4	13,3	
p		0,630		0,021*		–

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Далее мы проанализировали степень недержания мочи по данным опросника ICIQ-SF в исследуемых группах в зависимости от вида лечения, а также оценили динамику баллов по опроснику как до, так и после лечения. Из таблицы 4 видно, что до спасительной терапии нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,448), однако уже после проведения лечения они появились (p = 0,049).

Таблица 4. Анализ степени недержания мочи по данным опросника ICIQ-SF, у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида терапии.

Вид терапии	Этапы наблюдения				p
	Баллы ICIQ-SF до лечения		Баллы ICIQ-SF после лечения		
	Me	$Q_1 – Q_3$	Me	$Q_1 – Q_3$	
ДЛТ	10 (n=30)	5 – 12	15 (n=30)	6 – 17	<0,001*
Брахитерапия	10 (n=30)	5 – 11	11 (n=30)	5 – 12	<0,001*
Гормонотерапия	10 (n=30)	6 – 12	10 (n=30)	6 – 12	–
p	0,448		0,049*		–

* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

При подгрупповом анализе в нашей работе были установлены статистически значимые изменения в группах больных с ДЛТ и брахитерапией (p <0,001), что наглядно показало и статистически подтвердило увеличение количества баллов ICIQ-SF после проведения спасительной лучевой терапии вне зависимости от способа подведения ионизирующего излучения. Пациенты отмечали усиление подтекания мочи в связи с возникшей ургентностью как после спасительной ДЛТ, так и после высокомощностной брахитерапии. С целью оценки перехода пациентов из одной категории в другую мы также провели анализ результатов опросника ICIQ-SF в зависимости от метода спасительной терапии. В ходе анализа до проведения спасительной терапии не было статистически значимых различий, что говорит об инициальной сопоставимости исследуемых групп (p = 0,815), однако появившиеся после проведённого лечения статистически значимые различия (p <0,001) подтвердили усиление недержания мочи в процессе лучевой терапии. При подгрупповом анализе в группе брахитерапии статистически значимые изменения не выявлены, что указывало на отсутствие признаков усиления недержания мочи в процессе терапии (p = 0,317). При этом в группе больных с ДЛТ были выявлены статистически значимые изменения, что несомненно указывало на усиление недержания мочи после ДЛТ (p <0,001). Также стоит отметить тот факт, что выявленные статистически значимые различия между группами $p_{ДЛТ–БРАХИ}$=0,003 и $p_{ДЛТ – АДТ}$ = 0,003, а также отсутствующие различия между группой брахитерапии и АДТ указывали на более выраженную токсичность ДЛТ по сравнению с брахитерапией.

В ряде случаев локальный рецидив рака предстательной железы после РПЭ, обладая повышенной мобильностью как за счёт своей высокой плотности, свойственной РПЖ, так и низкой плотности окружающей его жировой клетчатки малого таз, был представлен небольшим единичным образованием (рис. 6), находящимся в значительной удалённости от простатического ложа (в области задней стенки мочевого пузыря).

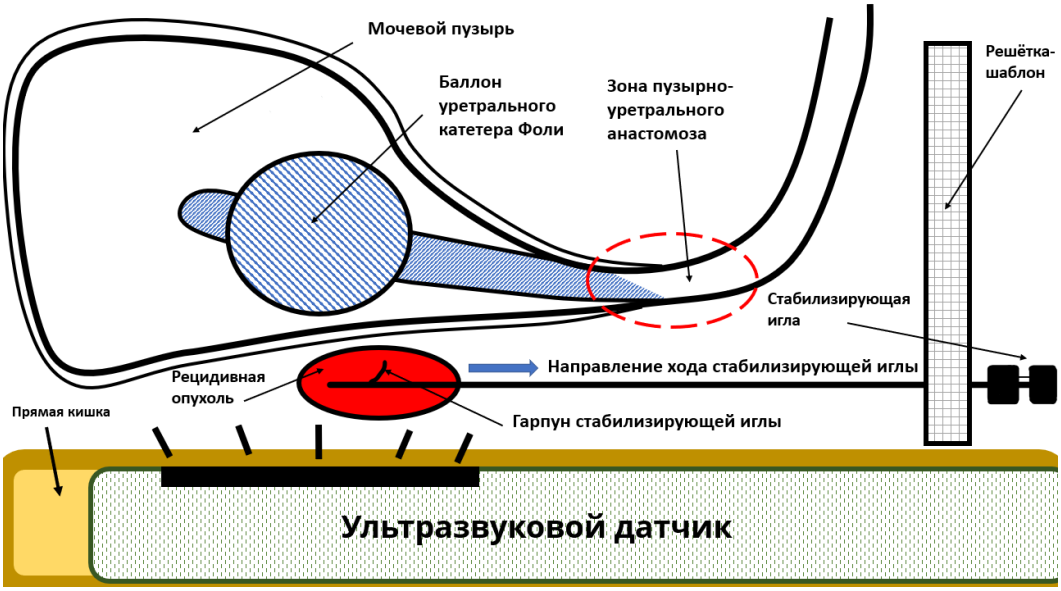

Рисунок 6 - Схема «гарпунной» технологии фиксации очага повышенной мобильности в простатическом ложе.

При такой клинической ситуации имплантация игл-интрастатов, предназначенных для проведения высокодозной брахитерапии, представляет собой сложную задачу, поскольку игла диаметром 2 мм зачастую оттесняет подобный мобильный очаг и проходит по касательной в клетчатку малого таза. Нами впервые предложен и реализован способ применения спасительной высокомощностной брахитерапии опухолевого очага повышенной мобильности в простатическом ложе, основанный на применении «гарпунной» технологии с помощью стабилизирующей иглы. Таким образом, поставленная задача решилась за счёт разработанной нами методики контактной лучевой терапии локального рецидива РПЖ после РПЭ по «гарпунной» технологии, направленной на подведение экстремально высоких доз в опухолевый очаг повышенной мобильности и на снижение ранних и поздних радиационных повреждений, обусловленных воздействием ионизирующего излучения на такие критические органы как мочевой пузырь, уретра, прямая кишка, благодаря максимально возможному уменьшению облучаемого объёма без ущерба терапевтическому эффекту от брахитерапии.

В нашей работе определено место трансперинеальной биопсии простатического ложа в лечебно-диагностическом алгоритме при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ. В отделении онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с января 2017 по октябрь 2023 года 54 пациентам (медиана наблюдения 13 месяцев) после радикальной простатэктомии с подозрением на локальный или локорегионарный рецидив РПЖ выполнена

трансперинеальная биопсия простатического ложа под спинальной анестезией из 14 точек. При этом всем больным на догоспитальном этапе с целью исключения метастазирования проводились такие обязательные обследования как: мпМРТ малого таза с динамическим контрастным усилением (рис. 7) и ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА, холином. После исключения отдалённого метастазирования пациент госпитализировался в стационар для проведения биопсии.

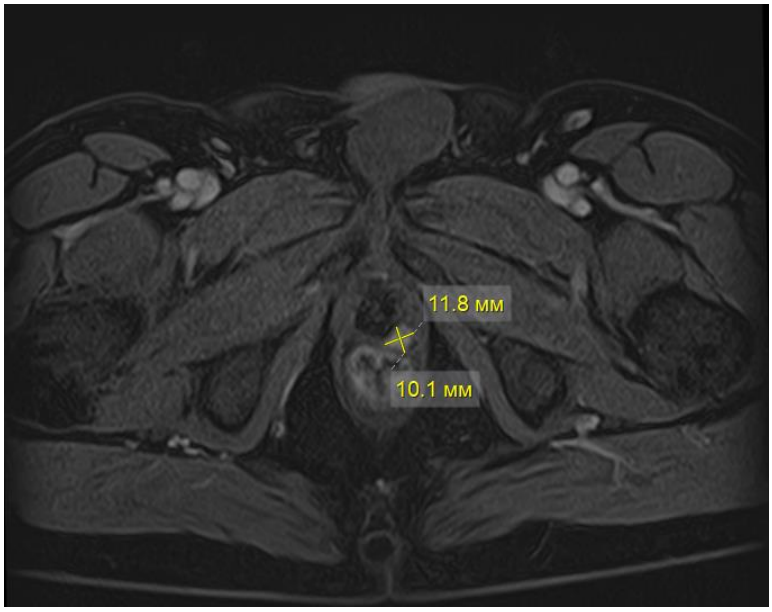

Рисунок 7 - мпМРТ малого таза с контрастированием. Гистологически подтверждённый рецидив РПЖ в ложе удалённой предстательной железы слева от пузырно-уретрального анастомоза.

На основании патоморфологического заключения, полученного после выполнения трансперинеальной биопсии простатического ложа 54 пациентам, были получены следующие результаты: аденокарцинома предстательной железы подтверждена у 40 пациентов (74%), а у 14 пациентов (26%) исключён локальный рецидив РПЖ.

При интерпретации биопсийного материала основными доброкачественными гистологическими находками явились: фрагменты фиброзной ткани, доброкачественная узловая гиперплазия предстательной железы, постатрофическая гиперплазия предстательной железы, ткань предстательной железы с воспалительными элементами, простатические железы и семенные пузырьки обычного гистологического строения.

У всех обследованных пациентов отсутствовали прямые послеоперационные осложнения. В качестве побочного последствия биопсии можно отметить гематурию умеренной степени, которая купировалась самостоятельно без применения гемостатических препаратов на 1-2 сутки после манипуляции. Средний срок госпитализации 2 суток, уретральный катетер удалялся спустя 3-4 часа после операции и активизации пациента.

На данный момент нет ни одного известного нам исследования, которое бы напрямую сравнило промежностную биопсию ложа удалённой

предстательной железы с другими визуализирующими методиками. Учитывая достаточно большой и уникальный клинический материал, мы сопоставили данные промежностной биопсии простатического ложа с данными мпМРТ малого таза с ДКУ и ПЭТ-КТ с различными трейсерами (холин, галий, фтор, большая часть из которых - 68Ga-ПСМА).

Таблица 5 - Результаты трансперинеальной биопсии при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ в зависимости от результатов мпМРТ и ПЭТ-КТ.

Метод диагностики	**Положительная биопсия: n, (%)**	**Отрицательная биопсия: n, (%)**	**Количество пациентов, n**
мпМРТ малого таза (положительный результат)	29 (85%)	5 (15%)	34
мпМРТ малого таза (отрицательный результат)	10 (50%)	10 (50%)	20
ПЭТ-КТ (положительный результат)	28 (76%)	7 (24%)	35
ПЭТ-КТ (отрицательный результат)	11 (58%)	8 (42%)	19

Из таб. 5 следует, что по данным мпМРТ малого таза тканевой компонент в ложе удалённой предстательной железы определялся у 39 пациентов, при этом результаты биопсии совпали у 29 пациентов. При анализе результатов ПЭТ-КТ подозрение на локальный рецидив РПЖ отмечено также у 39 пациентов, однако стоит обратить внимание, что это не одни и те же пациенты. Если, у одних пациентов очаг обнаруживался только по данным мпМРТ, то у других только по данным ПЭТ-КТ.

Интересным и важным фактом явилось гистологическое подтверждение местного рецидива рака предстательной железы у 3 пациентов с отрицательными данными по мпМРТ и ПЭТ-КТ, что несомненно обусловило актуальность проведения промежностной биопсии простатического ложа при подозрении на локальный рецидив РПЖ после хирургического лечения.

Средний показатель максимальной протяжённости подозрительного на рецидив очага составлял 13,93 мм (медиана 12 мм, стандартное отклонение 6,52612095 мм, размах от 6 до 33 мм). Средний показатель SUVmax (максимальный стандартизированный уровень накопления) составил 9,9572 (медиана 5,62; стандартное отклонение 10,9665957; размах от 2,43 до 48,37).

Таблица 6 – Показатели чувствительности, специфичности, прогностической ценности отрицательного и положительного результата мпМРТ и ПЭТ-КТ.

Метод диагностики	Se	Sp	ПЦО	ПЦП	Индекс точности	Относительный риск	AUC
мпМРТ малого таза	74,4% (57,9% - 86,9%)	66,7% (38,4% - 88,2%)	50% (34,4% - 65,5%)	85,3% (73,5% - 92,4 %)	72,2% (58,3% - 83,5%)	1,7	0,7 (0,56 - 0,82)
ПЭТ-КТ	71,8% (55,1% - 84,9%)	53,3% (26,6% - 78,7%)	42,1% (26,7% - 59,1%)	80% (69,2% - 87,6%)	66,6% (52,5% - 78,9%)	1,3	0,6 (0,49 - 0,75)

Примечание. Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПЦО - прогностическая ценность отрицательного результата теста, ПЦП - прогностическая ценность положительного результата теста, AUC – площадь под характеристической кривой

Из таб. 6 следует, что показатели чувствительности МРТ и ПЭТ-КТ в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии сопоставимы между собой (74,4% против 71,8% соответственно), но при этом следует отметить, что специфичность и точность ответа выше при проведении МРТ исследования, чем при ПЭТ-КТ (66,7% против 53,3% и 72,2% против 66,6% соответственно).

Учитывая показатели площади под характеристической кривой - AUC (0,7 против 0,6), можно высказаться о более высоком качестве распознавания модели при использовании мпМРТ по сравнению с ПЭТ-КТ. Стоить отметить, что в 4 случаях отмечалось увеличение значения индекса Глисона с 6 до 8 и с 7 до 8, что безусловно указывает на необходимость дальнейшего исследования биологии опухоли, определения молекулярно-генетических маркеров агрессивного течения РПЖ.

По нашим данным установлено, что 26 % пациентов с биохимическим рецидивом и наличием очага по данным визуализации не нуждались в проведении спасительной терапии, несмотря на, казалось бы, прогрессирование биохимических показателей, а также наличие по данным визуализации макроскопического очага. Учитывая, что данные гистологического заключения указывали на доброкачественные результаты исследуемого материала, то данный факт в ведении подобной категории пациентов подтверждает необходимость последующего динамического наблюдения за ними.

Подводя итог вышесказанного, следует отметить, что перед планированием спасительной терапии устанавливается место промежностной биопсии простатического ложа, что предопределяет дальнейшую тактику лечения (рис. 8).

Рисунок 8 - Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на локальный рецидив у больных РПЖ после радикальной простатэктомии.

Таким образом, проведённое исследование показало, что современный радиотерапевтический арсенал пополнился перспективным методом лечения, таким как спасительная высокомощностная брахитерапия. По результатам нашего исследования, данная методика характеризуется достаточно высокими показателями эффективности проводимой терапии с приемлемым профилем как ранних, так и поздних лучевых осложнений с общим периодом госпитализации 4 суток (по 2 суток на каждую фракцию). При этом спасительная высокодозная брахитерапия остаётся экспериментальным методом лечения и требует дальнейшего наблюдения за пациентами для окончательных выводов о последующей терапии.

Важно подчеркнуть, что спасительную брахитерапию за счёт её инвазивности следует проводить в основном тщательно отобранным больным с хорошим соматическим статусом, которым не противопоказана спинальная анестезия. При этом необходимо помнить, что пока эталонным стандартом лечения локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии всё же остаётся дистанционная лучевая терапия.

Выводы

1. Общая выживаемость, а также выживаемость без отдалённого метастазирования статистически значимо не отличались в исследуемых группах, при этом проведение спасительной высокомощностной брахитерапии микроисточником ^{192}Ir тщательно отобранным пациентам с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии позволяет статистически значимо повысить 2-летнюю ПСА-специфическую безрецидивную выживаемость по сравнению с проведением ДЛТ (93,3% vs.

83,2%, p=0,029), что указывает на достаточно высокую эффективность новой спасительной методики терапии.

2. Сравнительная оценка лучевых осложнений выявила более высокую частоту ранних лучевых циститов I степени (p = 0,033), ранних лучевых ректитов I и II степени (p=0,003 и p =0,019 соответственно) в группе ДЛТ, чем в группе брахитерапии, а также поздних лучевых ректитов I и II степени (p=0,04). Такая разница была обусловлена большим объёмом облучения при ДЛТ.

3. Оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ по данным опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF выявило как клинически, так и статистически значимую разницу между группами спасительной ДЛТ и брахитерапией: качество мочеиспускания после спасительной брахитерапии превосходит результаты пациентов после ДЛТ как по незначительным, так и по умеренным нарушениям мочеиспускания (p=0,018), что значимо влияет на качество жизни в долгосрочной перспективе (p=0,021).

4. Разработанная методика проведения спасительной брахитерапии высокой мощности дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с гистологически подтверждённым локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, позволяет подвести экстремально высокую СОД в опухолевый 120 очаг и снизить ранние и поздние лучевые осложнения, обусловленные воздействием ионизирующего излучения на такие критические органы как мочевой пузырь, уретра, прямая кишка, благодаря максимально возможному уменьшению облучаемого объёма без ущерба терапевтическому эффекту от брахитерапии.

5. Сформирован и обоснован лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на локальный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии, включающий в себя проведение трансперинеальной биопсии ложа удалённой предстательной железы. По результатам гистологического исследования возможно диагностировать резидуальную ткань предстательной железы, и, учитывая отсутствие морфологически подтверждённого РПЖ у пациента с биохимическим рецидивом или персистирующим уровнем ПСА, пациент будет входить в группу динамического наблюдения с контролем кинетики уровня ПСА и повторным проведением аналогичной биопсии, а в случае подтверждения локального рецидива – возможно рассмотрение варианта проведения спасительной высокомощностной брахитерапии.

Практические рекомендации

1. Проведённое исследование позволяет рекомендовать спасительную высокомощностную брахитерапию микроисточником ^{192}Ir для широкого клинического применения при облучении гистологически верифицированного локального рецидива РПЖ в ложе удалённой предстательной железы, так как

данная методика при достаточно высоких показателях ПСА-специфической безрецидивной выживаемости исключает лучевую нагрузку на прямую кишку, тем самым нивелируя как ранние, так и поздние интестинальные лучевые осложнения.

2. С целью определения точной локализации рецидивной опухоли, при наличии тканевого компонента по данным мпМРТ и ПЭТ-КТ в простатическом ложе, а также гистологического подтверждения или исключения резидуальной ткани, которая потенциально может имитировать биохимическое прогрессирование после РПЭ, рекомендуется выполнение трансперинеальной биопсии простатического ложа, что позволит в дальнейшем провести спасительную высокомощностную брахитерапию при подтверждении локального рецидива.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., **Мирзаханов Р.И.** // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69, № 5. – С. 876-884.

2. Современная концепция сальважной терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., **Мирзаханов Р.И.** // Урология. – 2023. – № 6. – С. 117-121

3. Сравнение сальважной высокомощностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., **Мирзаханов Р.И.** // Онкоурология. – 2023. – Т. 19, № 2. – С. 66-74.

4. Эволюция спасительной терапии при биохимическом рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д., Дзидзария А.Г., **Мирзаханов Р.И.,** Халиль И.И. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 39-52.

Список условных сокращений и обозначений

АДТ – Андроген-депривационная терапия
ДЛТ – Дистанционная лучевая терапия
ЛР – Лучевые ректиты
ЛЦ – Лучевые циститы
мпМРТ – Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
ПСА – Простатический специфический антиген
ПСМА – Простатический специфический мембранный антиген
ПЭТ-КТ – Позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография
РОД – Разовая очаговая доза
РПЖ – Рак предстательной железы
РПЭ – Радикальная простатэктомия
СОД – Суммарная очаговая доза
ICIQ–SF – Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни (International Conférence on Incontinence Questionnaire Short Form)
IPSS – Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system)
QoL – Качество жизни (Quality of life)
RTOG – Радиотерапевтическая онкологическая группа (Radiation Therapy Oncology Group)