

Феномен «биохимического скачка простат-специфического антигена» (bounce) после внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии

С.В. Канаев, Р.В. Новиков, С.Н. Новиков, Г.И. Гафтон, Н.Д. Ильин, М.Ю. Готовчикова, М.М. Гиршович

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург

Сведения об авторах:

Канаев С.В. – д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург; ORCID 0000-0002-1753-7926

Kanaev S.V. – Dr. Sc., professor, Head of the department of Radiation Therapy and Radiation Diagnostics of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg; ORCID 0000-0002-1753-7926

Новиков Р.В. – к.м.н., старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: novikov-spb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7185-1967

Novikov R.V. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology department and nuclear medicine department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg; ORCID: 0000-0002-7185-1967

Гафтон Г.И. – д.м.н., зав. отделом общей онкологии и онкоурологии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, г. Санкт Петербург

Gafton G.I. – Dr. Sc., Head of oncology and oncology department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Ильин Н.Д. – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Ilyin N.D. – radiologist of radiation department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Готовчикова М.Ю. – врач-радиотерапевт отделения радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Gotovchikova M.Yu. – radiologist of radiation department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Гиршович М.М. – к.м.н. старший научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Girshovich M.M. – PhD, Senior Researcher of radiation oncology and nuclear medicine department of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Существенные достижения в области лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) ведут к тому, что число пациентов, выбравших этот метод радикального лечения, неуклонно растет. Важнейшим этапом терапии любого онкологического заболевания является проведение мероприятий диспансерно-динамического наблюдения с целью своевременного выявления возможного рецидива и серьезных осложнений лечения. Как и в случае с радикальной простатэктомией, после облучения основным методом контроля эффективности лечения является определение уровня сывороточного простат-специфического антигена (ПСА). Динамика изменений этого показателя после операции и лучевой терапии РПЖ носит существенные различия, так как радиационно-индуцированная кинетика ПСА характеризуется рядом особенностей. Так, критерий рецидива, в основе которого, как и в при хирургиче-

ском удалении железы, лежит отсчет от достигнутого наименьшего значения, то есть «nadir», имеет большую допустимую амплитуду роста. Сроки достижения наименьшего значения уровня ПСА после лучевого воздействия значительно растянуты во времени, достигая в отдельных случаях нескольких лет. Наконец, на фоне прогрессивного постлучевого снижения значения ПСА зачастую наблюдаются его подъемы, определяемые как «биохимический скачок ПСА» или «bounce». Объяснением всех этих процессов служит тот факт, что оставшаяся ткань ПЖ продолжает продуцировать ПСА.

Специалисты, занимающиеся наблюдением пациентов РПЖ после проведенного радикального лечения, не всегда в полной мере осведомлены о вышеперечисленной специфике динамики изменений уровня ПСА после лучевой терапии. Нередки случаи, когда оценка ее эффективности осуществляется с использованием хирургических

критериев рецидива. Регистрация феномена «bounce» часто приводит к большим затруднениям с его правильной интерпретацией. Все это ведет, с одной стороны, к вполне понятному, но преждевременному беспокойству больных, с другой – к необоснованному назначению дорогостоящих методов инструментальной диагностики (остеосцинтиграфия, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ)). Таким образом, актуальность проведения этого исследования не вызывает сомнений.

Цель исследования – оценить частоту феномена «биохимического скачка ПСА» после внутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы (198Ir) (БТ-ВМД) в режиме монотерапии, выполненной в виде двух схем подведения дозы, а также установить факторы, свидетельствующие о повышенной вероятности феномена скачка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2012 г. по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 198 больных РПЖ проведена БТ-ВМД в режиме монотерапии. Лечение осуществлялось в виде двух схем подведения дозы: два сеанса по 13 Гр (I группа) – 67 пациентов и три сеанса по 11,5 Гр (II группа) – 131 больной. Распределение по группам риска осуществлялось в соответствии с общепринятыми критериями NCCN (2010) [1]. В исследование преимущественно вошли (44 (22,2%) пациента групп низкого и 133(67,2%) промежуточного риска. В связи с отказом от облучения тазовых лимфатических узлов у 21 (10,6%) пациента с высоким риском возможного рецидива брахитерапия проводилась в режиме монотерапии.

Использовались следующие критерии включения: отсутствие клинических данных за поражение регионарных лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов (сT1-3NoMo), отсутствие выраженных обструктивных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ООМ) менее 50 мл, индекс опросника IPSS менее 20 баллов, максимальная скорость мочеиспускания по данным урофлоуметрии (Qmax)≥10 мл/сек) [2].

Сравнительная характеристика исследуемых больных по основным клиническим показателям до лечения представлена в таблице 1.

Лечение осуществлялось на аппарате Microselectron с использованием планирующей системы Oncentra Prostate (Elekta) (192Ir). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схе-

ме – 1 фракция за 1 имплантацию с средним межфракционным периодом три недели (от 2 до 4 недель). Расчеты величины дозой нагрузки осуществлялись исходя из значения отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли [3, 4] (табл. 2).

Дозиметрическое планирование процедуры БТ-ВМД проводилась в соответствии с протоколом, рекомендованным американским обществом брахитерапевтов (American Brachytherapy Society – ABS), Европейской группой терапевтической радиологии и онкологии (Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology – GEC-ESTRO) и с учетом первых отечественных рекомендаций, посвященных высокомоментной брахитерапии РПЖ [2,5,6].

При динамическом наблюдении за больными после завершения лучевого лечения контрольные осмотры осуществлялись каждые три месяца в течение первых трех лет, далее – один раз в 6 месяцев. Биохимический рецидив после проведенного лечения определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего значения, зафиксированного после окончания лечения [7].

Основанием к регистрации феномена «биохимического скачка ПСА» являлось повышение уровня ПСА равное или более 0,3 нг/мл, которое определялось на фоне прогрессивного его уменьшения, достигнутого после завершения лечения, с последующим самостоятельным снижением до исходных (перед скачком) или меньших значений при наблюдении или на фоне противовоспалительной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика изменения уровня ПСА в различное после

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп БТ-ВМД на момент начала лечения

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	67 [63,0;74,0] (50,0-82,0)	67 [61,0;74,0] (47,0-82,0)	0,6
Масса тела (ИМТ), балл	27,3 [24,6;29,1] (20,7-35,6)	26,4 [24,4;29,8] (18,8-46,1)	0,7
Продолжительность жалоб, месяцев	24,0 [6,0; 36,0] (0,0-64,0)	24,0 [12,0; 36,0] (0,0-120,0)	0,1
IPSS, балл	6,0 [5,0;10,0] (1,0-24,0)	8,0 [4,0;12,0] (0,0-21,0)	0,2
Число мочеиспусканий	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	7,0 [6,0; 8,0] (5,0-10,0)	0,3
МИЭФ-5, балл	15,0 [8,0;20,0] (1,0-24,0)	15,0 [10,0;20,0](1,0-25,0)	0,7
Qmax, мл/сек	14,0 [12,1;17,5](9,8-37,8)	15,0 [12,7;18,0](9,0-36,0)	0,6
ООМ, см³	10,0 [0,0;23,0](0,0-50,0)	15,0 [0,0;26,0](0,0-57,0)	0,07
Объем ПЖ, см³	34,7 [28,5; 43,4] (10,3-75,7)	34,9 [26,4;46,7](11,8-106,0)	0,9
ПСА, нг/мл	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0)	0,4

Таблица 2. Значения поглощенной дозы при различных режимах монотерапии БТ-ВМД

Группа	I группа	II группа
Число фракций БТ-ВМД	2	3
Подведенная доза (*D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	13	11,5
**EQD2 (за фракцию), Гр	53,9	42,7
EQD2 (суммарно за курс лечения), Гр	107,7	128,1

*D – поглощенная доза

**EQD2 – изоэффективная доза, эквивалентная стандартному режиму фракционирования в 2 Гр

высокомощной брахитерапии время представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ величин ПСА в различные сроки после лучевого лечения больных РПЖ показывает, что в течение первого года наблюдения определяется наиболее существенное снижение уровня ПСА при использовании режима облучения в виде трех фракций по 11,5 Гр. В дальнейшем различия носят незначительный характер. На наш взгляд есть две возможные причины, объясняющие эту особенность кинетики ПСА после БТ-ВМД: более позднее время (в среднем на 3 недели) начала контроля уровня ПСА по сравнению с I группой за счет дополнительной фракции облучения и более высокая эквивалентная доза, полученная больными во II группе.

Феномен «биохимического скачка ПСА» был определен у 61 (30,8%) из 198 пациентов. В зависимости от

используемой схемы БТ-ВМД частота регистрации «bounce» была следующей: I группа – 20 (29,8%) из 67 и II-я – 41 (31,3%) из 131 пациентов, то есть фактически не различалась. Подавляющее большинство случаев транзиторного подъема ПСА приходится на первый год наблюдения: в 60,0% и 68,3% в зависимости от схемы лечения (табл. 4).

У 4 (20,0%) пациентов I-й и 7 (17,0%) II группы отмечено два эпизода «bounce». Продолжительность периода подъема ПСА, соответствующего критериям «биохимического скачка ПСА», у большинства пациентов (50 из 61 обследуемых (81,9%)) составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 11 (18,1%) наблюдаемых – была в интервале от шести до девяти месяцев. Максимальное значение подъема ПСА, которое при дальнейшем наблюдении было расценено как «bounce», соста-

вило 14,7 нг/мл при наименьшем показателе (1,7 нг/мл).

В современной литературе отсутствуют четкие рекомендации относительно алгоритма диагностических мероприятий, проводимых в случае подозрения на «bounce» [1,2,5-7]. В своей практической деятельности при регистрации повышения уровня ПСА выше предыдущего значения и подозрении на «биохимический скачок» мы рекомендуем пациентам повторное определение онкомаркера с интервалом в один месяц и общей продолжительностью такой кратности исследований вплоть до достижения исходного значения «nadir». В случае выраженной ирритативной симптоматики и подозрении на воспалительный процесс в ПЖ проводится курс стандартной противовоспалительной и антибактериальной терапии. Назначаются нестероидные противовоспалительные препараты в виде ректальных свечей и фторхинолоны на 10-14 дней. При дальнейшем увеличении уровня ПСА с целью исключения биохимического рецидива РПЖ выполняется ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПМСА или ¹¹C-холином. Патологическая гиперфиксация радиофармацевтического препарата в области ПЖ дает основание осуществлять морфологическую верификацию вероятного местного рецидива посредством сатурационной промежностной биопсии.

Для определения возможных причин «биохимического скачка ПСА» после БТ-ВМД был проведен корреляционный ранговый анализ. В соответствии с данными обзора литературы отобраны следующие переменные: «возраст», «ИМТ», «ПСА», «объем ПЖ», «плотность ПСА (ППСА)», «сумма Gleason», «сТ» и «статус эректильной функции (ЭФ)» на момент лечения» [9]. Результаты расчетов представлены в таблице 5.

В обеих группах отмечена умеренная прямая взаимосвязь ($\rho=0,5$; $p<0,001$) и ($\rho=0,6$; $p<0,001$) частоты

Таблица 3. Медианы значений ПСА через 3, 12, 24 и 36 месяцев после БТ-ВМД

Время контроля	Уровень ПСА, нг/мл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [7,9; 14,0] (4,7-64)	9,3 [7,0; 14,0] (0,5-68,0)	0,4
3 месяца	2,5 [1,5; 4,1] (0,002-13,7)	2,0 [0,9; 2,8] (0,01-14,2)	0,02
12 месяцев	1,1 [0,6; 1,9] (0,1-3,5)	0,9 [0,3; 1,4] (0,01-10,6)	0,03
24 месяца	0,7 [0,4; 1,5] (0,05-4,7)	0,5 [0,2; 1,0] (0,01-6,7)	0,1
36 месяцев	0,6 [0,5; 0,9] (0,05-1,9)	0,4 [0,1; 1,1] (0,006-7,1)	0,25

Таблица 4. Сроки возникновения «bounce» после монотерапии БТ-ВМД

Bounce	I группа		II группа	
	Абс.*	%	Абс.	%
1 год	12	60,0	28	68,3
2 год	5	25,0	13	31,7
3 год	3	15,0	–	–
Всего	20	100	41	100

Таблица 5. Корреляционный анализ факторов bounce после монотерапии БТ-ВМД

Показатель	I группа		II группа	
	ρ^*	p	ρ^*	p
возраст	-0,13	0,28	0,04	0,61
ИМТ	0,16	0,17	-0,07	0,4
ПСА	0,08	0,52	0,15	0,09
объем ПЖ	0,5	0,000	0,6	0,000
ППСА	-0,22	0,07	-0,28	0,001
сумма Gleason	-0,07	0,57	-0,04	0,64
сТ	0,05	0,63	-0,11	0,24
статус ЭФ	0,39	0,001	0,12	0,16

* ρ – коэффициент корреляции

возникновения «bounce» и объема ПЖ. Достоверность этой корреляции также подтверждается обратной незначительной связью с величиной такого интегрального показателя как ППСА во II-й группе ($\rho = -0,28$; $p < 0,001$). Помимо этого продемонстрирована умеренная прямая связь изучаемого признака с исходным уровнем ЭФ у пациентов I группы ($\rho = 0,39$; $p < 0,001$). Следует отметить, что во II группе аналогичного влияния не выявлено, хотя по уровню сохранности ЭФ до лечения группы не отличались ($p = 0,73$).

Расчеты показали, что медиана объема ПЖ в группе, где отмечено наличие «bounce» составляет 48,7 [40,0; 60,4] (21,9-106,0) см³, при его отсутствии – 31,4 [24,7; 38,2] (10,3-81,6) см³ ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение и критерии bounce. Феномен «биохимического скачка ПСА» был описан в 1997 году К.Е. Wallner и соавт., которые обнаружили временные подъемы уровня ПСА после проведения брахитерапии источником низкой мощности дозы (125I) [8]. Они установили, что наиболее часто этот феномен наблюдается в период от 12 до 30 месяцев. Впоследствии стало очевидно, что феномен «биохимического скачка ПСА» наблюдается при использовании других технологий лучевого лечения РПЖ [9]. Необходимо отметить, что эта особенность динамики ПСА наблюдается и после фокальной терапии РПЖ, в частности криоабляции и лечения сфокусированным ультразвуком [10,11].

До сих пор нет четких критериев, позволяющих достоверно констатировать наличие у пациента «доброкачественного» подъема ПСА. В первых работах пороговым считалось значение, превышающее 0,1 нг/мл выше «nadir» [12,13]. Однако при низких значениях ПСА повышение уровня онкомаркера возможно связано с погрешностью

используемых тестовых систем, что может вести к ложным результатам. Поэтому в дальнейших исследованиях авторы увеличивали пороговое значение ПСА, что привело к очень различной трактовке критериев «биохимического скачка ПСА»: от 0,1 до 4,0 нг/мл [9,14,15]. Анализ литературы показывает, что наибольшее число радиационных онкологов в своей практической деятельности используют пороговое повышение уровня ПСА равное 0,3-0,4 нг/мл, что и послужило основанием к определению критерия «bounce» в нашем исследовании [9]. Регистрация феномена «биохимического скачка ПСА» помимо величины его подъема может осуществляться с учетом его продолжительности. Так, R.G. Stocki соавт. определяли bounce, как подъем выше nadir на 0,4 нг/мл в течение 6 месяцев [16]. Разумным решением для унификации понятия «биохимического скачка ПСА» представляется использование индивидуального значения «nadir»: подъем более чем на 15%-20% от предшествующего уровня ПСА [17,18]. Столь различные подходы в определении критериев bounce ведут к тому, что частота его регистрации по данным различных исследователей лежит в очень широких пределах от 15% до 84% [9].

Сроки регистрации «биохимического скачка» во многом зависят от вида лучевой терапии. W. Vurchardt и J. Skowronek показали, что медианы времени с момента окончания лечения до начала «доброкачественного» подъема ПСА при высоко- и низко-мощностной брахитерапии составили 10,5 и 18,0 месяцев, соответственно ($p = 0,002$) [21]. В нашем исследовании получены схожие результаты – в зависимости от режима брахитерапии начало «bounce» в течение первого года наблюдения составило 60,0% и 68,3%, соответственно.

Причины bounce. Существует несколько гипотез, объясняющих появление «биохимического скачка

ПСА» после лучевого лечения РПЖ. В качестве одной из наиболее вероятных причин «bounce» рассматривается сопутствующая доброкачественная гиперплазия ПЖ [19]. Основанием к такому предположению является различная радиочувствительность тканей. Аденоматозные клетки являются более радиорезистентными по сравнению с клетками аденокарциномы, что приводит к более поздней гибели аденоматозных клеток и сопровождается отсроченным подъемом ПСА. Эти предположения находят свое подтверждение в работах, указывающих на связь частоты «bounce» с объемом ПЖ, в целом, и транзитной зоны, в частности, что коррелирует с выраженностью гиперплазии ПЖ [16,19]. Представленные нами данные также выявили значимую взаимосвязь частоты «биохимического скачка ПСА» с объемом предстательной железы.

Более молодой возраст рассматривается в качестве еще одного возможного прогностического фактора риска «биохимического скачка ПСА». По данным F.A. Critz и соавт. частота регистрации «bounce» у пациентов в возрасте ≤ 60 лет практически в два раза выше, чем у больных старше 70 лет (57% против 26%, $p = 0,000$) [20]. Схожие результаты были получены R.G. Stock и соавт.: частота «биохимического скачка ПСА» у пациентов до 65 лет – 38%, после – 24% ($p = 0,009$) [16]. Причина этой взаимосвязи до конца остается неясной. Предполагается, что более молодые пациенты чаще имеют нормальный андрогенный статус (более реактивный секреторный эпителий ПЖ) и более высокую сексуальную активность, которая характеризуется частыми эякуляциями, провоцирующими повышение концентрации ПСА [9,14].

Основные исследования, посвященные поиску причин феномена «биохимического скачка ПСА», были проведены в начале 2000-х годов и в подавляющем большинстве включали в себя пациентов, ■

получающих лучевое лечение РПЖ с помощью брахитерапии источниками низкой мощности дозы. Были определены технические параметры процедуры внутритканевой лучевой терапии, влияющие на кинетику ПСА: вид изотопа, используемого для имплантации, и величина поглощенной дозы. G.S. Merrick и соавт. показали, что при брахитерапии с источниками ^{125}I частота регистрации «bounce» в два раза выше, чем при использовании ^{103}Pd (33% против 17%) [22]. В другом исследовании эти различия были еще более значимыми: «биохимический скачок ПСА» после имплантации ^{125}I зафиксирован в 45,7%, после имплантации ^{103}Pd – 14,0% случаев [23]. По данным ряда исследователей, более высокие дозы, подведенные в ходе внутритканевой лучевой терапии, ассоциируются с повышенной вероятностью «биохимического скачка ПСА» [16,24]. В проведенном нами исследовании достоверного различия в частоте «bounce» при рассматриваемых режимах фракционирования БТ-ВМД мы не получили: в I группе (суммарная поглощенная эквивалентная доза 107,7 Гр) – 29,8%, во II группе – (128,1 Гр) 31,3%) (табл. 2).

Помимо вышеперечисленных факторов рядом исследователей была установлена вероятная связь

частоты «bounce» с проведением гормональной терапии, клинической стадией РПЖ, степенью дифференцировки опухоли, исходным уровнем ПСА, величиной «nadir» и сроками его достижения [9,14,21].

Прогностическая значимость «bounce». Большой интерес представляют данные относительно связи феномена «биохимического скачка ПСА» и вероятностью возникновения биохимического и клинического рецидива РПЖ. Существует большое число работ, указывающих на более благоприятный прогноз у пациентов, имеющих эпизоды повышения уровня ПСА после облучения, который демонстрируется в лучших показателях биохимического контроля, а также общей, безметастатической и канцерспецифической выживаемости [9,25-29]. Однозначного объяснения этому явлению нет. С. J. Rosser и соавт. предположили, что подъем ПСА может быть обусловлен переходом сублетальных повреждений в летальные, в то время как отсутствие «bounce» коррелирует с низкой выраженностью такого перехода и более агрессивной формой заболевания [30]. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что «биохимический скачок ПСА» чаще регистрируется у пациентов с низкой суммой Gleason по данным повторного па-

томорфологического исследования биопсийного материала после лучевой терапии [28]. В исследовании Y. Yamamoto и соавт. обнаружено, что у пациентов с «bounce» после брахитерапии отмечается повышенная плотность клеток CD3 и CD8 в опухоли [32]. Более высокие уровни активированных Т-клеток в периферической крови после брахитерапии РПЖ источником низкой мощности дозы были определены M. Kubo и соавт. [33]. Объединив результаты этих двух работ, можно предположить, что брахитерапия вызывает индукцию противоопухолевого иммунного ответа (эффект свидетеля), а «биохимический скачок ПСА» является маркером этого ответа в ПЖ, предсказывая высокую эффективность проведенного лечения [26].

ВЫВОДЫ

«Биохимический скачок ПСА» – часто наблюдаемая особенность кинетики онкомаркера после внутритканевой лучевой терапии РПЖ источником высокой мощности дозы, регистрируемая практически у каждого третьего пациента. Основным прогностическим фактором «bounce» является объем ПЖ, с которым продемонстрирована прямо пропорциональная достоверная корреляция ($p < 0,001$). ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, лучевая терапия, брахитерапия, брахитерапия источником высокой мощности дозы, биохимический скачок ПСА, bounce.

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, radiation therapy, brachytherapy, brachytherapy source of high dose rate, biochemical jump PSA, bounce.

DOI 10.29188/2222-8543-2019-11-1-44-50

Резюме:

Цель: оценить частоту «биохимического скачка простат-специфического антигена (ПСА)» (анг. – bounce) после внутритканевой лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ) источником высокой мощности дозы в режиме монотерапии, выполненной в виде двух схем подведения дозы, а также провести анализ его вероятных причин.

Материалы и методы: с 2012 г. по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России у 198 больных РПЖ проведена брахитерапия источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме монотерапии. Лечение осуществлялось

Summary:

Prostate-specific antigen bounce after high-dose rate interstitial radiation therapy as monotherapy for prostate cancer

S.V. Kanaev, R.V. Novikov, S.N. Novikov, G.I. Gafton, N.D. Ilyin, M.Yu. Gotovchikova, M.M. Girshovich

Aim: to evaluate prevalence of prostate-specific antigen (PSA) bounce after high-dose rate interstitial radiation therapy as monotherapy for prostate cancer in two different regimens, and to perform an analysis of possible causes for this phenomenon.

Materials and methods: in 2012-2017 one hundred ninety eight

в виде двух схем подведения дозы: два сеанса по 13 Гр (I группа) – 67 (33,8%) пациентов и три сеанса по 11,5 Гр (II группа) – 131 (66,2%) больной. Лечение осуществлялось на аппарате Microselectron с использованием планирующей системы Oncentra Prostate (Elekta) (192Ir). У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД по схеме – 1 фракция за 1 имплантацию с средним межфракционным периодом три недели. Основанием для установления феномена «биохимического скачка ПСА» являлось повышение уровня ПСА равное или более 0,3 нг/мл, которое определялось на фоне прогрессивного его уменьшения, достигнутого после завершения лечения, с последующим самостоятельным снижением до исходных (перед скачком) или меньших значений при наблюдении или на фоне противовоспалительной терапии.

Результаты: феномен «биохимического скачка ПСА» был определен у 61 (30,8%) из 198 пациентов. В зависимости от схемы БТ-ВМД частота регистрации временного подъема ПСА в зависимости от режима фракционирования дозы была следующей: I группа – у 20 (29,8%) из 67 и II-я – у 41 (31,3%) из 131 пациентов. У 4 больных I и 7 – II группы отмечено два эпизода скачка. Продолжительность периода подъема ПСА, соответствующего критериям «bounce», у большинства пациентов – 50 из 61 (81,9%) случаев составила от трех до шести месяцев, у оставшихся 11 (18,1%) наблюдаемых была в интервале от шести до девяти месяцев. Расчеты показали, что медиана объема предстательной железы (ПЖ) в группе, где отмечено наличие «bounce» составляет 48,7 [40,0; 60,4] (21,9-106,0) см³ в отличие от случаев его отсутствия – 31,4 [24,7; 38,2] (10,3-81,6) см³ ($p < 0,001$).

Выводы: «биохимический скачок ПСА» зарегистрирован практически у каждого третьего пациента независимо от режима фракционирования БТ-ВМД. Основным прогностическим фактором «bounce» является объем ПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

prostate cancer patients underwent high-dose rate brachytherapy (HDR-BT) as monotherapy in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. Treatment was performed with one of two regimens: two 13 Gy sessions (group I) – 67 (33,8%) patients, and three 11,5 Gy sessions (group II) – 131 (66,2%) patients. Patients were treated using Microselectron device with Oncentra Prostate (Elekta) planning system (192Ir). All patients underwent 1 session of HDR-BT during 1 hospitalization with 1 fraction per 1 implantation with an average period between fractions being 3 weeks. PSA bounce was defined as PSA elevation to 0.3 ng/ml or above during its progressive decline after treatment completion with subsequent return to baseline (pre-bounce) or even lower values during surveillance or anti-inflammatory therapy.

Results: PSA bounce was observed in 61 (30,8%) patients out of 198. Depending on chosen HDR-BT regimen, transient PSA elevation was registered in 20 patients out of 67 in group I (29,8%) and in 41 patients out of 131 (31,3%) in group II. Four patients in group I and seven patients in group II had two separate PSA bounces. Duration of bounce-like PSA elevation was 3-6 months in most of the patients – 50 out of 61 (81,9%), and 6-9 months in the rest of the patients – 11 (18,1%). Calculations have shown that median prostate volume in patients who experienced PSA bounce was 48,7 cc [40,0; 60,4] (21,9-106,0), while in patients without PSA bounce in was equal to 31,4 cc [24,7; 38,2] (10,3-81,6) ($p < 0,001$).

Conclusion: PSA bounce was observed in almost one third of all patients without any relationship with HDR-BT fractioning regimen. Prostate volume was the main prognostic factor for PSA bounce.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Mohler J, Bahnson B, Boston RR, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(2):162-200.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Ощепков В.Н., Баянкин С.Н., Бирюков В.А., Коротких Н.В., и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокоэнергетической интратканевой лучевой терапии (брахитерапии) экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017; (3):10-22.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю.. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника ¹⁹²Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии* 2015;(1):130-6.
- Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., Ильин Н.Д., Готовчикова М.Ю., Гиршович М.М. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. *Вопросы онкологии* 2018;(3):366-73.
- Yamada Y, Rogers L, Demanes DJ, Morton G, Prestidge BR, Pouliot J et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2012;11(1): 20-32. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.09.008.
- Hoskin P, Colombo A, Henry A, Niehoff P, Paulsen Hellebust T, Siebert FA, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiation Oncol* 2013;(107):325-32. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.002
- Roach M 3rd, Hanks G, Jr Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
- Wallner KE, Blasko J, Dattoli MG. Prostate brachytherapy made complicated. *Smart Medicine Press*, Seattle. 1997;14:11-14.15.
- Caloglu M, Ciezki J. Prostate-specific antigen bounce after prostate brachytherapy: review of a confusing phenomenon. *Urology* 2009;74(6):1183-90. DOI: 10.1016/j.urology.2009.01.043
- Kongnyuy M, Islam S, Mbah AK Halpern DM, Werneburg GT, Kosinski KE et al. PSA kinetics following primary focal cryotherapy (hemiblation) in organ-confined prostate cancer patients. *World J Urol* 2018;36(2): 209-13. DOI: 10.1007/s00345-017-2130-5
- Inamoto T, Komura K, Watsuji T, Azuma H. Rapid increase of the serum PSA level in response to high-intensity focused ultrasound therapy may be a potential indicator of biochemical recurrence of low- and intermediate-risk prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2011;5:101-6. DOI: 10.4137/CMO.S7073
- Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA. Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implan-

ЛИТЕРАТУРА

- tation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2000;163:1085-9.
13. Cesaretti JA, Stone NN, Stock RG. Urinary symptom flare following 1-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1085-92.
 14. Hackett C, Ghosh S, Sloboda R, Martell K, Lan L, Pervez N, et al. Distinguishing prostate-specific antigen bounces from biochemical failure after low-dose-rate prostate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6(3):247-53. DOI: 10.5114/jcb.2014.45093
 15. McGrath SD, Antonucci JV, Fitch DL, Ghilezan M, Gustafson GS, Vicini FA, et al. PSA bounce after prostate brachytherapy with or without neoadjuvant androgen deprivation. *Brachytherapy* 2010;9:137-44. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.07.005
 16. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA. Prostate-specific antigen bounce after prostate seed implantation for localized prostate cancer: descriptions and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:448-53.
 17. Das P, Chen MH, Valentine K, Lopes L, Cormack RA, Renshaw AA, et al. Using the magnitude of PSA bounce after MRI-guided prostate brachytherapy to distinguish recurrence, benign precipitating factors, and idiopathic bounce. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:698-702.
 18. Singh AK, Guion P, Susil RC, Citrin DE, Ning H, Miller RW, et al. Early observed transient prostate-specific antigen elevations on a pilot study of external beam radiation therapy and fractionated MRI guided high dose rate brachytherapy boost. *Radiol Oncol* 2006;1:28. DOI: 10.1186/1748-717X-1-28
 19. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW. Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003;2:181-8. DOI: 10.1016/S1538-4721(03)00130-2
 20. Critz FA, Williams WH, Levinson AK, Benton JB, Schnell FJ, Holladay CT, et al. Prostate specific antigen bounce after simultaneous irradiation for prostate cancer: the relationship to patient age. *J Urol* 2003;170:1864-7. DOI: 10.1097/01.ju.0000091644.41330.2a
 21. Burchard W, Skowronek J. Time to PSA rise differentiates the PSA bounce after HDR and LDR brachytherapy of prostate cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(1):1-9. DOI: 10.5114/jcb.2018.73786
 22. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL. Prostate-specific antigen spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:450-6.
 23. Bostancic C, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath R, et al. Isotope and patient age predict for PSA spikes after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1431-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.066
 24. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, et al. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year follow up. *Brachytherapy* 2006;5:122-6. DOI: 10.1016/j.brachy.2006.02.003
 25. Hinnen KA, Monninkhof EM, Battermann JJ, van Roermund JG, Frank SJ, van Vulpen M. Prostate specific antigen bounce is related to overall survival in prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82: 883-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.049
 26. Åström L, Sandin F, Holmberg L. Good prognosis following a PSA bounce after high dose rate brachytherapy and external radiotherapy in prostate cancer. *Radiation Oncol* 2018;129(3):561-566. doi: 10.1016/j.radonc.2018.08.011.
 27. Romesser PB, Pei X, Shi W, Zhang Z, Kollmeier M, McBride SM, et al. Prostate-specific antigen (PSA) bounce after dose-escalated external beam radiation therapy is an independent predictor of psa recurrence, metastasis, and survival in prostate adenocarcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100: 59-67. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.003
 28. Patel N, Souhami L, Mansure JJ, Duclos M, Aprikian A, Faria S et al. Prostate-specific antigen bounce after high-dose-rate prostate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy. *Brachytherapy* 2014;13:450-5. DOI: 10.1016/j.brachy.2014.05.005
 29. Freiberg C, Berneking V, Vögeli TA, Kirschner-Hermanns R, Eble MJ, Pinkawa M. Long-term prognostic significance of rising PSA levels following radiotherapy for localized prostate cancer – focus on overall survival. *Radiat Oncol* 2017;12: 98. DOI: 10.1186/s13014-017-0837-5
 30. Rosser CJ, Kamat AM, Wang X, Do KA, Sanchez-Ortiz RF, Kuban DA, et al. Is patient age a factor in the occurrence of prostate-specific antigen bounce phenomenon after external beam radiotherapy for prostate cancer? *Urology* 2005;66:327-31. DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.026
 31. Crook JM, Malone S, Perry G, Eapen L, Owen J, Robertson S, et al. Twenty-four-month postradiation prostate biopsies are strongly predictive of 7-year disease-free survival: results from a Canadian randomized trial. *Cancer* 2009;115:673-9. DOI: 10.1002/cncr.24020
 32. Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, Kuribayashi S, Takeda H, Tsuchiya S, et al. Tumor and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. *Br J Cancer* 2016;115:195-202. DOI: 10.1038/bjc.2016.171
 33. Kubo M, Satoh T, Ishiyama H, Tabata KI, Tsumura H, Komori S, et al. Enhanced activated T cell subsets in prostate cancer patients receiving iodine-125 low-dose-rate prostate brachytherapy. *Oncol Rep* 2018;39:417-24. DOI: 10.3892/or.2017.6095

REFERENCES (2-4)

2. Novikov S.N., Kanayev S.V., Oshchepkov V.N., Bayankin S.N., Biryukov V.A., Korotkikh N.V. i dr. Rekomendatsii po lecheniyu raka predstatelnoy zhelezy s pomoshchyu vysokomoshchnostnoy vnutritkanevoy luchevoj terapii (brakhiterapii) ekspertnoye soveshchaniye. 17 noyabrya 2016. Moskva. [Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow]. *Ekspertnaya i klinicheskaya urologiya* 2017; (3):10-22. (In Russian)
3. Novikov SN., Kanayev SV., Novikov RV., Ilin ND., Gotovchikova MYu. Vysokodoznaya brakhiterapiya raka predstatelnoy zhelezy v rezhime re-
alno go vremeni s ispolzovaniyem istochnika 192-Ir (osobnosti dozimetricheskogo planirovaniya). [HDR brachytherapy for prostate cancer in real time using 192Ir (features of dosimetric planning)]. *Voprosy onkologii* 2015; (1):130-6. (In Russian)
4. Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., Ilin N.D., Gotovchikova M.Yu., Girshovich M.M. Klinicheskiy opyt ispolzovaniya brakhiterapii istochnikami vysokoy moshchnosti dozy dlya monoterapii bolnykh rakom predstatelnoy zhelezy. [Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients]. *Voprosy onkologii* 2018; (3):366-73(In Russian)