

# Когда проводить лучевую терапию после радикальной простатэктомии? Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии (обзор литературы)

И.А. Тараки<sup>1,2</sup>, Е.В. Хмелевский<sup>1</sup>, М.Я. Гаас<sup>2</sup>, Н.В. Воробьев<sup>1,3</sup>, М.А. Созыкин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

**Контакты:** Маргарита Яковлевна Гаас [rita.gaas@mail.ru](mailto:rita.gaas@mail.ru)

До настоящего времени остаются не решенными вопросы в отношении оптимальных сроков и показаний к проведению лучевой терапии (адъювантной или спасительной) после хирургического лечения рака предстательной железы, поэтому исследования в данном направлении актуальны и востребованы в клинической практике. В статье оценены эффективность адъювантной лучевой терапии по сравнению со спасительной лучевой терапией в отношении выживаемости без рецидива, а также ассоциированные с ними нежелательные явления. В 3 рандомизированных исследованиях и метаанализе подтверждено, что адъювантная лучевая терапия по сравнению со спасительной лучевой терапией не приводит к лучшим показателям выживаемости без рецидива. Выбор между адъювантной и спасительной лучевой терапией должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и риске рецидива. Отложенное проведение лучевой терапии может позволить части пациентам избежать избыточного лечения и ассоциированных с ним нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** лучевая терапия, радикальная простатэктомия, адъювантная терапия, спасительная терапия, рецидив

**Для цитирования:** Тараки И.А., Хмелевский Е.В., Гаас М.Я. и др. Когда проводить лучевую терапию после радикальной простатэктомии? Сравнение адъювантной и спасительной лучевой терапии (обзор литературы). Онкоурология 2023;19(4):139–47. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-139-147>

## When after radical prostatectomy radiotherapy should be performed? Comparison of adjuvant and salvage radiotherapy (literature review)

I.A. Taraki<sup>1,2</sup>, E.V. Khmelevskiy<sup>1</sup>, M.Ya. Gaas<sup>2</sup>, N.V. Vorobyev<sup>1,3</sup>, M.A. Sozykin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3<sup>rd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

**Contacts:** Margarita Yakovlevna Gaas [rita.gaas@mail.ru](mailto:rita.gaas@mail.ru)

The question of optimal times and indications for radiotherapy (adjuvant or salvage) after surgical treatment of prostate cancer remains unanswered. Therefore, studies of this problem are essential and important for clinical practice. The article evaluates the effectiveness of adjuvant radiotherapy compared to salvage radiotherapy in the context of recurrence-free survival and associated adverse events. In 3 randomized clinical trials and meta-analysis, adjuvant radiotherapy did not show improved recurrence-free survival compared to salvage radiotherapy. The choice between adjuvant and salvage radiotherapy should be based on individual patient history and the risk of recurrence. Delayed radiotherapy can help some patients to avoid excessive treatment and associated adverse events.

**Keywords:** radiotherapy, radical prostatectomy, adjuvant therapy, salvage therapy, recurrence

**For citation:** Taraki I.A., Khmelevskiy E.V., Gaas M.Ya. et al. When after radical prostatectomy radiotherapy should be performed? Comparison of adjuvant and salvage radiotherapy (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):139–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-139-147>

## Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. рак предстательной железы (РПЖ) занимал 3-е место в структуре онкологических заболеваний после рака легкого и колоректального рака. Это наиболее частое онкологическое заболевание по выявляемости более чем в 50 % (в 112 из 185) стран мира [1].

Современные варианты лечения пациентов с клинически локализованным РПЖ включают радикальную простатэктомию (РПЭ), лучевую терапию (ЛТ), брахитерапию и активное наблюдение.

Приблизительно у 2/3 мужчин благодаря проведению РПЭ достигается локальный контроль над заболеванием. Однако в течение 10 лет у 1/3 пациентов выявляется рецидив заболевания.

Пациенты с неблагоприятными факторами прогноза при патоморфологическом исследовании после РПЭ, такими как положительный хирургический край (ПХК), выход опухоли за пределы капсулы предстательной железы и инвазия семенных пузырьков, наиболее подвержены риску развития рецидива заболевания [2–4].

Для мужчин с локализованным РПЖ РПЭ обеспечивает биохимический контроль над заболеванием в 82 и 75 % случаев после 5 и 15 лет соответственно. При наличии факторов риска результаты могут снижаться до 60 и 40 % после 5 и 10 лет соответственно [5].

За биохимический рецидив после РПЭ принимают 2 последовательных повышения уровня простатического специфического антигена (ПСА)  $>0,2$  нг/мл. Повышение уровня ПСА после операции предшествует появлению структурных изменений, характерных для локального и/или системного прогрессирования [6].

Рецидив РПЖ после хирургического лечения может быть следствием субоптимальной проведенной операции (остаточная опухоль), локального рецидива или скрытого течения метастатического процесса.

На этапе маркерного рецидива РПЖ существует возможность отсрочить наступление отдаленного метастазирования. По данным современных исследований,

у 50–75 % мужчин с РПЖ стадии pT3 после РПЭ в конечном итоге будет выявлен биохимический рецидив [7].

## Неблагоприятные морфологические факторы Сравнение стадий T3a и T3b

Картина рецидива заболевания отличается у пациентов со стадиями РПЖ pT3a и pT3b. При экстрапростатическом распространении (pT3a) достижение местного контроля обычно представляет проблему, особенно при наличии ПХК. Напротив, при РПЖ с инвазией семенных пузырьков (pT3b) отмечается более высокий риск отдаленного прогрессирования заболевания, независимо от состояния хирургического края.

Эффективность адьювантной ЛТ не отличается при лечении пациентов с РПЖ стадий pT3a и pT3b [8].

## Положительный хирургический край

Течение заболевания у мужчин при наличии ПХК (R1) после РПЭ может варьировать. Даже выявление множественных областей ПХК не считается гарантией рецидива заболевания.

Понимание влияния ПХК и адьювантной терапии требует выявления модифицируемых и немодифицируемых факторов. Факторы риска, не поддающиеся изменениям, в значительной степени обусловлены биологией заболевания. Именно они определяют как частоту рецидивов, так и эффективность адьювантной терапии [9].

Протяженность ПХК  $\geq 3$  мм и/или наличие мультифокальных ПХК статистически значимо влияют на показатели выживаемости без прогрессирования [10, 11].

## Сумма баллов по шкале Глисона

Оценка по шкале Глисона при ПХК также влияет на вероятность системного прогрессирования и опухолеспецифическую выживаемость.

В исследовании, включившем 1036 пациентов, перенесших РПЭ, у 338 (33 %) был выявлен ПХК. При среднем периоде наблюдения 13 лет первичная оценка по шкале Глисона 4 балла в зоне резекции была связана с худшими показателями безрецидивной вы-

живаемости по сравнению с первичной оценкой по шкале Глисона 3 балла и отрицательным хирургическим краем (74 % против 90 и 93 % соответственно). Показатель опухолевоспецифической выживаемости также был ниже в этой группе (86 % против 96 и 97 % соответственно) [9, 12].

### Адьювантная и спасительная лучевая терапия Терминология

**Адьювантное лечение** представляет собой дополнительную опцию, проводимую в срок до 6 мес после РПЭ у пациентов с неблагоприятными патоморфологическими факторами, в целях снижения риска рецидива.

**Спасительная (отложенная) ЛТ** подразумевает проведение ЛТ на область ложа предстательной железы и окружающих тканей (включая пути лимфооттока) у пациентов с повышением уровня ПСА, но без признаков системного прогрессирования заболевания. Показанием для начала терапии может быть уровень ПСА >0,2 нг/мл.

### Аргументы за адьювантную лучевую терапию

Результаты отдаленных наблюдений в крупных клинических исследованиях подтверждают, что лечение переносится без выраженных нежелательных явлений (III–IV степеней тяжести), улучшает показатели безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих стадию заболевания pT3 или протяженный ПХК [13–16].

Встречается все больше подтверждений, что адьювантная ЛТ улучшает показатели общей выживаемости [17–19].

Если отложить проведение немедленной ЛТ и выполнить ее при первых намеках на рост уровня ПСА, существует вероятность, что в этот момент заболевание не будет носить локализованный характер (вероятность

отдаленного метастазирования). Этот фактор теряет значение, если течение РПЖ соответствует модели «ранней» диссеминации.

### Аргументы против адьювантной лучевой терапии

Как и в случае с биопсией предстательной железы, всегда существует вероятность избыточного лечения. Так, среди мужчин группы высокого риска прогрессирования послеоперационное лечение может быть проведено и тем пациентам, которым оно могло бы никогда не потребоваться.

Частота нежелательных явлений встречается чаще при адьювантной ЛТ, чем при спасительной ЛТ. Мета-анализ 3 рандомизированных клинических исследований, касающихся результатов адьювантной и ранней спасительной ЛТ (при росте уровня ПСА), продемонстрировал, что выживаемость без прогрессирования сопоставима в этих 2 группах, однако вероятность избыточного лечения и частота возникновения нежелательных явлений были ниже в группе спасительной ЛТ [20].

Далее представлены результаты этих 3 крупных исследований.

### Исследование RADICALS-RT

В исследование были включены 1396 пациентов в течение 9 лет с 22 ноября 2007 г. по 30 декабря 2016 г. Критерии включения представлены на рис. 1. Мужчины были случайным образом разделены на 2 группы: адьювантной ЛТ ( $n = 697$ ) и спасительной ЛТ ( $n = 699$ ). Средний возраст пациентов составил 65 лет (межквартильный размах 60–68 лет), средний уровень ПСА – 7,9 нг/мл.

На момент рандомизации повышения уровня ПСА не отмечалось. Медиана времени наблюдения составила 4,9 года. На момент анализа 223 (32 %) пациентам группы спасительной ЛТ была проведена ЛТ в течение

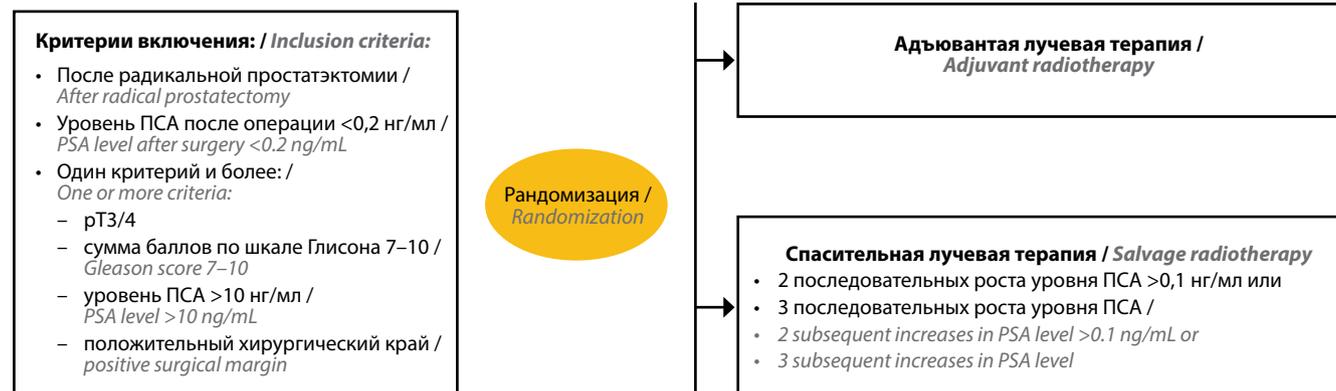


Рис. 1. Дизайн исследования RADICALS-RT. Здесь и на рис. 2: ПСА – простатический специфический антиген  
Fig. 1. RADICALS-RT study design. Here and in fig. 2: PSA – prostate-specific antigen

5 лет после рандомизации. Всего было зарегистрировано 169 случаев биохимического рецидива: 87 — в группе адьювантной ЛТ и 82 — в группе спасительной ЛТ.

Не выявлено различий в группах адьювантной и спасительной ЛТ в отношении выживаемости без биохимического рецидива (для адьювантной ЛТ отношение рисков (ОР) 1,10; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,49;  $p = 0,56$ ). Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составила 85 % в группе адьювантной ЛТ и 88 % в группе спасительной ЛТ. С учетом времени медианы наблюдения судить об отдаленных результатах не представляется возможным.

Нежелательные явления чаще регистрировались в группе адьювантной ЛТ. Большинство случаев диареи, проктита и цистита было низкой степени тяжести, об осложнениях III–IV степеней тяжести сообщалось примерно в 1 % случаев. В обеих группах степень тяжести нежелательных явлений была сопоставима, однако в группе адьювантной ЛТ через год после рандомизации отмечалась миграция степени тяжести осложнений, которая затем нормализовалась в последующие годы [13].

### Исследование GETUG-AFU 17

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании GETUG-AFU 17, проведенном в 46 клиниках Франции, адьювантная ЛТ сравнивалась со спасительной ЛТ в сочетании с краткосрочной андрогендепривационной терапией (АДТ) у мужчин с локализованным РПЖ после РПЭ [15].

В исследование включались мужчины с локализованной аденокарциномой предстательной железы, перенесшие РПЭ с тазовой лимфаденэктомией и без нее, которые имели стадии рТ3а, рТ3б или рТ4а (с инвазией шейки мочевого пузыря), рNх (без тазовой лимфаденэктомии) или рN0 (при отрицательных результатах лимфаденэктомии), а также пациенты с выявленным ПХК (рис. 2).

Первичной конечной точкой исследования GETUG-AFU 17 была бессобытийная выживаемость, оцениваемая как время от рандомизации до первого документированного события, такого как рецидив заболевания (локорегионарный или метастатический), биохимическое прогрессирование или смерть. Вторичными конечными точками были общая выживаемость, выживаемость без метастазирования и частота острых и поздних токсических эффектов. Исследование было разработано для того, чтобы показать 10 % увеличение 5-летней бессобытийной выживаемости с 60 % при ранней спасительной ЛТ до 70 % при адьювантной ЛТ (ОР 0,70).

В исследование в период с 7 марта 2008 г. по 23 июня 2016 г. были включены 424 пациента, прооперированные в 46 французских центрах. Пациенты случайным образом были распределены на 2 группы: 1-я ( $n = 212$ ) — адьювантная ЛТ и 2-я ( $n = 212$ ) — спасительная ЛТ. На момент анализа 54 % пациентов 2-й группы была проведена ЛТ после выявления биохимического рецидива. Биохимический рецидив перед началом спасительной ЛТ был определен как уровень ПСА  $>0,2$  нг/мл, подтвержденный через 4 нед после операции. Важно отметить, что послеоперационная ЛТ сочеталась с АДТ в обеих группах (6 мес терапии трипторелином). У всех пациентов ЛТ проводилась в течение 7 нед в дозе 66 Гр за 33 фракции по 2 Гр, 5 дней в неделю. ЛТ на область лимфатических узлов малого таза выполнялась в дозе 46 Гр за 23 фракции по 2 Гр, 5 дней в неделю.

При первичном анализе результатов было зарегистрировано 58 неблагоприятных событий: 25 — в 1-й группе и 33 — во 2-й группе. Пятилетняя бессобытийная выживаемость составила 92 % (95 % ДИ 86–95) в 1-й группе и 90 % (95 % ДИ 85–94) — во 2-й группе (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,48–1,36;  $p = 0,42$ ). Пятилетняя общая выживаемость составила 96 % (95 % ДИ 92–98) в 1-й группе и 99 % (95 % ДИ 96–100) во 2-й группе (ОР 1,60; 95 % ДИ 0,71–3,60;  $p = 0,25$ ).

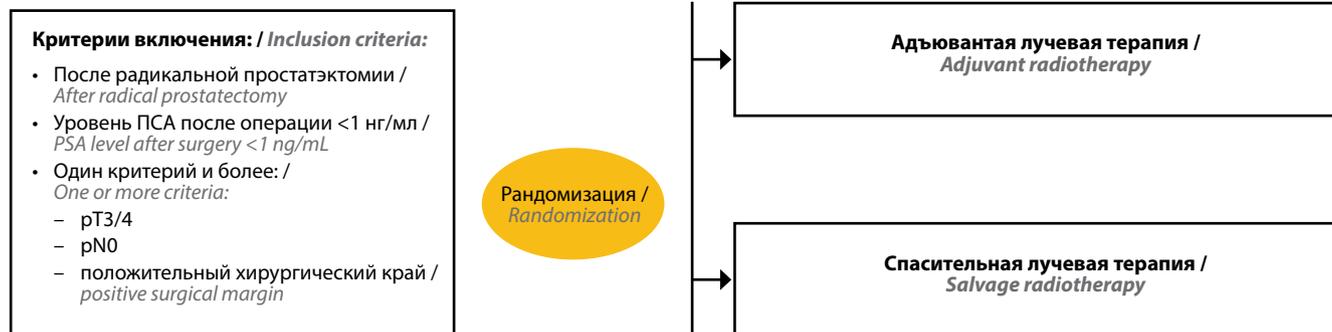


Рис. 2. Дизайн исследования GETUG-AFU 17  
Fig. 2. GETUG-AFU 17 study design

Острые токсические эффекты наблюдались у 87 % пациентов 1-й группы и у 44 % пациентов 2-й группы. Поздние мочеполовые нежелательные явления зарегистрированы у 73 и 29 % пациентов соответственно.

### Исследование RAVES

В рандомизированном контролируемом исследовании TROG 08.03/ANZUP RAVES, проведенном в 32 онкологических центрах Австралии и Новой Зеландии, адъювантная ЛТ сравнивалась со спасительной ЛТ после РПЭ. В исследовании принимали участие пациенты, перенесшие РПЭ по поводу РПЖ, с патоморфологическими признаками высокой агрессивности онкологического процесса: наличием ПХК, экстрапростатического распространения или инвазии семенных пузырьков. Послеоперационный уровень ПСА должен был быть  $\leq 0,1$  нг/мл. Доза ЛТ в обеих группах пациентов составляла 64 Гр за 32 фракции. Адъювантную ЛТ проводили в течение 6 мес после РПЭ, спасительную ЛТ — в течение 4 мес после выявления повышенного уровня ПСА ( $>0,2$  нг/мл). Для обеих групп биохимическое прогрессирование определялось как повышение уровня ПСА до  $0,4$  нг/мл и более после ЛТ и его последующий рост.

Первичным критерием эффективности было отсутствие биохимического прогрессирования онкологического процесса, вторичными критериями — время до начала АДТ, выявления локального, регионарного и отдаленного прогрессирования, а также показатель общей выживаемости пациентов. Дополнительными вторичными критериями (не сообщенными в первом анализе) были побочные эффекты, показатель выживаемости по данному заболеванию, годы жизни с поправкой на качество и финансовые затраты, качество жизни, наличие тревоги и депрессии. С точки зрения расчета эффективности спасительная ЛТ может считаться не уступающей адъювантной ЛТ, если 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования окажется не более чем на 10 % ниже (т. е.  $>64$  %), чем для адъювантной ЛТ.

В период с 27 марта 2009 г. по 31 декабря 2015 г. 333 пациента после РПЭ были случайным образом разделены на 2 группы: 1-я ( $n = 166$ ) — адъювантная ЛТ, 2-я ( $n = 167$ ) — спасительная ЛТ. Средний срок наблюдения составил 6,1 года (межквартильный размах 4,3–7,5 года). При анализе было выявлено 25 случаев биохимического прогрессирования в 1-й группе и 30 — во 2-й. Пятилетняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 86 % (95 % ДИ 81–92) в 1-й группе и 87 % (95 % ДИ 82–93) во 2-й группе. Мочеполовые нежелательные явления были  $\geq$  II степени тяжести и зарегистрированы в 54 % случаев во 2-й группе по сравнению с 70 % случаев в 1-й группе (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,17–0,68;  $p = 0,0022$ ).

### Метаанализ ARTISTIC Collaborative

Благодаря 3 одновременно разработанным рандомизированным контролируемым исследованиям были накоплены данные для сравнительной оценки эффективности стратегий адъювантной и спасительной ЛТ (табл. 1). В каждом из этих исследований были оценены разные первичные результаты: время без метастазирования (RADICALS-RT), бессобытийная выживаемость (GETUG-AFU 17) и выживаемость без биохимического прогрессирования (RAVES). Эти данные были выбраны в качестве промежуточных из-за сложности накопления информации и проведения исследования долгосрочных результатов выживания.

С учетом того что каждое исследование было разработано для оценки разных результатов, в совместной работе был определен первичный результат в виде бессобытийной выживаемости, определяемой как время от рандомизации до первого биохимического, клинического или рентгенографического прогрессирования, начала лечения, смерти от РПЖ и уровень ПСА  $\geq 2,0$  нг/мл в любое время после рандомизации.

Основным критерием включения пациентов во всех перечисленных исследованиях было наличие у пациентов после РПЭ по крайней мере одного признака высокого онкологического риска: стадии рТ3 или рТ4, суммы баллов по шкале Глисона 7–10, предоперационного уровня ПСА  $\geq 10$  нг/мл или ПХК.

У всех пациентов послеоперационный уровень ПСА не должен был превышать  $0,2$  нг/мл, за исключением некоторых ранних исследований адъювантной ЛТ. Однако важно понимать различия между испытаниями. В RADICALS-RT были включены пациенты с установленной стадией заболевания рТ3 или рТ4, в GETUG-AFU 17 — пациенты со стадией рТ3 или рТ4а и ПХК, в RAVES — пациенты по крайней мере с одним ПХК (в том числе среди пациентов с РПЖ стадии рТ2) или экстракапсулярным распространением.

Во всех исследованиях пациенты были рандомизированы на 2 группы: адъювантной ЛТ и спасительной ЛТ, проводимой при выявлении биохимического рецидива.

Режимы лечения, как подробно описано ранее, несколько варьировались. Так, в исследовании GETUG-AFU 17 пациентам дополнительно проводилась АДТ, которая была запрещена в исследовании RAVES и назначалась либо по усмотрению лечащего врача, либо в рамках 2-й рандомизации (RADICALS-RT) в исследовании RADICALS. Кроме этого, заметны различия в дизайне проведенных исследований: RADICALS-RT и GETUG-AFU 17 были разработаны с целью доказать превосходство спасительной ЛТ над стандартом лечения, RAVES — для подтверждения того, что спасительная ЛТ как минимум не хуже адъювантной.

Таблица 1. Сравнение клинических исследований  
Table 1. Comparison of the clinical trials

Характеристика Characteristic	RADICALS-RT	GETUG-AFU 17	RAVES
Период набора пациентов Time of patient enrolment	22.11.2007–30.12.2016	07.03.2008–23.06.2016	27.03.2009–31.12.2015
Критерии включения Inclusion criteria	Один и более: pT3a, pT3b, pT4, сумма баллов по шкале Глисона 7–10 One or more: pT3a, pT3b, pT4, Gleason score 7–10	pT3a, pT3b, pT4a, ПХК, выход за пределы капсулы предстательной железы pT3a, pT3b, pT4a, PSM, exit beyond prostatic capsule	pT2, pT3a, pT3b, ПХК, выход за пределы капсулы предстательной железы pT2, pT3a, pT3b, PSM, exit beyond prostatic capsule
Сроки адъювантной ЛТ Time of adjuvant RT	≤6 мес после РПЭ ≤6 months after RPE	≤6 мес после РПЭ ≤6 months after RPE	≤6 мес после РПЭ ≤6 months after RPE
Показание для начала спасительной ЛТ Indication for starting salvage RT	≤2 мес от роста уровня ПСА ≤2 months from PSA level increase	Как можно быстрее после рецидива, пока уровень ПСА ≤1 нг/мл As soon as possible after recurrence while PSA level ≤1 ng/mL	Уровень ПСА ≥0,2 нг/мл PSA level ≥0.2 ng/mL
Область облучения Irradiation area	Ложе предстательной железы Prostatic bed	Ложе предстательной железы Prostatic bed	Ложе предстательной железы Prostatic bed
Режим ЛТ RT regimen	66 Гр за 33 фракции или 52,5 Гр за 20 фракций 66 Gy in 33 fractions or 52.5 Gy in 20 fractions	66 Гр за 33 фракции 66 Gy in 33 fractions	64 Гр за 32 фракции 64 Gy in 32 fractions
Гормональная терапия Hormone therapy	Опция для 2-й рандомизации или вне исследования, по решению консилиума Option for 2 <sup>nd</sup> randomization or outside of the trial in accordance to the decision of a medical board	Все пациенты получили гормональную терапию в дополнение к ЛТ All patients received hormone therapy in addition to RT	Нет No
Сравнение адъювантной и спасительной ЛТ (бессобытийная выживаемость), отношение рисков (95 % доверительный интервал) Comparison of adjuvant and salvage RT (event-free survival), risk ratio (95 % confidence interval)	1,10 (0,81–1,49)	0,57 (0,30–1,08)	0,87 (0,75–1,21)

**Примечание.** ПХК – положительный хирургический край; ЛТ – лучевая терапия; РПЭ – радикальная простатэктомия; ПСА – простатический специфический антиген.

Note. PSM – positive surgical margin; RT – radiotherapy; RPE – radical prostatectomy; PSA – prostate-specific antigen.

Характеристики пациентов, включенных в систематический обзор, отражают характеристики исследований: средний возраст пациентов составлял 64–65 лет, у большинства была выявлена либо стадия заболевания pT3a/b (79,8 %), либо ПХК (70,9 %), либо экстракапсулярное распространение (76,9 %).

В общей сложности пациенты были рандомизированы на 2 группы: пациентам 1-й группы была проведена адъювантная ЛТ ( $n = 1075$ ), больным 2-й группы – спасительная ЛТ ( $n = 1078$ ).

Объединение результатов всех 3 исследований по показателю 5-летней бессобытийной выживаемости

выявило разницу в 1 % (95 % ДИ 2–3) между тактикой спасительной и адъювантной ЛТ.

На следующем этапе авторами был проведен подгрупповой анализ. Было продемонстрировано последовательное сравнение результатов по подгруппам, определенным на основе предоперационного уровня ПСА ( $\leq 10$  нг/мл или  $> 10$  нг/мл), оценки по шкале Глисона (7 баллов или  $\geq 8$  баллов), вовлечения семенных пузырьков, состояния хирургического края и группы риска по шкале CAPRA-S (Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical) (промежуточная или высокая). В результате не выявлено преимущества адъювантной ЛТ в любой из этих подгрупп.

До недавнего времени было мало высококачественных данных, доступных для определения оптимальных сроков ЛТ при биохимическом рецидиве после РПЭ. Метаанализ ARTISTIC, дополняющий данные рандомизированных исследований RADICALS-RT, GETUG-AFU 17 и RAVES, показал, что возможно применение метода спасительной ЛТ при первых признаках рецидива заболевания вместо адьювантной ЛТ.

### Заключение

Если у пациента при стадии рТ3 отсутствует поражение регионарных тазовых лимфатических узлов, протяженность ПХК минимальна (<3 мм) и отмечается отсутствие роста уровня ПСА через месяц после операции, возможно предложить тщательное динамическое наблюдение и назначение немедленной спасительной ЛТ при первых признаках роста уровня ПСА.

Отложенное проведение ЛТ при уровне ПСА ~0,25 нг/мл позволит избежать нежелательных явлений (в частности, влияющих на качество мочеиспускания) у пациентов, которым ЛТ никогда не потребуется [21].

Спасительная ЛУ – потенциальный метод контроля над заболеванием при рецидиве РПЖ, ассоциированный с лучшими результатами лечения. Однако, согласно данным коллаборации MUSIC (Мичиганское объединение по улучшению урологической помощи), только 1 из 6 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ получает раннюю спасительную ЛТ.

Отсутствие субстрата при позитронно-эмиссионной томографии с простатическим специфическим мембранным антигеном не должно быть противопоказанием к проведению спасительной ЛТ.

Добавление гормональной терапии может улучшить результаты у определенной группы пациентов [22–24].

- Спасительная ЛТ без гормональной терапии показана пациентам группы низкого риска прогрессирования, с уровнем ПСА <0,5 нг/мл, низким риском по геномному профилированию.
- Добавление гормональной терапии в течение 6 мес – для пациентов с уровнем ПСА >0,5 нг/мл или неблагоприятными факторами (стадия рТ3b/4 и/или grade ≥4, высокий риск по геномному профилю).
- Спасительная ЛТ и 2 года гормональной терапии – для пациентов группы высокого риска прогрессирования.
- Метод гипофракционирования исследуется и имеет обнадеживающие результаты, стандартом лечения является фракционирование (~7 нед) с дозами не выше 64–66 Гр.
- Биохимический рецидив после РПЭ – группа пациентов с гетерогенным опухолевым процессом. Необходимы исследования с предиктивными биомаркерами для более точной стратификации пациентов.

Продолжаются исследования II фазы о роли ингибиторов андрогеновых рецепторов (энзалутамида (исследование SALV-ENZA) и абиратерона ацетата (исследование The FORMULA-509)) в сочетании со спасительной ЛТ.

Некоторые ответы на вопросы о подходах к ЛТ представлены в табл. 2.

**Таблица 2.** Проводимые исследования режимов лучевой терапии, необходимости добавления гормональной терапии и ее длительности  
**Table 2.** Current trials of radiation therapy regimens, necessity of hormone therapy addition and its duration

Цель Aim	Исследование Trial
Время проведения лучевой терапии Duration of radiation therapy	RADICALS-RT/Raves/Getug-AFU 17
Необходимость добавления гормональной терапии к лучевой терапии Necessity of adding hormone therapy to radiation therapy	RTOG 0534/RTOG 9601/GETUG-16 [22, 25, 26]
Необходимость и длительность гормональной терапии в добавлении к лучевой терапии Necessity and duration of hormone therapy in addition to radiation therapy	RADICALS-HD
Оптимальная суммарная очаговая доза при проведении лучевой терапии Optimal total radiation dose in radiation therapy	SAKK 0910/Peking [27]
Объем облучения (ложе предстательной железы или весь объем малого таза) Treatment volume (prostate bed or whole pelvis)	RTOG 0534 [22]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Yossepowitch O., Bjartell A., Eastham J.A. et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55(1):87–99. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.051
3. Bloom K.D., Richie J.P., Schultz D. et al. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004;63(2):333–6. DOI: 10.1016/j.urol.2003.09.042
4. Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006;1(1):4. DOI: 10.1186/1746-1596-1-4
5. Daimantas M., Venclovas Z., Sasnauskas G. et al. The significance of prostate specific antigen persistence in prostate cancer risk groups on long-term oncological outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;13(10):2453. DOI: 10.3390/cancers13102453
6. Roach M. 3<sup>rd</sup>, Hanks G., Thames H. Jr 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
7. Würnschimmel C., Wenzel M., Wang N. et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. *Urol Oncol* 2021;39(12):830.e17–26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2021.04.031
8. Lamb B.W., Alghazo O., Murphy D.G. Balancing the benefits and harms of radiotherapy post-radical prostatectomy. *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 1):S128–31. DOI: 10.21037/tau.2017.10.07
9. Fossati N., Karnes R.J., Cozzarini C. et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016;69(4):728–33. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.10.009
10. Martini A., Gandaglia G., Fossati N. et al. Defining clinically meaningful positive surgical margins in patients undergoing radical prostatectomy for localised prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2021;4(1):42–8. DOI: 10.1016/j.euo.2019.03.006
11. Mellado B., Font A., Alcaraz A. et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101(8):1248–52. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605320
12. Hermann R.M., Christiansen H. Long-term results of adjuvant *versus* early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy. *Strahlenther Onkol* 2018;194(2):181–4. DOI: 10.1007/s00066-017-1242-6
13. Parker C.C., Clarke N.W., Cook A.D. et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10260):1413–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31553-1
14. Kneebone A., Fraser-Browne C., Duchesne G.M. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1331–40. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30456-3
15. Sargos P., Chabaud S., Latorzeff I. et al. Adjuvant radiotherapy *versus* early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1341–52. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30454-X
16. Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. *Lancet* 2020;396(10260):1422–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
17. Hwang W.L., Tendulkar R.D., Niemierko A. et al. Comparison between adjuvant and early-salvage postprostatectomy radiotherapy for prostate cancer with adverse pathological features. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e175230. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5230
18. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N. et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(35):3939–47. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.7893
19. Tilki D., Preisser F., Tennstedt P. et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 2017;119(5):717–23. DOI: 10.1111/bju.13679
20. Nath S.K., Rose B.S., Pugh T.J. Who benefits most from early salvage radiation therapy after prostatectomy? *Transl Androl Urol* 2018;7(Suppl 1):S124–7. DOI: 10.21037/tau.2017.11.23
21. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Prostate-specific antigen level at the time of salvage therapy after radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. *J Clin Oncol* 2023;41(13):2428–35. DOI: 10.1200/JCO.22.02489
22. Pollack A., Karrison T.G., Balogh A.G. et al. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10338):1886–901. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01790-6
23. Jairath N.K., Dal Pra A., Vince R. et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374–83. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.021
24. Dal Pra A., Ghadjar P., Hayoz S. et al. Validation of the Decipher genomic classifier in patients receiving salvage radiotherapy without hormone therapy after radical prostatectomy – an ancillary study of the SAKK 09/10 randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2022;33(9):950–8. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.05.007
25. Shipley W.U., Pugh S.L., Lukka H.R. et al. NRG Oncology/RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer patients: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after salvage radiation therapy (RT) following radical prostatectomy (RP) and an elevated PSA. *J Clin Oncol* 2016;34(2\_suppl):3. DOI: 10.1200/jco.2016.34.2\_suppl.3
26. Carrie C., Magné N., Burbán-Provost P. et al. Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1740–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30486-3
27. Ghadjar P., Hayoz S., Bernhard J. et al. Dose-intensified *versus* conventional-dose salvage radiotherapy for biochemically recurrent prostate cancer after prostatectomy: the SAKK 09/10 randomized phase 3 trial. *Eur Urol* 2021;80(3):306–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.05.033

**Вклад авторов**

И.А. Тараки: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, сбор данных;  
Е.В. Хмелевский, Н.В. Воробьев: критическая оценка текста на предмет содержания;  
М.Я. Гаас, М.А. Созыкин: написание текста статьи, сбор данных.

**Authors' contributions**

I.A. Taraki: study concept and design, article writing, data collection;  
E.V. Khmelevskiy, N.V. Vorobyev: critical evaluation of the text with respect to its contents;  
M.Ya. Gaas, M.A. Sozykin: article writing, data collection.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

И.А. Тараки / I.A. Taraki: <https://orcid.org/0000-0002-1870-3607>  
Е.В. Хмелевский / E.V. Khmelevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>  
М.Я. Гаас / M.Ya. Gaas: <https://orcid.org/0000-0001-6284-3845>  
Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>  
М.А. Созыкин / M.A. Sozykin: <https://orcid.org/0009-0005-0366-5555>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 26.06.2023. **Принята к публикации:** 12.09.2023.  
**Article submitted:** 26.06.2023. **Accepted for publication:** 12.09.2023.