

# Спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии: отдаленные результаты проспективного исследования

П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Петр Владиславович Булычкин [petrbulychkin@gmail.com](mailto:petrbulychkin@gmail.com)

**Введение.** Спасительная лучевая терапия (СЛТ) – основной метод лечения больных с биохимическими и/или локо-регионарными рецидивами рака предстательной железы (РПЖ) без признаков отдаленного метастазирования после радикальной простатэктомии (РПЭ). В настоящем проспективном исследовании продемонстрированы отдаленные результаты лучевой/гормонотерапии больных данной категории с применением современных технологий и методик радиотерапии.

**Цель исследования** – повысить эффективность СЛТ больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без признаков отдаленного метастазирования.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое когортное исследование II фазы были включены больные с биохимическими и/или локорегионарными рецидивами РПЖ без признаков отдаленного метастазирования после РПЭ. Всем больным проводили СЛТ в режиме классического или гипофракционирования дозы с применением современных технологий – 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. Для части больных выполнялась сочетанная гормонотерапия.

**Результаты.** С 2009 по 2018 г. СЛТ была проведена 411 больным. Медиана наблюдения составила 43 (18–86) мес. Показатели 3- и 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования составили 81,3 и 77,6 % соответственно. Высокий уровень простатического специфического антигена на момент начала лечения, короткий период его удвоения после РПЭ и рецидив в регионарных лимфатических узлах таза – 3 достоверных неблагоприятных фактора прогноза.

**Заключение.** СЛТ – безальтернативный радикальный метод лечения больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с высокими показателями отдаленных онкологических результатов.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биохимический рецидив, спасительная лучевая терапия, локорегионарный рецидив

**Для цитирования:** Булычкин П.В., Матвеев В.Б., Ткачев С.И. Спасительная лучевая терапия после радикальной простатэктомии: отдаленные результаты проспективного исследования. Онкоурология 2024;20(2):55–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-55-59>

## Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: long-term results of a prospective study

P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, S.I. Tkachev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Petr Vladislavovich Bulychkin [petrbulychkin@gmail.com](mailto:petrbulychkin@gmail.com)

**Background.** Salvage radiation therapy (SRT) is the main treatment option for patients with biochemical and/or locoregional recurrence of prostate cancer without signs of distant metastasis after radical prostatectomy (RP). This prospective study demonstrates the long-term results of SRT in this category of patients using modern technologies and radiotherapy techniques.

**Aim.** To improve the effectiveness of SRT in patients with biochemical recurrence of prostate cancer and no signs of distant metastasis after RP through improvement of radiotherapy techniques and identification of prognostic factors.

**Materials and methods.** A prospective single-center phase II cohort study included patients with biochemical recurrence of prostate cancer and no signs of distant metastasis after RP. All patients underwent traditional or hypofractionated SRT using modern technologies: 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT. Some patients underwent hormone radiation therapy.

**Results.** Between 2009 and 2018, SRT was performed in 411 patients. Median follow-up was 43 (18–86) months. Three-year and 5-year progression-free survival were 81.3 and 77.6 %, respectively. The value of prostate-specific antigen at the time of treatment initiation, its short doubling period after RP, and recurrence in the regional pelvic lymph nodes are 3 significant adverse prognostic factors.

**Conclusion.** SRT is the only radical method of treating patients with locoregional recurrence of prostate cancer after RP with favorable long-term oncological results.

**Keywords:** prostate cancer, biochemical recurrence, salvage radiation therapy, locoregional recurrence

**For citation:** Bulychkin P.V., Matveev V.B., Tkachev S.I. Salvage radiation therapy after radical prostatectomy: long-term results of a prospective study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(2):55–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-55-59>

## Введение

Диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) — одни из главных онкологических проблем в России, а число впервые выявленных пациентов с этой патологией увеличивается с каждым годом. В 2021 г. заболеваемость РПЖ составила 59,24 случая на 100 тыс. мужского населения, что значительно выше по сравнению с 2011 г. (43,19 случая) [1].

Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая/гормонотерапевтическая терапия — основные методы радикального лечения больных РПЖ на протяжении последних десятилетий. Однако при наличии неблагоприятных факторов прогноза после РПЭ (низкая степень дифференцировки опухоли (сумма баллов по шкале Глисона  $\geq 8$ ), положительный край резекции, исходно высокий уровень простатического специфического антигена (ПСА), распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы (pT3–pT4), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN1)) высока вероятность (до 75 %) развития биохимического (маркерного) рецидива в течение 10 лет [2]. В таком случае потенциальный сценарий лечения больных данной категории — спасительная лучевая терапия (СЛТ).

## Материалы и методы

В одноцентровое проспективное когортное исследование II фазы были включены больные с биохимическими (маркерными) (наличие прогрессивного роста (в 3 последовательных измерениях) уровня ПСА после РПЭ) и локорегионарными рецидивами гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы без признаков отдаленного метастазирования. Всем больным выполнялось комплексное инструментальное обследование в объеме магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением органов малого таза, мультиспиральной компьютерной томографии с контрастным усилением органов грудной клетки и брюшной полости, радиоизотопной диагностики костной системы, а начиная с 2015 г. — позитронной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{68}\text{Ga}$ -/ $^{18}\text{F}$ -простатическим специфическим мембранным антигеном.

Всем больным проводилась СЛТ в режиме классического фракционирования (с 2009 по 2013 г.) с разовой дозой (РД) 2 Гр, включающей в облучаемый объем рецидивную опухоль в суммарной дозе (СД) 72 Гр; ложе удаленной предстательной железы и метастатически пораженные регионарные лимфатические узлы в СД 66 Гр и зоны регионарного лимфооттока в СД 44 Гр или в режиме гипофракционирования дозы радиотерапии (с 2014 по 2018 г., согласно оригинальной разработанной методике) при одновременном воздействии различной РД на разные объемы облучения на протяжении всего курса СЛТ: самой низкой на зону регионарного метастазирования — РД 1,8 Гр, СД 46,8 Гр (44 иГр); более высокой на ложе удаленной предстательной железы и метастатически пораженные лимфатические узлы — РД 2,35 Гр, СД 61,1 Гр (66 иГр); и самой высокой на область выявленного рецидива — РД 2,5 Гр, СД 65 Гр (72 иГр) [3]. Все больные получали лечение с использованием современных технологий лучевой терапии — 3DCRT, IMRT, VMAT, IGRT.

Часть больных получали СЛТ в комбинации с гормональной терапией. Андрогендепривационную терапию проводили одновременно с курсом радиотерапии, как правило в течение 3–6 мес после окончания СЛТ. Тактику назначения гормональной терапии вырабатывали совместно лучевые терапевты и онкоурологи, как правило при наличии неблагоприятных факторов прогноза: pT3a–b, pN1, уровень ПСА  $>1$  нг/мл на момент начала лечения, период удвоения уровня ПСА (ПСА DT)  $<6$  мес, наличие регионарных рецидивов после РПЭ, размер рецидивной опухоли  $>1$  см.

**Цель исследования** — повысить эффективность СЛТ больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без признаков отдаленного метастазирования. Первичная конечная точка — 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования.

## Результаты

С 2009 по 2018 г. в отделении радиотерапии и онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было проведено лечение 411 больных согласно протоколу настоящего исследования. Медиана наблюдения за больными составила 43 (18–86) мес.



Рис. 1. Распределение больных по вариантам рецидива  
Fig. 1. Patient distribution per recurrence type

Среди всей группы больных с прогрессивным маркерным ростом после РПЭ рецидив без признаков отдаленного метастазирования в области ложа удаленной предстательной железы был идентифицирован у 218 (53 %), в регионарных лимфатических узлах таза — у 43 (10,5 %). У 150 (36,5 %) больных опухоли не удалось визуализировать (рис. 1).

Показатели 3- и 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования составили 81,3 и 77,6 % соответственно.

Все больные были условно разделены на 2 группы в зависимости от уровня ПСА на момент начала лечения: в 1-й уровень ПСА  $\leq 0,5$  нг/мл, а во 2-й —  $\geq 0,51$  нг/мл. Корреляционный анализ достоверно показал, что после лучевого/гормонального лечения 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования у больных 1-й группы составила 91 %, 2-й — 70 % ( $p = 0,028$ ).

Также изучено влияние ПСА ДТ после РПЭ на эффективность СЛТ. Результаты анализа показали, что при ПСА ДТ  $< 6$  мес 5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования достоверно ниже, чем при ПСА ДТ  $> 6$  мес: 75 % против 86 % ( $p = 0,034$ ).

У 43 (10,5 %) больных с маркерным рецидивом после РПЭ макросубстрат визуализировался в лимфатических узлах малого таза. Проведен дополнительный сравнительный анализ результатов лечения больных с рецидивом в области ложа удаленной предстательной железы и в регионарных лимфоколлекторах. Так, у последних 3-летняя выживаемость без признаков болезни составила 77 %, что достоверно ниже, чем в группе с локальным рецидивом: 84 % ( $p = 0,025$ ) (рис. 2).

Кроме того, 247 (60,1 %) больных получали СЛТ в комбинации с гормональной терапией: аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (74 %) или в объеме максимальной андрогенной блокады (26 %). Показатели 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования, несмотря на более неблагоприятную группу комбинированного лечения, не отличались (табл. 1).

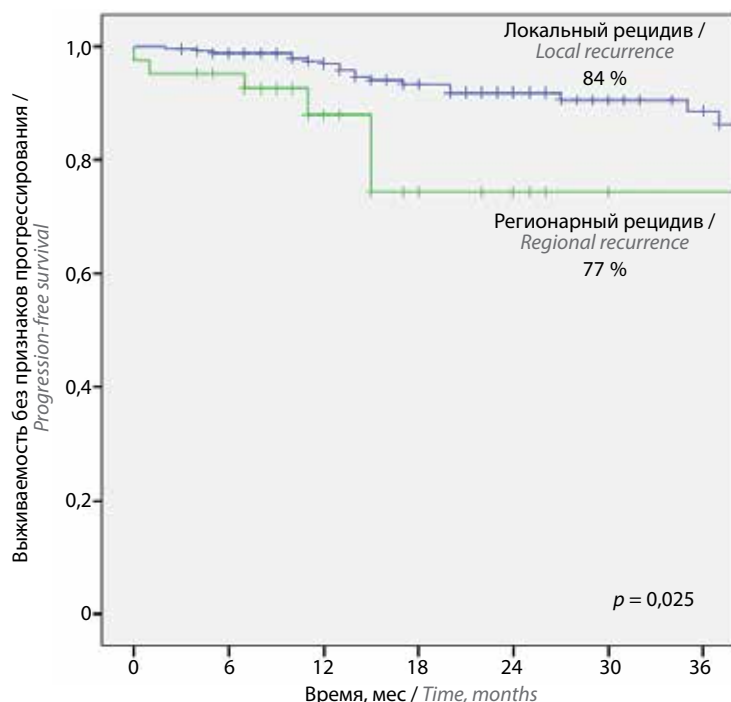


Рис. 2. Показатели 3-летней выживаемости без признаков прогрессирования при рецидиве в регионарных лимфатических узлах и ложе удаленной предстательной железы

Fig. 2. Three-year progression-free survival for regional lymph node and resected prostate bed recurrences

Таблица 1. Показатели 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования среди больных, получавших лучевую терапию в монорежиме либо в комбинации лучевой и гормональной терапии

Table 1. Five-year progression-free survival in patients receiving radiotherapy as monotherapy or in combination with hormone therapy

Лечение Treatment	5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования, % 5-year progression-free survival, %	p
Комбинированная гормонолучевая терапия Radiation and hormone therapy combination	81	0,5
Спасительная лучевая терапия в монорежиме Salvage radiation therapy monotherapy	73,5	

Также проведена оценка поздней токсичности (через 3 мес после окончания лечения), которая ассоциирована с дальнейшим качеством жизни больных. Данные о частоте развития и степени выраженности поздних лучевых повреждений со стороны тазовых органов пищеварительной и мочевыделительной систем не получены. Также в обеих группах не выявлено поздних лучевых повреждений III–IV степени по классификации RTOG/EORTC (табл. 2).

Обсуждение

В настоящее время СЛТ — радикальный метод лечения больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ. По результатам нашего (5-летняя выживаемость без признаков прогрессирования 77,6 %) и других исследований можно смело утверждать, что

ПСА ДТ <6 мес после РПЭ [4, 5], более высокий уровень ПСА (особенно >0,2 нг/мл) на момент СЛТ [6] и вовлечение в патологический процесс регионарных лимфоколлекторов — 3 главных отрицательных фактора прогноза эффективности СЛТ как в монорежиме, так и в комбинации с андрогендепривационной терапией у больных с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ. На ПСА ДТ и поражение регионарных лимфатических узлов таза повлиять нельзя. Однако на уровень ПСА до начала СЛТ повлиять возможно, так как он, по своей сути, отражает срок начала лучевого лечения. Таким образом, если первое комплексное инструментальное обследование не выявляет локорегионарных и/или отдаленных метастазов, то отказ от СЛТ в этой ситуации не всегда представляется оптимальным решением.

Таблица 2. Поздняя токсичность через 3 мес после окончания лучевого лечения

Table 2. Late toxicity 3 months after completion of radiation treatment

Степень токсичности Toxicity grade	Гипофракционирование, n (%) Hypofractionation, n (%)	Классическое фракционирование, n (%) Traditional fractionation, n (%)	p
Со стороны органов пищеварительной системы In the digestive system			
0	43 (90)	44 (100)	0,292
I	4 (8)	0	0,549
II	1 (2)	0	1
Всего Total	48 (100)	44 (100)	—
Со стороны органов мочевыделительной системы In the urinary system			
0	36 (75)	32 (73)	0,766
I	10 (21)	12 (27)	1
II	2 (4)	0	1
Всего Total	48 (100)	44 (100)	—

## Заключение

В настоящем исследовании рассмотрен персонализированный подход к лечению больных с биохимическим (маркерным) или локорегионарным рецидивом

после РПЭ путем определения факторов прогноза эффективности СЛТ как в монорежиме, так и в сочетании с гормональной терапией. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с. Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
2. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018
3. Булычкин П.В., Ткачев С.И., Бердник А.В., Быкова Ю.Б. Способ лучевой терапии рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Патент RU 2 535 620 C1. 2014. Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Berdnik A.V., Bykova Yu.B. Method of radiotherapy of prostate gland cancer recurrences after radical prostatectomy. Patent RU 2 535 620 C1. 2014. (In Russ.).
4. Kwon O., Kim K.B., Lee Y.I. et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy: prediction of biochemical outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103574. DOI: 10.1371/journal.pone.0103574
5. Miyake M., Tanaka N., Asakawa I. et al. Proposed salvage treatment strategy for biochemical failure after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2014;9:208. DOI: 10.1186/1748-717X-9-208
6. 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

## Вклад авторов

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;

В.Б. Матвеев, С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи.

## Authors' contributions

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing, reviewing of publications of the article's theme;

V.B. Matveev, S.I. Tkachev: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing.

## ORCID авторов / ORCID of authors

П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

## Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

## Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 04.01.2024. Принята к публикации: 25.06.2024. Опубликовано онлайн: 12.08.2024.

Article submitted: 04.01.2024. Accepted for publication: 25.06.2024. Published online: 12.08.2024.