

Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Е. Я. Мозерова^{1,2}, Р. Ю. Карабут¹, А. А. Ложков¹, А. Ю. Максимовская¹, Ж. Е. Сабельникова¹, М. М. Сарычева^{1,2}, Д. М. Тимохина¹

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных медицинской документации 60 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавших лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины».

Результаты. Биохимический контроль достигнут у 55 (92,0%) пациентов, ПСА-прогрессирование – у 3 (5,0%) и генерализация – у 2 (3,0%) пациентов. Цистит I-II степени развился у 25 (42,0%) пациентов, ректит I-II степени – у 7 (11,0%), поздний геморрагический цистит отмечен у 4 (7,0%) пациентов, поздний геморрагический ректит – у 2 (3,3%).

Выводы. Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, лучевая терапия, простатэктомия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of salvage radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy

E. Ya. Mozerova^{1,2}, R. Yu. Karabut¹, A. A. Lozhkov¹, A. Yu. Maksimovskaya¹, Zh. E. Sabelnikova¹, M. M. Sarycheva^{1,2}, D. M. Timokhina¹

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To evaluate the results of radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Methods. The analysis of medical records data of 60 patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy (RP) was performed.

Results. Biochemical control was achieved in 55 (92.0%) patients, PSA progression – in 3 (5.0%) and generalization – in 2 (3.0%) patients. Grade I-II cystitis developed in 25 patients (42.0%), grade I-II rectitis – in 7 (11.0%), late hemorrhagic cystitis was noted in 4 (7.0%) patients, late hemorrhagic rectitis – in 2 (3.3%) ones.

Conclusions. Salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy is an important treatment method that allows to achieve biochemical control with acceptable toxicity.

KEY WORDS: prostate cancer, radiation therapy, prostatectomy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Рак предстательной железы занимает второе место среди злокачественных новообразований у мужчин, уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легких и составляет 15,7% всех выявляемых у мужчин ЗНО [1].

В 2019 году в РФ выявлено 45 763 случая рака предстательной железы, а заболеваемость составила 43,48 случая на 100 тысяч человек, причем больных с I–II стадиями – 59,7% [1].

Среди пациентов, подлежащих радикальному лечению, хирургическому вмешательству подвергаются 50,7% [1].

Хирургическое лечение может приводить к полному излечению примерно у двух третей пациентов, перенесших радикальную простатэктомию [2]. Тем не менее у 60,0% пациентов с такими неблагоприятными факторами, как наличие положительных краев резекции, экстрапростатическое распространение процесса или инвазия в семенные пузырьки, имеется риск развития рецидива в течение 10 лет [3].

При этом в течение 10 лет после операции рецидивы возникают у 25,0–35,0% больных с T1–T2 и у 33,5–66,0% больных с T3 [4].

При возникновении рецидива, как биохимического, так и морфологического, закономерен вопрос о возможности дальнейшего лечения таких пациентов. Одним из вариантов может являться лучевая терапия.

Целью исследования явилась оценка результатов лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материал и методы

Исследование представляло собой ретроспективный анализ данных медицинской документации 60 пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ), получавших лучевую терапию в условиях радиотерапевтического отделения общего профиля ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с января 2016 по март 2020 года.

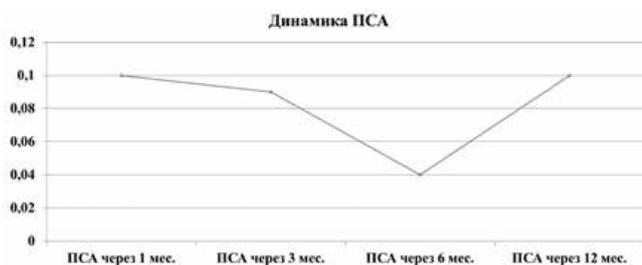


Рисунок 1. Динамика значений ПСА через 1, 3, 6, 12 месяцев после завершения лучевой терапии.

Медиана наблюдения после завершения лучевой терапии составила 16,5 месяца. Средний возраст пациентов, получавших лучевую терапию, составил 65 лет (стандартная ошибка среднего – 0,7), средний возраст на момент выполнения простатэктомии – 61,2 года (стандартная ошибка среднего – 0,72). II стадия заболевания имела место у 47 (78,3%) больных, III и IV (за счет выявленного при гистологическом исследовании поражения регионарных лимфоузлов) стадии – у 8 (13,0%) и 5 (8,7%) пациентов соответственно. Пациентам с III и IV стадией заболевания послеоперационная лучевая терапия не проводилась.

Биохимический рецидив имел место у 38 (63,3%) пациентов, визуализируемый очаг, по результатам инструментальных исследований, а также подтвержденный морфологически – у 15 (25,0%). У 7 (11,7%) пациентов через 2–12 лет после установления биохимического рецидива был выявлен патологический очаг в ложе удаленной предстательной железы. Высокий риск прогрессирования отмечен у 32 (53,3%) пациентов, промежуточный – у 15 (25,0%), низкий – у 13 (8,3%). Практически все пациенты получали одновременную гормонотерапию – 57 (95,0%) пациентов. Срок от хирургического лечения до начала лучевой терапии варьировал от 1 до 180 месяцев, медиана времени от РПЭ до ЛТ составила 28,5 месяца. Медиана времени от момента установления рецидива до начала лучевой терапии составила 3 месяца, диапазон значений – от 1 до 120 месяцев. Медиана продолжительности гормонотерапии до начала лучевой терапии насчитывала 7 месяцев, диапазон – 1–120 месяцев. Средние значения ПСА для исследуемых пациентов на начало ЛТ составили 2,10 нг/мл (стандартная ошибка среднего – 0,29), медиана – 1,20 нг/мл.

Медиана максимальных значений ПСА при рецидиве составила 2,32 нг/мл, медиана исходных значений ПСА – 12,85 нг/мл. Медиана времени от РПЭ до рецидива составила 21 месяц (диапазон: от 3 месяцев до 8 лет), от РПЭ до начала лучевой терапии – 27 месяцев (диапазон: от 6 месяцев до 15 лет), от момента установления рецидива до начала лучевой терапии – 2,5 месяца (диапазон: от 1 дня до 12 лет).

Все пациенты получали 3D-конформную лучевую терапию. В объем облучения включались ложе предстательной железы и семенных пузырьков. Пациентам не проводилось облучение лимфоузлов таза. Суммарная очаговая доза (СОД) для большинства (69,9%) пациентов составила 72 Гр. 70 Гр получили 11 (18,8%) пациентов, 60–64 Гр – 7 (11,3%).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Применялись методы описательной статистики, однофакторный анализ.

Результаты исследования

Запланированный курс лучевой терапии смогли завершить 59 (98,3%) пациентов, лишь у одного пациента развилась острая задержка мочи, не купировавшаяся консервативно и потребовавшая наложения цистостомы.

Биохимический контроль достигнут у 55 (92%) пациентов, ПСА-прогрессирование – у 3 (5%) и генерализация – у 2 пациентов (3%).

Медиана значений ПСА через 1, 3, 6, 12 месяцев после завершения лучевой терапии составила 0,10, 0,09, 0,04, 0,10 нг/мл соответственно. На рисунке 1 продемонстрирована динамика показателей ПСА.

До начала лучевой терапии дизурические явления имели место у 35% пациентов, после завершения лечения – у 55%.

Ранние токсические эффекты в виде цистита I–II степени развились у 25 (42,0%) пациентов, ректита I–II степени – у 7 (11,0%), поздний геморрагический цистит отмечен у 4 (7,0%) пациентов, поздний геморрагический ректит – у 2 (3,3%).

При проведении однофакторного анализа только стадия заболевания значимо влияла на генерализацию процесса ($p = 0,001$). Именно у пациентов с исходно IV стадией, обусловленной поражением лимфоузлов таза, отмечена генерализация процесса в последующем.

Продолжающийся рост уровня ПСА после лучевой терапии значимо ассоциирован с исходной распространенностью процесса ($p = 0,001$).

Продолжительность гормонотерапии до начала лучевой терапии, уровень ПСА на момент начала лучевой терапии, срок от операции до лучевой терапии, индекс Глисона не влияли на прогноз.

Обсуждение

По результатам исследования В. J. Trock *et al.*, включавшего 635 пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после простатэктомии, установлено трехкратное повышение опухоль-специфичной выживаемости при проведении лучевой терапии ($p = 0,001$). При этом повышение общей выживаемости имело место лишь у пациентов со временем удвоения ПСА менее 6 месяцев. Проведение лучевой терапии позже чем через 2 года после выявления рецидива не влияло на выживаемость [5].

Оптимальный уровень ПСА для начала лучевой терапии также является предметом дискуссий. В систематическом обзоре С. R. King *et al.* наблюдалось снижение безрецидивной выживаемости на 2,6% при каждом повышении уровня ПСА до начала ЛТ на 0,1 нг/мл. Таким образом, необходимо достижение наименьших показателей ПСА к моменту начала лучевой терапии [6].

Преимущества включения в объем облучения лимфоузлов таза рассматривали М. Т. Spiotto *et al.* Установлено, что преимущества от облучения всего таза реализуются только у пациентов с индексом Глисона 8 и более, уровнем ПСА выше 20 нг/мл, инвазией в семенные пузырьки, инвазией в капсулу или pN+: 5-летняя БРВ при облучении всего таза и при локальном облучении только ложа простаты составила 47 и 21% соответственно [7].

Эскалация дозы более 70 Гр не обеспечивала улучшение биохимического контроля у всех пациентов,

однако при наличии рентгенографически визуализируемого очага приводила к улучшению локального контроля [8].

Рандомизированное исследование III фазы GETUG-AFU 16, включавшее 743 пациента, обнаружило значимое повышение выживаемости без прогрессирования при проведении лучевой терапии на фоне назначенной гормонотерапии [9].

В объем облучения при рецидиве рака предстательной железы принято включать ложе удаленной простаты и семенных пузырьков ± лимфоузлы таза. Однако, согласно Jeremie Calais *et al.*, в 20% случаев рецидив развивается за пределами ложа предстательной железы. Оптимальным способом диагностики очага поражения для точного оконтуривания при планировании лучевой терапии выступает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ⁶⁸Ga-PSMA [10].

По данным ПЭТ с ¹¹C-холином, проанализированным I. Sobol *et al.*, рецидив в области только лимфоузлов таза отмечен у 19% исследованных пациентов [11].

В исследовании Viani *et al.* наилучшие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости коррелировали с отсутствием роста опухоли по линии резекции ($p = 0,003$) и экстракапсулярного распространения ($p = 0,003$), отсутствием инвазии в семенные пузырьки ($p = 0,001$), уровнем ПСА выше 0,35 нг/мл к моменту начала лучевой терапии и дозой ЛТ менее 70 Гр ($p = 0,018$) [12].

Natsuo Tomita *et al.* при сравнении безопасности и эффективности эскалации дозы лучевой терапии с использованием технологий IMRT (лучевая терапия с модулированной интенсивностью) и IGRT (лучевая терапия под визуальным контролем), установили, что облучение всего таза было связано с поздней гастроинтестинальной токсичностью ($p = 0,048$), тогда как суммарная очаговая доза 68 Гр и выше была единственным фактором, обуславливающим дизурию ($p = 0,012$) [13].

Согласно данным Ahmed Abugharib *et al.*, срок от радикальной простатэктомии до лучевой терапии не является независимым предиктором исхода [14].

Выводы

Лучевая терапия при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии является важным методом лечения, позволяющим достигнуть высоких показателей биохимического контроля при приемлемой токсичности.

Адекватное дооперационное стадирование и проведение послеоперационной лучевой терапии в случаях, требующих ее назначения, может позволить в дальнейшем уменьшить частоту рецидивов.

Необходима совместная разработка тактики ведения пациентов с установлением сроков начала лучевой терапии, продолжительности гормонотерапии с учетом факторов риска и внесение рекомендаций по дистанционной лучевой терапии рецидива в клинические рекомендации Минздрава РФ.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. илл. 239 с. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. HELL. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shaahzadova. Moscow: P. A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution 'National Medical Research Center of Radiology' of the Ministry of Health of Russia, 2020. III. 239 p.
2. Bianco Jr. et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology* 66, No. 5 (2005): 83–94.
3. Thompson Ian M. et al. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline. *The Journal of Urology* 190, No. 2 (2013): 441–449.
4. Makarov D.V. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology*. 2007 Jun; 69 (6): 1095–101.
5. Trock B.J. et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 Jun 18; 299 (23): 2760–9.
6. King CR. et al. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1; 84 (1): 104–11.
7. Spilto MT. et al. Radiotherapy after prostatectomy: improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Sep 1; 69 (1): 54–61.
8. Goenka A. et al. Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1; 84 (1): 112–8.
9. Christian Carrie et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun; 17 (6): 747–756.
10. Jeremie Calais et al. Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT on target volumes. *J Nucl Med* 2018; 59: 557–567.
11. Ilya Sobol et al. Contemporary Mapping of Post-Prostatectomy Prostate Cancer Relapse with ¹¹C-Choline Positron Emission Tomography and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *J Urol*. 2017 Jan; 197 (1): 129–134.
12. Gustavo Arruda Viani et al. Salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: does the outcome depend on the prostate cancer characteristics? *Int. Braz J Urol*. Vol. 45 No. 2 Rio de Janeiro Mar./Apr. 2019.
13. Natsuo Tomita et al. Impact of advanced radiotherapy techniques and dose intensification on toxicity of salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Sci Rep*. 2020 Jan 10; 10 (1): 114.
14. Ahmed Abugharib et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*. 2017 Mar; 197 (3 Pt 1): 662–668.

Статья поступила / Received 25.05.21

Получена после рецензирования / Revised 30.06.21

Принята в печать / Accepted 25.09.21

Сведения об авторах

Мозерова Екатерина Яковлевна, к.м.н., зав. радиотерапевтическим отделением общего профиля¹, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Карabut Радмила Юрьевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: radmila_karabut@list.ru. ORCID: 0000-0002-6651-8115

Ложков Алексей Александрович, к.м.н., врач-радиотерапевт¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807X

Максимовская Алена Юрьевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: alena-maksimovskaya88@mail.ru

Сабельникова Жанна Евгеньевна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: jbourakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Сарычева Марина Михайловна, к.м.н., врач-радиотерапевт¹, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии². E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Тимохина Дарья Михайловна, врач-радиотерапевт¹. E-mail: daryatimokhina.df@gmail.com

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Автор для переписки: Мозерова Екатерина Яковлевна. E-mail: e.mozerova@gmail.com

About authors

Mozerova Ekaterina Ya., PhD Med, head of Dept of General Radiotherapy¹, associate professor at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: e.mozerova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5269-7450

Karabut Radmila Yu., radiotherapist¹. E-mail: radmila_karabut@list.ru. ORCID: 0000-0002-6651-8115

Lozhkov Alexey A., PhD Med, radiotherapist¹. E-mail: al615@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6385-807X

Maksimovskaya Alena Yu., radiotherapist¹. E-mail: alena-maksimovskaya88@mail.ru

Sabelnikova Zhanna E., radiotherapist¹. E-mail: jbourakova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9379-8063

Sarycheva Marina M., PhD Med, radiotherapist¹, assistant at Dept of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy². E-mail: pimenovamm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0284-275X

Timokhina Daria M., radiotherapist¹. E-mail: daryatimokhina.df@gmail.com

¹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Corresponding author: Mozerova Ekaterina Ya. E-mail: e.mozerova@gmail.com

Для цитирования: Мозерова Е.Я., Карabut Р.Ю., Ложков А.А., Максимовская А.Ю., Сабельникова Ж.Е., Сарычева М.М., Тимохина Д.М. Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Медицинский алфавит*. 2021; (31): 31–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-31-33>

For citation: Mozerova E. Ya., Karabut R. Yu., Lozhkov A. A., Maksimovskaya A. Yu., Sabelnikova Zh. E., Sarycheva M. M., Timokhina D. M. Results of salvage radiotherapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Medical alphabet*. 2021; (31): 31–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-31-31-33>

