

МЕТОДИКА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С РЕГИОНАРНЫМИ РЕЦИДИВАМИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, А.А. Куфелкина, М.В. Черных, Т.А. Крылова,
А.В. Михайлова, В.Б. Матвеев, А.В. Хачатурян
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва*

RADIOTHERAPY TECHNIQUE IN PATIENTS WITH REGIONAL RECURRENCE OF PROSTATE CANCER AFTER SURGICAL TREATMENT

*P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, A.A. Kufelkina, M.V. Chernykh, T.A. Krylova,
A.V. Mikhailova, V.B. Matveev, A.V. Khachaturyan
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*

Реферат

Цель: Улучшение результатов комбинированного лечения больных с регионарными рецидивами рака предстательной железы (РПЖ) после хирургического лечения с применением оригинальной методики лучевой терапии.

Материал и методы: В одноцентровое ретро- и проспективное когортное исследование были включены больные с регионарными рецидивами РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ) без признаков отдаленного метастазирования, которым проводилась спасительная лучевая терапия (СЛТ). Данный подход включает проведение трехмерной конформной лучевой терапии с использованием технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками по принципу симультантного интегрированного буста с лучевым воздействием на регионарные лимфатические узлы: общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные, с подведением разовой дозы (РД) 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю, в количестве 26 фракций, до суммарной дозы (СД) 46,8 Гр, ложе удаленной предстательной железы и/или выявленный лимфогенный рецидив РД 2,35–2,4 Гр до СД 66–72 иГр, зону местного рецидива РД 2,5 Гр до СД 72–74 иГр и одновременное профилактическое лучевое воздействие на забрюшинные лимфатические узлы в РД 1,8–2 Гр и СД 50 Гр. Всем больным проводилось лечение на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ).

Первичная конечная точка – 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки – 3-летняя безметастатическая выживаемость (БМВ), локорегионарный контроль.

Результаты: В период 2019–2023 гг. 41 больному с биохимическими рецидивами и метастазами РПЖ в лимфатические узлы таза после РПЭ была проведена СЛТ по предложенной методике с медианой наблюдения 3 года. Показатели 3- и 5-летней ВБП составили 85,1 % и 70,9 %. Показатели 3- и 5-летней БМВ – 88,7 % и 73,3 %. Локорегионарный контроль – 100 %.

Заключение: Максимально интенсифицированный подход в комбинированном гормонолучевом лечении больных РПЖ и метастазами в лимфоузлы таза после РПЭ, заключающийся в соблюдении принципа зональности и включении в профилактический объем лучевого воздействия помимо регионарных забрюшинные лимфоколлекторы, а также в эскалации тумороцидной дозы на опухолевый макросубстрат, является перспективным эффективным сценарием лечения данной непростой прогностически неблагоприятной группы больных. Однако для окончательной оценки онкологической значимости данного подхода требуется получения окончательных результатов проспективного рандомизированного исследования III фазы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив, метастазы, спасительная лучевая терапия, гормональная терапия

Abstract

Purpose: Improving the results of combined treatment of patients with regional recurrence of prostate cancer (PCa) after surgical treatment using an original radiotherapy technique.

Materials and methods: A single-center retro- and prospective cohort study included patients with regional recurrence of PCa after radical prostatectomy (RP) without signs of distant metastasis who underwent salvage radiation therapy (SRT). This approach includes three-dimensional conformal radiation therapy using radiation therapy technology with VMAT based on the principle of a SIB with radiation exposure to regional lymph nodes: common, external and internal iliac, presacral with a dose per fraction of 1.8-2 Gy to 46.8 Gy, the bed of the fossa of prostate gland and/or lymph node metastases with 2.35-2.4 Gy per fraction to 66-72 iGy, the area of local recurrence with 2.5 Gy to 72-74 iGy and simultaneous prophylactic radiation exposure to retroperitoneal lymph nodes with 1.8-2 Gy per fraction to 50 Gy. The primary endpoint is 3-year progression-free survival (PFS). Secondary endpoints are 3-year metastatic-free survival (MFS), locoregional control.

Results: In the period 2019-2023, 41 patients with biochemical recurrence and metastases of PCa to the regional lymph nodes after RP underwent SRT with a median follow-up of 3 years. 3- and 5-year PFS were 85.1 % and 70.9 %. 3- and 5-year MFS are 88.7 % and 73.3 %. Locoregional control – 100 %.

Conclusion: The maximally intensified approach in the combined hormonoradiation treatment of patients with PCa and metastases to the lymph nodes of the pelvis after RP is a promising effective treatment scenario for this difficult prognostically unfavorable group of patients. However, a final assessment of the oncological significance of this approach requires obtaining the final results of a prospective randomized phase III trial.

Key words: prostate cancer, recurrence, metastases, salvage radiation therapy, hormonal therapy

E-mail: petrbulychkin@gmail.com

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-105-1-32-38>

Введение

В структуре заболеваемости в Российской Федерации в 2023 г. на долю РПЖ пришлось 19,1 % случаев, что соответствует 1 месту среди всех злокачественных новообразований у мужчин [1].

Основным методами радикального лечения больных локализованными формами РПЖ являются лучевая терапия (ЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако у больных с более агрессивным течением онкологического процесса после РПЭ, как правило, определяется наличие неблагоприятных факторов прогноза: положительный край резекции (R1), высокий уровень простат-специфического антигена (ПСА), распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы ($T_{3a}-T_{3b}$), низкая степень дифференцировки опухоли (Глисон ≥ 8). У таких больных риск развития локорегионарного рецидива в ближайшие 10 лет может достигать 75 % [2].

В последнее время в литературе опубликовано много исследований по хирургическому варианту лечения больных с метастазами РПЖ в лимфатические узлы, но пока результаты расширенной забрюшинной и тазовой лимфаденэктомии остаются на невысоком уровне. В частности, в 2019 г. Ploussard G. Et al. опубликовали результаты систематического обзора 26 исследований [3], в которых больным с лимфогенными метастазами РПЖ была выполнена спасительная лимфаденэктомия. Медиана наблюдения – 29,4 месяца. Биохимический ответ на проведенной хирургическое лечение составил меньше половины больных – 44,3 (13–79,5) %, а показатель 2-летнего биохимического контроля 23–64 %.

Другим активно изучаемым в настоящее время подходом в лечении больных с метастазами РПЖ в лимфатические узлы является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Существует принципиально 2 подхода радиотерапевти-

ческого воздействия у данной группы больных: 1 – селективное (локальное) воздействие на метастазы в рамках стереотаксической лучевой терапии (SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy); 2 – элективное, подразумевающее профилактическое воздействие на пораженный уровень лимфоколлекторов с таргетной эскалацией дозы на метастатические очаги.

Результаты одного из последних исследований, посвященных метастаз-направленной терапии больных с олигометастазами РПЖ в лимфоузлы таза, были опубликованы Koh M.J. et al. в 2024 г [4]. С I/2018 до X/2023 проведено лечение 67 больным РПЖ с 74 олигометастазами в лимфоузлы. Всем больным была проведена SBRT за 5 фракций до СД 27,5–35 Гр. Медиана наблюдения – 50 (1–262) мес. Показатель 1- и 2-летнего локального контроля составил 98 % и 93 %. Однако показатели 1- и 2-летней безрецидивной выживаемости составили 78 % и 50 % соответственно.

Таким образом, исследование продемонстрировало высокую эффективность стереотаксической лучевой терапии с достижением высоких показателей локального контроля – 95–98 %. Однако ввиду агрессивности опухолевого процесса заболевание прогрессирует дальше. И одним из возможных сценариев прогрессирования является возникновение регионарных рецидивов в области рядом расположенных лимфоколлекторов [5].

В рамках данной концепции представляется, что расширение границ радиотерапии с элективным облучением регионарных лимфатических узлов приведет к улучшению онкологических результатов. В подтверждение этого, в 2024 г. на конференции EAU 2024 annual meeting были доложены 3-летние результаты рандомизированного проспективного исследования PEACE V (STORM) [6], в котором 196 больных с признаками метастатического поражения лимфоузлов таза были рандомизированы в группу SBRT (3 фракции по 10 Гр на область метастатически пораженного лимфоузла, 99 больных) и в группу элективного лучевого воздействия на область всего малого таза (45 Гр за 25 фракций с буст на вовлеченные лимфоузлы, $n=97$). В обеих группах лечение проводилось на фоне АДТ в течение 6 мес. Медиана периода наблюдения составила 34 мес. Показатель 3-летней выживаемости без биохимического рецидива в группе элективного облучения достоверно выше – 69 % против 47 % (HR 0,55; p -logrank 0,01), так же как и

локорегинарный контроль – 90 % против 70 % (HR 0,32; p -logrank 0,002).

Таким образом, спасительная лучевая терапия (СЛТ) с включением в объем облучения регионарных лимфоузлов является золотым стандартом в эффективном лечении больных с регионарными рецидивами РПЖ после РПЭ. Но, к сожалению, у больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов заболевание достаточно часто прогрессирует, распространяясь за пределы регионарных лимфоколлекторов, что встречается довольно часто [7].

Таким образом, лимфатические узлы забрюшинного пространства могут являться потенциальной мишенью метастазирования у больных РПЖ, что послужило поводом к разработке новой методики лучевой терапии по интенсификации лечения и расширению границ лучевого воздействия.

Материал и методы

В 2019 г. разработана и внедрена в клиническую практику отделения радиотерапии НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина МЗ РФ новая методика больных с регионарными рецидивами РПЖ после РПЭ (патент на изобретение RU 2738793 C1, 16.12.2020) [8]. Данный подход включает проведение трехмерной конформной лучевой терапии с использованием технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности динамическими арками по принципу симулированного интегрированного буста с лучевым воздействием на регионарные лимфатические узлы: общие, наружные и внутренние подвздошные, пресакральные, запирательные с подведением РД 1,8–2 Гр ежедневно 5 раз в неделю, в количестве 26 фракций, до СД 46,8 Гр, ложе удаленной предстательной железы и/или выявленный лимфогенный рецидив РД 2,35–2,4 Гр до СД 66–72 иГр, зону местного рецидива РД 2,5 Гр до СД 72–74 иГр и одновременное профилактическое лучевое воздействие на забрюшинные лимфатические узлы в РОД 1,8–2 Гр и СОД 50 Гр, а также одновременное профилактическое лучевое воздействие на забрюшинные лимфатические узлы в РОД 1,8–2 Гр и СОД 46,8–50 Гр (рис. 1).

В предлучевой топометрической подготовке положение тела больного – лежа на спине (головой к гантри аппарата), положение рук – за головой (в комфортном положении). Для им-

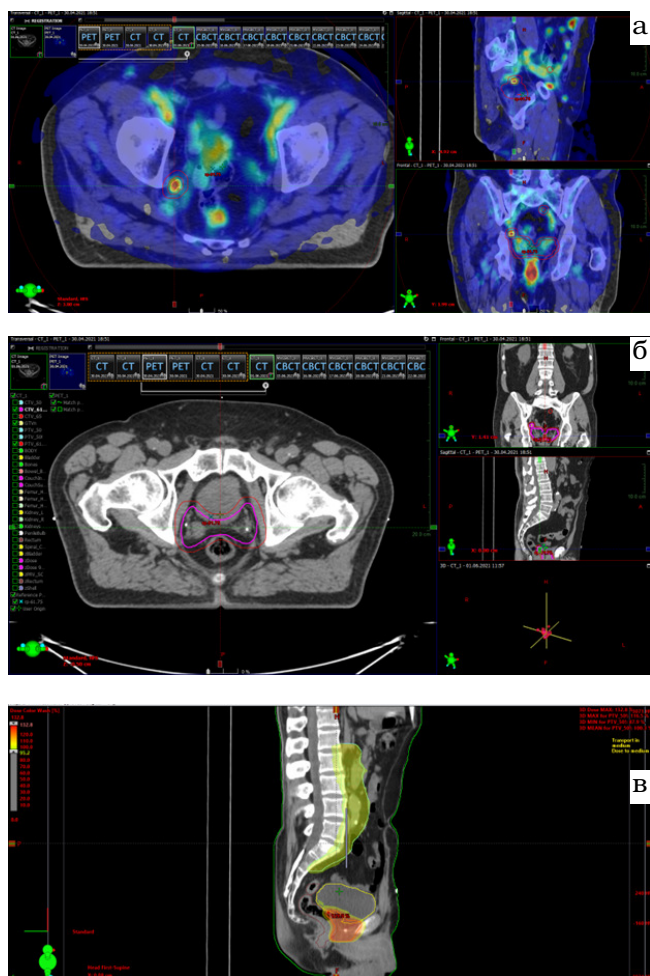


Рис. 1. Примеры определения объемов и дозиметрического лечебного плана: а – пример определения границ метастатически (ПЭТ/КТ-позитивного) пораженного внутреннего подвздошного лимфатического узла справа; цветовой заливкой представлен метастаз в лимфатический узел (GTV – Gross Tumor Volume); линии красного цвета отображают границы CTV – Clinical Target Volume и PTV – Planning Target Volume); б – пример определения границ ложа удаленной предстательной железы, примечание: линия розового цвета отображает границы CTV ложа удаленной предстательной железы; линия красного цвета отображает границы PTV ложа удаленной предстательной железы; в – изодозное распределение в саггитальной плоскости на забрюшинные лимфатические узлы и на ложе удаленной предстательной железы при использовании технологии IMRT/VMAT, примечание: цветовая заливка зеленого цвета отображает дозное покрытие 95 % зоны PTV забрюшинных лимфатических узлов; цветовая заливка красного цвета отображает дозное покрытие 95 % зоны PTV ложа удаленных предстательной железы и семенных пузырьков

мобилизации использовались специализированные устройства с индексируемыми подколленниками и фиксаторами стоп от различных производителей (в зависимости от предпочтений лечащего врача и пациента возможно использование подколленников, фиксаторов для стоп, вакуумных матрацев для улучшения иммобилизации и т.д.) Протокол сканирования: толщина шага <3 мм (рекомендуется 2,0–2,5 мм), шаг сканирования <1 мм, верхняя граница сканирования – бифуркация трахеи (10 см выше купола диафрагмы), нижняя граница сканирования – средняя треть бедренной кости.

В рамках комбинированного лечения всем больным проводилось лечение на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ).

Первичной конечной точкой анализа нашего исследования явилась оценка 3-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП). Вторичные конечные точки – 3-летняя безметастатическая выживаемость (БМВ), локорегионарный контроль.

Результаты

В период 2019–2023 гг. 41 больному с биохимическими рецидивами и метастазами РПЖ в лимфатические узлы таза после РПЭ была проведена СЛТ по описанной выше методике. Медиана наблюдения составила около 3 лет (табл. 1).

Морфологические характеристики опухоли и клинического течения заболевания больных, получавших вариант расширенного профилактического облучения лимфатических узлов таза и забрюшинного пространства, представлены в табл. 2.

Показатели общей, безметастатической и выживаемости без прогрессирования, а также локорегионарного контроля представлены в табл. 3.

Как представлено в табл. 3, абсолютные показатели ВБП и БМВ составили 78 % и 82,9 % соответственно, при этом ни у одного больного не возникло локорегионарного рецидива болезни в проекции полей облучения, а показатель локального контроля составил 100 %.

На рис. 2 показаны результаты 3- и 5-летней ВБП, которые составили 85,1 % и 70,9 % соответственно. На рис. 3 – 3- и 5-летней БМВ, которые составили 88,7 % и 73,3 %.

Таблица 1

Сроки наблюдения больных с биохимическими рецидивами РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы после РПЭ, получивших курс СЛТ

Показатель	Me [Q1 – Q3]; (Min – Max)
Период наблюдения (годы)	3,08; [1,67 – 5]; (0,92 – 6,33)

Таким образом, полученные положительные предварительные онкологические результаты демонстрируют, что интенсификация лечения больных РПЖ и метастазами в регионарные лимфатические узлы таза после РПЭ, путем расширения границ профилактического облучения на забрюшинные лимфоколлекторы позволяет рассматривать данный подход как потенциальный вариант улучшения результатов комплексного лечения данной категории больных.

Обсуждение

У пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов заболевание достаточно часто прогрессирует лимфогенно, распространяясь за пределы регионарных лимфатических узлов, что встречается довольно часто. Так, еще в 1990 г. Н. Saitoh et al. на основании анализа 753 аутопсий, из которых у 476 (63 %) были обнаружены метастазы в регионарных лимфатических узлах, продемонстрировали наличие 2 основных путей метастазирования [7]. Первый вариант метастазирования – комбинированный, заключающийся в поражении тазовых и забрюшинных лимфатических узлов; второй вариант метастазирования характеризовался наличием метастазов в забрюшинных при условии отсутствия в тазовых лимфоузлах. Таким образом, лимфатические узлы забрюшинного пространства могут являться потенциальной мишенью метастазирования у больных РПЖ.

В настоящий момент существует хирургический вариант лечения больных с метаста-

Таблица 2

Морфологические характеристики опухоли и клинического течения заболевания у больных с биохимическими рецидивами РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы после РПЭ, получивших курс СЛТ

		Облучение забрюшинных лимфоузлов (n 41)	
		n	%
Возраст ≥70 лет		14	34,1
pT	1	0	0
	2	13	31,7
	3	27	65,9
	4	1	2,4
pN1		16	39,0
Глисон 8–10 баллов		17	41,5
Время до возникновения рецидива после РПЭ < 12 месяцев		20	48,8
ПСА ≤ 0,5 нг/мл на момент лечения		18	43,9
ПСА > 1 нг/мл на момент лечения		18	43,9
Период удвоения ПСА менее 6 месяцев		14	34,1

Таблица 3

Онкологические результаты лечения больных с биохимическими рецидивами РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы после РПЭ, получивших курс СЛТ

Параметры	Облучение забрюшинных лимфоузлов (n 41)	
	n	%
Общая выживаемость	2	95,1
Выживаемость без прогрессирования	9	78
Локорегионарный контроль	0	100
Безметастатическая выживаемость	7	82,9

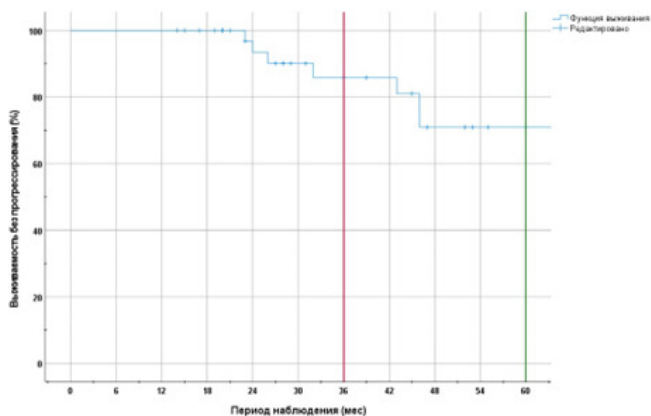


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования у больных с биохимическими рецидивами РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы после РПЭ, получивших курс СЛТ (Каплан-Майер)

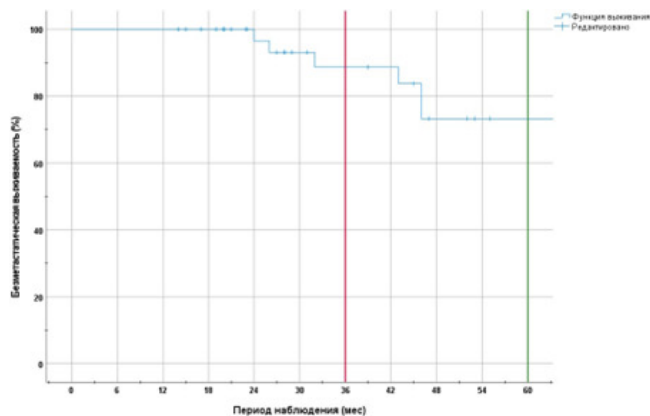


Рис. 3. Безметастатическая выживаемость у больных с биохимическими рецидивами РПЖ и метастазами в регионарные лимфоузлы после РПЭ, получивших курс СЛТ (Каплан-Майер)

зами РПЖ в лимфатические узлы, но пока результаты расширенной забрюшинной и тазовой лимфаденэктомии остаются на невысоком уровне.

Одним из последних исследований, посвященных данной проблеме в отечественной онкоурологической практике, была работа Широкограда В.И. с соавт., опубликованная в 2024 г. [9]. Авторами были проанализированы результаты спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у 32 больных РПЖ с олигометастазами в лимфатических узлах после РПЭ, пролеченных в период 2012–2023 гг. Все больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – больные, получившие лечение в объеме СЛАЭ в монорежиме; 2-я группа – больные после комбинированной терапии (СЛАЭ±ЛТ, СЛАЭ±АДТ). В 1-й группе при медиане наблюдения 6 месяцев ВВП составила 18 мес, а во 2-й – при медиане периода наблюдения 31 месяц ВВП составила 41,9 месяцев.

Таким образом, по имеющимся литературным данным, результаты хирургического лечения больных с метастатическим поражением лимфатических узлов РПЖ остаются неудовлетворительными. Все исследования носят когортный характер с небольшим количеством больных, только у 1/3 больных достигается снижение уровня ПСА, а у большинства больных в течение ближайших двух лет после СЛАЭ происходит прогрессирование заболевания.

Другим вариантом лечения больных с метастазами РПЖ в лимфатические узлы является элективное радиотерапевтическое воздей-

ствия с включением в объем профилактического облучения регионарных лимфоколлекторов. Но, к сожалению, результаты данного подхода не высокие.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что максимально интенсифицированный подход в комбинированном гормонолучевом лечении больных РПЖ и метастазами в лимфоузлы таза после РПЭ, заключающийся в соблюдении принципа зональности и включении в профилактический объем лучевого воздействия помимо регионарных также забрюшинных лимфоколлекторов, а также эскалации тумороцидной дозы на опухолевый макросубстрат, является перспективным эффективным сценарием лечения данной непростой прогностически неблагоприятной группы больных.

Однако для окончательной оценки онкологической значимости данного подхода требуется получение окончательных результатов проспективного рандомизированного исследования III фазы, которое в настоящий момент проводится в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в

- России в 2023 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2024. 276 с.
2. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2015; 59: 832-40.
 3. Ploussard G, Gandaglia G, Borgmann H, et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrent prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019; 76 (4): 493-504. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.041>.
 4. Koh M.J, Pilkington P, Koh MJ, et al. Safety and early efficacy of involved-field SBRT for nodal oligo-recurrent prostate cancer. *Front Oncol*. 2024; 14: 1434504. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1434504>.
 5. Ost P, Jereczek-Fossa BA, Van As N, Zilli T, Tree A, Henderson D, et al. Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2016; 28 (9): e115–120. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.04.040>.
 6. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2024/eau-2024-prostate-cancer/151000-eau-2024-peace-v-salvage-treatment-of-oligorecurrent-nodal-prostate-cancer-metastases-storm-24-months-toxicity-results-of-a-randomized-phase-ii-trial.htm>.
 7. Saitoh H, Yoshida K, Uchijima Y, Kobayashi N, Suwata J, Kamata S. Two different lymph node metastatic patterns of a prostatic cancer. *Cancer*. 1990; 65 (8): 1843-6.
 8. Булычкин П.В., Ткачев С.И., Завистовский А.В., Матвеев В.Б., Климов А.В. Способ лучевой терапии больных с единичными и множественными рецидивами рака предстательной железы в зоне регионарных лимфатических узлов после радикальной простатэктомии. Патент на изобретение RU 2738793 C1, 16.12.2020. Заявка № 2020116655 от 12.05.2020.
 9. Широкоград В.И., Измайлов А.А., Лупашко Д.Г. Спасительная лимфаденэктомия при олигометастатическом лимфогенном прогрессировании рака предстательной железы: анализ литературы и собственный опыт. *Онкоурология*. 2024; 20 (1): 52-9. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-52-59>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 08.01.2025. **Принята к публикации:** 10.03.2025.

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

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 08.01.2025. **Accepted for publication:** 10.03.2025.