

ПЕРСПЕКТИВНАЯ РОЛЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Новиков Р.В.^{1,2}, Кузнецов Н.О.³✉, Новиков С.Н.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России; Россия, 197758, Песочный пос., Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68

² Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова МО РФ; Россия, 194175 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

✉ Кузнецов Никита Олегович, alkealol27@gmail.com, +79006553733

РЕФЕРАТ

Послеоперационная лучевая терапия — стандартная лечебная тактика у больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ), показаниями к которой являются высокий риск прогрессии (адьювантная лучевая терапия), а также регистрация биохимического или клинического рецидива заболевания (спасительная лучевая терапия). В последние годы проводятся исследования по оценке эффективности и безопасности использования у больных этой категории гипофракционированных режимов облучения, существенно сокращающих сроки лечения. Начиная с 2015 г., в зарубежной практике начали применять режим экстремального гипофракционирования или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ), позволяющий подвести всю предписанную дозу за пять-семь фракций. В настоящее время время НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова обладает длительным (более пяти лет) опытом применения СТЛТ на область ЛУПЖ.

Цель данной работы — ознакомить радиационных онкологов, онкоурологов и специалистов смежных специальностей с различными аспектами нового перспективного подхода к послеоперационному облучению области ЛУПЖ.

Ключевые слова: радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, местный рецидив, ложе удаленной предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, адьювантная, спасительная

Для цитирования: Новиков Р.В., Кузнецов Н.О., Новиков С.Н. Перспективная роль послеоперационной стереотаксической лучевой терапии у больных раком предстательной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):9-22.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy

ISSN: 2587-7593 (Print) ISSN: 2713-167X (Online)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ | RADIOTHERAPY

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

PROMISING ROLE OF POSTOPERATIVE STEREOTACTIC RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Roman V. Novikov^{1,2}, Nikita O. Kuznetsov³✉, Sergey N. Novikov¹

¹ N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya str., Pesochny settlement, St. Petersburg, Russia, 197758

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, Russia, 194175

³ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; 6/8, Lva Tolstogo str., St. Petersburg, Russia, 197022

✉ Kuznetsov Nikita Olegovich, alkealol27@gmail.com, +79006553733

ABSTRACT

Radiation therapy is the standard therapeutic option in patients with prostate cancer (PCa) after radical prostatectomy (RPE), the indications for which are a high risk of postoperative progression (adjuvant radiation therapy) or registration of biochemical (clinical) recurrence of the disease (salvage radiation therapy). In recent years, studies have been conducted to assess the efficacy and safety of the use of hypofractionated radiation regimens in this category of patients, which significantly reduce the duration of treatment. Starting from 2016, the regimen of extreme hypofractionation or stereotactic radiation therapy (STRT) to the prostate bed (PB) began to be used in world practice, which makes it possible to deliver the prescribed dose in five-seven fractions. Currently, the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology has matured long-term (more than five years) experience in performing STRT to the PB. The purpose of this work — to inform oncurologists, radiation oncologists and specialists in related areas with various aspects of a new perspective approach to postoperative radiation to the PB.

Key words: radical prostatectomy, biochemical relapse, local relapse, prostate bed, stereotactic radiation therapy, adjuvant, salvage

For citation: Novikov R.V., Kuznetsov N.O., Novikov S.N. Promising Role of Postoperative Stereotactic Radiation Therapy for Patients with Prostate Cancer. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):9-22. (In Russ.).

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-9-22>

Введение

Несмотря на очевидные достижения в вопросах ранней диагностики, стадирования и хирургического лечения локализованных и местно-распространённых форм РПЖ, частота по-

слеоперационного прогрессирования остается на стабильно высоком уровне и лежит в интервале 20–40 % [1]. Широкое внедрение нервосберегающих методик РПЭ ведет росту случаев оставления позитивного хирургического края (ПХК), который

наряду с экстрапростатической перинеуральной инвазией является причиной местного рецидива заболевания в области ЛУПЖ [2]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в монорежиме или в комбинации с андрогенной депривацией является стандартным подходом лечения больных с высоким риском прогрессирования, а также локальным или локорегионарным рецидивом РПЖ после РПЭ [3–5]. Общепринятый режим фракционирования послеоперационной ДЛТ подразумевает облучение с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) около 70 Гр (66–74 Гр) на область ЛУПЖ. Очевидно, что при таком режиме фракционирования требуется 35 и более фракций, а общая продолжительность курса лучевого лечения составляет около двух месяцев.

Умеренное (РОД 2,1–4,0) гипофракционирование, дающее возможность подвести СОД за меньшее число сеансов облучения, показало, как минимум, равные эффективность и безопасность по сравнению со стандартным режимом фракционирования при первичном лечении РПЖ в целом ряде рандомизированных исследований, что позволило рекомендовать их широкое клиническое применение [3, 4, 6]. Таким образом, желание использовать гипофракционные режимы в облучении послеоперационных больных РПЖ представляется вполне обоснованным. Гипофракционная ДЛТ после РПЭ, помимо сокращения сроков лечения, экономически более привлекательна для лечебных учреждений, обладает радиобиологическими преимуществами относительно стандартного фракционирования, в большей степени подходит для использования технологий визуального контроля (IGRT) и включает в себе возможности для практической реализации локальной эскалации дозы. Имеется ряд контраргументов относительно гипофракционного послеоперационного облучения РПЖ: потенциальные риски более выраженной поздней лучевой токсичности; значительное количество различных схем подведения дозы (РОД 2,1–4,0 Гр), что затрудняет сравнительную оценку результатов лечебного подхода в целом; отсутствие четких представлений о преимуществах сочетания с андроген-депривационной терапией и недостаточное число рандомизированных исследований III фазы [7].

Экстремальное или ультрагипофракционирование (РОД более 4,0 Гр), осуществляемое в рамках технологии СТЛТ, продемонстрировало превосходные долгосрочные результаты при лечении локализованного РПЖ различных групп риска [8]. В настоящее время возможность клинического применения СТЛТ РПЖ предусматривается в национальных руководствах большинства стран, включая Российскую Федерацию [3, 4, 6]. Многолетний анализ наблюдаемых тенденций в лечении РПЖ показывает, что удельный вес СТЛТ среди других

методик облучения неуклонно растет, постепенно вымещая из клинической практики брахитерапию и ДЛТ в режиме стандартного фракционирования [9, 10].

Высокие показатели эффективности и безопасности СТЛТ РПЖ, а также достаточно большой опыт послеоперационной лучевой терапии больных РПЖ в режимах умеренного гипофракционирования послужили основой для старта исследований, посвященных оценке роли экстремального гипофракционирования в подведении дозы на область ЛУПЖ [11, 12].

Основные стратегии послеоперационной лучевой терапии РПЖ

При планировании послеоперационной лучевой терапии РПЖ радиационному онкологу приходится отвечать на три основных вопроса: сроки проведения, объем облучения и величина подводимой СОД. Дополнительными аспектами, которые следует учесть, являются целесообразность усиления терапевтического лучевого эффекта комбинацией с андроген-депривационной терапией и возможный выбор альтернативного режима фракционирования.

Продолжительность лучевого лечения зависит от результатов патоморфологического исследования удаленных тканей, послеоперационной кинетики ПСА, а также выбранной лечебной тактики. С учетом этих факторов выделяют три различных сценария послеоперационного облучения РПЖ: адьювантная (немедленная), ранняя спасительная и отсроченная спасительная ДЛТ.

Показаниями к адьювантной лучевой терапии являются отнесение пациента к группе ISUP 4–5 и/или наличие местно-распространенного процесса ($pT_3 \pm ПХК$) при условии достижения неопределяемого уровня ПСА (менее 0,1 нг/мл) [3, 4]. Начало радиационного воздействия после хирургического вмешательства, как правило, лежит в интервале от двух до шести месяцев (в среднем — четыре) и зависит от ряда факторов: восстановление статуса континентности, особенности послеоперационного периода (осложнения, несостоятельность анастомоза, длительность стояния уретрального катетера, наличие лимфокист, свищей в параректальной клетчатке). За последние три года отмечена тенденция по сокращению числа пациентов, которым назначается адьювантное облучение после РПЭ. В основе этого тренда лежит равная эффективность немедленной и ранней спасительной ДЛТ, подтвержденная в трех рандомизированных исследованиях, что дает возможность избежать чрезмерного лечения фактически до 50 % больных, у которых несмотря на неблагоприятные характеристики удаленного препарата не развилась послеоперационная биохимическая и/или клиническая прогрессия РПЖ [13].

Превышение концентрации общего сывороточного ПСА более 0,2 нг/мл при двух последовательных контрольных измерениях является общепринятым критерием биохимического рецидива (БХР) после РПЭ. В зависимости от уровня ПСА, при котором начинается послеоперационное облучение различают раннюю (до 0,5 нг/мл) и отсроченную (более 0,5 нг/мл) спасительную лучевую терапию [6, 8, 9]. Высокая эффективность в обеспечении надежного локального контроля над опухолевым процессом делает ранний вариант спасительной ДЛТ наиболее приемлемым и распространенным в современной клинической практике [14].

Второй существенный вопрос при планировании послеоперационной ДЛТ РПЖ — выбор оптимального объема облучения, подразумевающий два различных подхода: радиационное воздействие на область ЛУПЖ или всего объема малого таза, включающего ЛУПЖ и пути регионарного лимфоколлектора (локорегинарное облучение) (рис. 1 а, б).

Воздействие на тазовые регионарные лимфатические узлы (РЛУ) в рамках послеоперационного локорегинарного облучения, как правило, носит элективный (профилактический) характер, что определяет СОД на эту область, равную 44–50 Гр. Наличие подозрительных на вторично измененные РЛУ (увеличение при КТ, МРТ или патологический захват радиотрейсера при ПЭТ/КТ) требует

подведения к ним дополнительной дозы (рис. 1в). Конечная величина радиационной нагрузки на область вовлеченных РЛУ зависит от толерантности нормальных тканей в непосредственной близости от зоны облучения. Из рис. 1 видно, что всегда у ранее не получавших лучевое лечение пациентов в объем облучения включается ЛУПЖ.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (EAU 2024) указано, что к области ЛУПЖ должно быть подведено по меньшей мере 64 Гр [3]. Положения актуальной версии рекомендаций NCCN (2024) предполагают подведение на зону удаленной простаты 64–72 Гр независимо от вида послеоперационной ДЛТ, а наличие хорошо визуализируемого патологического очага дает основание к локальной эскалации дозы [4].

Варианты СЛТ области ЛУПЖ

СЛТ — совокупность современных технологий, позволяющих с максимальной точностью сфокусировать высокую дозу энергии ионизирующего излучения в ограниченной, часто труднодоступной, анатомической области. Стандартными характеристиками СЛТ являются подведение СОД за ограниченное число фракций (от 3 до 7, чаще 5) в рамках экстремального гипофракционирования и обязательный визуальный контроль положения мишени, в том числе в режиме online. Применительно

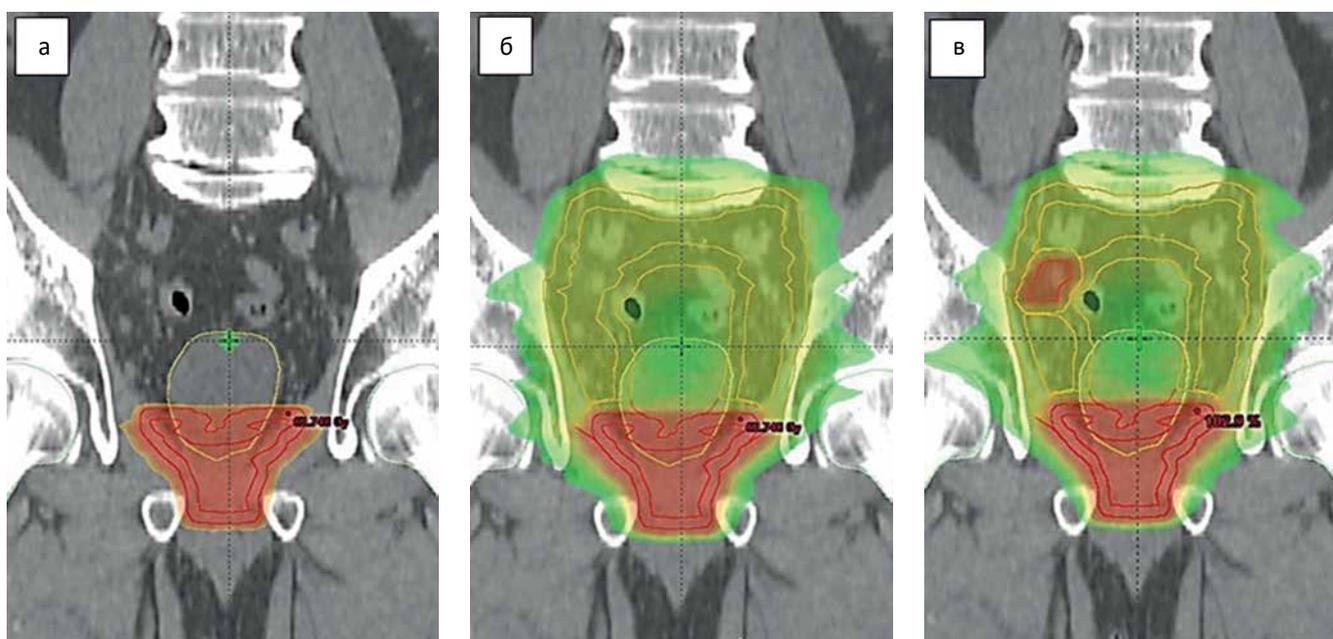


Рис. 1. Стандартные варианты послеоперационного облучения больных РПЖ: а — облучение области ЛУПЖ (СОД 64–72 Гр); б — локорегинарное облучение (СОД 64–72 Гр на область ЛУПЖ + 44–50 Гр на область путей регионарного лимфооттока); в — локорегинарное облучение с подведением дополнительной дозы на область пораженных лимфатических узлов (СОД 60–66 Гр)

Fig. 1. Standard postoperative radiotherapy options for patients with PCa: а — irradiation of the PB (total dose 64–72 Gy); б — locoregional irradiation (64–72 Gy to the PB + 44–50 Gy to the regional lymphatic drainage areas); в — locoregional irradiation with a boost dose to involved lymph nodes (total dose 60–66 Gy)

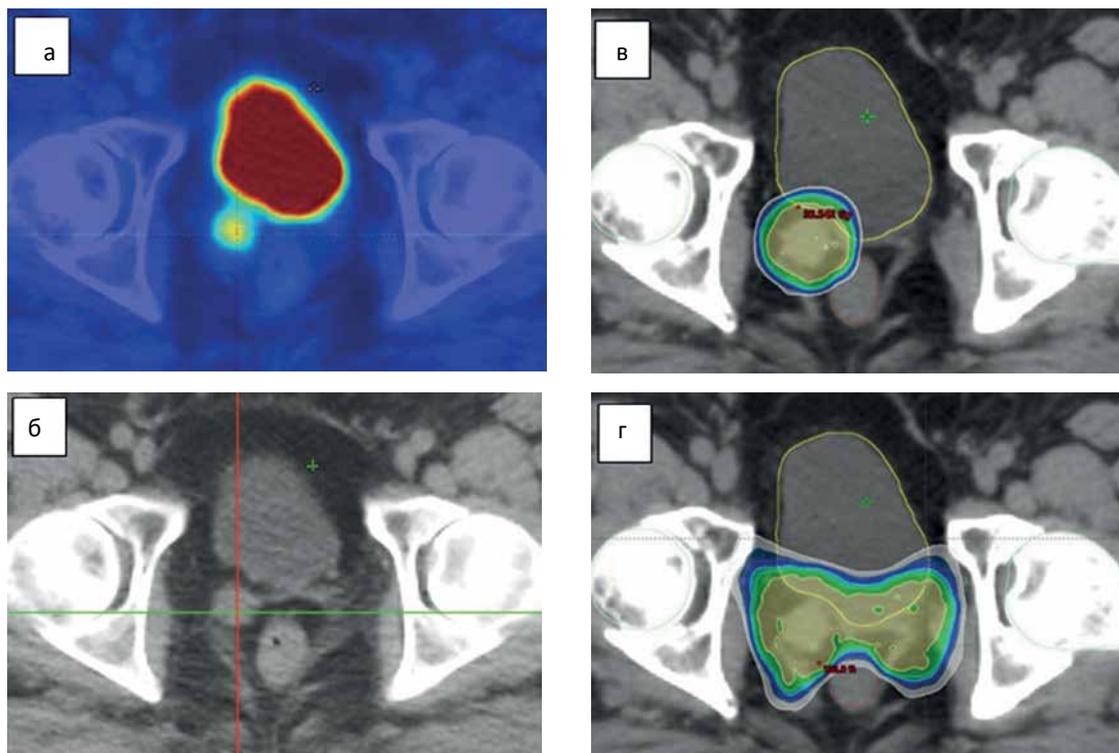


Рис. 2. Варианты СТЛТ области ЛУПЖ: а — ПЭТ/КТ пациента А. 67 лет с местным рецидивом РПЖ в области правого семенного пузырька (аксиальный скан); б — КТ того же пациента (аксиальный скан); в — лечебный план при планировании облучения визуализируемого очага в области правого семенного пузырька (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр ($EQD_{2(\alpha/\beta = 1,5 \text{ Гр})} = 85 \text{ Гр экв.}$); г — лечебный план при планировании облучения всей области ЛУПЖ (РОД 7 Гр, СОД 35 Гр)

Fig. 2. Variants of SBRT to the PB: а — PET/CT of a 67-year-old patient (Patient A) showing a local recurrence PCa in the area of the right seminal vesicle (axial view); б — CT scan of the same patient (axial view); в — treatment plan targeting the visualized lesion in the right seminal vesicle (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy, $EQD_{2(\alpha/\beta = 1,5 \text{ Гр})} = 85 \text{ Gy}$); г — treatment plan for irradiation of the entire PB (single dose 7 Gy, total dose 35 Gy)

к первичной СТЛТ РПЖ чаще применяется пяти-фракционное облучение на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) с РОД 7–8 Гр. Помимо существенного сокращения сроков лечения, использование СТЛТ у послеоперационных больных может иметь дополнительное преимущество, обусловленное уменьшением общепринятых для ДЛТ отступов при формировании планируемого объема облучения (РТV). Очевидно, что редукция РТВ прямо пропорциональна снижению дозы на окружающие нормальные ткани, в первую очередь прямую кишку и шейку мочевого пузыря.

Подведение дозы в режиме экстремального гиподифракционирования к области удаленной предстательной железы может быть реализовано в виде двух вариантов: на зону видимого опухолевого очага или ко всему объему ЛУПЖ (рис. 2).

Первыми, кто представил свой опыт применения СТЛТ у больных с местным рецидивом после РПЭ, были Detti et al [15]. В работе, опубликованной в 2016 г., сообщается о результатах спасительной СТЛТ, выполненной посредством ЛУЭ CyberKnife у 16 пациентов с медианой наблюдения 10 месяцев. Исследователями оценена безопасность двух режи-

мов фракционирования: 5 фракций по 6 Гр до СОД 30 Гр (в анамнезе кроме РПЭ имеется ДЛТ на область малого таза) и 5 фракций по 7 Гр (только РПЭ). В качестве клинического объема облучения (СТV) рассматривался визуализируемый очаг в области ЛУПЖ. У наблюдаемых больных не отмечено ни одного случая выраженной лучевой токсичности (3-й степени) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей и прямой кишки.

Второй подход, то есть облучение всего объема ЛУПЖ, впервые представили Ballas et al [16]. Ими приведены сравнительные результаты показателей лучевой токсичности при трех режимах экстремального гиподифракционирования: 15 фракций по 3,6 Гр, 10 фракций по 4,7 Гр и 5 фракций по 7,1 Гр. Минимальный срок наблюдения составил 6 месяцев (медиана — 14,1 месяцев). В исследование вошли 24 пациента, которым СТЛТ выполнялась в качестве как адъювантной, так и спасительной процедуры. За время наблюдения не было отмечено ни одного случая лучевой токсичности 3-й степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей и прямой кишки.

По состоянию на апрель 2023 г. опубликовано 14 работ, описывающих мировые результаты адъювантной или спасительной СТЛТ на область всего ЛУПЖ или визуализируемый очаг в его пределах, а также зону местного рецидива после ранее проведенной послеоперационной ДЛТ [12]. В России в отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова СТЛТ на область ЛУПЖ проводится начиная с 2019 г. Методологические аспекты отечественного протокола послеоперационной СТЛТ, а также предварительные результаты лечения 15 пациентов, демонстрирующие сопоставимые со стандартным фракционированием уровни ранней лучевой токсичности, были представлены в 2020 г. [17]. На сегодняшний день (ноябрь 2024 г.) наш опыт пятифракционного подведения дозы к области ЛУПЖ включает результаты 68 пациентов с медианой наблюдения 56 месяцев (23–67 месяцев). Подробный анализ долгосрочных показателей эффективности и безопасности проведенного лечения планируется к опубликованию в ближайшее время.

Радиобиологические аспекты СТЛТ области ЛУПЖ

Целесообразность применения гипофракционных режимов радиотерапии РПЖ, включая послеоперационное облучение, основывается на ряде базовых радиобиологических постулатов:

- отношение α/β характеризует чувствительность облучаемых тканей к режиму фракционирования (мощности дозы);
- при конвенциональном облучении необходимо учитывать ускорение клеточной репопуляции, снижающей эффективность лечения;
- применение конвенционального облучения (1,8–2,0 Гр) основано на представлении о том, что большинство опухолей обычно менее чувствительны к величине фракции, чем поздно реагирующие нормальные ткани;
- низкие значения α/β характеризуют более выраженную межфракционную репарацию, что способствует сохранению нормальных тканей при больших размерах РОД по сравнению с опухолями, значения α/β которых, как правило, значительно выше [18].

В вопросах выбора оптимального режима подведения дозы у больных РПЖ центральную роль играет параметр α/β , характеризующий чувствительность опухолевых клеток к воздействию ионизирующего излучения. Vogelius I.R. и Bentzen S.M. представили результаты мета-анализа, включающего 14 рандомизированных исследований ($n = 13384$), показавшего, что наиболее точное расчетное значение α/β для РПЖ равняется 1,6 Гр (ДИ_{95%} 1,3–2,0 Гр) [19]. Дальнейший анализ показал связь между увеличением дозы за фракцию в экс-

периментальной группе и увеличением соотношения α/β (увеличение α/β на 0,6 Гр при увеличении размера фракции на каждый следующий грей ($p = 0,017$)), что может служить объяснением достижения высоких показателей биохимического контроля при дозах, равных и превышавших 80 Гр_{ЭКВ} в случае применения гипофракционных режимов облучения ($p = 0,04$).

Низкое α/β для РПЖ в случае использования гипофракционных режимов может обуславливать определенное преимущество относительно рисков поздней лучевой токсичности, в первую очередь со стороны прямой кишки ($\alpha/\beta = 3$ Гр), поскольку суммарная эквивалентная доза, требуемая для обеспечения адекватного локального контроля, достигается быстрее, нежели критический порог радиационной нагрузки на область прилежащих нормальных тканей [18].

Репопуляция — одна из причин постлучевой прогрессии заболевания, достаточно изученная при радиотерапии многих солидных неоплазий. В ее основе лежит ускоренное деление опухолевых клоногенных клеток за счет реоксигенации исходно гипоксических участков опухолевой массы. Как правило, репопуляция начинается через пять недель с момента начала лучевой терапии, что позволяет значительно нивелировать роль этого механизма снижения эффективности лечения за счет использования гипофракционных режимов подведения дозы [20]. Помимо описанных преимуществ гипофракционного облучения РПЖ, при подведении РОД, превышающей 5 Гр, начинают возникать специфические процессы (сосудистый, иммунный, немишенный), оказывающие дополнительное положительное влияние на эффективность лучевого лечения [21].

Показания к СТЛТ области ЛУПЖ

В планировании послеоперационной СТЛТ РПЖ можно выделить два этапа:

- 1) определение показаний к адъювантному или спасительному облучению;
- 2) выделение случаев, при которых объем радиационного воздействия может быть ограничен областью ЛУПЖ.

Общие показания к послеоперационной радиотерапии РПЖ представлены в начале данной статьи. Основные их положения достаточно четко сформулированы, что обеспечивает надежный и понятный алгоритм принятия решения о необходимости лучевой терапии. Отдельное внимание хотелось бы уделить такому неблагоприятному фактору патоморфологического заключения операционного материала как ПХК, так как не каждый случай его обнаружения требует обязательного облучения. Определение клинической значимости

ПХК основано на нескольких его характеристиках: протяженность (фокальный или протяженный), причина оставления (интрапростатический или экстрапростатический (ассоциированный с pT_3) и число (единичный, множественный) [22]. Достигнут консенсус согласно которому протяженность опухолевой экстензии в крае резекции превышающая 3 мм, дает основание отнести случай к группе высокого риска дальнейшей прогрессии [23–25]. Единичный, непротяженный (менее 3 мм) и ятрогенный ПХК, как правило, свидетельствует об оставлении в крае резекции относительно небольшого числа опухолевых клеток, которые вследствие трофических нарушений, приводящих к формированию зоны раневого некроза, могут погибнуть. Это дает возможность отказаться от немедленной лучевой терапии и наблюдать такого пациента.

Формулирование показаний для СЛТ области ЛУПЖ, при котором радиационное воздействие целесообразно ограничить зоной первичной локализации опухоли, зависит от определения рисков вероятного локорегионарного распространения процесса. Очевидно, что такой подход неприемлем у пациентов с доказанным вовлечением тазового лимфоколлектора:

- патоморфологические измененные регионарные лимфатические узлы (РЛУ) (pN_1);
- клинические пораженные РЛУ (cN_1).

Наличие небольшого числа (не более двух) пораженных РЛУ (pN_1) при условии достижения неопределяемого (менее 0,1 нг/мл) послеоперационного уровня ПСА дает возможность наблюдения за пациентом [3]. Вместе с тем, даже минимальное распространение процесса по тазовым лимфатическим узлам указывает на спасительный характер послеоперационного лучевого лечения. Мы считаем необоснованным сокращение объема облучения до границ ЛУПЖ при микроскопическом поражении даже одного РЛУ и отсутствии клинических данных об остаточной опухоли в области таза (N_0) при повторном обследовании перед началом послеоперационной терапии.

Отдельного внимания заслуживает такой часто регистрируемый (5–20 %) биохимический феномен, как персистенция ПСА [26]. Персистенция ПСА, при которой уровень маркера в сыворотке крови не опускается менее 0,1 нг/мл спустя 4–8 недель после операции, определяет «спасительный» характер лучевой терапии. Она ассоциируется с высокой вероятностью дальнейшего прогрессирования заболевания, даже при условии интактности удаленных РЛУ. Так как персистенция ПСА представляет собой один из наиболее неблагоприятных сценариев у больных, требующий достаточно агрессивного, а зачастую и комбинированного лечения, изолированное облучение ЛУПЖ представляется оправданным только в том случае, когда патомор-

фологическое заключение удаленной предстательной железы позволяет объяснить относительно высокий послеоперационный уровень маркера (протяженный ПХК, наличие резидуальных тканей простаты).

Особые трудности в выборе оптимального объема облучения после РПЭ представляет изолированный БХР. В актуальных рекомендациях Минздрава РФ (2021) нет четких указаний относительно выбора объема облучения у этой категории больных. При формулировании показаний к СЛТ области ЛУПЖ мы ориентируемся на разработанный в 2018 г. специалистами Европейской ассоциации урологов алгоритм подразделения пациентов с БХР на группы низкого и высокого риска (EAU risk group) [27]. В качестве основных предикторов выделены сумма Gleason (6–7/8–10), время наступления БХР (≤ 18 месяцев / > 18 месяцев) и время удвоения ПСА (≤ 6 месяцев / > 6 месяцев), продемонстрировавшие наиболее значимую связь с показателями общей, канцер-специфической и безметастатической выживаемости. Отнесение больного к группе БХР низкого риска, вероятно, дает нам основание ограничиться ЛУПЖ при проведении спасительной ДЛТ.

Сводные рекомендации Американской ассоциации урологов и терапевтической радиологии (AUA ASTRO Guidelines, 2024) считают оправданным назначение андроген-депривационной терапии одновременно со спасительной ДЛТ при наличии хотя бы одного из факторов рецидива высокого риска: уровень ПСА $\geq 0,7$ нг/мл на момент начала послеоперационной ДЛТ, персистенция ПСА после РПЭ, время удвоения ПСА ≤ 6 месяцев, сумма Глисона 8–10, pT_{3-4} и все варианты категории pN_1 [5]. Указывается, что в случае назначения депривационной терапии целесообразно включать в объем облучения не только ЛУПЖ, но и весь тазовый лимфоколлектор.

При определении объема облучения при изолированном БХР также можно ориентироваться на положения рекомендаций радиотерапевтической ассоциации Германии (DEGRO Guidelines, 2024) [28]. Немецкие специалисты считают оправданным проведение дополнительного облучения всего объема малого таза в следующих случаях:

- БХР (ПЭТ/КТ не проводилась) при сумме Глисона ≥ 8 или ПСА $> 0,7$ нг/мл;
- БХР (ПЭТ/КТ не выявила позитивных РЛУ) при сумме Глисона ≥ 8 , времени удвоения ПСА менее 6 месяцев, pT_{3-4} .

Противопоказания к СЛТ области ЛУПЖ

Не существует отдельных противопоказаний к СЛТ области ЛУПЖ. Аналогично другим режимам послеоперационного облучения РПЖ, возможный перечень состояний, при которых существенно

возрастают риски радиационно-индуцированных осложнений, можно представить следующим образом:

- проводимая ранее радиотерапия на область малого таза, в объемах и дозах, не гарантирующих безопасность предстоящего лечения;
- стриктура везико-уретрального анастомоза (ВУА) (контрактура шейки мочевого пузыря), клинически проявляющаяся обструктивными и/или постмикционными симптомами нижних мочевыводящих путей;
- выраженные нарушения функции нижних мочевыводящих путей в виде симптомов накопления (послеоперационная ургентность *de novo*);
- острые и хронические (фаза обострения) инфекционные процессы в зоне облучения;
- наличие параректальных (ректоуретральных) свищей.

Предшествующее облучение является относительным противопоказанием к СТЛТ области ЛУПЖ. Из 11 исследований, вошедших в систематический обзор Schröder et al, восемь описывают опыт спасительной СТЛТ после неэффективной первичной послеоперационной ДЛТ области малого таза [11]. Высокая точность подведения дозы в ограниченном объеме, характерная для СТЛТ, делает ее практически единственным способом локального воздействия на область местного рецидива у большинства ранее облученных и прооперированных больных. В качестве альтернативы может рассматриваться спасительная брахитерапия, единичный опыт применения которой представлен в мировой литературе [29, 30]. Безопасная внутритканевая имплантация источников в условиях измененной послеоперационной анатомии области ЛУПЖ технически возможна лишь у очень ограниченного числа пациентов. Проведенное ранее облучение области малого таза требует большого опыта и тщательности при принятии решения, предлучевой подготовки и реализации лечения в случае выбора любого из перечисленных методов спасительного лучевого лечения.

При определении показаний к СТЛТ, равно как и любого другого варианта послеоперационной ЛТ, важно исключить наличие стриктуры ВУА, которая формируется в интервале от 1,0 % до 8,4 %, возрастающая до 40 % в случае спасительной РПЭ по поводу постлучевой прогрессии РПЖ [31, 32]. Стандартным неинвазивным методом диагностики этого осложнения хирургического лечения является урофлоуметрия с определением объема остаточной мочи. При небольших сроках формирования стриктуры ВУА (стадия компенсации или начальной субкомпенсации) урофлоуметрия может быть недостаточно информативной. При сомнительных результатах уродинамического исследования мы рекоменду-

ем выполнять уретроцистоскопию (восходящую уретрографию).

Нарушения со стороны нижних мочевыводящих путей после РПЭ могут носить не только органический, но и функциональный характер. По данным обзора Kan et al, включающим материалы 2 619 пациентов, у 34 % наблюдаемых в первые шесть месяцев после РПЭ определяются симптомы нарушения функции накопления, выраженность которых снижается до 26 % при последующем наблюдении [33]. Радиационное воздействие на область нижних мочевыводящих путей само по себе ведет к появлению ургентности, что наряду с исходными нарушениями может существенно снизить качество жизни пациентов. Поэтому перед началом лечения целесообразно оценить характеристики мочеиспускания (индексы IPSS и QoL, дневник мочеиспускания) и при необходимости провести корригирующую медикаментозную терапию гиперактивности.

Частота интраоперационного повреждения прямой кишки составляет 1,5–2,2 %, из которых у 0,6–9 % в конечном итоге развивается свищ [34]. Этому состоянию также необходимо уделить внимание, так как параректальные свищи часто имеют бессимптомный характер и облучение может привести к серьезным осложнениям или по меньшей мере значительно отсрочить возможность их хирургической коррекции. Диагностика параректального свища подразумевает проведение на первом этапе хирургического лечения с последующим восстановительным периодом (1,5–2 месяца) до начала облучения.

Методика СТЛТ области ЛУПЖ

Анализ литературы показывает, что ограниченное воздействие на макроскопический очаг в области ЛУПЖ более распространено на практике, что обосновывается меньшими рисками постлучевой токсичности [11, 12]. Однако в целом ряде клинических ситуаций фокальная послеоперационная СТЛТ РПЖ неосуществима. Так, определение границ макроскопического рецидива невозможно в случае адьювантной СТЛТ за исключением относительно редких наблюдений, когда в ходе операции остаются видимые ткани простаты (апекс, семенные пузырьки — СП). По этой же причине этот вариант невозможен и при изолированном БХР.

Реализация второго подхода — облучение всего объема ЛУПЖ требует четкого понимания границ этого анатомо-топографического образования. Понятие ложа предстательной железы базируется на представлениях о типичной локализации местных рецидивов и границах хирургического иссечения тканей. Одна из первых работ, посвященных стандартизации в определении границ ЛУПЖ, была опубликована в 2007 г. Wiltshire et al [35]. Границы

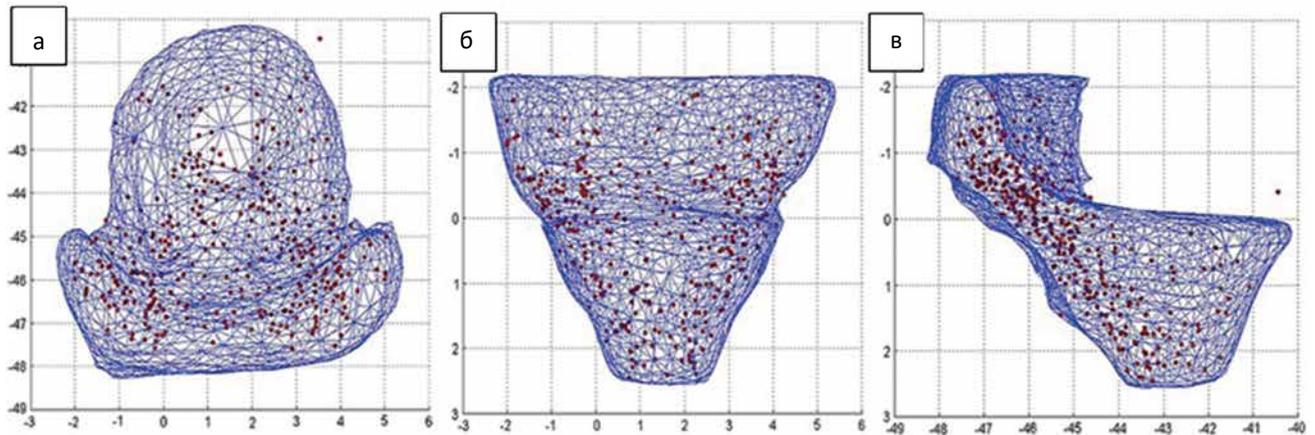


Рис. 3. Компьютерная 3D-модель ЛУПЖ, включающая подавляющее большинство оставленных в ходе РПЭ хирургических гемостатических клипс (красные точки): а — вид сверху; б — вид спереди; в — вид сбоку

Fig. 3. Computer-generated 3D model of the PB, incorporating the majority of surgical hemostatic clips (red dots) left in place during RPE: a — superior view; b — anterior view; c — lateral view

мишени облучения определялись исходя из локализации хирургических клипс, оставленных после РПЭ и хорошо визуализируемых при топометрической КТ. Авторы выполнили 3D-моделирование пространственного положения клипс у 31 пациента с последующим построением объемной модели (рис. 3).

Использование хирургических рентгеноконтрастных клипс для оконтуривания границ ЛУПЖ играет все меньшее практическое значение, что связано с их замещением электрохирургическими методами гемостаза. Поэтому различными радиотерапевтическими обществами предложены рекомендации по определению границ ложа на основе анатомических ориентиров (табл. 1).

Таблица 1. Сводные рекомендации по определению границ ЛУПЖ
Table 1. Summary of recommendations for defining the boundaries of the PB

	Верхняя граница	Нижняя граница	Латеральные границы	Передняя граница	Задняя граница
1PMH [35]	<ul style="list-style-type: none"> Послеоперационные клипсы (при наличии) или на 5 мм выше нижней границы семявыносящего протока; При поражении СП: включение остаточной ткани СП 	<ul style="list-style-type: none"> 8 мм ниже ВУА или верхушка луковицы полового члена (ЛПЧ) 	<ul style="list-style-type: none"> Верхняя граница: f. sacrorectogenitopubic, снаружи от сосудисто-нервных пучков; Нижняя граница: внутренняя поверхность m. obturator internus и m. levator ani 	<ul style="list-style-type: none"> Верхняя граница: задние 1.5 см стенки мочевого пузыря; Нижняя граница: задний край лобкового симфиза вплоть до его верхушки 	<ul style="list-style-type: none"> Верхняя граница: f. mesorectalis; Нижняя граница: передняя стенка прямой кишки и m. levator ani
2EORTC [36]	<ul style="list-style-type: none"> Шейка мочевого пузыря до основания СП; СП при их поражении 	<ul style="list-style-type: none"> 15 мм выше ЛПЧ или у верхушки железы 	<ul style="list-style-type: none"> Сосудисто-нервные пучки (СНП); При удалении СНП — до подвздошно-запирательных мышц 	<ul style="list-style-type: none"> Анастомоз и ось уретры 	<ul style="list-style-type: none"> В нижнем аспекте: наружная граница стенки прямой кишки; В верхнем аспекте: задняя стенка мочевого пузыря
3FROGG [37]	<ul style="list-style-type: none"> Ложе СП, дистальная часть семявыносящего протока; СП при их поражении 	<ul style="list-style-type: none"> 5–6 мм ниже ВУА (расширить ниже при необходимости охвата послеоперационных клипс); В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ 	<ul style="list-style-type: none"> Внутренняя поверхность m. obturator internus или m. levator ani 	<ul style="list-style-type: none"> В нижнем аспекте: задняя поверхность лобкового симфиза; В верхнем аспекте: задние 1,5 см стенки мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> В нижнем аспекте: передняя стенка прямой кишки и m. levator ani; В верхнем аспекте: передняя поверхность f. mesorectalis

Таблица 1. Сводные рекомендации по определению границ ЛУПЖ (Продолжение)
Table 1. Summary of recommendations for defining the boundaries of the PB (Continued)

	Верхняя граница	Нижняя граница	Латеральные границы	Передняя граница	Задняя граница
4RTOG [38]	<ul style="list-style-type: none"> • Окончание семявыносящего протока или 3–4 см над верхушкой симфиза (возможно втяжение семявыносящего протока в послеоперационном периоде); • СП при их поражении 	<ul style="list-style-type: none"> • 8–12 мм ниже ВУА (возможно расширить при поражении верхушки железы); • В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ 	<ul style="list-style-type: none"> • В нижнем аспекте: m. levator ani, m. obturator internus; • В верхнем аспекте: f. Sacrorectogenitopubic; • При выходе за капсулу на уровне основания ПЖ — расширить в направлении m. obturator internus 	<ul style="list-style-type: none"> • В нижнем аспекте: задняя поверхность лобкового симфиза; • В верхнем аспекте: задние 1–2 см стенки мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> • В нижнем аспекте: передняя стенка прямой кишки, возможно включить жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки; • В верхнем аспекте: f. mesorectalis.
5GETUG [39]	<ul style="list-style-type: none"> • ВУА, шейка мочевого пузыря, и боковые границы ПЖ до удаления; • Жировая клетчатка между мочевым пузырем и прямой кишкой, начиная с 4,5–5 см над ЛПЧ; • При выходе за капсулу на уровне основания ПЖ включать ложе СП на протяженности 1,5–2 см (исключая стенку кишки) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5–10 мм выше ЛПЧ 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутренняя поверхность m. levator ani 	<ul style="list-style-type: none"> • Задняя часть с. cavernosus; • Верхняя треть лобкового симфиза и шейки мочевого пузыря 	<ul style="list-style-type: none"> • От анального канала до передней стенки прямой кишки и f. mesorectalis
6GFRU [40]	<ul style="list-style-type: none"> • При поражении СП: 3 см над симфизом (расширить до 4 см при поражении верхней трети СП); • Задние 1 см стенки мочевого пузыря; • При отсутствии поражения СП: 1 см над симфизом, сохраняя прочие границы как при поражении СП 	<ul style="list-style-type: none"> • На 5 мм выше ЛПЧ; • Задняя граница: передняя стенка прямой кишки или анального канала; • Боковые и передняя граница: мышцы таза или отхождение с. cavernosum. 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутренняя поверхность m. levator ani или m. obturator internus 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо включить в объем $\geq 1,5$ см шейки мочевого пузыря с охватом $\geq 2/3$ протяженности лобковых костей и ≥ 3 см между нижним и верхним срезами СТВ вдоль лобковых костей 	<ul style="list-style-type: none"> • Передняя стенка прямой кишки, включая жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки на глубину 5 мм
7ESTRO ACROP [41]	<ul style="list-style-type: none"> • Ложе семенных пузырьков (СП) с перемычкой между ними шириной 3–5 мм; • При отсутствии поражения СП: основание (нижняя треть) ложа СП (окончание семявыносящего протока), при их поражении все ложе СП; • Послеоперационные клипсы 	<ul style="list-style-type: none"> • 8–12 мм ниже ВУА; • В случае если ВУА не визуализируется — срез над ЛПЧ 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутренняя поверхность m. obturator internus; • В нижнем аспекте: внутренняя поверхность m. obturator internus или m. levator ani 	<ul style="list-style-type: none"> • Задние 1–2 см стенки мочевого пузыря или задняя стенка мочевого пузыря; • В нижнем аспекте: до половины $2/3$ задней поверхности лобкового симфиза 	<ul style="list-style-type: none"> • Передняя стенка прямой кишки; • В верхнем аспекте: f. mesorectalis, включая жировую клетчатку по краям передней стенки прямой кишки и клипсы

1PMH (Princess Margaret Hospital) — Госпиталь принцессы Маргарет

2EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация по исследованию и лечению рака

3FROGG (Faculty of Radiation Oncology Genitourinary Group) — Факультет радиационной онкологии мочеполовой группы

4RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) — Группа лучевой терапии и онкологии

5GETUG (Urogenital Tumor Study Group) — Группа по изучению опухолей урогенитальной системы

6GFRU (Groupe Francophone de Radiothérapie en Urologie) — Франкоязычная группа лучевой терапии в урологии

7ESTRO ACROP (European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-Advisory Committee for Radiation Oncology Practice) — Европейское общество терапевтической радиологии и онкологии — Консультативный комитет по практике радиационной онкологии

Другой важный аспект планирования СТЛТ области ЛУПЖ — оптимальный режим фракционирования дозы. Согласно данным систематического обзора Schröder et al, выбор величин РОД и СОД зависит от наличия или отсутствия в анамнезе у пациента предшествующей лучевой терапии на область ЛУПЖ [11]. В случае повторного облучения наиболее распространенный вариант был представлен пятью фракциями по 6 Гр (СОД 30 Гр) подводимых через день. При первичном пятифракционном облучении величина РОД находилась в интервале 7–8 Гр (СОД 35–40 Гр). В большинстве включенных в обзор работ роль мишени играл определяемый радиографически опухолевый узел в области ЛУПЖ.

Заслуживают внимания результаты рандомизированного исследования I фазы Sampath et al [42]. Авторы оценили токсичность трех эскалационных режимов подведения дозы: СОД 35 Гр, 40 Гр и 45 Гр в виде пяти ежедневных фракций на всю область ЛУПЖ. Медиана наблюдения составила 60 месяцев для 35 Гр, 48 месяцев для 40 Гр и 33 месяца для 45 Гр. Связь между величиной СОД и выраженностью лучевых осложнений носила незначимый характер.

На отделении радиотерапии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ внедрена схема ступенчатой эскалации дозы в зависимости от предполагаемого объема опухоли в области ЛУПЖ (табл. 2).

Таблица 2. Значения суммарных и эквивалентных доз, подводимых при СТЛТ на область ЛУПЖ
Table 2. Total and equivalent doses delivered SBRT to the PB

Адьювантная СТЛТ	Спасительная СТЛТ	
	БХР	Местный рецидив
5 фракций по 6,6 Гр (СОД 33 Гр)	5 фракций по 6,8 Гр (СОД 34 Гр)	5 фракций по 7 Гр (СОД 35 Гр)
*EQD ₂ — 76,4 Гр экв.	EQD ₂ — 80,6 Гр экв.	EQD ₂ — 85,0 Гр экв.

*расчет EQD₂ исходя из значения $\alpha/\beta = 1,5$ Гр

Эффективность СТЛТ области ЛУПЖ

Ограниченный характер радиационного воздействия при СТЛТ области ЛУПЖ дает основание рассматривать уровень локального контроля и выживаемость без признаков БХР в качестве базовых показателей ее эффективности. Прогрессирование процесса в области РЛУ или появление отдаленных метастазов, в большей степени, указывает на их субклиническое присутствие на момент начала лучевого лечения. Мета-анализ, включающий отдаленные (свыше 7 лет) результаты первичной СТЛТ у более чем 6 тыс. пациентов РПЖ, продемонстрировал превосходные показатели биохимического кон-

троля, превышающего 90 % [43]. С учетом того, что при СТЛТ области ЛУПЖ подводятся сопоставимые эквивалентные дозы, а объем облучаемой опухолевой ткани, как правило, существенно меньше, можно прогнозировать достаточно высокую эффективность этой методики.

В отличие от РПЭ и первичной лучевой терапии, онкологическая эффективность которых определяется четкими критериями БХР, оценка уровня контроля при послеоперационном облучении РПЖ, включая СТЛТ, представляет определенные методологические сложности. Ряд исследователей определяет полный биохимический ответ как достижение и сохранение уровня ПСА при последующем наблюдении на уровне менее 0,2 нг/мл, другие — как его снижение более чем на 50 % от значения до начала спасительной лучевой терапии [11]. Jereczek-Fossa et al используют третий критерий биохимической прогрессии после СТЛТ области ЛУПЖ: повышение уровня ПСА ≥ 10 % по сравнению с исходным [44]. Отсутствие унифицированного подхода в регистрации БХР после спасительной лучевой терапии РПЖ затрудняет проведение сравнительного анализа различных режимов.

Olivier et al сообщают одно- и двухлетней выживаемости без признаков БХР в 79 % и 56 % случаев соответственно [45]. Лечение было представлено СТЛТ на область макроскопического очага в виде 6 фракций по 6 Гр. Группа Janouau G. при пятифракционной СТЛТ с подведением СОД 36,25 Гр на область опухолевого узла определила отсутствие биохимической прогрессии у 83,3 % на протяжении первого года наблюдения [46].

Francolini et al сравнили результаты спасительной лучевой терапии в режиме конвенционального (66–79 Гр за 33–38 фракций) и экстремального (30–40 Гр за 5 фракций) фракционирования в группе из 185 пациентов с визуализируемым рецидивом в области ЛУПЖ [47]. При медиане наблюдения 30 месяцев значимых различий по выживаемости без БХР и без прогрессивной выживаемости (совокупный показатель, включающий все возможные варианты прогрессирования) не выявлено ($p = 0,08$ и $p = 0,8$ соответственно). Объем облучаемых тканей при СТЛТ ограничивался зоной макроскопического поражения, в случае стандартного фракционирования доза подводилась ко всей области ЛУПЖ.

В исследование Santamaria et al было включено 86 пациентов, не получавших ранее спасительной лучевой терапии [48]. В качестве мишени выступал макроскопический опухолевый очаг. Показатели одно- и двухлетней выживаемости без биохимического прогрессирования составили 88 % и 66 %, без клинического рецидива — 92 % и 82 % соответственно. Авторы делают вывод о приемлемой эффективности подведения предписанной дозы

посредством СТЛТ на область макроскопического очага в области ЛУПЖ.

По данным систематического обзора 2022 г. частота регистрации изолированного БХР после СТЛТ области ЛУПЖ, независимо от применяемого режима фракционирования и вида облучения (первичная или повторная спасительная лучевая терапия), имеет близкие показатели, находясь в интервале от 11,15 до 14 % [11]. Риски развития клинически определяемых вариантов постлучевой прогрессии лежат в более широком диапазоне: местный рецидив в области ЛУПЖ — 2,25–36 %, локорегионарное прогрессирование и появление отдаленных метастазов — 10–44 %.

Безопасность СТЛТ области ЛУПЖ

Применение гипофракционирования ведет к повышению острой лучевой токсичности, в основе которой лежит сокращение общего времени лечения, что было наглядно продемонстрировано при лучевой терапии других солидных новообразований. Компенсирующую роль может играть уменьшение объема прилежащих нормальных тканей, получающих всю величину предписанной дозы, так как современные технологии, используемые при СТЛТ (VMAT, IGRT), дают возможность сокращать отступ при формировании PTV до 3–5 мм вместо стандартных 7–10 мм.

В проспективном многоцентровом исследовании POPART (Post-Prostatectomy Ablative Radiation Therapy), включающим 30 пациентов, была оценена острая токсичность [49]. СОД на весь объем ЛУПЖ составила 32,5 Гр за 5 фракций ($EQD_2 = 74,2$ Гр). Через три месяца после окончания лечения не было выявлено ни одного случая прямокишечной лучевой токсичности ≥ 2 -й степени. Лишь у 10 % пациентов были зарегистрированы лучевые реакции 1-й степени со стороны нижних мочевыводящих путей.

В ноябре 2023 г. Ferrario et al описали позднюю лучевую токсичность (медиана наблюдения — 12 месяцев) после СТЛТ области ЛУПЖ, выявленную в исследовании POPART [50]. Поздней лучевой токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта и нижних отделов мочевыводящих путей ≥ 2 -й степени не отмечено. Мочеполовые лучевые повреждения 1-й степени отмечены у 46 % человек, прямокишечные — у 4 % пациентов. Величина D_{10cc} на стенку мочевого пузыря была определена в качестве независимого предиктора мочеполовой лучевой токсичности 1-й степени. Среди 47 наблюдаемых у 4 (9 %) отмечено ухудшение качества жизни, а 26 % потенциальных на момент начала спасительного лучевого лечения больных сообщили развитию о радиационно-индуцированной эректильной дисфункции.

По данным Francolini et al, при спасительной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы (СОД 66–79 Гр) на всю область ЛУПЖ и экстремального (СОД 30–40 Гр за 5 фракций) гипофракционирования на визуализируемый местный рецидив, частота острой прямокишечной токсичности различной степени выраженности была существенно ниже в группе СТЛТ: 4,4 % против 44,4 % при стандартном подведении дозы [47]. Острые нарушения со стороны нижних мочевыводящих путей после стереотаксического облучения также регистрировались реже: 28,9 % против 46,7 % соответственно. Оценка поздней токсичности выявила более благоприятный профиль осложнений в группе СТЛТ со стороны как прямой кишки (0 % против 13,3 %), так и нижних мочевыводящих путей (6,7 % против 28,9 %).

В рандомизированном эскалационном (СОД 35–40–45 Гр) исследовании Sampath et al не было выявлено острых состояний, которые могли быть отнесены к категории дозолимитирующей токсичности. Поздние постлучевые осложнения ≥ 2 -й и ≥ 3 -й степени со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдалась у 11 % и 0 %, мочеполовой системы — 38 % и 15 % соответственно. Исследователи делают вывод об отсутствии значимых различий по показателю поздней мочеполовой токсичности при подведении СОД 40 Гр и 45 Гр.

Систематический обзор, выполненный Le Guevelou et al и включающий результаты 14 исследований, опубликованных на апрель 2023 г., показал, что подведение СОД от 30 до 40 Гр ко всей области ЛУПЖ или макроскопического очага ассоциировано с приемлемой частотой поздней мочеполовой токсичности ≥ 2 -й степени, лежащей в диапазоне от 2,2 до 15,1 % [12, 42]. Эскалация СОД свыше 40 Гр увеличивает этот показатель до 38 %.

Окончательные выводы о безопасности СТЛТ области ЛУПЖ, которая, как и любая другая радиотерапевтическая методика, характеризуется главным образом показателями поздней постлучевой токсичности, сделать не представляется возможным. Как уже упоминалось выше, первый опыт дистанционного облучения в режиме экстремального гипофракционирования на зону местного рецидива (подозрения на рецидив) РПЖ после РПЭ представлен в 2016 г. и включал материалы 16 пациентов с медианой наблюдения на момент публикации работы всего 10 месяцев [15]. Таким образом, на сегодняшний день максимальный срок отслеживания результатов СТЛТ области ЛУПЖ составляет менее 10 лет.

Пути оптимизации СТЛТ области ЛУПЖ

Важнейшей задачей по улучшению результатов различных вариантов послеоперационной лучевой

терапии у больных РПЖ, включая СТЛТ области ЛУПЖ, является снижение постлучевой токсичности. В 2015 г. Pinkawa et al описали первый случай промежуточной имплантации биодеградируемого спейсера в зону ВУА перед облучением по поводу местного рецидива [51]. В 2024 г. Hong et al на группе из 64 пациентов (медиана наблюдения 14 (6–35) месяцев) проанализировали технические аспекты этой процедуры, а также доказали ее преимущества в снижении величины дозовой нагрузки на стенку прямой кишки и частоте радиационно-индуцированных осложнений [52]. Широкое внедрение методики в клиническую практику ограничено более сложной послеоперационной анатомией области ЛУПЖ по сравнению с первичными больными, у которых использование спейсеров постепенно приобретает статус стандарта.

Разработанный и апробированный нами способ парапростатического введения биополимеров посредством канюльной иглы позволит сделать процедуру имплантации более простой и безопасной [53]. В октябре 2024 г. дан старт первому рандомизированному исследованию по изучению роли биодеградируемых спейсеров на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты при послеоперационной лучевой терапии РПЖ — Post Radical Prostatectomy Radiation Therapy (PPRT trial) (NCT 06496256).

Заключение

Использование СТЛТ на область ЛУПЖ представляется одним из перспективных направлений в современной радиационной онкологии. Предварительные данные указывают на ее равнозначную эффективность по сравнению с послеоперационной лучевой терапией РПЖ в режиме стандартного фракционирования, а регистрируемые показатели ранней и поздней постлучевой токсичности не выходят за общепринятые границы. Основным преимуществом ультрагипофракционного подведения дозы является существенное сокращение сроков лечения, что имеет огромное медицинское и социально-экономическое значение.

Список литературы/ References

- Zaorsky NG, Calais J, Fanti S, et al. Salvage therapy for prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Rev Urol*. 2021;18(11):643-68. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00497-7>. PMID: 34363040.
- Moris L, Gandaglia G, Vilaseca A, et al. Evaluation of Oncological Outcomes and Data Quality in Studies Assessing Nerve-sparing Versus Non-Nerve-sparing Radical Prostatectomy in Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*. 2022;8(3):690-700. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.05.009>. PMID: 34147405.
- Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2024;86(2):164-82. PMID: 38688773. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2024.04.010>.
- Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(3):140-50. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0019>. PMID: 38626801.
- Morgan TM, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Salvage Therapy for Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline Part II: Treatment Delivery for Non-metastatic Biochemical Recurrence After Primary Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2024;211(4):518-25. PMID: 38421243. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003891>
- Клинические рекомендации. Рак предстательной железы 2021. <https://cr.minzdrav.gov.ru>. [Clinical Guidelines. Prostate Cancer. 2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (In Russ.).]
- López Campos F, Sancho Pardo G, Maldonado Pijoan X, et al. Is hypofractionation acceptable for prostate bed radiotherapy. *Urol Oncol*. 2021;39(6):346-50. PMID: 34049781. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.02.002>.
- Corkum MT, Achard V, Morton G, et al. Ultrahypofractionated Radiotherapy for Localised Prostate Cancer: How Far Can We Go?. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):340-9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.12.006>. PMID: 34961659.
- Malouff TD, Stross WC, Seneviratne DS, et al. Current use of stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer: A National Cancer Database Analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(2):349-55. <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0191-9>. PMID: 31780782.
- Yu JB, Sun Y, Jia AY, et al. Increasing Use of Shorter-Course Radiotherapy for Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2023;9(12):1696-701. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4267>. PMID: 37796479.
- Schröder C, Tang H, Windisch P, et al. Stereotactic Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer in the Adjuvant or Salvage Setting: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3):696. Published 2022 Jan 29. <https://doi.org/10.3390/cancers14030696>. PMID: 35158961.
- Le Guevelou J, Magne N, Counago F, et al. Stereotactic body radiation therapy after radical prostatectomy: current status and future directions. *World J Urol*. 2023;41(11):3333-44. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04605-7>. PMID: 37725131.
- Vale CL, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8). PMID: 33002431.
- Latorzeff I, Le Guevelou J, Sargos P. Radiation therapy post radical prostatectomy: who, when and why?. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2023;17(1):47-54. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000627>. PMID: 36367534.
- Deti B, Bonomo P, Masi L, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol*. 2016;34(3):311-7. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1613-5>. PMID: 26062525.
- Ballas LK, Luo C, Chung E, et al. Phase 1 Trial of SBRT to the Prostate Fossa After Prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(1):50-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.12.047>. PMID: 30605751.
- Новиков РВ, Мельник ЮС, Пономарева ОИ, и др. Первый отечественный опыт стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы. *Урологические ведомости*. 2020;10(20):133-42. <https://doi.org/10.17816/uroved102133-142>.

- Novikov RV, Melnik JS, Ponomareva OI, et al. (2020). First Russian experience of the stereotactic radiotherapy on the prostate bed. *Urology Reports (St.-Petersburg)*. 2020;10(20):133–42. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17816/uroved102133-142>
18. Nahum AE. The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015;27(5):260-9. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2015.02.001>. PMID: 25797579.
 19. Vogelius IR, Bentzen SM. Diminishing Returns From Ultra-hypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(2):299-304. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.010>. PMID: 31987958.
 20. Brand DH, Kirby AM, Yarnold JR, et al. How Low Can You Go? The Radiobiology of Hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022;34(5):280-7. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2022.02.009>. PMID: 35260319.
 21. Арсеньев АИ, Новиков СН, Канаев СВ, и др. Радиобиология высокодозной лучевой терапии: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. — СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. — 156 с.
Arsenyev AI, Novikov SN, Kanaev SV, et al. Radiobiology of High-Dose Radiation Therapy: A Textbook for Students in Higher and Continuing Professional Education St. Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 2022:156. (In Russ.).
 22. 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):42-48. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.03.006>. PMID: 31411971.
 23. Koskas Y, Lannes F, Branger N, et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol*. 2019;19(1):37. Published 2019 May 15. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0470-8>. PMID: 31092240.
 24. Preisser F, Coxilha G, Heinze A, et al. Impact of positive surgical margin length and Gleason grade at the margin on biochemical recurrence in patients with organ-confined prostate cancer. *Prostate*. 2019;79(16):1832-6. <https://doi.org/10.1002/pros.23908>. PMID: 31553506.
 25. Matti B, Reeves F, Prouse M, et al. The impact of the extent and location of positive surgical margins on the risk of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with Gleason 7 prostate cancers. *Prostate*. 2021;81(16):1428-34. <https://doi.org/10.1002/pros.24240>. PMID: 34570379.
 26. Kimura S, Urabe F, Sasaki H, et al. Prognostic Significance of Prostate-Specific Antigen Persistence after Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):948. Published 2021 Feb 24. <https://doi.org/10.3390/cancers13050948>. PMID: 33668270.
 27. Tilki D, Preisser F, Graefen M. et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality After Radical Prostatectomy in a European Cohort. *Eur Urol*. 2019;75(6):896-900. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.03.016>. PMID: 30955970.
 28. Koerber SA, Höcht S, Aebbersold D, et al. Prostate cancer and elective nodal radiation therapy for cN0 and pN0-a never ending story? : Recommendations from the prostate cancer expert panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol*. 2024;200(3):181-7. <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02193-4>. PMID: 38273135.
 29. Le Roy C, Gassa F, Rouvière O, et al. Salvage low-dose-rate brachytherapy for local recurrences after prostatectomy and adjuvant or salvage external beam irradiation: Feasibility study on five patients and literature review. *Brachytherapy*. 2021;20(1):19-28. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.07.001>. PMID: 32798180.
 30. Aghili M, Jafari F, Yamrali M, et al. Safety and efficacy of salvage high-dose rate brachytherapy for prostate-bed recurrences following radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(5):1031-7. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03155-y>. PMID: 35239137.
 31. Browne BM, Vanni AJ. Management of Urethral Stricture and Bladder Neck Contracture Following Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(10):76. <https://doi.org/10.1007/s11934-017-0729-0>. PMID: 28776126.
 32. Uguzova S, Beisland C, Honoré A, et al. Refractory Bladder Neck Contracture (BNC) After Radical Prostatectomy: Prevalence, Impact and Management Challenges. *Res Rep Urol*. 2023;15:495-507. Published 2023 Nov 7. <https://doi.org/10.2147/RRU.S350777>. PMID: 37954870.
 33. Kan KM, Tin AL, Stearns GL, et al. De Novo Urinary Storage Symptoms Are Common after Radical Prostatectomy: Incidence, Natural History and Predictors. *J Urol*. 2022;207(3):601-8. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002312>. PMID: 34694923.
 34. Kitamura H, Tsukamoto T. Rectourinary fistula after radical prostatectomy: review of the literature for incidence, etiology, and management. *Prostate Cancer*. 2011;2011:629105. <https://doi.org/10.1155/2011/629105>. PMID: 22110993.
 35. Wiltshire KL, Brock KK, Haider MA, et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1090-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.068>. PMID: 17967303.
 36. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):121-7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.017>. PMID: 17706307.
 37. Sidhom MA, Kneebone AB, Lehman M, et al. Post-prostatectomy radiation therapy: consensus guidelines of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol*. 2008;88(1):10-9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.006>. PMID: 18514340.
 38. Michalski JM, Lawton C, El Naqa I, et al. Development of RTOG consensus guidelines for the definition of the clinical target volume for postoperative conformal radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(2):361-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.006>. PMID: 19394158.
 39. Latorzeff I, Sargos P, Loos G, et al. Delineation of the Prostate Bed: The “Invisible Target” Is Still an Issue?. *Front Oncol*. 2017;7:108. Published 2017 May 31. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00108>. PMID: 28620579.
 40. Robin S, Jolicœur M, Palumbo S, et al. Prostate Bed Delineation Guidelines for Postoperative Radiation Therapy: On Behalf Of The Francophone Group of Urological Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;109(5):1243-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.010>. PMID: 33186618.
 41. Dal Pra A, Dirix P, Khoo V, et al. ESTRO ACROP guideline on prostate bed delineation for postoperative radiotherapy in prostate cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023;41:100638. Published 2023 May 9. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100638>. PMID: 37251620.
 42. Sampath S, Frankel P, Vecchio BD, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy to the Prostate Bed: Results of a Phase 1 Dose-Escalation Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):537-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.005>. PMID: 31733323.

43. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;104(4):778-89. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.03.051>. PMID: 30959121.
44. Jerezek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):889-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.031>. PMID: 21277113.
45. Olivier J, Basson L, Puech P, et al. Stereotactic Re-irradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: Preliminary Results. *Front Oncol.* 2019;9:71. Published 2019 Feb 15. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00071>. PMID: 30828565.
46. Janoray G, Reynaud-Bougnoux A, Ruffier-Loubière A, et al. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: Initial report. *Cancer Radiother.* 2016;20(4):275-81. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.03.005>. PMID: 27342944.
47. Francolini G, Jerezek-Fossa BA, Di Cataldo V, et al. Stereotactic or conventional radiotherapy for macroscopic prostate bed recurrence: a propensity score analysis. *Radiol Med.* 2022;127(4):449-57. <https://doi.org/10.1007/s11547-022-01465-w>. PMID: 35247134.
48. Santamaria R, Zaffaroni M, Vincini MG, et al. Image-Guided Stereotactic Body Radiotherapy on Detectable Prostate Bed Recurrence after Prostatectomy in RT-Naïve Patients. *Life (Basel).* 2024;14(7):870. Published 2024 Jul 11. <https://doi.org/10.3390/life14070870>. PMID: 39063623.
49. Lucchini R, Franzese C, Vukcaj S, et al. Acute Toxicity and Quality of Life in a Post-Prostatectomy Ablative Radiation Therapy (POPART) Multicentric Trial. *Curr Oncol.* 2022;29(12):9349-56. Published 2022 Nov 30. <https://doi.org/10.3390/currncol29120733>. PMID: 36547147.
50. Ferrario F, Franzese C, Faccenda V, et al. Toxicity profile and Patient-Reported outcomes following salvage Stereotactic Ablative Radiation Therapy to the prostate Bed: The POPART multicentric prospective study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2023;44:100704. Published 2023 Nov 25. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100704>. PMID: 38111610.
51. Pinkawa M, Schubert C, Escobar-Corral N, et al. Application of a hydrogel spacer for postoperative salvage radiotherapy of prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(4):375-9. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0769-z>. PMID: 25339311.
52. Hong A, Bolton D, Pham T, et al. Rectal Spacer Reduces Gastrointestinal Side Effects of Radiation Post Radical Prostatectomy. *Société Internationale d'Urologie Journal.* 2024;5(2). <https://doi.org/10.3390/siu502002>.
53. Новиков РВ, Живулина ТВ, Сысоева ВВ, и др. Методологические аспекты имплантации отечественного парапростатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология* 2024;20(1):67-78. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>.
Novikov RV, Zhivulina TV, Sysoeva VV, et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Cancer Urology.* 2024;20(1):67-78. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78>

Вклад авторов

Новиков Р.В.: автор идеи, написание текста статьи
Кузнецов Н.О.: обзор литературы, написание текста статьи
Новиков С.Н.: рецензирование текста статьи, общее руководство

Authors' contributions

Roman V. Novikov: author of the idea, writing the text of the article
Nikita O. Kuznetsov: literature review, writing the text of the article
Sergey N. Novikov: reviewing the text of the article, general management

Information about the authors

Roman V. Novikov, <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>
Nikita O. Kuznetsov, <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>
Sergey N. Novikov, <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Не требовалось подписания информированного согласия на публикацию данных.

Тип статьи: Обзор литературы.

Поступила: 04.02.2025.

Принята к публикации: 28.03.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. Not required.

Article type: Literature review.

Received: 04.02.2025.

Accepted for publication: 28.03.2025.

Published online: 26.06.2025.