**DOI:** https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209



# Рак предстательной железы с поражением регионарных лимфатических узлов: есть ли универсальное решение?

**М.И. Волкова[1, 2], И.С. Аль-Акел[1]**

*[1]Онкологический центр № 1 ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 117152 Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7;*
*[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1*

**Контакты:** Ибрагим Самерович Аль-Акел *alakelibrahim1@gmail.com*

Популяция пациентов с раком предстательной железы N1M0 разнородна, и их лечение требует применения риск-адаптированного подхода.
При клинически позитивных лимфатических узлах (cN1):
- опция выбора – дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с длительной адъювантной андрогендепривационной терапией (АДТ) (36 мес) и абиратерона ацетатом с преднизолоном (24 мес);
- альтернатива – радикальная простатэктомия (при 1–2 увеличенных регионарных лимфатических узлах и грейде ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) 1–3) с возможным последующим назначением АДТ с ДЛТ или без нее в зависимости от наличия факторов риска;
- при малой ожидаемой продолжительности жизни – немедленная АДТ в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном или отсроченная АДТ (в зависимости от наличия симптомов и сроков ожидаемого дожития).

При гистологически верифицированных метастазах в регионарных лимфатических узлах (pN1):
- опция выбора – немедленная постоянная пожизненная адъювантная АДТ;
- альтернатива при послеоперационном уровне простатического специфического антигена <0,1 нг/мл и <3 позитивных лимфатических узлах – динамическое наблюдение;
- альтернатива при наличии факторов риска (категория pT ≥T3b, сумма баллов по шкале Глисона 9–10, R1) и ≥3 позитивных лимфатических узлах – адъювантная ДЛТ и АДТ.

Для разработки оптимального риск-адаптированного подхода необходимы хорошо спланированные по факторам стратификации и конечным точкам рандомизированные клинические исследования с использованием высокоточных методов диагностики, современных методик ДЛТ и новых противоопухолевых препаратов.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, метастаз, регионарный лимфатический узел

**Для цитирования:** Волкова М.И., Аль-Акел И.С. Рак предстательной железы с поражением регионарных лимфатических узлов: есть ли универсальное решение? Онкоурология 2025;21(3):201–9.

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209

## Prostate cancer with regional lymph node involvement: Is there a universal solution?

***M.I. Volkova[1, 2], I.S. Al-Akel[1]***

*[1]Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; Build. 7, 18A Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia;*
*[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia*

**Contacts:** Ibragim Samerovich Al-Akel *alakelibrahim1@gmail.com*

Population of the patients with prostate cancer N1M0 is heterogenous, and their treatment requires the use of risk-adapted approach.
In case of clinically positive lymph nodes (cN1):
- choice option: external beam radiation therapy (EBRT) with long-term adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) (36 months) and abiraterone with prednisolone (24 months);

• alternative: radical prostatectomy (in case of 1–2 enlarged regional lymph nodes and ISUP (International Society of Urological Pathology) grade 1–3) with possible subsequent prescription of ADT with or without EBRT depending on the presence of risk factors;
• in case of short life expectancy: immediate ADT in combination with abiraterone acetate and prednisolone or delayed ADT (depending on the presence of symptoms and expected duration of survival).

In cases of histologically verified metastases in the regional lymph nodes (pN1):
• choice option: immediate constant lifetime adjuvant ADT;
• alternative if postoperative prostate-specific antigen level <0.1 ng/mL or <3 positive lymph nodes: dynamic observation;
• alternative in the presence of risk factors (category pT ≥T3b, Gleason score 9–10, R1) and ≥3 positive lymph nodes: adjuvant EBRT and ADT.

Development of the optimal risk-adapted approach requires well-planned randomized clinical trials with adequate stratification and endpoints using high-fidelity diagnostic techniques, modern EBRT methods and new antitumor drugs.

**Keywords:** prostate cancer, metastasis, regional lymph nodes

**For citation:** Volkova M.I., Al-Akel I.S. Prostate cancer with regional lymph node involvement: Is there a universal solution? Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(3):201–9. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-3-201-209

Рак предстательной железы (РПЖ) вышел на 1-е место по уровню заболеваемости и величине ее прироста среди злокачественных новообразований в мужской популяции. У 13–15 % пациентов с первичным неметастатическим РПЖ клинически или гистологически диагностируется поражение регионарных лимфатических узлов [1], при этом появление новых методов визуализации предполагает постепенный рост доли больных этой категории. Категория N1 является фактором неблагоприятного прогноза выживаемости. В течение долгих лет метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов расценивали как диссеминацию РПЖ, и пациентов данной категории считали неизлечимыми. Однако постепенно накапливается доказательная база, свидетельствующая о возможности достижения длительного полного контроля над опухолью при поражении тазовых лимфатических узлов. В настоящее время оптимальная тактика лечения больных РПЖ с регионарными метастазами неизвестна. В рекомендациях различных экспертных групп (табл. 1) [2–5] и рутинной

**Таблица 1.** *Рекомендации по лечению больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах*
**Table 1.** *Guidelines on treatment of patients with PCa and metastases in the regional lymph nodes*

| **Группа**<br>Group | **РПЖ с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах cT1–T4N1M0**<br>PCa with clinically diagnosed metastases in the regional lymph nodes cT1–T4N1M0 | **РПЖ с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах pT1–T4pN1M0**<br>PCa with histologically verified metastases in the regional lymph nodes pT1–T4pN1M0 |
|---|---|---|
| Европейская ассоциация урологов (EAU) [2]<br>European Association of Urology (EAU) [2] | Локальное лечение (РПЭ или ДЛТ) + длительная АДТ. ДЛТ на область предстательной железы и таза + длительная АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном 2 года<br>Local treatment (RP or EBRT) + long-term ADT. EBRT on the prostate and pelvis + long-term ADT + abiraterone acetate with prednisolone for 2 years | Адъювантная АДТ. Адъювантная ДЛТ + АДТ. Наблюдение при ≤2 позитивных лимфатических узлах и уровне ПСА <0,1 нг/мл<br>Adjuvant ADT. Adjuvant EBRT + ADT. Observation in cases of ≤2 positive lymph nodes and PSA level <0.1 ng/mL |
| Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN) [3]<br>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [3] | ДЛТ + АДТ. ДЛТ + АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном. АДТ или выжидательная тактика при ОПЖ <5 лет и отсутствии симптомов<br>EBRT + ADT. EBRT + ADT + abiraterone acetate with prednisolone. ADT or watchful waiting if LE <5 years and no symptoms | Адъювантная АДТ. Адъювантная АДТ + ДЛТ. Наблюдение<br>Adjuvant ADT. Adjuvant ADT + EBRT. Observation |

*Окончание табл. 1*
*End of table 1*

| Группа<br>Group | РПЖ с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах cT1–T4N1M0<br>PCa with clinically diagnosed metastases in the regional lymph nodes cT1–T4N1M0 | РПЖ с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах pT1–T4pN1M0<br>PCa with histologically verified metastases in the regional lymph nodes pT1–T4pN1M0 |
|---|---|---|
| Факультет радиационной онкологии, группа по лечению заболеваний мочеполовых органов (FROGG) [4]<br>Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group (FROGG) [4] | ДЛТ на область предстательной железы и таза + длительная АДТ<br>EBRT on the prostate and pelvis + long-term ADT | Наблюдение.<br>Адъювантная АДТ.<br>Адъювантная ДЛТ + АДТ<br>Observation.<br>Adjuvant ADT.<br>Adjuvant ADT + EBRT |
| Российское общество клинической онкологии (RUSSCO) [5]<br>Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) [5] | ДЛТ + АДТ.<br>ДЛТ + АДТ + абиратерона ацетат с преднизолоном.<br>АДТ при ОПЖ <5 лет.<br>Выжидательная тактика при ОПЖ <5 лет и отсутствии симптомов<br>EBRT + ADT.<br>EBRT + ADT + abiraterone acetate with prednisolone.<br>ADT if LE <5 years.<br>Watchful waiting if LE <5 years and no symptoms | Адъювантная АДТ.<br>Адъювантная АДТ + ДЛТ.<br>Наблюдение с отсроченным лечением в случае повышения уровня ПСА >0,1 нг/мл<br>Adjuvant ADT.<br>Adjuvant ADT + EBRT.<br>Observation with delayed treatment in case of PSA elevation >0.1 ng/mL |

***Примечание.*** *РПЖ – рак предстательной железы; РПЭ – радикальная простатэктомия; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; АДТ – андрогендепривационная терапия; ПСА – простатический специфический антиген; ОПЖ – ожидаемая продолжительность жизни.*
***Note.*** *PCa – prostate cancer; RP – radical prostatectomy; EBRT – external beam radiation therapy; ADT – androgen deprivation therapy; PSA – prostate-specific antigen; LE – life expectancy.*

клинической практике используется широкий спектр опций от отсроченной андрогендепривационной терапии (АДТ) в самостоятельном режиме до мультимодального радикального лечения, и ключевым вопросом является адекватный выбор лечебной тактики у пациентов с регионарными метастазами РПЖ.

### Рак предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

При РПЖ к зонам регионарного метастазирования относятся перипростатическая, обтураторная, наружная и внутренняя подвздошная области. Стандартными методами оценки состояния регионарных лимфатических узлов являются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ) томография с контрастным усилением. В настоящее время единственным диагностическим критерием метастатического поражения регионарного лимфатического узла является увеличение его короткой оси до 8 мм. Малый пороговый размер, увеличивая специфичность традиционных методов диагностики, ассоциирован с их низкой чувствительностью, не достигающей 50 % [6]. Метаанализ 24 исследований показал, что чувствительность КТ в отношении детекции регионарных метастазов РПЖ составляет 0,42 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,56) при специфичности 0,82 (95 % ДИ 0,80–0,83); чувствительность МРТ – 0,39 (95 % ДИ 0,22–0,56) при специфичности 0,82 (95 % ДИ 0,79–0,83). Значимых различий диагностической эффективности КТ и МРТ не выявлено [7].

Роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), в первичном стадировании неметастатического РПЖ активно изучается. По данным метаанализа 18 исследований, ПЭТ/КТ с $^{18}$F-холином и $^{11}$C-холином имеет низкую диагностическую эффективность оценки категории cN (чувствительность 0,49; 95 % ДИ 0,39–0,58, специфичность 0,95; 95 % ДИ 0,92–0,97) [8]. Согласно систематическому обзору литературы, применение в качестве трейсера простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), меченного $^{68}$Ga и $^{18}$F, позволяет существенно увеличить чувствительность (73,7 %) и специфичность (97,5 %) ПЭТ/КТ [9]. Данные о прогностической значимости ПСМА-ПЭТ/КТ позитивных лимфатических узлов у пациентов, получавших различные методы лечения, отсутствуют, поэтому в настоящее время данный метод не рекомендован для первичного стадирования РПЖ. Однако влияние результатов ПСМА-ПЭТ/КТ на принятие клинических решений уже реализуется в реальной практике.

**Локальное лечение рака предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах**

В ряде ретроспективных исследований показано, что у пациентов с РПЖ и клинически позитивными лимфатическими узлами локальное лечение по радикальной программе обеспечивает преимущество общей (ОВ) и специфической (СВ) выживаемости по сравнению с немедленной или отсроченной АДТ [10–17]. Метаанализ 8 ретроспективных исследований подтвердил, что дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или радикальная простатэктомия (РПЭ) ассоциированы с увеличением ОВ по сравнению с отсутствием локального радикального лечения (отношение рисков 1,49; 95 % ДИ 1,06–2,10) [18].

**Гормонолучевая терапия у больных раком предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах**

Гормонолучевая терапия (ГЛТ) является общепринятым стандартом лечения РПЖ с клинически позитивными лимфатическими узлами. В крупнейшем ретроспективном исследовании, включившем индивидуальные данные 3540 больных РПЖ cN+M0 из National Cancer Data Base, ДЛТ в сочетании с АДТ сравнивалась с АДТ, при этом авторы провели попарное сопоставление групп лечения для балансировки характеристик пациентов. Было продемонстрировано, что ДЛТ значимо снижала риск смерти (отношение шансов (ОШ) 0,50; 95 % ДИ 0,37–0,67), увеличивая 5-летнюю ОВ с 53,2 до 71,5 % [15]. В метаанализе 8 ретроспективных исследований ДЛТ по сравнению с отсутствием локального лечения реализовала преимущество ОВ при сроках наблюдения от 4 лет, сохраняла его при наблюдении до 8 лет и теряла при сроках наблюдения 10 лет. Этот факт может свидетельствовать о нецелесообразности использования ГЛТ у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни, не превышающей 4 года, которые не успеют получить пользу от локального лечения. Утрата преимуществ ОВ при долгосрочном наблюдении может быть связана как с негативным влиянием конкурентной и адъювантной АДТ в составе радикальной ГЛТ на риск кардиоваскулярной летальности, так и с недостаточными сроками наблюдения за пациентами, включенными в некоторые исследования, вошедшие в метаанализ [18].

В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) доказано, что длительная (18–36 мес) адъювантная АДТ у радикально облученных больных неметастатическим РПЖ групп высокого и очень высокого риска значимо снижает риск смерти по сравнению с краткосрочной (4–6 мес) [19–23]. Более того, *post-hoc*-анализ небольшого исторического РКИ RTOG 85-31 ($n$ = 189), сравнивавшего ДЛТ и ДЛТ с АДТ, проведение которой допускалось вплоть до прогрессирования, показал, что применение АДТ в течение >5 лет значимо снижает риск смерти (ОШ 0,86; 95 % ДИ 0,81–0,91) и риск смерти от РПЖ (ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,80–0,89) [24].

Согласно результатам субанализа исследования STEMPEDE, интенсификация адъювантной АДТ путем введения в схему лечения абиратерона ацетата и преднизолона на 2 года у облученных по радикальной программе больных неметастатическим РПЖ обеспечивает несомненный клинический выигрыш в виде снижения риска неудачи лечения, метастазов и смерти во всей популяции пациентов, включая подгруппу с категорией N1 (ОШ 0,63; 95 % ДИ 0,50–0,76) [25].

**Радикальная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией у больных раком предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах**

РКИ, направленных на изучение роли РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ) в лечении РПЖ cN1, нет. Тем не менее постепенно растет доказательная база возможного положительного влияния хирургического лечения на прогноз больных РПЖ cN1. Потенциальным преимуществом РПЭ с ТЛАЭ является исключение недолечивания больных с ложноположительными результатами КТ/МРТ, частота которых может достигать 20 % [17]. Также нельзя скидывать со счетов возможность излечения пациентов с небольшим объемом поражения при выполнении расширенной ТЛАЭ [26]. Косвенным подтверждением этой гипотезы служат положительная прогностическая значимость количества удаленных лимфатических узлов [27] и отсутствие рецидивов при длительном наблюдении у трети пациентов с категорией pN1, не получавших адъювантного лечения [28]. Еще одним доводом в пользу хирургического лечения являются данные о благоприятном влиянии циторедуктивной простатэктомии на прогноз отобранных больных метастатическим гормоночувствительным РПЖ с малой метастатической нагрузкой [29]. Кроме того, РПЭ с ТЛАЭ может рассматриваться как первый этап мультимодального лечения пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами. Недостатками хирургического лечения больных данной категории являются ассоциированные с РПЭ, ТЛАЭ риски, технические сложности при значительной распространенности РПЖ и потенциальное отсутствие эффективности этого подхода.

Адекватное ретроспективное сравнение РПЭ, ТЛАЭ с ДЛТ невозможно. Так, в базах медицинских данных NCBD и SEER отмечены существенные различия характеристик больных, получавших разные виды локального лечения, прежде всего – худший прогноз и сниженный соматический статус в группах, которым проводилась ДЛТ [17]. Недавний метаанализ

3 крупных ретроспективных исследований показал отсутствие различий ОВ при среднесрочном наблюдении за больными РПЖ cN1, подвергнутыми ДЛТ или РПЭ с ТЛАЭ (ОШ 0,76; 95 % ДИ 0,41–1,40) [18]. Анализ базы данных SEER, проведенный с обратным взвешенным распределением пациентов с клинически позитивными лимфатическими узлами в группы ДЛТ ($n = 2105$) и РПЭ, ТЛАЭ ($n = 2580$), продемонстрировал преимущество ОВ в группе хирургического лечения (ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,34–0,70) [29].

Эти факты свидетельствуют о том, что отобранные пациенты с категорией cN1 могут получить несомненную клиническую пользу от РПЭ, ТЛАЭ. Однако популяция этих больных разнородна, что требует выделения критериев селекции кандидатов для хирургического лечения. В многоцентровом исследовании ($n = 162$) независимые факторы риска 8-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов с РПЖ cN1 включали увеличение лимфатических узлов за пределами таза, количество увеличенных лимфатических узлов >2 и грейд ISUP (International Society of Urological Pathology, Международное общество урологической патологии) 4–5. Выделенные критерии сложно рекомендовать к применению, так как частота ложноположительных результатов КТ/МРТ достигает 20 % [17], а недооценки грейда ISUP – 15 % [30]. Потенциальное позитивное влияние на результаты РПЭ, ТЛАЭ первичного ПСМА-ПЭТ/КТ-стадирования категории N отсутствуют. Для решения вопроса об оптимальном методе локального лечения РПЖ cN1 необходимы РКИ, направленные на сравнение РПЭ, ТЛАЭ и ДЛТ с АДТ у пациентов с грейдом ISUP 1–3 и <3 увеличенными тазовыми лимфатическими узлами.

### Самостоятельная системная противоопухолевая терапия при раке предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

В течение многих лет стандартным подходом к системной противоопухолевой терапии неметастатического РПЖ у пациентов с противопоказаниями или отказом от радикального лечения оставалась кастрационная терапия. В ряде исследований изучались возможности интенсификации АДТ путем введения в схему лечения препарата комбинации при РПЖ с клинически позитивными регионарными лимфатическими узлами.

Комбинированная терапия, основанная на АДТ и доцетакселе, сравнивалась с АДТ при неметастатическом РПЖ в подгруппах ряда РКИ, включая GETUG-12, RTOG 0521, протоколы платформы STAMPEDE и TAX3501. Несмотря на увеличение выживаемости без прогрессирования (ОШ 0,70; 95 % ДИ 0,61–0,81), ни одно из завершенных исследований, а также метаанализ их агрегированных данных не продемонстрировали значимых преимуществ ОВ при использовании доцетаксела в качестве препарата комбинации ($ОШ_{ОВ}$ 0,87; 95 % ДИ 0,69–1,09) [31].

Эффективность ингибитора андрогенного сигнала абиратерона ацетата и преднизолона с энзалутамидом или без него в сочетании с АДТ сравнивалась с АДТ у пациентов с неметастатическим РПЖ группы высокого риска в 2 РКИ из платформы протокола STAMPEDE. В метаанализ индивидуальных данных 1974 больных, вошедших в эти исследования, были включены 774 (39 %) пациента с метастазами в регионарных лимфатических узлах. Комбинированная терапия увеличивала ОВ, СВ, выживаемость без метастазов и прогрессирования простатического специфического антигена (ПСА) по сравнению со стандартным лечением, в том числе в подгруппе пациентов с категорией cN1. Абиратерона ацетат и преднизолон с энзалутамидом или без него снижал риск метастазов и смерти при наличии клинически позитивных регионарных лимфатических узлов на 51 % (ОШ 0,49; 95 % ДИ 0,38–0,64) [25].

### Наблюдение при раке предстательной железы с клинически диагностированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

У пациентов с РПЖ и клинически позитивными регионарными лимфатическими узлами динамическое наблюдение изучалось в единственном РКИ EORTC 30846, сравнившем немедленную и отсроченную АДТ. Первичной целью исследования, спланированного в дизайне non-inferiority, являлась ОВ. Медиана ОВ в группе немедленной АДТ (7,6 года) оказалась недостоверно выше, чем при отсроченном назначении терапии (6,1 года) (ОШ 1,22; 95 % ДИ 0,92–1,62). Несмотря на то что при медиане наблюдения 13 лет 85 % рандомизированных пациентов умерли, мощность исследования оказалась недостаточна, чтобы достичь предопределенной α [32].

### Выводы

Таким образом, в настоящее время опцией выбора для больных РПЖ с клинически позитивными лимфатическими узлами и отсутствием отдаленных метастазов (cN1M0) остается ДЛТ с длительной адъювантной АДТ (36 мес) в комбинации с абиратерона ацетатом и преднизолоном (24 мес). Допустимой альтернативой для отобранных пациентов с 1–2 увеличенными регионарными лимфатическими узлами и грейдом ISUP 1–3 может являться РПЭ, ТЛАЭ с возможным последующим назначением АДТ с ДЛТ или без нее в зависимости от наличия факторов риска, подтвержденных гистологическим исследованием операционного материала. При малой ожидаемой продолжительности жизни, не превышающей 4 лет, предпочтение может

быть отдано комбинации немедленной АДТ с абиратерона ацетатом с преднизолоном; при отсутствии симптомов у отдельных больных также допустимо применение отсроченной АДТ.

### Рак предстательной железы с гистологически верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах

ТЛАЭ, не имея доказанного влияния на ОВ больных РПЖ, остается наиболее эффективным методом стадирования категории N. Расширенная до верхней трети общей подвздошной артерии ТЛАЭ обеспечивает диагностическую точность, достигающую 94 %; дальнейшее расширение границ лимфодиссекции в настоящее время считается нецелесообразным [33]. Частота выявления метастазов в удаленных лимфатических узлах существенно колеблется в разных сериях наблюдений от 3 до 80 % [34]. Факторами, значимо повышающими риск регионарного метастазирования, являются высокие уровень исходного уровня ПСА, категория cT, количество позитивных биопсийных столбцов и доля аденокарциномы в биоптате, грейд ISUP, наличие кribрозного паттерна и интрадуктальной карциномы в первичной опухоли, а также положительные данные КТ, МРТ и ПСМА-ПЭТ/КТ. Активно обсуждаются вопросы потенциального неблагоприятного влияния на риск поражения регионарных лимфатических узлов индекса массы тела, диабета и уровня тестостерона [34].

### Динамическое наблюдение за пациентами с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Данные о безопасности динамического наблюдения за пациентами с категорией pN1 после РПЭ, ТЛАЭ противоречивы. Наблюдение и немедленная пожизненная адъювантная АДТ сравнивались в историческом РКИ ECOG EST 38864 ($n$ = 98), результаты которого на долгие годы определили стандарты лечения больных РПЖ pN1. Особенностью протокола в группе отсроченного лечения являлся старт АДТ, предусмотренный только при появлении костных метастазов. При подобном подходе наблюдение оказалось ассоциировано с закономерным снижением ОВ, СВ и БРВ [35].

Данные нерандомизированных исследований не столь однозначны. В крупной ретроспективной серии случаев D. Tilki и соавт. ($n$ = 773) наблюдение снижало 4-летнюю выживаемость без метастазов по сравнению с адъювантной ДЛТ с 91,8 до 82,5 % [36]. В многоцентровом ретроспективном исследовании ($n$ = 1338) наблюдение по сравнению с АДТ, снижая СВ (ОШ 0,64; 95 % ДИ 0,43–0,95), обеспечивало сопоставимую ОВ (ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,65–1,25) [37]. Аналогично анализ данных базы NCD ($n$ = 8074) показал сходные показатели ОВ при использовании динамического наблюдения и адъювантной АДТ (ОШ 1,01; 95 % ДИ 0,87–1,18) [38].

Следует подчеркнуть, что категория pN1 отнюдь не является однозначным признаком диссеминации опухолевого процесса. Так, в серии наблюдений K. Touijer и соавт. ($n$ = 369) в течение 10 лет после РПЭ, ТЛАЭ без адъювантного лечения ПСА-рецидив не был зарегистрирован у 28 % пациентов, а их 10-летняя ОВ и СВ достигли 60 и 72 % соответственно. Факторами риска ПСА-рецидива являлись сумма баллов по шкале Глисона (GS) >7, повышенный уровень ПСА после РПЭ и метастазы в ≥3 лимфатических узлах [28]. Сходные факторы неблагоприятного прогноза прогрессирования РПЖ у оперированных больных с регионарными метастазами выделили M. Gupta и соавт.: категория pT ≥pT3b, GS ≥9, поражение ≥3 лимфатических узлов и клетки опухоли по краю разреза (R1) [38]. Основываясь на этих данных, можно предположить, что некоторые пациенты способны получить клинический выигрыш при отсутствии адъювантной терапии. Возможно, наблюдение может оказаться лучшей стратегией, позволяющей избежать ассоциированных с лечением осложнений, при отсутствии факторов риска прогрессирования. Однако эта гипотеза нуждается в подтверждении данными РКИ.

### Адъювантная андрогендепривационная терапия у пациентов с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Немедленная пожизненная адъювантная АДТ, увеличивающая ОВ больных РПЖ pN1 по сравнению с наблюдением [35], по данным многочисленных ретроспективных исследований, уступает адъювантной ДЛТ с АДТ в отношении ОВ [37–41]. Метаанализ 5 ретроспективных исследований, включивших 6309 пациентов, получавших адъювантную АДТ, и 4389 больных, которым проводилась адъювантная ДЛТ с АДТ после РПЭ, ТЛАЭ при категории pN1, показал, что ДЛТ значимо улучшает показатели ОВ (ОШ 0,74; 95 % ДИ 0,59–0,92) и СВ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,27–0,59) [42].

### Адъювантная дистанционная лучевая терапия с андрогендепривационной терапией или без нее у пациентов с категорией pN1 после радикальной простатэктомии, тазовой лимфаденэктомии

Прямых сравнительных исследований адъювантной АДТ с ДЛТ или без нее у оперированных больных РПЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах не проводилось. Это не позволяет с высоким уровнем доказательности обосновать критерии селекции кандидатов для адъювантной ДЛТ с АДТ. Тем не менее в некоторых работах выделены популяции пациентов, получивших наибольший выигрыш от адъювантной ГЛТ. Так, в крупнейшем ретроспективном исследовании M. Gupta и соавт. ($n$ = 8074) наибольшую пользу от адъювантной ДЛТ с АДТ получали больные с 1 фактором риска и более, включая категорию pT ≥pT3b,

GS ≥9, метастазы в ≥3 лимфатических узлах и R1 [38]. В систематическом обзоре 23 ретроспективных и 3 РКИ к популяции, получившей клиническую пользу от адъювантной ГЛТ, относились больные с высокой GS, ≥3 позитивными лимфатическими узлами, протяженным положительным хирургическим краем и категорией pT ≥pT3b [43]. Эти данные позволяют предположить, что пациенты с ≥1 фактором неблагоприятного прогноза имеют наибольший риск прогрессирования и могут рассматриваться как кандидаты на адъювантную ДЛТ с АДТ, однако эта гипотеза должна быть доказана в РКИ.

Интересно, что в ретроспективной серии из 372 наблюдений за оперированными пациентами с гистологически верифицированными регионарными метастазами, получавшими адъювантную ДЛТ или адъювантную ДЛТ с АДТ по выбору врача, ОВ и СВ в лечебных группах оказалась сопоставима, в том числе после их сопоставления по характеристикам. В группе адъювантной ДЛТ была значимо ниже доля пациентов с категорией R1 и поражением ≥3 лимфатических узлов. Возможно, пациенты без опухолевых клеток по краю разреза и с 1–2 регионарными метастазами могут рассматриваться как кандидаты на адъювантную ДЛТ без АДТ, однако это требует подтверждения в РКИ [44].

Ретроспективные данные свидетельствуют о необходимости раннего назначения ДЛТ с широкими полями облучения при категории pN1. В 3 РКИ [45–47] и их метаанализе [48] спасительная ДЛТ не уступала адъювантной ДЛТ в отношении ОВ у оперированных больных неметастатическим РПЖ группы высокого риска. Однако для популяции пациентов с верифицированными метастазами в регионарных лимфатических узлах этот тезис может быть оспорен. Ретроспективное многоцентровое исследование ($n$ = 1491) продемонстрировало убедительное преимущество адъювантного подхода по сравнению со спасительной ДЛТ в отношении снижения показателей 10-летней общей летальности с 21,9 до 13,8 % (ОШ 0,66; 95 % ДИ 0,44–0,99) [49]. В РКИ II фазы PROPER (pN1; $n$ = 69) ДЛТ на область предстательной железы уступала ДЛТ на весь таз в отношении 3-летней $БРВ_{ПСА}$ (79 % против 92 %; $p$ = 0,08), но не БРВ (88 % против 92 %; $p$ = 0,31) и ОВ (92 % против 93 %; $p$ = 0,61), снижая риск прогрессирования в полости таза [50].

### Заключение

Таким образом, при выборе адекватного подхода к дальнейшему лечению оперированных больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах необходимо принимать во внимание ряд факторов, включая объем ТЛАЭ, данные гистологического исследования операционного материала (GS, pT, количество метастатически пораженных лимфатических узлов, наличие и протяженность положительного хирургического края), послеоперационный уровень ПСА и результаты ПСМА-ПЭТ/КТ при определяемом ПСА, а также ожидаемую продолжительность жизни и степень функциональной реконвалесценции после операции. При неопределяемом и не увеличивающемся уровне ПСА после РПЭ с расширенной ТЛАЭ пациентам с категорией pT <T3b, GS <9, метастазами в 1–2 лимфатических узлах и R0 может быть предложено динамическое наблюдение. Независимо от послеоперационного уровня ПСА, после ограниченной ТЛАЭ и/или при наличии ≥1 фактора риска (pT ≥T3b, GS ≥9, ≥3 пораженных лимфатических узлов, R1) целесообразно назначение адъювантного лечения. У пациентов с плохой функциональной реконвалесценцией и/или малой ожидаемой продолжительностью жизни предпочтение логичнее отдать немедленной постоянной пожизненной АДТ. Для больных с удовлетворительной функциональной реконвалесценцией и высокой ожидаемой продолжительностью жизни следует рассматривать возможность назначения адъювантной ДЛТ с АДТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zuur L.G., de Barros H.A., van der Mijn K.J.C. et al. Treating primary node-positive prostate cancer: a scoping review of available treatment options. Cancers (Basel) 2023;15(11):2962. DOI: 10.3390/cancers15112962
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.
3. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N. et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023;21(10):1067–96. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0050
4. Lieng H., Kneebone A., Hayden A.J. et al. Radiotherapy for node-positive prostate cancer: 2019 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group. Radiother Oncol 2019;140:68–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.05.016
5. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Рак предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):242–66. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1.2. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2024;14(3s2):242–69. (In Russ.).
6. Kiss B., Thoeny H.C., Studer U.E. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. Urology 2016;96:1–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.02.014
7. Hövels A.M., Heesakkers R.A., Adang E.M. et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 2008;63(4):387–95. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022
8. Evangelista L., Guttilla A., Zattoni F. et al. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph

node involvement identification in intermediate – to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. Eur Urol 2013;63(6):1040–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.039
9. Chow K.M., So W.Z., Lee H.J. et al. Head-to-head Comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2023;84(1):36–48. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.001
10. Bryant A.K., Kader A.K., McKay R.R. et al. Definitive radiation therapy and survival in clinically node-positive prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;101(5):1188–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.023
11. Chierigo F., Borghesi M., Würnschimmel C. et al. Survival after radical prostatectomy *versus* radiation therapy in clinical node-positive prostate cancer. Prostate 2022;82(6):740–50. DOI: 10.1002/pros.24317
12. James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. JAMA Oncol 2016;2(3):348–57. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4350
13. Sarkar R.R., Bryant A.K., Parsons J.K. et al. Association between radical prostatectomy and survival in men with clinically node-positive prostate cancer. Eur Urol Oncol 2019;2(5):584–8. DOI: 10.1016/j.euo.2018.09.015
14. Rusthoven C.G., Carlson J.A., Waxweiler T.V. et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;88(5):1064–73. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.01.008
15. Lin C.C., Gray P.J., Jemal A., Efstathiou J.A. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2015;107:djv119. DOI: 10.1093/jnci/djv119
16. Ieiri K., Shiota M., Kashiwagi E. et al. The prognosis and the impact of radiotherapy in clinically regional lymph node-positive prostate cancer: Which patients are candidates for local therapy with radiation? Urol Oncol 2020;38(12):931.e1–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.08.018
17. Seisen T., Vetterlein M.W., Karabon P. et al. Efficacy of local treatment in prostate cancer patients with clinically pelvic lymph nodepositive disease at initial diagnosis. Eur Urol 2018;73(3):452–61. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.011
18. Yaow C.Y.L., Lee H.J., Teoh S.E. et al. Local therapy on clinically lymph node-positive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Oncol 2024;7(3):355–64. DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.002
19. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021
20. Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven G. et al.; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095
21. Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X. et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015;16(3):320–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70045-8
22. Nabid A., Carrier N., Martin A.G. et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. Eur Urol 2018;74(4):432–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.018
23. Joseph D., Denham J.W., Steigler A. et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression to prevent distant progression in men with locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 03.04 RADAR trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106(4):693–702. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.415
24. Pilepich M.V., Winter K., Lawton C.A. et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(5):1285–90. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.047
25. Attard G., Murphy L., Clarke N.W. et al. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. Lancet 2022;399(10323):447–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02437-5
26. Fossati N., Willemse P.M., van den Broeck T. et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol 2017;72(1):84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003
27. Abdollah F., Gandaglia G., Suardi N. et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. Eur Urol 2015;67(2):212–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.011
28. Touijer K.A., Mazzola C.R., Sjoberg D.D. et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. Eur Urol 2014;65(1):20–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.053
29. Jang W.S., Kim M.S., Jeong W.S. et al. Does robot-assisted radical prostatectomy benefit patients with prostate cancer and bone oligometastases? BJU Int 2018;121(2):225–31. DOI: 10.1111/bju.13992
30. Chun F.K.H., Karakiewicz P.I., Briganti A. et al. Prostate cancer nomograms: an update. Eur Urol 2006;50:914–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.042
31. Vale C.L., Burdett S., Rydzewska L.H.M. et al.; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. Lancet Oncol 2016;17(2):243–56.
32. Schröder F.H., Kurth K.H., Fossa S.D. et al. Early *versus* delayed endocrine treatment of T2–T3 pN1–3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial). Eur Urol 2009;55(1):14–22. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.09.008
33. Zehnder P., Studer U.E., Skinner E.C. et al. Super extended *versus* extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. J Urol 2011;186(4):1261–8. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.004
34. Engels S., Brautmeier L., Reinhardt L. et al. Evaluation of fast molecular detection of lymph node metastases in prostate cancer patients using one-step nucleic acid amplification (Osna). Cancers 2021;13:1117. DOI: 10.3390/cancers13051117
35. Messing E.M., Manola J., Yao J. et al.; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate *versus* deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 2006;7(6):472–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8
36. Tilki D., Preisser F., Tennstedt P. et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. BJU Int 2017;119(5):717–23. DOI: 10.1111/bju.13679
37. Touijer K.A., Karnes R.J., Passoni N. et al. Survival outcomes of men with lymph node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a comparative analysis of different postoperative management strategies. Eur Urol 2018;73(6):890–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.027
38. Gupta M., Patel H.D., Schwen Z.R. et al. Adjuvant radiation with androgen-deprivation therapy for men with lymph node metastases after radical prostatectomy: identifying men who benefit. BJU Int 2019;123(2):252–60.

39. Da Pozzo L.F., Cozzarini C., Briganti A. et al. Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. Eur Urol 2009;55:1003–11. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.046
40. Briganti A., Blute M.L., Eastham J.H. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55:1251–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.03.012
41. Jegadeesh N., Liu Y., Zhang C. et al. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. Cancer 2017;123(3):512–20. DOI: 10.1002/cncr.30373
42. Guo L., Zhu Z., Zhang X. Adding radiotherapy to androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99(10):e19153. DOI: 10.1097/MD.0000000000019153
43. Marra G., Valerio M., Heidegger I. et al. Management of patients with node-positive prostate cancer at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a systematic review. Eur Urol Oncol 2020;3:565–81. DOI: 10.1016/j.euo.2020.08.005
44. Bravi C.A., Tin A., Vertosick E. et al. Androgen deprivation therapy in men with node-positive prostate cancer treated with postoperative radiotherapy. Urol Oncol 2020;38(4):204–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.09.018
45. Parker C., Sydes M.R., Catton C. et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. BJU Int 2007;99(6):1376–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06844.x
46. UNICANCER. Triptorelin and radiation therapy in treating patients who have undergone surgery for intermediate-risk stage III or stage IV prostate cancer 2008. [ClinicalTrials.gov trial record for NCT00667069].
47. Pearse M., Fraser-Browne C., Davis I.D. et al. A phase III trial to investigate the timing of radiotherapy for prostate cancer with high-risk features: background and rationale of the RAVES trial (radiotherapy adjuvant *versus* early salvage). BJU Int 2014;113:7–12. DOI: 10.1111/bju.12623
48. Vale C.L., Fisher D., Kneebone A. et al.; ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data. Lancet 2020;396(10260):1422–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31952-8
49. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Adjuvant *versus* early salvage radiation therapy for men at high risk for recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer and the risk of death. J Clin Oncol 2021;39(20):2284–93. DOI: 10.1200/JCO.20.0371
50. Fonteyne V., van Praet C., Ost P. et al. Evaluating the impact of prostate only *versus* pelvic radiotherapy for pathological node-positive prostate cancer: first results from the multicenter phase 3 PROPER trial. Eur Urol Focus 2023;9(2):317–24. DOI: 10.1016/j.euf.2022.09.005

**Вклад авторов**
Все авторы внесли равнозначный вклад в сбор данных, написание текста статьи и подготовку материала к публикации.
**Authors' contributions**
All authors equally contributed into data collection, manuscript writing, and preparation of the manuscript for publication.

**ORCID авторов / ORCID of authors**
М.И. Волкова / M.I. Volkova: https://orcid.org/0000-0001-7754-6624
И.С. Аль-Акел / I.S. Al-Akel: https://orcid.org/0000-0002-2855-5767

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

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

**Статья поступила:** 26.11.2024. **Принята к публикации:** 23.07.2025. **Опубликована онлайн:** 31.10.2025.
**Article submitted:** 26.11.2024. **Accepted for publication:** 23.07.2025. **Published online:** 31.10.2025.