DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-29-37

CC BY 4.0

Метод лучевой терапии с эскалацией дозы на доминантный очаг в предстательной железе: результаты исследования II фазы

А.А. Куфелкина, П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, М.В. Черных, А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Т.А. Крылова, Г.С. Батырова, С.Н. Бердников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Андреевна Куфелкина *akufelkina@mail.ru*

Введение. Одним из основных методов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) является лучевая терапия (ЛТ). Улучшение онкологических результатов зависит от эскалации дозы. Таким образом, разработка новых методик ЛТ с увеличением дозы на опухоль является актуальной задачей.

Цель исследования – повышение эффективности гормонолучевой терапии больных РПЖ.

Материалы и методы. В проспективном исследовании I–II фаз была разработана оригинальная методика гипофракционной ЛТ, основанная на профилактическом лучевом воздействии на лимфатические узлы и воздействии на предстательную железу с разовой дозой 2,2 Гр до суммарной дозы (СД) 44 Гр (45,9 иГр) и лучевом воздействии на предстательную железу (ПЖ) с разовой дозой 2,7 Гр до СД 71 Гр (76,9 иГр) с одновременной эскалацией дозы на опухоль ПЖ до 109,9 иГр. В рамках методики за прототип дозных нагрузок мочевого пузыря (МП) были взяты параметры дозы МП (Bladder D2cc $EQD2_3$ <90 Гр) и прямой кишки (Rectum D2cc $EQD2_3$ <75 Гр), описанные в протоколе EMBRACE II планирования ЛТ рака шейки матки.

Результаты. С ноября 2023 г. по май 2024 г. проведено лечение 24 больных РПЖ согласно оригинальной методике ЛТ с эскалацией СД на опухоль ПЖ до 90/100,6/109,9 иГр, что стало критерием разделения больных на 3 группы соответственно. По окончанию ЛТ отмечалась гастроинтестинальная токсичность I–II степеней, которая была полностью купирована через 6 мес после окончания ЛТ. Лучевой цистит I–II степеней развился более чем у половины больных. Через 6 мес после окончания ЛТ дизурические явления сохранялись у 10 (41,6 %) больных, у 7 (29,1 %) из которых они были отмечены до начала ЛТ и связаны с наличием опухоли ПЖ, у 3 (12,5 %) больных наблюдались симптомы лучевого цистита I степени. Большему числу больных с клинической стадией T3 РПЖ была подведена СД до 109,9 иГр. Дозиметрические планы всех больных с СД до 90 и 100,6 иГр были оптимальными. Однако у 2 из 8 больных с СД до 109,9 иГр отмечалось превышение показателей дозных нагрузок на МП (Bladder D2cc $EQD2_3$) по причине инвазии опухоли в семенной пузырек согласно стадии T3b РПЖ. Дозиметрический план 1 больного также с установленной стадией T3b РПЖ и эскалацией СД до 109,9 иГр соответствовал всем дозным ограничениям со стороны МП, что было связано с малым размером опухоли и ее расположением в области устья семенных пузырьков в отличие от описанных 2 ситуаций, в которых отмечалась инвазия семенного пузырька опухолью.

Заключение. Эскалация дозы на опухоль ПЖ оказывает потенциальное влияние на улучшение онкологических результатов. Однако ее применение у больных с клинической стадией T3b РПЖ ограничено по причине влияния размера и расположения опухоли ПЖ согласно стадии на дозные нагрузки со стороны здоровых органов. Вариант интенсификации лечения в данном случае должен быть рассмотрен в рамках индивидуального подхода.

Ключевые слова: гипофракционная лучевая терапия, эскалация дозы, доминантный очаг, дозиметрическое планирование, рак предстательной железы

Для цитирования: Куфелкина А.А., Булычкин П.В., Ткачев С.И. и др. Метод лучевой терапии с эскалацией дозы на доминантный очаг в предстательной железе: результаты исследования II фазы. Онкоурология 2026;22(1):29–37. DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-29-37

Dose-escalated radiotherapy of the dominant intraprostatic lesion: results of phase II trial

A.A. Kufelkina, P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, M.V. Chernykh, A.V. Mikhaylova, O.V. Kozlov, T.A. Krylova, G.S. Batyrova, S.N. Berdnikov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacs: Anna Andreevna Kufelkina *akufelkina@mail.ru*

Background. One of the main methods of treating patients with prostate cancer (PCa) is radiation therapy (RT). Improvement of oncological outcomes depends on dose escalation. Thus, development of new RT techniques with increasing dose to the tumor is an urgent task.
Aim. To improve efficacy of hormone-radiation therapy in patients with PCa.
Materials and methods. In the prospective phase I–II trial, an original hypofractionated RT technique was developed based on prophylactic irradiation to the pelvic lymph nodes and prostate with 2.2 Gy to 44 Gy (45.9 iGy) and to the prostate with single dose of 2.7 Gy to total dose (TD) of 71 Gy (76.9 iGy) with simultaneous escalation of the dose to the prostate tumor to TD of 109.9 iGy. In the framework of the method, the parameters of the bladder (Bladder D2cc $EQD2_3$ <90 Gy) and rectum (Rectum D2cc $EQD2_3$ <75 Gy) doses described in the EMBRACE II protocol for planning RT for cervical cancer were taken as a prototype of the dose loads of the bladder.
Results. Between November 2023 and May 2024, 24 patients with PCa were treated according to the original RT method with escalation of the dose to the prostate tumor to 90/100.6/109.9 iGy, which became the criterion for dividing patients into 3 groups. At the end of RT, grade I–II gastrointestinal toxicity was observed, which completely resolved 6 months after the end of RT. Grade I–II radiation cystitis developed in more than half of the patients. Six months after the end of RT, dysuric phenomena persisted in 10 (41.6 %) patients, in 7 (29.1 %) of whom they were noted before the start of RT and were associated with the presence of the prostate tumor; in 3 (12.5 %) patients, symptoms of grade I radiation cystitis were observed. Most patients with stage T3 PCa were prescribed TD of up to 109.9 iGy. Dosimetry plans for all patients with TDs up to 90 and 100.6 iGy were optimal. However, in 2 of 8 patients with TD up to 109.9 iGy, the dose loads on the bladder (Bladder D2cc $EQD2_3$) were exceeded due to tumor invasion into the seminal vesicle according to stage T3b PCa. The dosimetry plan for 1 patient also with stage T3b PCa and escalation to 109.9 iGy matched all dose restrictions for the bladder, which was associated with the small size of the tumor and its location in the area of the orifice of the seminal vesicle, in contrast to the two above-described cases where the tumor invaded the seminal vesicle.
Conclusion. Dose escalation to the intraprostatic lesions can potentially improve oncological outcomes. However, its use in patients with clinical stage T3b PCa is limited due to the effect of the size and location of the prostate tumor of this stage on the dose loads for healthy organs. The option of treatment intensification in this case should be considered within the framework of personalized approach.

Keywords: hypofractionated radiotherapy, dose escalation, dominant lesion, dosimetry planning

For citation: Kufelkina A.A., Bulychkin P.V., Tkachev S.I. et al. Dose-escalated radiotherapy of the dominant intraprostatic lesion: results of phase II trial. Onkourologiya = Cancer Urology 2026;22(1):29—37. (In Russ.).

DOI: https://doi.org/10.17650/1726-9776-2026-22-1-29-37

Введение

Радиотерапия является одним из основных радикальных методов лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования. В настоящий момент максимальная доза на предстательную железу (ПЖ), согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная всеобщая онкологическая сеть), EAU (European Association of Urology, Европейская ассоциация урологов), составляет 74—80 иГр. Однако, несмотря на высокую эффективность лучевой терапии (ЛТ), риск развития локального рецидива через 8 лет после проведенного лечения у больных с неблагоприятными факторами, такими как стадии cT3a—T4, сумма баллов по шкале Глисона 8—10, уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, составляет 14,6 % [1]. Вследствие этого ведутся научные работы, направленные на изучение эскалации дозы при лечении РПЖ, демонстрирующие потенциальное влияние на улучшение онкологических результатов.

Так, подход эскалации дозы на область ПЖ был изучен в отечественном исследовании Е.С. Сухих и соавт. [2]. Авторами были продемонстрированы результаты безопасного проведения ЛТ с подведением суммарной дозы (СД) на весь объем ПЖ до 90,4 Гр по принципу симультантного интегрированного буста

без превышения дозных нагрузок на критические органы, что потенциально может отразиться на улучшении эффективности гормонолучевого лечения.

Другим вариантом эскалации радиотерапевтической дозы является эскалация дозы на опухолевый очаг (доминантный очаг) ПЖ. Отличием данного подхода от ЛТ с включением в объем облучения исключительно области ПЖ является прицельное лучевое воздействие с интенсификацией СД на опухоль в целях снижения риска возникновения локального рецидива на месте опухоли. Однако применение ЛТ с эскалацией дозы на доминантный очаг в ПЖ может быть сопряжено с рисками увеличения токсичности со стороны мочеполовой и гастроинтестинальной систем.

Режим гипофракционирования выступает приоритетным вариантом радиотерапевтического лечения РПЖ благодаря сокращению сроков проведения ЛТ, экономической эффективности, а также терапевтическим преимуществам. Так, РПЖ обладает чувствительностью как к разовой дозе (РД), так и к суммарной радиотерапевтической дозе [3]. Соотношение α/β связано с влиянием величины дозы за фракцию на состояние здоровых и патологических тканей. Для ПЖ значение α/β варьируется в диапазоне 1,5–3 Гр [4]. Данное значение ниже или равно значению α/β критических структур: α/β мочевого пузыря – 5 Гр, прямой кишки – 3 Гр. Однако в настоящее время оптимальным значением α/β РПЖ принято считать значение 2,7 Гр [5]. Такое низкое соотношение при применении режима гипофракционирования находит свое отражение в сохранении эффективности ЛТ и отсутствии повышения частоты возникновения лучевых реакций относительно стандартного режима фракционирования.

Таким образом, реализация новых методик радиотерапевтического лечения, направленных на его интенсификацию, в том числе с эскалацией дозы на опухоль, с соблюдением гарантии качества лечения и планирования представляется актуальной задачей.

Цель исследования – повышение эффективности гормонолучевого лечения больных РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования с применением оригинальной методики ЛТ.

Задачи настоящего исследования – определение безопасности оригинальной методики в виде оценки острых и поздних лучевых реакций, определение оптимальных клинических показателей в разрезе дозиметрического планирования, а также оценка первоначальных онкологических результатов в рамках проведения оригинальной методики ЛТ с эскалацией дозы на опухоль ПЖ.

Материалы и методы

В настоящем проспективном клиническом исследовании I–II фаз была разработана оригинальная методика комбинированного гормонолучевого лечения больных групп умеренного неблагоприятного, высокого, очень высокого риска прогрессирования РПЖ. В рамках методики проводилась гипофракционная ЛТ по принципу симультантного интегрированного буста с применением технологии IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy)/VMAT (Volume Modulated Arc Therapy) под ежедневным контролем визуализации мишеней IGRT (Image Guide Radiation Therapy). Данный способ заключался в радиотерапевтическом воздействии на регионарные лимфатические узлы таза и ПЖ одновременными объемами с РД 2,2 Гр ежедневно 5 раз в неделю в течение 20 фракций до СД 44 Гр на 1-м этапе лечения и дополнительном лучевом воздействии на область ПЖ и семенных пузырьков с РД 2,7 Гр ежедневно 5 раз в неделю до СД 27 Гр с эскалацией дозы на опухоль ПЖ с РД 3,4/3,9/4,3 Гр до СД 90/100,6/109,9 иГр ежедневно 5 раз в неделю в течение 10 фракций на 2-м этапе [6]. Эквивалентная доза на ПЖ ($EQD2_{2,5}$) составила 76,9 иГр, на область регионарных лимфатических узлов таза – 45,9 иГр, на область опухолевого очага – 90/100,6/109,9 иГр.

Критерии включения больных в исследование: уровень общего простатического специфического антигена ≥10 нг/мл; степень дифференцировки по шкале Глисона ≥7–10 баллов (группа градации 2–5); наличие визуализируемого при магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза (ОМТ) с контрастным усилением (КУ) опухолевого очага; клиническая стадия T2b–T3b; отсутствие ранее проведенного лечения (трансуретральная резекция, высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, криоаблация); cN0; cM0.

Всем больным до начала курса ЛТ была назначена гормонотерапия агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в течение 3–6 мес с последующим проведением гормонолучевого лечения и курсом адъювантной гормонотерапии сроком от 6 мес до 3 лет в зависимости от группы риска.

Оценку острых и поздних лучевых реакций у всех больных проводили с помощью анкет согласно шкалам RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

До начала планирования ЛТ в рамках диагностических методов исследований всем больным проводили МРТ ОМТ с КУ, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости, органов грудной клетки с КУ, остеосцинтиграфию костей скелета и в некоторых случаях позитронно-эмиссионную томографию с простатическим специфическим мембранным антигеном в целях определения распространенности заболевания. Ключевым методом исследования для оценки состояния ПЖ, визуализации мочевого пузыря, прямой кишки, а также для диагно-

стического поиска опухолевого очага являлась МРТ ОМТ с КУ с использованием режимов Т1-, Т2-взвешенных изображений с применением диффузионно-взвешенных изображений с последующим построением карт ADC (Apparent Diffusion Coefficient). Были описаны следующие параметры: объем, размер, структура ПЖ; размер, расположение и степень распространения опухолевого очага; уровень накопления контрастного вещества в опухоли; оценка лимфатических узлов, мочевого пузыря, прямой кишки и других органов и структур малого таза. Сроки выполняемой МРТ ОМТ с КУ не превышали 1–1,5 мес от момента проведения исследования до начала ЛТ.

Топометрическая подготовка включала выполнение МСКТ-топометрии и МРТ-топометрии с КУ. Предлучевую подготовку проводили через 7 дней после установки тканеэквивалентного гидрогелевого биоматериала (спейсера) для достижения полного его распределения в ретропростатическом пространстве вблизи прямой кишки. Установку спейсера выполняли всем больным в целях снижения дозных нагрузок на прямую кишку, что потенциально уменьшает риск развития геморрагического ректита [7]. Топометрическую подготовку проводили с толщиной шага сканирования 2,5 мм. Подготовка к МСКТ- и МРТ-топометрии представляла собой умеренное наполнение мочевого пузыря и опорожнение прямой кишки прямо перед выполнением исследования. В качестве фиксирующих приспособлений для укладки больных применяли подколенник, фиксатор стоп, подголовник. КУ при МСКТ- и МРТ-топометрии использовали в целях более точного определения границ клинически значимых объемов мишеней – ПЖ, опухолевого очага, регионарных лимфатических узлов таза, мочевого пузыря, прямой кишки, что в последующем нашло отражение в более качественном планировании ЛТ с использованием технологии fusion, т. е. интеграции изображений двух исследований друг с другом (МСКТ-топометрии с МРТ ОМТ с КУ/МРТ-топометрией).

В процессе планирования ЛТ были разработаны клинические протоколы, которые включали следующие объемы лучевого воздействия: клинический (Clinical Target Volume (CTV_44)) и планируемый (Planning Target Volume (PTV_44)) объемы на область регионарных лимфатических узлов таза, таких как общие подвздошные лимфатические узлы, наружные, внутренние подвздошные лимфатические узлы с двух сторон, пресакральные лимфатические узлы, запирательные лимфатические узлы; клинический (Clinical Target Volume_prostate (CTV_prostate)) и планируемый (Planning Target Volume_prostate (PTV_prostate)) объемы на ПЖ и семенные пузырьки единым блоком; объем

Protocol Summary

Plan Summary

Plan Id	Field Count	Default Treament Unit	Default Energy	Mode	Primary Fraction Dose [Gy]	Fraction Count
Prostate	2	HalcyonSN1356		Photon	2.700	10

Plan Primary Objectives Summary

Plan Id	Primary Prescription	Prescription			Fraction Dose [Gy]	Fraction Count	Total Dose [Gy]
Prostate	✔	PTV_prostate!	At least	50 % receives more than	2.700	10	27.000

Protocol Structure Summary

Id	Type	Color and Style
CTV_44	CTV	Contour - Cyan
CTV_boost_110	CTV	Contour - Red
PTV_boost_110	PTV	Transluce - Red
PTV_44	PTV	Contour - Cyan
zRing_44	Control	Contour - White
zRing_boost	Control	Contour - White
Rectum	Organ	Contour - Brown
Bladder	Organ	Yellow
zRectum-PTV	Control	Contour - Brown
zBladder-PTV	Control	Yellow
Bowel_Bag	Organ	Contour - Pink
BODY	BODY	Skin Rendering
Bones	Organ	Bone Rendering
PenileBulb	Organ	White
Femur_Heads	Organ	Contour - L-Gree
Femur_Head_L	Organ	RGB240230140
Femur_Head_R	Organ	RGB255235205
PTV_prostate	PTV	Contour - Orange
CTV_prostate	CTV	Contour - Orange
PTV_prostate!	PTV	Contour - Orange
zRing_prostate	Control	Contour - White
Kidney_L	Organ	RGB240230140
Kidney_R	Organ	RGB255235205
Kidneys	Organ	Contour - L-Gree
GTVp	GTV	Red

Plan Dose Optimization Objectives Summary

Рис. 1. *Пример клинического протокола лучевой терапии с эскалацией дозы на доминантный очаг в предстательной железе до 110 иГр у больных раком предстательной железы умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования. Id – название структуры; Type – вид структуры; Color and style – соответствие цвета структуре (воспроизведено из [8]; правообладатель иллюстративного материала – А.А. Куфелкина)*

Fig. 1. *Example of a clinical protocol of radiotherapy with dose escalation to the dominant intraprostatic lesion up to 110 iGy in patients with prostate cancer of intermediate unfavorable, high and very high risk of progression. Id – name of the structure; Type – type of the structure; Color and style – correspondence of the color to the structure (reproduced from [8]; copyright holder of the illustration is A.A. Kufelkina)*

визуализируемой при МРТ ОМТ с КУ первичной опухоли ПЖ (Gross Tumor Volume_primary (GTV_p)); клинический (Clinical Target Volume_boost (CTV_boost)) и планируемый (Planning Target Volume_boost (PTV_boost)) объемы опухоли. Критическими структурами являлись мочевой пузырь, прямая кишка, луковица полового члена, головки бедренных костей, петли кишечника. Пример клинического протокола представлен на рис. 1.

Расчет лечебных планов проводили с помощью принятых дозиметрических протоколов, созданных для каждого варианта эскалации дозы в системе планирования Eclipse Varian (рис. 2). Доставленная доза на клинические и планируемые объемы мишеней должна была соответствовать не менее 95 % предписанной дозы до 98 % объема контура. Были приняты следующие радиобиологические значения: α/β для ПЖ – 2,7 Гр, α/β для регионарных лимфатических узлов таза – 10 Гр, α/β для мочевого пузыря – 3 Гр, α/β для прямой кишки – 3 Гр. Оценку дозовых ограничений со стороны критических структур осуществляли с помощью таблиц толерантности здоровых тканей к ЛТ под редакцией R. Timmermann и таблиц, принятых сообществом QUANTEC (The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [9, 10]. Учитывая оригинальность методики и отсутствие дозовых ограничений на критические структуры в условиях эскалации дозы на опухолевый очаг, нами было принято решение взять за прототип дозовых нагрузок мочевого пузыря параметры дозы мочевого пузыря (Bladder D2cc $EQD2_3$ <90 Гр) и прямой кишки (Rectum D2cc $EQD2_3$ <75 Гр) при лечении рака шейки матки, заимствованные из протокола EMBRACE II планирования сочетанной ЛТ [11].

Результаты

С ноября 2023 г. по май 2024 г. проведен радикальный курс гормонолучевой терапии 24 больным с морфологически верифицированным диагнозом РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования с поэтапной эскалацией СД на доминантный очаг в ПЖ до 90/100,6/109,9 иГр, что послужило критерием разделения больных на 3 группы соответственно (табл. 1). Отсутствие токсичности III степени у 87,5 % больных являлось основным критерием для дальнейшей интенсификации дозы на опухоль. В случае несоблюдения данного условия эскалирование дозы прекращалось. Медиана периода наблюдения равнялась 6 (3–12) мес.

В табл. 2 представлены характеристики больных, включенных в исследование.

Plan			Prostate_44
Total Dose			44.000 Gy
Clinical Goal Summary			0 1 15
PTV_44	P1	D 98.0 % > 95.0 %	95.28 %
	P1	D 2.0 % < 107.0 %	103.92 %
Bladder	P2	V 30.00 Gy < 85.0 %	34.24 %
	P2	V 40.00 Gy < 75.0 %	13.04 %
	P3	D 0.00 cm³ < 45.32 Gy	45.25 Gy
	P3	D 50.0 % < 25.00 Gy	23.50 Gy
BODY	P4	D 0.00 cm³ < 110.0 %	108.55 %
Bowel_Bag	P2	V 30.00 Gy < 350.00 cm³	64.09 cm³
	P2	V 40.00 Gy < 100.00 cm³	41.50 cm³
Femur_Heads	P3	V 35.60 Gy < 40.0 %	0.00 %
	P3	D 0.00 cm³ < 44.00 Gy	32.79 Gy
Kidneys	P1	Dmean < 10.00 Gy	N/A
PenileBulb	P3	Dmean < 31.15 Gy	28.19 Gy
Rectum	P1	D 50.0 % < 22.00 Gy	16.57 Gy
	P1	D 0.00 cm³ < 45.32 Gy	45.17 Gy
	P2	V 40.00 Gy < 85.0 %	10.08 %
	P2	V 30.00 Gy < 95.0 %	24.09 %

Plan			2Prost+B2...
Total Dose			27.000 Gy
Clinical Goal Summary			1 0 22
GTVp	P1	V 39.00 Gy > 99.0 %	100.00 %
PTV_boost_110	P1	D 0.00 cm³ < 47.30 Gy	45.17 Gy
	P1	D 98.0 % > 40.85 Gy	41.27 Gy
	P1	D 2.0 % < 46.01 Gy	44.11 Gy
PTV_prostate!	P1	D 98.0 % > 25.65 Gy	25.98 Gy
	P1	D 2.0 % < 28.89 Gy	28.36 Gy
Bladder	P2	V 28.80 Gy < 15.0 %	0.00 %
	P2	V 24.50 Gy < 25.0 %	6.33 %
	P2	V 20.30 Gy < 35.0 %	10.71 %
	P2	V 16.00 Gy < 50.0 %	17.00 %
BODY	P4	D 0.00 cm³ < 46.01 Gy	45.17 Gy
Bowel_Bag	P3	V 30.00 Gy < 350.00 cm³	0.00 cm³
	P3	V 45.00 Gy < 195.00 cm³	0.00 cm³
	P3	V 40.00 Gy < 100.00 cm³	0.00 cm³
Femur_Heads	P3	V 36.36 Gy < 40.0 %	0.00 %
	P3	V 40.90 Gy < 25.0 %	0.00 %
	P3	D 0.10 cm³ < 45.45 Gy	13.79 Gy
PenileBulb	P3	Dmean < 31.81 Gy	1.77 Gy
Rectum	P2	V 25.60 Gy < 15.0 %	2.39 %
	P2	V 21.30 Gy < 20.0 %	4.95 %
	P2	V 16.90 Gy < 25.0 %	16.03 %
	P2	V 12.50 Gy < 35.0 %	33.63 %

Рис. 2. *Пример дозиметрического протокола лучевой терапии с эскалацией дозы на опухолевый очаг в предстательной железе до 110 иГр. Заливка зеленого цвета отражает соответствие дозовых параметров настоящего лечебного плана нормам дозовых нагрузок на соответствующую структуру (воспроизведено из [8]; правообладатель иллюстративного материала – А.А. Куфелкина)*

Fig. 2. *Example of a dosimetry protocol of radiotherapy with dose escalation to the prostate tumor lesion up to 110 iGy. The green fill reflects the compliance of the dose parameters of the current treatment plan with the dose load standards for the corresponding structure (reproduced from [8]; copyright holder of the illustration is A.A. Kufelkina)*

Таблица 1. *Критерии разделения больных на группы*
Table 1. *Criteria for dividing the patients into groups*

Группа Group	Число больных Number of patients	Суммарная доза на доминантный очаг, иГр Dose to dominant lesion, iGy
1-я 1st	8	90
2-я 2nd	8	100,6
3-я 3rd	8	109,9

Таблица 2. *Характеристики больных раком предстательной железы, включенных в исследование (n = 24)*
Table 2. *Characteristics of the patients with prostate cancer included in the trial (n = 24)*

Параметр Parameter	Значение Value
cT, *n* (%): cT2 cT3	 13 (54,1) 11 (45,8)
ISUP, *n* (%): 2–3 4 5	 17 (70,8) 2 (8,3) 5 (20,9)
Исходный уровень ПСА, медиана (диапазон), нг/мл Baseline PSA level, median (range), ng/mL	19 (5–53)
Риск прогрессирования рака предстательной железы, *n* (%): Risk of progression of prostate cancer, *n* (%): умеренный неблагоприятный intermediate unfavorable высокий и очень высокий high and very high	 5 (20,8) 19 (79,2)

Примечание. *ISUP – Международное общество урологической патологии (ISUP 2–3 – сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4)/(4 + 3); ISUP 4 – сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4)/(5 + 3)/(3 + 5); ISUP 5 – сумма баллов по шкале Глисона 9 (4 + 5)/(5 + 4) и 10 (5 + 5)); ПСА – простатический специфический антиген.*
Note. *ISUP – International Society of Urological Pathology (ISUP 2–3 – Gleason 7 (3 + 4)/(4 + 3); ISUP 4 – Gleason 8 (4 + 4)/(5 + 3)/(3 + 5); ISUP 5 – Geason 9 (4 + 5)/(5 + 4) and 10 (5 + 5)); PSA – prostate-specific antigen.*

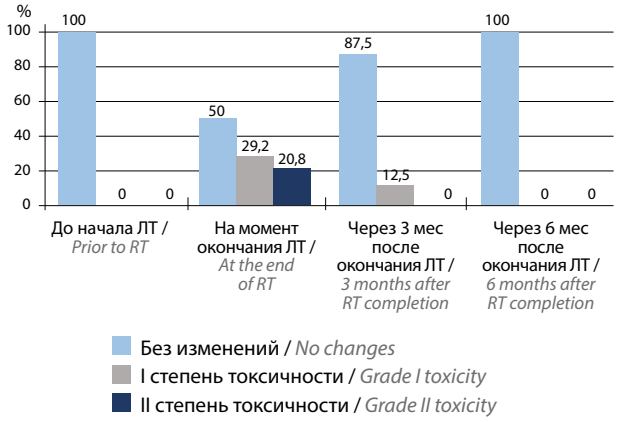

Рис. 3. *Острые и поздние лучевые реакции со стороны гастроинтестинальной системы. ЛТ – лучевая терапия*
Fig. 3. *Acute and late radiation therapy side effects in the gastrointestinal tract. RT – radiation therapy*

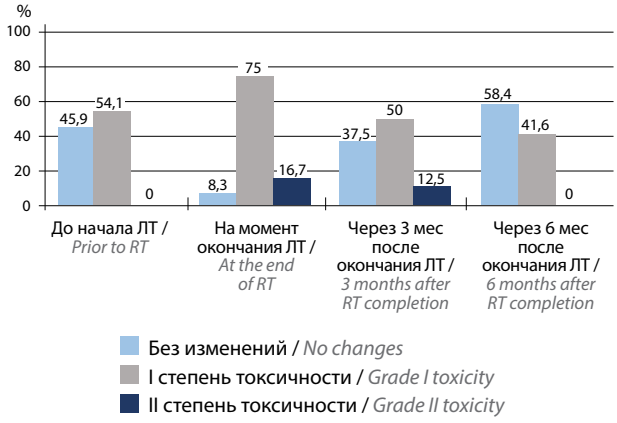

Рис. 4. *Острые и поздние лучевые реакций со стороны мочеполовой системы. ЛТ – лучевая терапия*
Fig. 4. *Acute and late radiation therapy side effects in the urogenital system. RT – radiation therapy*

До момента начала ЛТ нежелательные явления со стороны гастроинтестинальной системы не были отмечены ни у одного больного (рис. 3). Однако дизурические расстройства встречались у 13 (54,1 %) больных, развитие которых было обусловлено наличием первичной опухоли ПЖ (рис. 4). Описанные дизурические расстройства по выраженности были сопоставимы с критериями симптомов токсичности I степени со стороны мочевыделительной системы согласно шкалам RTOG, EORTC и NCI CTCAE.

После курса гормонолучевой терапии симптомы лучевого ректита, энтерита I степени наблюдались у 7 (29,2 %) больных, II степени – у 5 (20,8 %) (см. рис. 3). Нежелательные явления I степени со стороны мочевыделительной системы встречались у 18 (75 %) больных, при этом лучевые реакции I степени в виде лучевого цистита отмечались у 5 (20,8 %) больных, у 13 (54,1 %) больных наблюдались дизурические явления, связанные с развитием первичной опухоли с момента начала ЛТ. Лучевой цистит II степени развился у 4 (16,7 %) больных (см. рис. 4).

Как видно из рис. 3, 4, через 6 мес с момента окончания гормонолучевого лечения явления токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта были пол-

ностью купированы. Нежелательные явления I степени со стороны мочевыделительной системы сохранялись у 10 (41,6 %) больных, 7 (29,1 %) из которых испытывали симптомы нарушения мочеиспускания непосредственно до начала ЛТ, что было связано с наличием опухолевого очага ПЖ, в то время как у 3 (12,5 %) больных отмечались симптомы лучевого цистита, расцененные как поздние лучевые реакции I степени. Явлений токсичности II степени со стороны мочевыделительной системы ни у одного больного не наблюдалось. Нежелательных явлений III–IV степеней ни у одного пациента не было зафиксировано.

Таким образом, отмечалось уменьшение числа больных с симптомами лучевого цистита I степени, а также наблюдалось полное купирование нежелательных явлений со стороны гастроинтестинальной системы и лучевых реакций II степени со стороны мочевыделительной системы через 6 мес после проведенного лечения по сравнению с токсичностью на момент окончания ЛТ. Кроме того, к 6 мес с момента окончания лечения наблюдалась тенденция снижения числа больных с имеющимися ранее дизурическими явлениями I степени по сравнению со временем до начала ЛТ. Принимая во внимание данный факт, можно сделать вывод об эффективности оригинальной методики ЛТ в виде сокращения объемов первичной опухоли ПЖ и купирования симптомов нарушения мочеиспускания.

В рамках дизайна исследования в каждую группу эскалации СД были включены больные с различными стадиями РПЖ (табл. 3).

Таблица 3. *Число больных относительно клинической стадии рака предстательной железы, включенных в каждую группу, n (%)*

Table 3. *Number of patients with specific clinical stage of prostate cancer in each group, n (%)*

Группа Group	Число больных по стадиям Number of patients by stage		
	T2	T3a	T3b
1-я (EQD2 на опухолевый очаг 90 иГр) 1st (EQD2 to the tumor lesion 90 iGy)	6 (75)	1 (12,5)	1 (12,5)
2-я (EQD2 на опухолевый очаг 100,6 иГр) 2nd (EQD2 to the tumor lesion 100,6 iGy)	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
3-я (EQD2 на опухолевый очаг 109,9 иГр) 3rd (EQD2 to the tumor lesion 109,9 iGy)	3 (37,5)	2 (25)	3 (37,5)

Как видно из табл. 3, наибольшее число больных с клинической стадией T3, подразумевающей местнораспространенный характер опухолевого процесса с вовлечением капсулы ПЖ и распространением опухоли на семенные пузырьки, были включены в группу с максимальной эскалацией дозы до 109,9 иГр. Данный подход набора больных проводился в целях достижения потенциального улучшения эффективности ЛТ, связанной с интенсификацией дозы на опухоль, именно у больных с неблагоприятными факторами прогрессирования в отличие от больных с клинической стадией T2. Дозиметрические планы всех больных, включенных в 1-ю и 2-ю группы (СД на опухолевый очаг до 90 и 100,6 иГр соответственно), соответствовали требованиям покрытия доставленной лечебной дозы и дозовых ограничений со стороны критических структур согласно их принятым дозным нормам, представленным в таблицах толерантности здоровых тканей к ЛТ под редакцией R. Timmermann и таблицах QUANTEC [9, 10].

Однако в процессе расчета дозиметрических планов больных, включенных в группу с максимальной эскалацией СД на опухолевый очаг до 109,9 иГр, у 2 из 8 больных показатели дозового распределения на мочевой пузырь (Bladder D2cc $EQD2_3$) превышали принятые нормы. После мультидисциплинарного обсуждения с участием радиационного онколога, медицинского физика и врача-рентгенолога было определено, что причина превышения дозы на мочевой пузырь связана с инвазией опухолевого очага в семенной пузырек, что соответствовало клинической стадии T3b РПЖ. Размер очага в среднем был равен 0,9 см. Параметры дозовой нагрузки на прямую кишку оставались в пределах нормы. Учитывая несоответствие дозовых параметров со стороны здоровых органов, принято решение о перерасчете лечебных планов ЛТ описанных больных с уменьшением эскалации дозы на опухоль ПЖ до 90 и 100,6 иГр, что послужило оптимальным клинико-дозиметрическим решением.

Однако необходимо отметить, что у 1 больного со стадией cT3b дозиметрический план представлялся оптимальным с соответствием всех дозовых ограничений на критические структуры, включая мочевой пузырь, что было связано с меньшим размером опухоли и ее распространением исключительно на устье семенных пузырьков в отличие от 2 других ситуаций, где семенные пузырьки были полностью поражены.

Обсуждение

Лучевая терапия с эскалацией радиотерапевтической дозы на опухолевый очаг может являться опцией лечения больных РПЖ умеренного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска прогрессирования. Так, L.G. W. Kerkmeijer и соавт. в 2021 г. в исследовании

FLAME проанализировали результаты лечения 571 больного РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования, разделенных на 2 группы в зависимости от объема и доз радиотерапевтического лечения. В 1-й группе больным проводилась ЛТ на область ПЖ с РД 2,2 Гр до СД 77 Гр (80 иГр), во 2-й группе – с РД 2,2 Гр до СД 77 Гр (80 иГр) с эскалацией дозы в виде интегрированного буста на доминантный опухолевый очаг до СД 95 Гр (110 иГр). По результатам исследования 5-летний показатель биохимического контроля над заболеванием был выше в группе больных с эскалацией дозы – 92 % против 85 % (p <0,001). Разницы в частоте возникновения и степени проявления токсичности со стороны мочеполовой системы и дистальных отделов желудочно-кишечного тракта не было выявлено (p <0,05) [12].

Исследование FLAME послужило прототипом для разработки описанной оригинальной методики ЛТ с эскалацией СД на опухоль ПЖ до 109,9 иГр. Однако настоящее проспективное исследование обладает рядом преимуществ по сравнению с исследованием FLAME, заключающихся в проведении более интенсифицированного варианта гипофракционирования с подведением РД 4,3 Гр на область опухоли в сравнении с РД 2,7 Гр соответственно, а также в интенсификации в виде реализации профилактического лучевого воздействия на регионарные лимфатические узлы таза, что оказывает существенное влияние на повышение эффективности гормонолучевого лечения у больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования [13].

Однако при планировании ЛТ с эскалацией дозы на доминантный очаг необходимо учитывать расположение опухоли. Так, результаты исследования M.G. Dassen и соавт. показали, что дозу выше 42,7 Гр для GTV возможно было предписать для >90 % больных с клинической стадией T3b [14]. Реализованная доза для GTV для данной когорты пациентов оставалась выше 39,7 Гр. Однако такие предписанные и реализованные дозы буста были ниже у пациентов с РПЖ с инвазией опухоли в семенные пузырьки в отличие от пациентов с клинической стадией T1–T3a, что обусловлено неблагоприятным расположением опухоли. Более того, не отмечалось существенных различий в предписанных и реализованных дозах для GTV обеих групп больных с учетом смещения органов и структур во время лечения. Идентичные сложности дозиметрического планирования ЛТ в отношении превышения дозовых нагрузок на мочевой пузырь у больных со стадией T3b РПЖ отмечались в рамках настоящего исследования, что привело к невозможности подведения СД до 109,9 иГр на опухоль ПЖ по причине неблагоприятного расположения опухоли.

Заключение

Эскалация дозы на опухолевый очаг ПЖ в гормонолучевой терапии больных РПЖ является потенциально возможным подходом к улучшению онкологических результатов. Первоначальные результаты применения оригинальной методики ЛТ демонстрируют отсутствие разного рода токсичности гормонолучевого лечения с соблюдением принципов гарантии качества дозиметрического планирования. Однако расположение опухоли, которое находит отображение в стадии опухолевого процесса, существенно влияет на дозовое распределение как на опухоль и ПЖ, так и на органы риска. Так, результаты настоящего исследования демонстрируют, что использование принципов эскалации дозы у больных со стадией T3b может обладать рядом клинико-дозиметрических ограничений. В данном случае принятое решение об интенсификации лечения должно определяться в рамках персонализированного подхода с учетом индивидуальных особенностей больного и исключительно в условиях взаимодействия радиационных онкологов и медицинских физиков.

Литература / References

1. Zumsteg Z.S., Spratt D.E., Romesser P.B. et al. Anatomical patterns of recurrence following biochemical relapse in the dose escalation era of external beam radiotherapy for prostate cancer. J Urol 2015;194(6):1624–30. DOI: 10.1016/j.juro.2015.06.100
2. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Талецкий А.В. и др. Осуществимость одновременного интегрированного буста для высокодозного лечения рака предстательной железы высокого риска. Сибирский онкологический журнал 2023;22(3):57–65. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-57-65
Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Taletsky A.V. et.al. Feasibility of simultaneous integrated boost for high-dose treatment of high-risk prostate cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2023;22(3):57–65. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2023- 22-3-57-65
3. Alexandru D., Iuliana T. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. Acta Oncol 2012;51(8):963–74. DOI: 10.3109/0284186X.2012.719635
4. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Diminishing returns from ultrahypofractionated radiation therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;107(2):299–304. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.01.010
5. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Dose response and fractionation sensitivity of prostate cancer after external beam radiation therapy: a meta-analysis of randomized trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2018;100(4):858–65. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.12.011
6. Булычкин П.В., Куфелкина А.А., Черных М.В. и др. Способ лучевой терапии больных локализованным раком предстательной железы. Заявка № 2024107847 от 26.03.2024. Патент № 2834956.

Bulychkin P.V., Kufelkina A.A., Chernykh M.V. et al. Method of radiation therapy for patients with localized prostate cancer. Application No. 2024107847 by 26.03.2024. Patent No. 2834956 (In Russ.).
7. Hamstra D.A. Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2017;97(5):976–85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.024
8. Куфелкина А.А., Булычкин П.В., Михайлова А.В. и др. Методика гипофракционной лучевой терапии больных локализованным раком предстательной железы. Предлучевая подготовка, оконтуривание, лечение. Медицинская физика 2025;(1):23–31. DOI: 10.52775/1810-200X-2025-105-1-23-31
Kufelkina A.A., Bulychkin P.V., Mikhaylova A.V. et al. Methodology of hypofractionated radiation therapy for patients with localized prostate cancer. Pre-radiation preparation, contouring, treatment. Meditsinskaya fizika = Medical Physics 2025;(1):23–31. (In Russ.). DOI: 10.52775/1810-200X-2025-105-1-23-31
9. Timmerman R. A story of hypofractionation and the table on the wall. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2022;112(1):4–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.09.027
10. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. Rep Radiother Oncol 2013;1(1):35–48. Available at: https://applications.emro.who.int/imemrf/Rep_Radiother_Oncol/Rep_Radiother_Oncol_2013_1_1_35_48.pdf
11. Image guided intensity modulated External beam radiochemotherapy and MRI based adaptive BRAchytherapy in locally advanced CErvical cancer EMBRACE-II. Available at: https://www.embracestudy.dk/UserUpload/PublicDocuments/EMBRACE%20II%20Protocol.pdf
12. Kerkmeijer L.G.W., Groen V.H., Pos F.J. et al. Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: results from the FLAME randomized phase III trial. J Clin Oncol 2021;39(7):787–96. DOI: 10.1200/JCO.20.02873
13. Le Guévelou J., Murthy V., Zilli T. et al. “Augmented radiotherapy” in the management of high-risk prostate cancer (PCa): a systematic review. Crit Rev Oncol/Hematol 2025;207:104623. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2025.104623
14. Dassen M.G., Neijndorff B., Betgen A. et al. Simulation of focal boosting in online adaptive MRI-guided SBRT for patients with locally advanced prostate cancer with seminal vesicle involvement. Pract Radiat Oncol 2025;15(2):196–204. DOI: 10.1016/j.prro.2024.10.009

Вклад авторов
А.А. Куфелкина, П.В. Булычкин: разработка оригинальной методики, набор больных в исследование, планирование лучевой терапии, анализ полученных результатов;
С.И. Ткачев, М.В. Черных: разработка оригинальной методики, набор больных в исследование;
А.В. Михайлова, О.В. Козлов, Т.А. Крылова: разработка оригинальной методики, планирование лучевой терапии;
Г.С. Батырова: планирование лучевой терапии, анализ полученных результатов;
С.Н. Бердников: набор больных в исследование, анализ полученных результатов.
Authors’ contributions
A.A. Kufelkina, P.V. Bulychkin: development of an original methodology, recruitment of patients to the trial, planning of radiation therapy, analysis of the results obtained;
S.I. Tkachev, M.V. Chernykh: development of an original methodology, recruitment of patients to the trial;
A.V. Mikhaylova, O.V. Kozlov, T.A. Krylova: development of an original methodology, planning of radiation therapy;
G.S. Batyrova: planning of radiation therapy, analysis of the results obtained;
S.N. Berdnikov: recruitment of patients to the trial, analysis of the results obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors
А.А. Куфелкина / A.A. Kufelkina: https://orcid.org/0009-0002-1943-2025
П.В. Булычкин / P.V. Bulychkin: https://orcid.org/0000-0003-3947-1267
С.И. Ткачев / S.I. Tkachev: https://orcid.org/0000-0001-8965-8172
М.В. Черных / M.V. Chernykh: https://orcid.org/0000-0003-4944-4035
О.В. Козлов / O.V. Kozlov: https://orcid.org/0009-0001-5456-8836
Т.А. Крылова / T.A. Krylova: https://orcid.org/0009-0003-9844-3589
Г.С. Батырова / G.S. Batyrova: https://orcid.org/0000-0002-6932-0059
С.Н. Бердников / S.N. Berdnikov: https://orcid.org/0000-0003-2586-8562

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики
Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.
All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 03.05.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 29.06.2026.
Article submitted: 03.05.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 29.06.2026.