

ISSN 0507-3758 (Print)
ISSN 2949-4915 (Online)

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК



ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С 1928 ГОДА



5 – 2025

ТОМ 71 VOL. 71

PROBLEMS IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

5
ТОМ 71
2025

ОСНОВАН В 1928 ГОДУ

Научно-практический журнал «Вопросы онкологии» — официальное рецензируемое издание ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Журнал посвящен изучению злокачественных новообразований и борьбе с ними.

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России (категория K1), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, РИНЦ, SCOPUS.

Журнал в «Перечне рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)
- 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки)
- 1.5.4. Биохимия (медицинские науки)
- 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)
- 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)
- 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)



УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

БЕЛЯЕВ А.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5580-4821

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

Семиглазова Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4305-6691

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Арсеньев А.И., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Артемяева А.С., к.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Багненко С.С., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Новик А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Новиков С.Н., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Филатова Л.В. (контроль текстового заимствования), д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0728-4582

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Д.А., акад. НАНА, д.м.н., проф., НЦО (Баку, Азербайджан), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Бабаев В.А., к.ф.-м.н., Университет Любека (Любек, Германия), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Важенин А.В., акад. РАН, д.м.н., проф., ЮУГМУ (Челябинск, Россия), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Кабулов М.К., д.м.н., проф., Каракалпакстанский медицинский институт Минздрава РУз (Нукус, Республика Узбекистан), orcid.org/0009-0007-3611-4586

Кайдарова Д.Р., акад. НАН РК, д.м.н., проф., КазНИИОиР (Алматы, Казахстан), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Канаев С.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Кудайбергенова И.О., д.м.н., проф., КГМА имени И. К. Ахунбаева, (Бишкек, Кыргызская Республика), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Куннуммал М., д.м.н., проф., Керальский университет медицинских наук (Триссур, Индия), orcid.org/000-0008-4322-7269

Лазарев А.Ф., д.м.н., проф., АГМУ (Барнаул, Россия), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Лемехов В.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/

Манукян Н.В., проф., НЦО имени В.А. Фаранджяна (Ереван, Республика Армения)

Мерабишвили В.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Полатова Д.Ш., д.м.н., проф., Центр детской гематологии, онкологии и клинической иммунологии (Ташкент, Республика Узбекистан), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Поляков С.Л., д.м.н., проф., РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, Республика Беларусь), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Порханов В.А., академик РАН, д.м.н., проф., НИИ - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Семиглазов В.Ф., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Урманчиева А.Ф., д.м.н., проф., СЗГМУ им. И.И. Мечникова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Хасанов Р.Ш., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., КГМА – филиал РМАНПО (Казань, Россия), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Хусейнов З.Х., д.м.н., проф., РОНЦ (Душанбе, Республика Таджикистан), orcid.org/0000-0001-8956-7895

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ашрафян Л.А., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Багненко С.Ф., акад. РАН, д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Балдуева И.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Барчук А.А., к.м.н., МАИР (Лион, Франция), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Берлев И.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6937-2740

FOUNDER

The FSBI «NMRC of Oncology named after N.N. Petrov» of MoH of Russia

EDITOR-IN-CHIEF

BELYAEV A.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5580-4821

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Semiglazova T.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4305-6691

SCIENTIFIC EDITORS

Arseniev A.I., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-3100-6451

Artemyeva A.S., PhD Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2948-397X

Bagnenko S.S., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4131-6293

Novik A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2430-4709

Novikov S.N., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7185-1967

Filatova L.V. (Editor of Originality & plagiarism), DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0728-4582

EDITORIAL COUNCIL

Aliiev D.A., Acad. of ANAS, DSc Med., Prof., NCO (Baku, Azerbaijan), orcid.org/0000-0001-9434-0695

Babaev V.A., Ph.D., Universität zu Lübeck, (Lübeck, Germany), orcid.org/0009-0000-3040-3888

Vazhenin A.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., SUSMU (Chelyabinsk, Russia), orcid.org/0000-0002-7807-8479

Kabulov M.K., DSc Med., Prof., Karakalpakstan Medical Institute of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Nukus, Uzbekistan), orcid.org/0009-0007-3611-4586

Kaidarova D.R., Acad. of NAS RK, DSc Med., Prof., Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan), orcid.org/0000-0002-0969-5983

Kanaev S.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1753-7926

Kudaibergenova I.O., DSc Med., Prof., I.K. Akhunbaev KSMA, (Bishkek, Kyrgyzstan), orcid.org/0000-0003-3007-8127

Kunnummal M., DSc Med., Prof., Kerala University of Health Sciences, (Thrissur, Indian), orcid.org/000-0008-4322-7269

Lazarev A.F., DSc Med., Prof., ASMU (Barnaul, Russia), orcid.org/0000-0003-1080-5294

Lemekhov V.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg)

Manukyan N.V., Prof., NCO named after V.A. Fanarjyan (Yerevan, Armenia)

Merabishvili V.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1521-455X

Polatova D.Sh., DSc Med., Prof., Center for Pediatric Hematology, Oncology and Clinical Immunology (Tashkent, Uzbekistan), orcid.org/0000-0001-8128-2553

Polyakov S.L., DSc Med., Prof., N.N. Alexandrov NCC of Belarus (Lesnoy, Republic of Belarus), orcid.org/0000-0003-1591-6313

Porkhanov V.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Research Institute - Regional Clinical Hospital № 1 named after Professor S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia), orcid.org/0000-0003-0572-1395

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0077-9619

Trofimova T.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4871-2341

Uрманчиева А.Ф., DSc Med., Prof., NWSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-2835-2983

Khasanov R.Sh., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., KSMU, (Kazan, Russia), orcid.org/0000-0003-4107-8608

Huseinzoda Z.H., DSc Med., NCRC (Dushanbe, Tajikistan), orcid.org/0000-0001-8956-7895

EDITORIAL BOARD

Ashrafyan L.A., Acad. of the RAS, DSc Med., Prof., NMRC OGP named after V.I. Kulakov (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-6396-4948

Bagnenko S.F., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6380-137X

Balduueva I.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7472-4613

Barchuk A.A., PhD Med., International Agency For Research On Cancer, (Lyon, France), orcid.org/0000-0002-4629-3326

Berlev I.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6937-2740

Бусько Е.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Вальков М.Ю., д.м.н., проф., Северный государственный медицинский университет (Архангельск, Россия), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Владимирова Л.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Гафтон Г.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Горошинская И.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Гранов Д.А., акад. РАН, д.м.н., проф., РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Дженкова Е.А., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Иванов А.М., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., Гос. НИИ ОЧБ, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Иванов С.А., чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., МРНЦ имени А.Ф. Цыба – филиал НМИЦ радиологии (Обнинск, Россия), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Имянитов Е.Н., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Каприн А.Д., акад. РАН, акад. РАО, проф., д.м.н., НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Карачун А.М., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Кит О.И., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Комаров Ю.И., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Крживицкий П.И., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Криворотко П.В., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Кулева С.А., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Левченко Е.В., чл.-кор. РАН, доцент, д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Литвяков Н.В., д.б.н., проф. РАН, ТНИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Малек А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Моисеенко В.М., чл.-кор. РАН, проф., д.м.н., СПб КНЦСВМП(о) имени Н.П. Напалкова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Омельяновский В.В., д.м.н., проф., ЦЭКМП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Орлова Р.В., д.м.н., проф., СПбГУ (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Панченко А.В., д.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Петров С.Б., д.м.н., проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Полторацкий А.Н., к.м.н., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Прохоров Г.Г., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Раджабова З.А.-Г., д.м.н., доцент, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ратников В.А., д.м.н., проф., СЗОНК им. Л.Г. Соколова ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Решетов И.В., акад. РАН, д.м.н. проф., Институт кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Лёвшина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Рубцова Н.А., д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал НМИЦ радиологии (Москва, Россия), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Семиглазов В.В., д.м.н. проф., ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Солодкий В.А., акад. РАН, проф., РНЦРП (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Стилиди И.С., акад. РАН, д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва, Россия), orcid.org/0000-0002-0493

Топузов Э.Э., д.м.н., проф., ГУЗ ГКОД (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ульрих Е.А., д.м.н., проф., НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Хатков И.Е., акад. РАН, д.м.н., проф., МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ (Москва, Россия), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Чойзонзон Е.Л., акад. РАН, д.м.н., проф., Томский НИМЦ (Томск, Россия), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Шавловский М.М., д.м.н., проф., Институт экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, Россия), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Шихлярова А.И., д.б.н., проф., НМИЦ онкологии (Ростов-на-Дону, Россия), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Busko E.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-0940-6491

Valkov M.Yu., DSc Med., Prof., Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia), orcid.org/0000-0003-3230-9638

Vladimirova L.Yu., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don), orcid.org/0000-0002-4822-5044

Gafton G.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3172-2201

Goroshinskaya I.A., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0001-6265-8500

Granov D.A., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., Russian scientific center of radiology and surgical technologies named after A. M. Granov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8746-84-52

Dzhenkova E.A. DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0002-3561-098X

Ivanov A.M. Corr. Member of the RAS, DSc Med., SRI HPB, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8899-7524

Ivanov S.A., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., A.Tsyb MRRC (Obninsk, Russia), orcid.org/0000-0001-7689-6032

Imyanitov E.N., Corr. Member of RAS, DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4529-7891

Kaprin A.D., Acad. of RAS, Acad. of RAE, DSc Med., Prof., NMRC of Radiology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8784-8415

Karachun A.M., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-6641-7229

Kit O.I., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-3061-6108

Komarov Yu.I., PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3256-0451

Krzhivitskiy P.I., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6864-6348

Krivorotko P.V., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-4898-9159

Kuleva S.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-0390-8498

Levchenko E.V., Corr. Member of RAS, Assoc. Prof., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3837-2515

Litviakov N.V., DSc Bio., Prof. of the RAS, TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-0714-8927

Malek A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-5334-7292

Moiseenko V.M., Corr. Member of RAS, DSc Med., Prof., St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0001-9431-5617

Omelyanovskiy V.V., DSc Med., Prof., Center for Healthcare Quality Assessment and Control (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-1581-0703

Orlova R.V., DSc Med., Prof., SPBU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-4447-9458

Panchenko A.V., DSc Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-5346-7646

Petrov S.B., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0003-3460-3427

Poltoratsky A.N. PhD Med., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-7650-1122

Prokhorov G.G., DSc Med., Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2267-9961

Radzhabova Z.A., DSc Med., Assoc. Prof., NMRC of Oncology named after N.N. Petrov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-6895-0497

Ratnikov V.A., DSc Med., Prof., North-West District Research and Clinical Center named after I.G. Sokolov (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-9645-8408

Reshetov I.V., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0909-6278

Rubtsova N.A., DSc Med., P.A. Herzen MORC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0001-8378-4338

Semiglazov V.V., DSc Med., Prof., Pavlov PSPbSMU (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-8825-5221

Solodkiy V.A., Acad. of RAS, Prof., RSCRR (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-1641-6452

Stilidi I.S., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., N.N. Blokhin NMRC of Oncology (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0002-0493

Topuzov E.E., DSc Med., Prof., St. Petersburg City Oncology Hospital, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-1700-1128

Ulrikh E.A., DSc Med., Prof., Almazov NMRC (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2701-8812

Khatkov I.E., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., A.S. Loginov MCSC (Moscow, Russia), orcid.org/0000-0003-3107-3731

Choyzonzon E.L., Acad. of RAS, DSc Med., Prof., TNMRC (Tomsk, Russia), orcid.org/0000-0002-3651-0665

Shavlovsky M.M., DSc Med., Prof., Institute of Experimental Medicine, (St. Petersburg, Russia), orcid.org/0000-0002-2119-476X

Shikhlyarova A.I., DSc Bio., Prof., NMRC of Oncology (Rostov-on-Don, Russia), orcid.org/0000-0003-2943-7655

Журнал входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ (категория К1), в «Белый список» — Единый государственный перечень научных изданий (уровень 1), индексируется Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), Russian Science Citation Index (RSCI) на базе Web of Science, SCOPUS

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Свидетельство о регистрации СМИ—ПИ № ФС77 47156 от 3 ноября 2011 г.

Журнал выходит 6 раз в год

Рассылается по подписке

Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс Округ» — 70152 (полугодовая подписка для физ. лиц), 70277 (полугодовая подписка для юр. лиц), 47487 (годовая подписка для всех)

Рукописи принимаются на сайте журнала:

<http://voprosyonkologii.ru>

Адрес редакции: 197758, Россия,

Санкт-Петербург, пос. Песочный,

ул. Ленинградская, дом 68

Электронный адрес журнала:

journal@voprosyonkologii.ru

Сайт журнала: <http://voprosyonkologii.ru>

Издатель — АННМО «Вопросы онкологии»

Тел./факс (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru, www.niioncologii.ru

Адрес издателя: 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Секретарь Главного редактора И.М. Быкова

Редактор Е.Д. Герасимова

Корректор А.С. Комарова

Переводчик А.Ю. Токарева

Научное издание «Вопросы онкологии» осуществляет рецензирование всех поступающих в редакцию материалов, соответствующих его тематике, с целью их экспертной оценки. К рецензированию принимаются рукописи, оформленные согласно требованиям, опубликованным в журнале и на сайте журнала <https://voprosyonkologii.ru>. Мнение редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Все права защищены.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Порядковый номер журнала: 637. Тираж 100 экз.

Подписано в печать: 03.11.2025

Дата выхода в свет: 05.11.2025

Отпечатано в ООО «ЛАДОГА ПРИНТ»,
СПб., ул. Александра Матросова, 8к1, 248

© АННМО «Вопросы онкологии»

The journal is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation, to the “White List” — Unified State List of Scientific Publications (level 1), indexed by the Russian Science Citation Index (RSCI) based on Web of Science, SCOPUS

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, information technologies and mass communications

The Certificate of registration № ФС77 47156 of November 3, 2011

The magazine is published six times a year

Distribution by subscription

The Catalog Agency «Ural-Press Okrug»'s index is 70152 (semiannual subscription for physical persons), 70277 (semiannual subscription for juridical persons) and 47487 (annual subscription for all)

Manuscripts are accepted at official website

<http://voprosyonkologii.ru>

Editorial office address: 197758, Russia,

St.Petersburg, Pesochny village,

68 Leningradskaya street

E-mail: journal@voprosyonkologii.ru

Website: <http://voprosyonkologii.ru>

Publisher — «Questions of Oncology»

Tel./Fax (812) 596-89-47,

e-mail: annmo@rion.spb.ru www.niioncologii.ru

Publisher office address: 197758, Russia, St.Petersburg, Pesochny village, 68 Leningradskaya street

Executive Secretary to the Chief Editor I.M. Bykova

Editor E.D. Gerasimova

Proofreader A.S. Komarova

Translator A.Yu. Tokareva

The scientific journal "Voprosy Onkologii" peer-reviews all materials submitted to the editorial office that correspond to its subject matter for the purpose of expert evaluation. Manuscripts prepared in accordance with the requirements published in the journal and on the journal's website <https://voprosyonkologii.ru> are accepted for review. The views expressed by the authors in published articles do not necessarily reflect the views of the editorial board. All rights reserved.

Total or partial reproduction of the materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Advertisers are responsible for the content of their advertisements.

Serial number: 637. The circulation is 100 copies

Signed to print: 03.11.2025

Published by: 05.11.2025

Printed in «LADOGA PRINT»,
St. Petersburg, 8k1, Alexander Matrosov street, 248

© ANSMO «Questions of Oncology»

Приветственное слово доктора медицинских наук, профессора Новикова С.Н.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования

Загиров Р.И., Трунин Ю.Ю., Серова Н.К., Сергеева Н.А., Галкин М.В., Пронин И.Н., Кузнецова А.С., Голанов А.В.

Стереотаксическое облучение менингиом зрительного нерва в режиме гипофракционирования

Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Дадченко П.В.

Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности

Медведева К.Е., Гулидов И.А., Лемаева А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов

Чижова К.А., Гуляев Д.А., Чиркин В.Ю., Курносов И.А.

Влияние объема резекции глиобластомы IDH-wildtype на выживаемость

Лемаева А.А., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Эффективность и безопасность протонной терапии при хордомих и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов

Козлов А.В., Таразов П.Г., Виноградова Ю.Н., Колесников Д.С., Демко А.Е., Коротова Л.И., Стаценко А.А., Бутримова А.С., Гранов Д.А.

Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: регионарная химиотерапия в комбинации с облучением или операция?

Ищанов Д.Г., Черных М.В., Иванов В.А., Петухов Е.А., Рыбаков Е.Г., Москаленко А.Н.

Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации

Новиков С.Н., Тюряева Е.И., Новиков Р.В., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю., Гринкевич М.В., Карачун А.М., Ткаченко О.Б., Ткаченко Е.В., Мельник Ю.С., Шишканова Ю.П., Пономарева О.И., Литинский С.С., Кондратьев С.В., Служев М.И., Корнилов А.В., Сидорова А.Н., Олькина А.Ю., Зозуля А.Ю., Канаев С.В., Беляев А.М.

Внутриполостная высокоомощностная адаптивная брахитерапия в лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки: вероятность достижения полного клинического ответа

985 Introductory Remarks, Doctor of Medical Sciences, Professor Novikov S.N.

ORIGINAL ARTICLES
Clinical research

987 Zagirov R.I., Trunin Yu.Yu., Serova N.K., Sergeeva N.A., Galkin M.V., Pronin I.N., Antipina N.A., Kuznetsova A.S., Golanov A.V.
Hypofractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningiomas

995 Chuguev A.S., Gerasimov V.A., Kaprin A.D., Datsenko P.V.
Results of the study of two fractionation regimens in grade 4 gliomas

1004 Medvedeva K.E., Gulidov I.A., Lemaeva A.A., Ivanov S.A., Kaprin A.D.
Safety and efficacy of re-irradiation of high-grade gliomas with active scanning proton beam

1013 Chizhova K.A., Gulyaev D.A., Chirkin V.Yu., Kurnosov I.A.
Influence of extent of IDH wild-type glioblastoma resection on survival

1020 Lemaeva A.A., Gulidov I.A., Medvedeva K.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D.
Efficacy and safety of proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: An analysis of three-year outcomes

1029 Kozlov A.V., Tarazov P.G., Vinogradova Ju.N., Kolesnikov D.S., Demko A.E., Korytova L.I., Stacenko A.A., Butrimova A.S., Granov D.A.
Resectable pancreatic head cancer in high surgical risk patients: Regional chemotherapy combined with radiation versus surgical resection

1039 Ichshanov D.G., Cherhykh M.V., Ivanov V.A., Petukhov E.A., Rybakov E.G., Moskalenko A.N.
Comparison of immediate outcomes of neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer during the COVID-19 pandemic. A propensity score-matched multicenter retrospective study

1050 Novikov S.N., Tiuriaeva E.I., Novikov R.V., Samsonov D.V., Grishko P.Yu., Grinkevich M.V., Karachun A.M., Tkachenko O.B., Tkachenko E.V., Melnik Yu.S., Shishkanova Iu.P., Ponomareva O.I., Litinsky S.S., Kondratev S.S., Sluzhev M.I., Kornilov A.V., Sidorova A.N., Olkina A.Yu., Zozulia A.Yu., Kanaev S.V., Belyaev A.M.
High-dose-rate endorectal brachytherapy boost for low-lying rectal cancer: Predictors of complete clinical response

Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Алиев В.А.,
Власов О.А., Дудаев З.А.

**Токсические проявления при комплексном
лечении больных раком прямой кишки среднего
риска прогрессирования**

Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Ильин Н.Д.,
Мережко Ю.О., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю.,
Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е.,
Кузнецов Н.О., Канаев С.В.

**Использование режима умеренного
гипофракционирования дозы при облучении
тазовых лимфоузлов у больных раком
предстательной железы высокого и очень
высокого риска рецидива: предварительные
результаты**

Кузнецов Н.О., Новиков Р.В., Новиков С.Н.,
Самарцева Е.Е., Ильин Н.Д., Гафтон И.Г.,
Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Готовчикова М.Ю.,
Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Канаев С.В.

**Эффективность и безопасность
послеоперационной стереотаксической
лучевой терапии на область ложа удаленной
предстательной железы (результаты длительного
наблюдения)**

Карандашов В.К., Новиков Р.В., Круглова Е.С.,
Пonomareva О.И., Буровик И.А., Тятков С.И.,
Кулиш А.В., Ляскович Г.А., Протошак В.В.,
Новиков С.Н.

**Роль промежностной имплантации
парапростатического спейсера в сохранении
постлучевого эректильного статуса**

Сычева И.В., Северская Н.В., Иванов С.А.,
Каприн А.Д.

**Комбинированное лечение позднего
радиационного проктита III степени тяжести
с применением формалина сниженной
концентрации**

Медведева А.А., Чернов В.И., Ларкина М.С.,
Зебзеева О.С., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н.,
Варвашеня Р., Безверхняя Е., Толмачев В.М.,
Орлов А.М.

**Новый ПСМА-направленный
радиофармпрепарат для однофотонной
эмиссионной компьютерной томографии**

Иванова А.А., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А.,
Санарова К.Е., Вазенина Д.А., Майстренко А.Д.,
Артемов М.В., Майстренко Д.Н.

**Сравнительный анализ информативности
ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 и ¹⁸F-ФДГ
в идентификации злокачественных опухолей
и их метастазов**

Станжевский А.А., Молчанов О.Е.,
Майстренко Д.Н., Вазенина Д.А., Одинцова М.В.,
Чипига Л.А., Иванова А.А., Номоконова В.Б.

**Первый опыт проведения радионуклидной
терапии с применением известных и
инновационных радиофармацевтических
лекарственных препаратов**

1061 Barsukov Yu.A., Mammadli Z.Z., Aliev V.A.,
Vlasov O.A., Dudaev Z.A.

**Toxic manifestations in the complex treatment
of patients with colorectal cancer of moderate risk
of progression**

1070 Samartseva E.E., Novikov S.N., Ilyin N.D.,
Merezhko J.O., Novikov R.V., Gotovchikova M.Yu.,
Melnik Yu.S., Ponomareva O.I., Antipov Ph.E.,
Kuznetsov N.O., Kanaev S.V.

**Moderate hypofractionation of dose in pelvic
lymph node irradiation for patients with high
and very high risk prostate cancer: preliminary
results**

1082 Kuznetsov N.O., Novikov R.V., Novikov S.N.,
Samartseva E.E., Ilin N.D., Gafton I.G.,
Merezhko Ju.O., Antipov F.E., Gotovchikova M.Yu.,
Melnik Yu.S., Ponomareva O.I., Kanaev S.V.

**Efficacy and Safety of Postoperative Stereotactic
Radiotherapy to the Prostate Bed (Long-Term
Follow-Up Results)**

1091 Karandashov V.K., Novikov R.V., Kruglova E.S.,
Ponomareva O.I., Burovik I.A., Tyatkov S.A.,
Kulish A.V., Liasovich G.A., Protoshchak V.V.,
Novikov S.N.

**Role of perineal implantation of a paraprostatic
spacer in maintaining erectile function after
radiation therapy**

1102 Sycheva I.V., Severskaya N.V., Ivanov S.A.,
Kaprin A.D.

**Combined Treatment of Late Grade III Radiation
Proctitis with the Use of Formalin of Reduced
Concentration**

1111 Medvedeva A.A., Chernov V.I., Larkina M.S.,
Zebzeeva O.S., Zelchan R.V., Rybina A.N.,
Varvashenya R.N., Bezvekhniaia E.A.,
Tolmachev V.M., Orlov A.M.

**A new PSMA-targeted radiopharmaceutical for
single-photon emission computed tomography**

1124 Ivanova A.A., Ryzhkova D.V., Stanzhevskiy A.A.,
Sanarova K.E., Vazhenina D.A., Maystrenko A.D.,
Artemov M.V., Maystrenko D.N.

**Comparative performance of ⁶⁸Ga-FAPI-04
and ¹⁸F-FDG PET/CT for detection of malignant
tumors and metastases**

1135 Stanzhevskiy A.A., Molchanov O.E.,
Maistrenko D.N., Vazhenina D.A., Odintsova M.V.,
Chipiga L.A., Ivanova A.A., Nomokonova V.B.

**Initial clinical experience with established
and novel radiopharmaceuticals for radionuclide
therapy**

Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Степаненко В.Ф., Мусабаев И.Э., Иванов С.А., Каприн А.Д.
Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Hosseini-motlagh S.N., Shakeri A.
Carbon Radiotherapy of Breast Tumor with Adding High-Z Metal Nanoparticles using GEANT4 Simulation Code

ОБЗОРЫ

Альметева С.Ю., Титова О.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д.
Деэскалация лучевой терапии у больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом в лимфатических узлах: систематический обзор

Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В.
Частота развития радионекроза после проведения курса радиохирургии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Сухих Е.С., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Селихова Е.А., Рябова А.И.
Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске

Карачун А.М., Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б.
Предварительные результаты проспективного одноцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности безоперационной стратегии «Watch & Wait» для больных раком прямой кишки

Лушников П.А., Старцева Ж.А., Поляков А.А., Арышева А.Е., Сухих Е.С., Пыжова И.Б., Великая В.В., Грибова О.В.
Анализ изменчивости покрытия мишени и соблюдения толерантных доз при использовании фиксированного дозиметрического плана внутриполостной лучевой терапии рака шейки матки. Опыт онкологического центра города Томска

1144 Kochetova T.Yu., Krylov V.V., Stepanenko V.F., Musabaev I.E., Ivanov S.A., Kaprin A.D.
Safety assessment of dose-escalated 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy in patients with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer following standard treatment failure

MEDICAL PHYSICS

1152 Хоссейнимотлаг С.Н., Шакери А.
Лучевая терапия при раке молочной железы пучками углеродных ионов с применением наночастиц тяжелых металлов: моделирование в среде GEANT4 (англ.)

REVIEWS

1162 Almeteva S.Y., Titova O.A., Khmelevskiy E.V., Kaprin A.D.
De-escalation of radiotherapy in breast cancer patients with nodal pCR: A systematic literature review

1173 Bliganov P.I., Ivanov V.A., Chernykh M.V.
Incidence of radionecrosis following stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy for brain metastases: A meta-analysis

PRACTICES OF ONCOLOGICAL INSTITUTIONS

1183 Gribova O.V., Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Sukhikh E.S., Novikov V.A., Choyznzonov E.L., Selikhova E.A., Ryabova A.I.
Fast neutrons therapy experience in Tomsk

1191 Karachun A.M., Samsonov D.V., Moiseenko A.B.
Preliminary efficacy and safety of a non-surgical watch-and-wait strategy in rectal cancer: A prospective single-center observational study

1197 Lushnikova P.A., Startseva Zh.A., Polyakov A.A., Arysheva A.E., Pyzhova I.B., Sukhikh E.S., Velikaya V.V., Gribova O.V.
Analysis of target coverage variability and compliance with tolerant doses using a fixed dosimetric plan for intracavitary radiation therapy for cervical cancer. Tomsk City Oncology Center experience

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CLINICAL CASE
Комиссарова К.А., Измаилов Т.Р. Клинический случай абскопального эффекта у больного лимфомой Ходжкина при сочетании терапии ингибиторами контрольных точек и облучения	1209	Komissarova K.A., Izmailov T.R. Clinical Case of an Abscopal Effect in a Patient with Hodgkin's Lymphoma Treated with Checkpoint Inhibition and Radiotherapy
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES
Елена Михайловна Франциянц (к 70-летию со дня рождения)	1215	Elena Mikhailovna Franzyants (for the 70 th anniversary of her birth)

**Приветственное слово
доктора медицинских наук наук,
профессора Новикова С.Н.**

**Introductory Remarks,
Doctor of Medical Sciences,
Professor Novikov S.N.**



Уважаемые читатели!

Вашему вниманию предлагается пятый выпуск журнала «Вопросы онкологии» за 2025 год. Номер будет целиком посвящен исследованиям в области лучевой и радионуклидной терапии, а также актуальным диагностическим вопросам ядерной медицины. При обсуждении достижений лучевой терапии значительное внимание уделено ретроспективным и проспективным, в том числе рандомизированным, исследованиям, в которых анализируется роль различных подходов к радикальному лучевому лечению злокачественных новообразований различных локализаций и значение лучевой терапии как компонента комбинированного лечения онкологических больных. Несомненно, большой интерес вызовет обсуждение важных методических вопросов лучевого лечения, в частности способы снижения риска возникновения осложнений после облучения и пути коррекции нежелательных последствий.

Не случайно чрезвычайно широким оказался и спектр представленных работ — от фундаментальных исследований в области медицинской физики и систематических обзоров до опыта работы радиотерапевтических отделений и интересных клинических наблюдений.

Таким же многоликим и захватывающим получился раздел, посвященный вопросам ядерной медицины, в котором широко освещаются вопросы разработки и испытания высокотехнологичных таргетных соединений, меченных диагностическими и терапевтическими изотопами. Не будет преувеличением сказать, что сюда вошли работы, посвященные наиболее перспективным направлениям развития ядерной медицины.

Мы приглашаем вас познакомиться с новым выпуском журнала «Вопросы онкологии», а также присоединиться к нашему каналу <https://t.me/voprosyonkologii>, где можно получить дополнительную интересную информацию о современной онкологии, обсудить публикации и предложить актуальные для вас темы.





© Р.И. Загиров, Ю.Ю. Трунин, Н.К. Серова, Н.А. Сергеева, М.В. Галкин,
И.Н. Пронин, А.С. Кузнецова, А.В. Голанов

Стереотаксическое облучение менингиом зрительного нерва в режиме гипофракционирования*

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Ruslan I. Zagirov, Yury Yu. Trunin, Nataliya K. Serova, Nataliya A. Sergeeva,
Mikhail V. Galkin, Igor N. Pronin, Anastasiia S. Kuznetsova, Andrey V. Golanov

Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Optic Nerve Sheath Meningiomas

Burdenko Neurosurgical Institute, Moscow, the Russian Federation

Введение. Менингиома зрительного нерва — редко встречающаяся опухоль у пациентов преимущественно взрослого возраста, в том числе с нейрофиброматозом II типа, сопровождающаяся снижением зрительных функций и экзофтальмом. Возможные варианты ведения пациентов: динамическое наблюдение, хирургическое удаление опухоли или декомпрессия зрительного нерва, лучевая терапия, а также комбинация данных методов. Лучевая терапия может быть рекомендована пациентам с сохраненными зрительными функциями, при отсутствии выраженного экзофтальма и трофических изменений глаза. Стандартом лучевого лечения является классический режим фракционирования. В настоящей работе рассматривается наш опыт применения режима гипофракционирования на менингиомы зрительного нерва.

Цель. Оценить безопасность и эффективность лучевого лечения пациентов с менингиомой зрительного нерва в режиме гипофракционирования.

Материалы и методы. С марта 2010 по май 2020 г. 18 пациентов с менингиомами зрительного нерва прошли лечение на линейных ускорителях CyberKnife® и Novalis® в режиме гипофракционирования с разовой очаговой дозой 5,5 Гр, пять фракций до суммарной очаговой дозы 27,5 Гр: 16 взрослых пациентов в возрасте от 25 до 70 лет (медиана — 51 год; IQR — 21) и двое детей 8 и 14 лет. Медиана объема опухоли составила 1,5 см³ (от 0,34 до 6,49 см³).

Результаты. Медиана наблюдения составила 57 мес. (от 11 до 102 мес.; IQR — 49). Контроль роста опухоли достигнут у всех 18 пациентов, частичный ответ опухоли, в виде уменьшения объема на 40 % и более, наблюдался у пяти (27,8 %) больных. Ухудшения зрительных функций не было ни у одного пациента; улучшение остроты зрения отмечено в 6/14 (42,9 %) случаях. Расширение границ полей зрения наблюдалось у пяти (62,5 %) из восьми пациентов, у которых изначально была возможность оценки границ полей зрения. После облучения у семи (50 %) из 14 пациентов размеры экзофтальма уменьшились на 1 мм и более.

Выводы. Лучевое лечение в режиме гипофракционирования показало свою безопасность и эффективность при лечении пациентов с менингиомой зрительного нерва.

Ключевые слова: менингиома зрительного нерва; гипофракционирование; мультисессионная радиохirurgия; кибернож

Introduction. Optic nerve sheath meningioma (ONSM) is a rare tumor predominantly affecting adult patients, including those with neurofibromatosis type II, and is characterized by visual function impairment and exophthalmos. Management options include active surveillance, surgical resection, optic nerve decompression, radiation therapy, or combination strategies. Radiation therapy may be recommended for patients with preserved visual function, absent severe exophthalmos, and without trophic ocular changes. While conventional fractionation remains the standard radiotherapeutic approach, this study presents our institutional experience with hypofractionated stereotactic radiotherapy for ONSM.

Aim. To evaluate the safety and efficacy of hypofractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma.

Materials and Methods. Between March 2010 and May 2020, 18 patients with ONSM underwent hypofractionated stereotactic radiotherapy using CyberKnife® or Novalis® platforms. The treatment protocol delivered 5.5 Gy per fraction over five fractions to a total dose of 27.5 Gy. The cohort included 16 adults (median age: 51 years; IQR: 21; range: 25–70 years) and two pediatric patients (8 and 14 years). Median tumor volume was 1.5 cm³ (range: 0.34–6.49 cm³).

Results. With a median follow-up of 57 months (range: 11–102 months; IQR: 49), tumor control was achieved in all 18 patients. Partial response (≥40% volume reduction) was observed in 5 patients (27.8%). No patients experienced visual function deterioration. Visual acuity improved in 6/14 evaluable cases (42.9%), and visual field expansion occurred in 5/8 patients (62.5%) with baseline perimetry data. Exophthalmos reduction ≥1 mm was documented in 7/14 patients (50%).

Conclusion. Hypofractionated radiation therapy demonstrates both safety and efficacy in the management of optic nerve sheath meningioma.

Keywords: CyberKnife®; optic nerve sheath meningioma; multisession radiosurgery; hypofractionated stereotactic radiotherapy

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/5-25-Hypofractionated>

Для цитирования: Загиров Р.И., Трунин Ю.Ю., Серова Н.К., Сергеева Н.А., Галкин М.В., Пронин И.Н., Кузнецова А.С., Голанов А.В. Стереотаксическое облучение менингиом зрительного нерва в режиме гипофракционирования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 987-994.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2318

For Citation: Ruslan I. Zagirov, Yury Yu. Trunin, Nataliya K. Serova, Nataliya A. Sergeeva, Mikhail V. Galkin, Igor N. Pronin, Natalia A. Antipina, Anastasiia S. Kuznetsova, Andrey V. Golanov. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningiomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 987-994.-DOI: DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2318

✉ Контакты: Загиров Руслан Ирекович, rzagirov@nsi.ru

Введение

Менингиомы зрительного нерва (МЗН) преимущественно встречаются у взрослых, в пять-шесть раз чаще у женщин, чем у мужчин, и составляют 1–2 % всех интракраниальных менингиом, 8–14 % образований орбиты [1–3]. Опухоли развиваются спорадически, но также выявляются и у пациентов на фоне нейрофиброматоза II типа [4–6].

МЗН могут проявляться снижением остроты зрения, дефектами в поле зрения, экзофтальмом, отеком и/или атрофией зрительного нерва.

Диагноз ставится на основании клинико-рентгенологических данных и, как правило, не вызывает сомнения. Характерные признаки: накапливающее контрастное вещество веретенообразное или округлое образование, с относительно неизменным зрительным нервом в центре.

Тактика ведения пациентов: динамическое наблюдение, хирургическое удаление или декомпрессия зрительного нерва, лучевая терапия, и комбинация этих методов [7–9].

Хирургическое удаление может приводить к усугублению зрительных нарушений [10], поэтому может выполняться у пациентов с низкими функциями зрения, с выраженным экзофтальмом и при наличии трофических изменений. При резком ухудшении зрительных функций целесообразно проведение декомпрессии зрительного нерва [11, 12].

Лучевая терапия — метод выбора лечения МЗН у пациентов с сохраненными функциями зрения при отсутствии выраженного экзофтальма и трофических нарушений в тканях орбиты. Чаще всего применяется и наиболее исследован стандартный режим фракционирования: за 28–30 фракций с разовой очаговой дозой (РОД) до 1,8 Гр, с суммарной очаговой дозой (СОД) от 50,4 до 54 Гр. По данным большинства авторов, лучевая терапия в стандартном режиме способствует достижению контроля роста опухоли, уменьшению объема опухоли, частичному восстановлению зрительных функций [13–18]. Некоторые авторы, при отсутствии или низкой функции зрения, предлагают проведение более интенсивного метода облучения — радиохирургии [19–22].

Ряд авторов рассматривает режим гипофракционирования как более оптимальный [23–27]. Гипофракционный режим сочетает в себе эффек-

ты стереотаксической радиохирургии и лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования, проводится за три-пять фракций с РОД от 5 до 7,5 Гр. Целью данного исследования стала оценка безопасности и эффективности лучевого лечения пациентов с МЗН в режиме гипофракционирования с РОД = 5,5 Гр до СОД = 27,5 Гр за пять фракций.

Материалы и методы

В отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с марта 2010 по май 2020 г. было пролечено 18 пациентов с МЗН в режиме гипофракционирования.

Среди больных — 16 взрослых в возрасте от 25 до 70 лет (медиана — 51 год; IQR — 21), а также двое детей 8 и 14 лет. Преобладали пациенты женского пола — 16 (88,9 %). У одной пациентки выявлен нейрофиброматоз II типа.

Диагноз установлен по данным МРТ головного мозга: изоинтенсивное на T1-взвешенном изображении образование зрительного нерва, накапливающее контрастное вещество, с трубчатым, веретенообразным или экзофитным ростом. Зрительный нерв прослеживался преимущественно на всем протяжении. Основной патогномичный признак — синдром трамвайных рельсов, как показано на рис. 1 (см. приложение онлайн).

Перед лучевым лечением одной пациентке было выполнено частичное удаление компримирующей опухоли, другому больному проведена биопсия с целью гистологической верификации опухоли.

До начала лучевого лечения у двух (11,1 %) пациентов отмечено умеренное снижение зрения, выраженное снижение наблюдалось у двух (11,1 %), практическая слепота — у пяти (27,8 %), светоощущение — у двух (11,1 %), и слепота — у семи (38,9 %) больных. (рис. 2, приложение онлайн).

У 11 (61,1 %) пациентов проведена оценка полей зрения: единичные скотомы установлены в одном (5,6 %) случае, сужение поля зрения на $\frac{1}{2}$ — в шести (33,3 %), сужение поля зрения на $\frac{3}{4}$ — в четырех (22,2 %) наблюдениях. У семи (38,9 %) пациентов поле зрения (по причине низкой остроты зрения) оценить не удалось (рис. 3, приложение онлайн).

У 17 (94,4 %) больных экзофтальм составил от 1 до 4,5 мм (медиана — 2; IQR — 2).

Период между проведением лучевого лечения и установлением диагноза составил 2–120 мес. (медиана — 6 мес.; IQR — 6).

Для проведения облучения больные проходили МРТ головного мозга с контрастным усилением с тонкими срезами 0,8–1 мм. У 10 (55,6 %) пациентов образование располагалось в глазнице; у трех (16,7 %) больных наблюдалось распространение в зрительный канал; у трех (16,7 %) — интракраниально; а также у двух пациентов (11,1 %) образование распространялось на передний наклоненный отросток и частично прилежало к хиазме. У 12 (66,7 %) человек поражение было справа, у шести (33,3 %) — слева.

Лучевое лечение проводилось на линейном ускорителе электронов (ЛУЭ) Cyber-Knife (Accuray, США) 12 (66,7 %) пациентам и на ЛУЭ Novalis (BrainLab, Германия) — шести (33,3 %).

Основной объем мишени — GTV (Gross Tumor Volume), формировался на основании данных МРТ в режиме T1 с контрастным усилением. Медиана объема опухоли GTV составила 1,5 см³ (диапазон — от 0,34 до 6,49 см³). Дополнительный захват — CTV (Clinical Tumor Volume), формировался с учетом потенциально возможного изменения положения МЗН в глазнице при изменении положения зрительного нерва. Как правило, проводился захват области орбиты за глазом. Пример контуров представлен на рис. 4 (приложение-онлайн).

Больным проводился режим гипофракционирования с РОД 5,5 Гр до СОД 27,5 Гр. Сред-

ние изодозные кривые в системе планирования MultiPlan составили от 70 до 84 % (медиана — 79,5 %; IQR 2). В табл. 1 показаны характеристики доза-объем для мишени CTV с минимальной (D_{min}), средней (D_{mean}) и максимальными (D_{max}) дозами, а также для зрительных структур на ипсилатеральной стороне. Зрительный нерв отграничивался от опухолевой ткани, прослеживался преимущественно на всем протяжении.

Оценка динамики объема опухоли осуществлялась на основании данных МРТ до облучения и катamnестических исследований. Совмещение изображений и оконтуривание опухоли проводилось в системе планирования iPlan. Отсутствие изменения объема опухоли расценивалось как стабилизация процесса; частичный ответ опухоли расценивался при уменьшении объема опухоли на 40 % от исходного.

Результаты

Удалось собрать катamnез у всех 18 (100 %) пациентов. Медиана наблюдения составила 57 мес. (от 11 до 102 мес.; IQR — 49). Контроль роста опухоли достигнут у всех пациентов. Частичный ответ в виде уменьшения объема на 40 % и более наблюдался у пяти (27,8 %) пациентов; у 13 (72,2 %) человек отмечена стабилизация. Медиана объема опухоли после облучения составила 1,38 см³ (от 0,24 до 5,15 см³), что на 8 % меньше медианы объема до лучевого лечения. Изменение объема до и после облучения было статистически значимым, $p < 0,01$, рис. 5 (приложение-онлайн).

Таблица 1. Характеристика доз, подаваемых на мишень и органы риска

Структура	Медиана, Гр	Минимум–максимум, Гр
CTV		
D_{min}	21,7	17,6–26,4
D_{mean}	27,5	25–27,8
D_{max}	30,1	27,9–31,9
Зрительный нерв		
D_{mean}	22,7	2,8–27,2
D_{max}	28,7	19,4–30,1
0,2 см ³	27,4	4,7–28,4
0,035 см ³	27,6	11–29,2
Хиазма		
D_{max}	20,5	0,6–25,7
Глаз		
D_{max}	23,6	6,3–29,9
Хрусталик		
D_{max}	4,1	0,2–10

Примечание: Min — минимальное значение; Mean — среднее значение; Max — максимальное значение.

Table 1. Dose characteristics for targets and organs at risk

Structure	Median (Gy)	Min-max (Gy)
CTV		
D_{min}	21.7	17.6–26.4
D_{mean}	27.5	25–27.8
D_{max}	30.1	27.9–31.9
Optic nerve		
D_{mean}	22.7	2.8–27.2
D_{max}	28.7	19.4–30.1
0.2 cm ³	27.4	4.7–28.4
0.035 cm ³	27.6	11–29.2
Optic chiasm		
D_{max}	20.5	0.6–25.7
Eye		
D_{max}	23.6	6.3–29.9
Lens		
D_{max}	4.1	0.2–10

Note: Min — minimum value; Mean — average value; Max — highest value.

Таблица 2. Динамика остроты зрения на пораженной стороне у пациентов с менингиомой зрительного нерва до и после проведения облучения

Острота зрения до лучевой терапии		Острота зрения в динамике		
Группа	Кол-во	Улучшение	Стабилизация	Ухудшение
0,1–0,5, умеренное снижение	2	2	0	0
0,04–0,1, выраженное снижение	1	1	0	0
< 0,04, практическая слепота	4	3	1	0
Светоощущение	1	0	1	0
Слепота	6	0	6	0
Всего	14	6	8	0

Table 2. Visual acuity dynamics on the affected side in patients with optic nerve sheath meningioma before and after radiation therapy

Baseline visual acuity		Visual acuity in dynamic		
Group	Number	Improvement	Stabilization	Deterioration
0.1–0.5, Moderate impairment	2	2	0	0
0.04–0.1, Severe impairment	1	1	0	0
< 0.04, Profound impairment	4	3	1	0
Blindness	1	0	1	0
Total blindness	6	0	6	0
Total	14	6	8	0

Осмотр нейроофтальмолога прошли 14 (77,8 %) из 18 больных. У 6/14 (42,9 %) пациентов наблюдалось улучшение остроты зрения, а также уменьшение объема опухолевой ткани более чем на 14 %. У 8/14 (57,1 %) изменений остроты зрения не обнаружено; ухудшения остроты зрения не было отмечено ни у одного из пациентов (рис. 6, приложение-онлайн). В табл. 2 представлена динамика.

У пяти (62,5 %) из восьми больных, доступных катамнезу, у которых изначально была возможность определения полей зрения, наблюдалось расширение границ полей зрения после проведения лучевой терапии; у трех (37,5 %) пациентов поля зрения остались на прежнем уровне (рис. 7, приложение-онлайн).

После облучения у семи (50 %) из 14 пациентов размеры экзофтальма уменьшились на 1 мм и более.

Клиническое наблюдение

У пациентки Ц. 70 лет при подборе очков в 2004 г. отмечено снижение зрения справа; по данным МР-исследования, выявлено объемное образование правого зрительного нерва — вероятнее всего, менингиома. Пациентка сообщила, что справа зрение снижено с детства. При осмотре нейроофтальмолога в НМИЦ нейрохирургии зафиксирована острота зрения на правый глаз 0,4; диск зрительного нерва — обесцвеченный,

отечный; экзофтальм — 2 мм. В связи с отсутствием ухудшения остроты зрения рекомендовано динамическое наблюдение.

При осмотре нейроофтальмолога в декабре 2013 г. обнаружилось появление зрительных нарушений в виде дефектов поля зрения, также пациентка сообщила о преходящих приступах снижения зрения. По МР-данным отмечено увеличение опухоли правого зрительного нерва — менингиомы.

Перед проведением облучения при осмотре нейроофтальмолога отмечено ухудшение зрения до 0,1; на диске зрительного нерва появились шунты; экзофтальм — 3 мм; при определении полей зрения выявилась парацентральная скотома. С 25.08.2014 по 29.08.2014 проведена стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования на ЛУЭ Cyber-Knife с РОД = 5,5 Гр до СОД = 27,5 Гр, предписанная доза 25,8 Гр вписана по краю 80 %-ной изодозной линии. Лечение перенесла удовлетворительно. Через 4 мес. после облучения пациентка отметила улучшение зрения на правый глаз.

Через 55 мес. по МР-данным отмечено уменьшение объема опухоли (рис. 8, приложение-онлайн). При осмотре нейроофтальмолога выявлено улучшение остроты зрения правого глаза до 0,4 (с 0,1), восстановление цветового восприятия в носовой половине и гипоксия на белый цвет в носовой половине; регресс экзофтальма на 1 мм.

Обсуждение

У пациентов с менингиомой зрительного нерва основным методом лечения является лучевая терапия, которая позволяет добиться контроля за ростом опухоли и при этом сохранить или улучшить зрительные функции, в том числе у пациентов с сохраненными функциями зрения.

На сегодняшний день методом выбора считается лучевая терапия в стандартном режиме фракционирования до СОД 50,4–54 Гр, с РОД 1,8 Гр, толерантной для зрительного нерва. По данным большинства авторов, локальный контроль составляет от 95 до 100 %; удается сохранить или восстановить остроту зрения у 77–92 % пациентов; восстановление или расширение полей зрения отмечается в 85–91 % случаев [13–18].

Альтернативой стандартному режиму облучения выступает режим гипофракционирования за четыре-пять фракций. Первая работа по оценке результатов лечения в режиме гипофракционирования была опубликована в 2007 г. Romanelli на трех пациентах, затем, расширив в 2011 г. количество пациентов до пяти, автор показал обнадеживающие по эффективности и безопасности результаты лечения МЗН в режиме гипофракционирования на кибер-ноже. Наиболее крупными являются работы Marchetti и соавт. (2011) — в ней представлена выборка из 21 пациента, а также Senger и соавт. (2011) — с выборкой из 25 пациентов, включая двух человек с двусторонними менингиомами; то есть серия, состоящая из 27 менингиом зрительных нервов (см. табл. 3, приложение онлайн).

Таблица 3. Обзор результатов работ за последние 18 лет (с 2007 г.)

Автор, год	Кол-во пациентов	Кол-во фракций	СОД, Гр	Медиана катамнеза, мес.	Контроль роста; продолженный рост	Острота зрения	Поля зрения	Экзофтальм
Лечение в режиме гипофракционирования								
Загиров, 2025	18	5	27,5	57	100 % (27,8 % ЧО)	42,9 % Ул 57,1 % Стаб (из 14)	62,5 % Ул 37,5 % Стаб (из 8)	50 % Ул 50 % Стаб (из 14)
Senger, 2021	25 (27 МЗН)	1	14–15	37	96 % (11 % ЧО); 4 % ПР	31 % Ул 56 % Стаб 13 % Ух (из 16)	—	—
		4	20					
		5	25					
Marchetti, 2011	21	5	25	30	100 % (10 % ЧО)	27 % Ул 73 % Стаб (из 15)	35 % Ул 65 % Стаб (из 17)	15 % Ул 85 % Стаб (из 13)
Romanelli, 2011	5	4	20	78	100 %	80 % Ул 20 % Стаб	80 % Ул 20 % Стаб	50 % Ул 50 % Стаб (из 2)
Romanelli, 2007	3	4	20	37	100 %	100 % Ул	100 % Ул	—

Примечание: СОД — суммарная очаговая доза; ЧО — частичный ответ; ПР — продолженный рост; Ул — улучшение; Стаб — стабилизация; Ух — ухудшение.

Table 3. Overview of published studies over the past 18 years (since 2007)

Author, year	Patients (n)	Fractions (n)	TFD(Gy)	Follow-up (months)	Local Control (%)	Visual Acuity (%)	Visual Field (%)	Exophthalmos
Treatment in hypofractionation mode								
Zagirov, 2025	18	5	27.5	57	100 (27.8 PR)	42.9 Im 57.1 St (n=14)	62.5 Im 37.5 St (n=8)	50 Im 50 St (n=14)
Senger, 2021	25 (27 ONSM)	1	14–15	37	96 (11 PR); 4 PD	31 Im 56 St 13 Det (n=16)	—	—
		4	20					
		5	25					
Marchetti, 2011	21	5	25	30	100 (10 PR)	27 Im 73 St (n=15)	35 Im 65 St (n=17)	15 Im 85 St (n=13)
Romanelli, 2011	5	4	20	78	100	80 Im 20 St	80 Im 20 St	50 Im 50 St (n=2)
Romanelli, 2007	3	4	20	37	100	100 Im	100 Im	—

Note: TFD — total focal dose; PR — partial remission; PD — progressive disease; Im — improvement; St — stabilization; Det — deterioration, ONSM — optic nerve sheath meningiomas.

В 2019 г. группой RANO предложен двумерный критерий оценки ответа менингиомы как основной метод, позволяющий достоверно определить динамику опухоли [28]. В нашей работе предпочтение оценки динамики опухоли отводилось методу 3D-волюметрии как наиболее точному, что подтверждалось в других исследованиях [29, 30]. В представленной серии контроль роста опухоли достигнут у всех 18 пациентов, у которых не было отмечено увеличение объема образования по сравнению с «долучевым» исследованием. Оперативное вмешательство после курса лучевой терапии не требовалось ни одному пациенту. Лечение проводилось по отработанной в отделении радиотерапии НМИЦ нейрохирургии методике [31, 32].

Частичный ответ в виде уменьшения объема опухоли более чем на 40 % от исходного наблюдался у пяти (27,8 %) больных; в 13 (72,2 %) случаях отмечалась стабилизация, то есть обнаруженные изменения объема не превышали 40 %. При этом среди шести пациентов, у которых отмечено улучшение зрительных функций, уменьшение объема составило более 14 %. Наши результаты аналогичны данным зарубежных авторов. В работе Senger и соавт. проанализированы результаты лечения с 27 МЗН: из них у одного пациента (4 %) отмечен продолженный рост опухоли, у остальных достигнут контроль роста (96 %), из которых частичный ответ наблюдался у 11 % пациентов [27]. В работе Marchetti и соавт. контроль роста МЗН достигнут у всех — 21 пациента; частичный ответ опухоли обнаружен у двоих (10 %) [25].

В работе Senger и соавт. отмечены ограничения по нагрузке для критических структур при облучении за пять фракций: на $\leq 0,2$ см³ объема зрительного нерва не превышалась доза 23 Гр; на $\leq 0,035$ см³ объема зрительного нерва не превышалась максимальная доза 25 Гр [27]. В нашей работе медиана дозы на 0,2 см³ объема зрительного нерва составила 27,4 Гр (от 4,7 до 28,4 Гр), а медиана дозы на 0,035 см³ объема зрительного нерва — 27,6 Гр (от 11 до 29,2 Гр). Ухудшения остроты зрения не было отмечено ни у одного больного. У 57,1 % пациентов острота зрения осталась сохранной — это пациенты со светотщущением, практической слепотой и слепотой, возможность улучшения зрительных функций у которых были под сомнением. Улучшение остроты зрения наблюдалось у 6/14 (42,9 %) пациентов. Таким образом, доза на зрительные нервы была достоверно выше, чем указано в литературе; при этом мы не получили ухудшения зрительных функций, что говорит о том, что облучение зрительного нерва в более высоких дозах может быть безопасным для его функции. В работе Senger

и соавт в группе 16 МЗН, доступных для осмотра, отмечено улучшение остроты зрения у 31 % пациентов, стабилизация — у 56 %, и ухудшение у 13 %. В работе Marchetti и соавт. отмечено улучшение остроты зрения у 27 % пациентов, и у 73 % — стабилизация.

Также в нашей работе не говорилось о сужении границ полей зрения ни у одного пациента; у восьми больных, у которых изначально была возможность оценки границ полей зрения, в 37,5 % случаев существенной динамики не наблюдалось; в 62,5 % отмечалось расширение границ полей зрения. У 50 % пациентов с экзофтальмом отмечено уменьшение размеров, по крайней мере на 1 мм. В работе Marchetti и соавт. также говорится об улучшении полей зрения у 35 % пациентов, стабилизации — у 65 %, и уменьшении экзофтальма у 15 % пациентов.

Заключение

Лучевое лечение пациентов с менингиомами зрительного нерва в режиме гипофракционирования (5 фр. х 5,5 Гр) может быть эффективным и безопасным методом лучевого воздействия. У всех них достигнут контроль за ростом опухоли и не отмечено ухудшения зрительных функций. Необходимы дальнейшие исследования данного режима лучевого лечения с более длительным периодом катамнеза и бóльшим количеством пациентов.

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

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This trial was conducted in accordance with the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki, as amended in 2013. All patients included in the study received treatment as part of routine practice after signing informed consent for treatment. The patients' personal data was not used during the study.

Участие авторов

Загиров Р.И. — подбор источников литературы, обзор международных данных, написание текста статьи, оформление рисунков;

Трунин Ю.Ю. — ведение и лучевое лечение больных, анализ научной работы с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Серова Н.К. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;
 Сергеева Н.А. — ведение больных, сбор материала исследования;
 Галкин М.В. — ведение и лучевое лечение больных, статистическая обработка данных, аналитика;
 Пронин И.Н. — пересмотр данных магнитно-резонансной томографии по теме научной статьи;
 Кузнецова А.С. — анализ данных дозного распределения;
 Голанов А.В. — идея публикации, анализ научной работы, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

Zagirov R.I.: literature review, review of international data, manuscript drafting, figure preparation;
 Trunin Yu.Yu.: patient management, radiation therapy, intellectual input;
 Serova N.K.: data analysis, critical revision with intellectual input;
 Sergeeva N.A.: patient management, data collection;
 Galkin M.V.: patient management, radiation therapy, statistical analysis;
 Pronin I.N.: revision of MRI data related to the topic of the article;
 Kuznetsova A.S.: dosimetry analysis;
 Golanov A.V.: study conception, data analysis, manuscript review and final approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dutton J.J. Optic nerve sheath meningiomas. *Survey of Ophthalmology*. 1992; 37(3): 167–183.-DOI: [https://doi.org/doi:10.1016/0039-6257\(92\)90135-g](https://doi.org/doi:10.1016/0039-6257(92)90135-g).
- Wilhelm H. Primary optic nerve tumours. *Current Opinion in Neurology*. 2009; 22(1): 11-18.-DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32831fd9f5>.
- Саакян С.В., Пантелева О.Г., Шашлов М.А. Анализ отдаленных результатов лечения опухолей зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 4: 69–73. [Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Shashlov M.A. Analysis of remote results of treatment of optic nerve tumors. *Russian Ophthalmological Journal*. 2012; 4: 69–73 (In Rus)].
- Bosch M.M., Wichmann W.W., Boltshauser E., Landau K. Optic nerve sheath meningiomas in patients with neurofibromatosis type 2. *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill. : 1960). 2006; 124(3): 379-385.-DOI: <https://doi.org/10.1001/archophth.124.3.379>.
- Lekovic G.P., Schwartz M.S., Hanna G., Go J. Intra-orbital meningioma causing loss of vision in neurofibromatosis type 2: Case series and management considerations. *Frontiers in Surgery*. 2018; 5: 60.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2018.00060>.
- Wang M.X., Dillman J.R., Guccione J., et al. Neurofibromatosis from head to toe: What the radiologist needs to know. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2022; 42(4): 1123-1144.-DOI: <https://doi.org/10.1148/rg.210235>.
- Kim J.W., Rizzo J.F., Lessell S. Controversies in the management of optic nerve sheath meningiomas. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45(4): 15-23.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.iio.0000176367.16758.f4>.
- Miller N.R. New concepts in the diagnosis and management of optic nerve sheath meningioma. *JNO*. 2006; 26(3): 200-208.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.wno.0000235569.19131.ac>.
- Shapey J., Sabin H.I., Danesh-Meyer H.V., Kaye A.H. Diagnosis and management of optic nerve sheath meningiomas. *JCN*. 2013; 20(8): 1045-1056.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.03.008>.
- Turbin R.E., Thompson C.R., Kennerdell J.S., et al. A long-term visual outcome comparison in patients with optic nerve sheath meningioma managed with observation, surgery, radiotherapy, or surgery and radiotherapy. *Ophthalmology*. 2002; 109(5): 890-899.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01017-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01017-5).
- Maza G., Subramaniam S., Yanez-Siller J.C., et al. The role of endonasal endoscopic optic nerve decompression as the initial management of primary optic nerve sheath meningiomas. *J Neurosurg. Part B, Skull base*. 2019; 80(6): 568-576.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677689>.
- Meeker A.R., Ko M.W., Carruth B.P., et al. Diagnosis of optic nerve sheath meningioma during optic nerve sheath decompression. *Orbit* (Amsterdam, Netherlands). 2017; 36(1): 35-38.-DOI: <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1279648>.
- Kheir V., Faouzi M., Borruat F.-X. Visual outcomes of fractionated radiotherapy in optic nerve sheath meningioma: A retrospective study [Visuelle Ergebnisse der fraktionierten Strahlentherapie beim Sehnervenscheidenmeningeom: eine retrospektive Studie (in Germ)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019; 236(4): 526-529.-DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0828-7335>.
- Ratnayake G., Oh T., Mehta R., et al. Long-term treatment outcomes of patients with primary optic nerve sheath meningioma treated with stereotactic radiotherapy. *JCN*. 2019; 68: 162-167.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.005>.
- Hamilton S.N., Nichol A., Truong P., et al. Visual outcomes and local control after fractionated stereotactic radiotherapy for optic nerve sheath meningioma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018; 34(3): 217-221.-DOI: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000914>.
- Paulsen F., Doerr S., Wilhelm H., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with optic nerve sheath meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(2): 773-778.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.018>.
- Pacelli R., Cella L., Conson M., et al. Fractionated stereotactic radiation therapy for orbital optic nerve sheath meningioma — a single institution experience and a short review of the literature. *J Radiat Res*. 2011; 52(1): 82-87.-DOI: <https://doi.org/10.1269/jrr.10139>.
- Landert M., Baumert B.G., Bosch M.M., et al. The visual impact of fractionated stereotactic conformal radiotherapy on seven eyes with optic nerve sheath meningiomas. *J Neuroophthalmol*. 2005; 25(2): 86-91.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.wno.0000165105.78365.22>.
- Xu D., Liu D., Zhang Z., et al. Gamma Knife surgery in the management of orbital tumors. *J Neurosurg*. 2010; 113 Suppl: 34-38.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2010.7.GKS10857>.
- Vakharia K., Hasegawa H., Stafford S.L., Link M.J. Salvage radiosurgery for optic nerve sheath meningioma. *Cureus*. 2021; 13(7): 1.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.16450>.
- Liu D., Xu D., Zhang Z., et al. Long-term results of Gamma Knife surgery for optic nerve sheath meningioma. *J Neurosurg*. 2010; 113: 28-33.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2010.7.GKS10869>.

22. Bunevicius A., Anand R.K., Suleiman M., et al. Stereotactic radiosurgery for perioptic meningiomas: An international, multicenter study. *Neurosurgery*. 2021; 88(4): 828-837.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa544>.
23. Romanelli P., Wowra B., Muacevic A. Multisession CyberKnife radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(6): 11.-DOI: <https://doi.org/10.3171/FOC-07/12/E11>.
24. Romanelli P., Bianchi L., Muacevic A., Beltramo G. Staged image guided robotic radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas. *Comput Aided Surg*. 2011; 16(6): 257-266.-DOI: <https://doi.org/10.3109/10929088.2011.622615>.
25. Marchetti M., Bianchi S., Milanese I., et al. Multisession radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas an effective option: preliminary results of a single-center experience. *Neurosurgery*. 2011; 69(5): 1116-1123.-DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822932fe>.
26. Jin J., Joo J.D., Han J.H., et al. Optic nerve sheath meningioma: Preliminary analysis of the role of radiation therapy. *Brain Tumor Res Treat*. 2018; 6(1): 8-12.-DOI: <https://doi.org/10.14791/btrt.2018.6.e2>.
27. Senger C., Kluge A., Kord M., et al. Effectiveness and safety of robotic radiosurgery for optic nerve sheath meningiomas: A single institution series. *Cancers*. 2021; 13(9): 1.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13092165>.
28. Huang R.Y., Bi W.L., Weller M., et al. Proposed response assessment and endpoints for meningioma clinical trials: report from the Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *Neuro-oncology*. 2019; 21(1): 26-36.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy137>.
29. Graillon T., Ferrer L., Siffre J., et al. Role of 3D volume growth rate for drug activity evaluation in meningioma clinical trials: the example of the CEVOREM study. *Neuro-oncology*. 2021; 23(7): 1139-1147.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab019>.
30. Faye Borenstein S., Eliahou R., Amiel A., et al. Effect of bevacizumab on refractory meningiomas: 3D volumetric growth rate versus response assessment in neuro-oncology criteria. *Neurooncol Ad*. 2024; 6(1): 1-8.-DOI: <https://doi.org/10.1093/naajnl/vdae128>.
31. Коновалов А.Н., Голанов А.В., Горлачев Г.Е. и др. Использование роботизированной радиохирургической системы Кибер-Нож для лечения нейрохирургических больных. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2012; 76(1): 3–12. [Konovalov A.N., Golanov A.V., Gorlachev G.E., et al. Application of robotized system for radiosurgery CyberKnife for treatment of neurosurgical patients. *Burdenko's J Neurosurg*. 2012;76(1): 3-12 (In Rus)].
32. Голанов А.В. Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате КиберНож. М.: ИП «Т.А. Алексеева». 2017; 576.-ISBN: 978-5-905221-3. [Golanov A.V. Stereotactic irradiation of CNS pathology using a CyberKnife device. Moscow: IE «Т.А. Alekseeva». 2017; 576.-ISBN: 978-5-905221-3 (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.03.2025
 Прошла рецензирование / Reviewed / 30.07.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Руслан Ирекович Загиров / Ruslan I. Zagirov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-4426>.
 Юрий Юрьевич Трунин / Yury Yu. Trunin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>
 Наталья Константиновна Серова / Nataliya K. Serova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0148-7298>.
 Наталия Александровна Сергеева / Nataliya A. Sergeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4408-2370>.
 Михаил Викторович Галкин / Mikhail V. Galkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1436-0010>.
 Игорь Николаевич Пронин / Igor N. Pronin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>.
 Анастасия Сергеевна Кузнецова / Anastasiia S. Kuznetsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1614-3208>.
 Андрей Владимирович Голанов / Andrey V. Golanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>.





© А.С. Чугуев, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Даценко

Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Andrey S. Chuguev, Vyacheslav A. Gerasimov, Andrey D. Kaprin, Pavel V. Datsenko

Results of the Study of Two Fractionation Regimens in Grade 4 Gliomas

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – Branch of FSBI NMRRC of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. В статье предоставлены итоговые результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности.

Материалы и методы. Всего 140 пациентов имели морфологически подтвержденную глиому 4 степени злокачественности. В возрасте моложе 50 лет и в старшей возрастной группе (≥ 50 лет) поочередно использовались фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр. В итоге благодаря стратегии попарного отбора в группах с двумя режимами фракционирования, набрано по 23 пациента моложе 50 лет и по 47 пациентов старше 50 лет соответственно.

Результаты. В группе с режимом фракционирования 2 Гр летальный исход зафиксирован у 61 из 70 пациентов (87,1 %), из 52 больных с режимом фракционирования 3 Гр скончалось 70 (74,3 %). В группе с предписанной дозой 3 Гр медиана общей выживаемости составила 22,34 мес. (95 % CI: 12,4–32,3), при стандартном режиме фракционирования (2 Гр) — 18,50 мес. ($p = 0,039$). Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр был более эффективен у пациентов с глиомой 4 степени злокачественности в возрасте старше 45 лет ($p = 0,007$), при метилировании промотора MGMT ($p = 0,0009$), отсутствии быстрой ранней прогрессии (REP) между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией ($p = 0,014$). Медиана общей выживаемости для гипофракционного режима с дозой 3 Гр в группе «NonREP в возрасте ≥ 45 лет» составила 42,32 мес. (95 % CI: 25,7–58,9), при стандартном фракционировании (2 Гр) — 19,68 мес. (95 % CI: 8,5–30,8; $p = 0,005$). У остальных 76 пациентов различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования не выявлено, медианы — 18,82 и 17,21 мес. в группах 3/2 Гр соответственно ($p = 0,793$).

Выводы. Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе лучевой терапии, а в отдельных подгруппах и превосходит ее.

Ключевые слова: глиомы 4 степени злокачественности; режим фракционирования; общая выживаемость

Для цитирования: Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В. Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 995-1003. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206

Introduction. The article presents the final results of a study of two fractionation regimens for grade 4 gliomas.

Materials and Methods. A total of 140 patients had morphologically confirmed grade 4 glioma. In patients younger than 50 years and in the older age group (≥ 50 years), fractionation with a prescribed dose of 2 and 3 Gy was used alternately. As a result, thanks to the pairwise selection strategy, 23 patients younger than 50 years and 47 patients older than 50 years were recruited in the groups with two fractionation regimens, respectively.

Results. In the group with the fractionation regime of 2 Gy, a fatal outcome was recorded in 61 out of 70 patients (87.1 %), of the 52 patients with the fractionation regime of 3 Gy, 70 (74.3 %) died. In the group with the prescribed dose of 3 Gy, the median overall survival was 22.34 months (95 % CI: 12.4–32.3), with the standard fractionation regimen (2 Gy) — 18.50 months ($p = 0.039$). Hypofractional regimen with a prescribed dose of 3 Gy was more effective in patients with grade 4 glioma over the age of 45 years ($p = 0.007$), with methylation of the MGMT promoter ($p = 0.0009$), and the absence of rapid early progression (REP) between microsurgery and radiation therapy ($p = 0.014$). The median overall survival for the hypofractionation regimen with a dose of 3 Gy in the «NonREP» group aged ≥ 45 years was 42.32 months (95 % CI: 25.7–58.9), with standard fractionation (2 Gy) — 19.68 months (95 % CI: 8.5–30.8; $p = 0.005$). In the remaining 76 patients there were no differences in survival depending on the fractionation regime, the median was 18.82 and 17.21 months in the 3/2 Gy groups, respectively ($p = 0.793$).

Conclusion. The hypo fraction regimen with a prescribed dose of 3 Gy is not inferior to the standard radiation therapy program, and in some subgroups exceeds it.

Keywords: gliomas of grade 4 malignancy; fractionation regimen; overall survival

For Citation: Andrey S. Chuguev, Vyacheslav A. Gerasimov, Andrey D. Kaprin, Pavel V. Datsenko. Results of the study of two fractionation regimens in grade 4 gliomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 995-1003. (In Rus).- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206

✉ Контакты: Даценко Павел Владимирович, pvdacenko@mail.ru

Введение

По результатам серии исследований BTSG в протоколах 66-01, 69-01, 72-01 показано, что при злокачественных глиомах медиана выживаемости достоверно увеличивается при повышении суммарной дозы до 60 Гр [1], эскалация дозы до 90 Гр не привела к дальнейшему улучшению результатов лечения, медиана выживаемости не превысила 11,8 мес. [2]. Итоговые данные рандомизированного исследования EORTC и NCIC утвердили применения темозоломида (TM3) в рамках химиолучевой терапии до 60 Гр с последующим адъювантным его приёмом в качестве стандартного лечения при глиобластоме (GBM), общая 3-летняя выживаемость составила 16,0 % против 4,4 %, 5-летняя — 9,8 % против 1,9 %, по сравнению с группой радиотерапии ($p < 0,0001$) [3].

С тех пор послеоперационная лучевая терапия в сочетании с параллельной и адъювантной терапией TM3 используется при диффузных глиомах (взрослый тип) 3-4 степени злокачественности. В России по Практическим рекомендациям RUSSCO 2022 года после хирургической резекции опухоли и верификации диагноза проводится лучевая терапия (30 фракций по 2 Гр на фракцию до СОД 60 Гр) с одновременным ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м²) в течение всего курса лучевой терапии с последующей адъювантной химиотерапией. На дозе 46 Гр с РОД 2 Гр и 50,4 Гр с РОД 1,8 Гр возможно сокращение объема облучения (буст) [4]. По рекомендациям NCCN (Version 1.2023) рекомендуемые СОД составляют 60 Гр с РОД 2 Гр, либо 59,4 Гр с РОД 1,8 Гр. Целесообразно использование меньших доз при больших объемах опухоли, поражении ствола головного мозга/спинного мозга или глиомах 3 степени злокачественности. Также предусматривается возможность использования буста на втором этапе после СОД 46 Гр [5].

В ряде опубликованных обзоров излагается перспективность использования гипофракционных курсов при глиомах высокой степени злокачественности [6, 7]. Рекомендации NCCN для лиц старше 70 лет, либо с ECOG 2-3 [5] построены на трёх работах III фазы с использованием более крупных фракций и невысоким уровнем суммарной дозы [8, 9, 10]. В Практических рекомендациях RUSSCO пациентам старше 70 лет, а также больным в общем состоянии по шкале Карновского < 60 % рекомендуется гипофракционный режим с РОД 3 Гр и СОД 45 Гр [4].

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на

результат эксперимента [11]. В нашей работе им стал вариант фракционирования, первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость. Цель исследования — подведение итоговых результатов исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности выживаемости.

Материалы и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена по ноябрь 2021 г. был осуществлен набор больных в группы исследования. Всего 140 пациентов имели морфологически подтвержденную глиому 4 степени злокачественности. В возрасте моложе 50 лет поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему — с дозой 2 Гр. Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более). В итоге благодаря стратегии попарного отбора в группах с двумя режимами фракционирования, было по 23 пациента моложе 50 лет и по 47 пациентов старше 50 лет соответственно.

Молекулярно-генетическое тестирование применялось для постановки корректного патоморфологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. [12]. После подтверждения глиомы 4 степени злокачественности мутация гена IDH1 определена у 135 пациентов (96,4 %), из них у 19 пациентов она была обнаружена (13,6 %; астроцитома G4), у остальных ($n = 116$) диагностирована GBM (82,9 %; G4 IDH1-). Пятерым больным исследование на IDH1 провести не удалось по независящим от нас причинам (3,6 %). Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по данному предиктору ($r = 0,018$; $p = 0,833$), мутация гена IDH1 обнаружена у 10 пациентов с гипофракционным режимом и у девяти со стандартной программой лучевой терапии соответственно.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 53,4 года (19–75). Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по данному предиктору ($r = 0,043$; $p = 0,613$), данные по абсолютным возрастным показателям представлены на рис. 1.

Распределение пациентов по различным возрастным категориям при двух режимах фракционирования представлено в табл. 1.

Тотальная резекция (по данным МРТ после операции — нет признаков остаточной опухоли) проведена в 30 % (EOR: 100 %; $n = 42$), субтотальная — в 57,1 % (EOR: 70–99 %; $n = 80$), EOR: 1–69 % зарегистрирован у 18 пациентов (12,9 %).

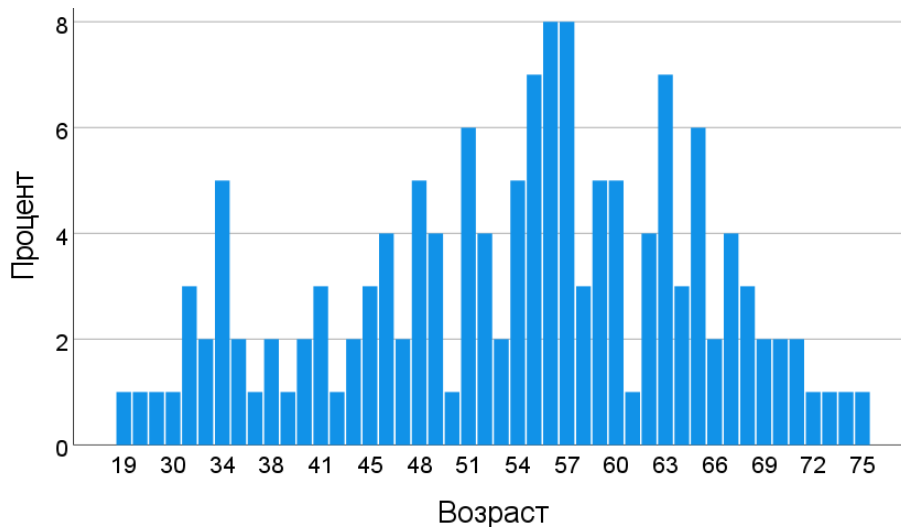


Рис. 1. Абсолютный возраст у больных с глиомами 4 степени злокачественности
Fig. 1. Absolute age of patients with grade 4 glioma

Таблица 1. Различные возрастные категории при режимах фракционирования 3 Гр и 2 Гр

Возраст	Число больных 2 / 3 Гр	Корреляция Пирсона (r)	Значимость (p)
≥ 40 лет	60 / 60	0,000	1,000
≥ 45 лет	54 / 58	0,071	0,402
≥ 50 лет	47 / 47	0,000	1,000
≥ 55 лет	37 / 39	0,029	0,737
≥ 60 лет	21 / 25	0,061	0,475
≥ 65 лет	12 / 14	0,037	0,667
≥ 70 лет	4 / 4	0,000	1,000

Table 1. Different age groups with 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens

Age	Number of patients 2 / 3 Gy	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
≥ 40 years	60 / 60	0.000	1.000
≥ 45 years	54 / 58	0.071	0.402
≥ 50 years	47 / 47	0.000	1.000
≥ 55 years	37 / 39	0.029	0.737
≥ 60 years	21 / 25	0.061	0.475
≥ 65 years	12 / 14	0.037	0.667
≥ 70 years	4 / 4	0.000	1.000

Быстрая ранняя прогрессия между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией (REP) диагностирована у 60 пациентов (42,9 %), nonREP — у 80 соответственно. В нашем исследовании при REP имелась новая зона контрастирования и/или увеличение очага с патологическим накоплением контраста по данным МРТ более чем на 25 % [13].

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях. В исследование включались пациенты с уровнем индекса Карновского (ИК) перед началом лучевой терапии не менее 70 %, при более низком функциональном статусе на первом этапе назначалась ранняя химиоте-

рапия. В связи с низким функциональным статусом после микрохирургического вмешательства (ИК < 70 %) или невозможностью осуществить программу лучевой терапии в текущем году «ранняя химиотерапия» после микрохирургического вмешательства [14] проведена 54 пациентам (1-6 курсов с ТМЗ; 38,6 %) с последующей радиотерапией. Из 140 пациентов у 90 (64,3 %) лучевая терапия проводилась на фоне ТМЗ в дозе 75 мг/м².

Суммарная доза. В группе с предписанной дозой 2 Гр (n = 70) у 63 пациентов осуществлен запланированный объем (30–32 фракции; 90 %), у остальных больных курс лучевой терапии не

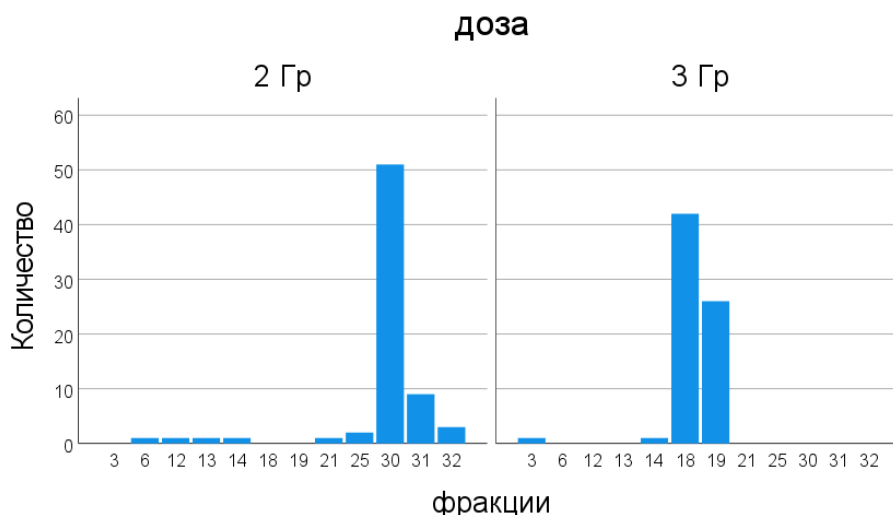


Рис. 2. Количество фракций в исследовании с предписанной дозой 3/2 Гр
Fig. 2. Number of fractions in the trial at the prescribed dose of 3/2 Gy

завершен по разным причинам. В группе с предписанной дозой 3 Гр ($n = 70$) у 68 пациентов закончен полный курс лучевой терапии (18–19 фракций; 97,2 %). Распределение по числу фракций при двух режимах фракционирования представлено на рис. 2.

Планируемый объем облучения при двух вариантах фракционирования определялся как:

- GTV — в объем GTV обязательно включалась послеоперационная кистозная полость и контрастируемая опухолевая масса (если она была).

- CTV — включал в себя GTV с отступом плюс 2 см, зона отека входила в границы CTV. Дополнительных отступов для формирования PTV не проводилось (CTV = PTV).

- Средняя доза для двух вариантов фракционирования была максимально приближена к предписанной (2/3 Гр). Для режима с предписанной дозой 2 Гр средняя доза составила 2,02 Гр (95 % CI: 2,01–2,03). Для режима с предписанной дозой 3 Гр — 3,03 Гр (95 % CI: 3,02–3,04).

- 90 % от предписанной дозы (1,8 Гр для режима 2 Гр и 2,7 Гр для режима 3 Гр) должны были покрывать более 95 % CTV, медиана покрытия для двух вариантов фракционирования составила 99,79 % (95 % CI: 99,6–99,9).

Стандартная лекарственная терапия 1 линии с ТМЗ в дозе 200 мг/м² проведена у 130 пациентов (92,9 %), у 7 (5 %) в связи с продолженным ростом на фоне его приема ранее (в качестве 1 линии использован бевацизумаб), трое больных умерли в процессе лучевой терапии (2,1 %: прогрессирование GBM, разрыв аневризмы, сепсис). У большинства зафиксирован продолженный рост на фоне адъювантного ТМЗ, по данным МРТ и реке ПЭТ-КТ.

В качестве терапии 2 линии после констатации первичного прогрессирования бевацизумаб

(+/-иринотекан/ломустин) применялся у 108 из 140 пациентов (77,3 %). У остальных терапия 2 линии не осуществлена по различным причинам (отсутствие первичного прогрессирования (12 пациентов, 8,6 %) или из-за отказа онколога в специальном лечении с учетом низкого функционального статуса пациента).

Группы с двумя вариантами фракционирования были однородны по первичному функциональному статусу ($p = 1,0$), EOR ($p = 0,270$), REР ($p = 1,0$), ранней химиотерапии ($p = 0,301$), применению ТМЗ на фоне лучевой терапии ($p = 0,484$), терапии 2 линии терапии с бевацизумабом ($p = 0,424$), статусу IDH1 ($p = 0,833$) и MGMT ($p = 0,593$). Лишь адъювантный ТМЗ несколько чаще применялся при режиме фракционирования с дозой 3 Гр ($p = 0,049$).

Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics» (27 версия). Различия между кривыми Каплана – Майера определялись с использованием лог-рангового критерия (χ^2), прогностические факторы считались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В данной модели Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR), значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В группе с режимом фракционирования 2 Гр летальный исход зафиксирован у 61 из 70 пациентов (87,1 %), при режиме фракционирования 3 Гр — у 52 из 70 пациентов (74,3 %) соответственно.

В группе с предписанной дозой 3 Гр медиана общей выживаемости составила 22,34 мес.

(95 % CI: 12,4–32,3), при стандартном режиме фракционирования (2 Гр) — 18,50 мес. ($\chi^2 = 4,26$; $p = 0,039$). Кривые дожития по Каплану — Майеру представлены на рис. 3.

В группе с режимом фракционирования 2 Гр минимальный срок наблюдения у живых на сегодняшний день пациентов ($n = 9$) составляет 52,2 мес., максимальный — 93,5 мес., при режиме фракционирования 3 Гр ($n = 18$) — 38,6 и 105,8 соответственно. Сводные данные по выживаемости представлены в табл. 2.

Кумулятивная доля выживших в однолетний срок при режимах 3/2 Гр составила 84,3 % и 71,4 %, 2-летний — 50,0 % и 40,0 %, 3-летний — 37,1 % и 21,4 %, 4-летний — 32,5 % и 18,6 %, 5-летний — 28,2 % и 17,1 % соответственно.

Общая выживаемость при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения

В целом из 113 умерших пациентов от прогрессирования глиомы 4 степени злокачественности скончалось 100 (88,5 %), двое от COVID, десять от прочих причин (сепсис на фоне выраженной цитопении, ТЭЛА, разрыв аневризмы,

инфаркт, перитонит, генерализованный эпилептический приступ с коматозным состоянием).

Итоговые показатели общей выживаемости при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр более эффективен у пациентов с глиомой 4 степени злокачественности в возрасте старше 45 лет, при монофокусном первичном поражении, при метилировании промотора MGMT, отсутствии быстрой ранней прогрессии между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией. Стандартный режим фракционирования не имеет достоверных преимуществ ни в одной номинации. Отсутствие достоверных различий при астроцитоме G4 с мутацией гена IDH1 скорее всего связано с малым числом наблюдений.

Молекулярно-биологическое исследование не входит в стандарты после выполнения микрохирургического вмешательства. Очень редко пациент перед началом лучевой терапии имеет на руках сведения об MGMT и IDH1/IDH2.

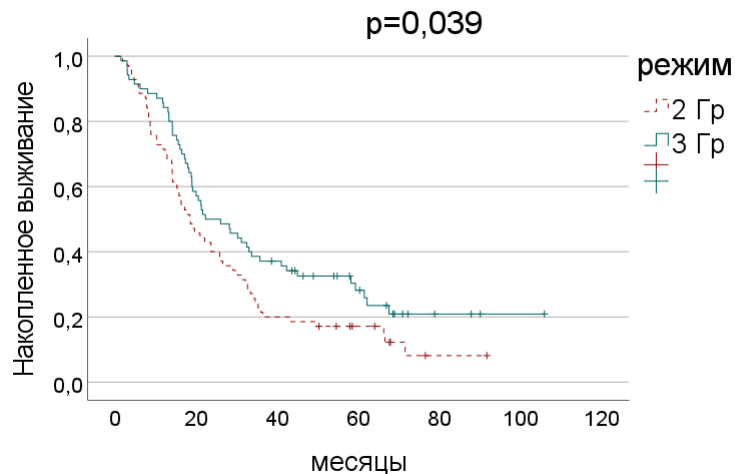


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от варианта фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности
Fig. 3. OS according to fractionation option in grade 4 glioma

Таблица 2. Сводные данные общей выживаемости при двух режимах фракционирования

Режим	Число больных	Живы 24 мес.	Живы 36 мес.	Живы 60 мес.	Медиана выживаемости (мес.)
3 Гр	70	35 (50 %)	26 (37,1 %)	13 (18,6 %)	22,341 (достигнута)
2 Гр	70	28 (40 %)	15 (21,4 %)	8 (11,4 %)	18,497 (достигнута)

Table 2. Summary of OS data for two fractionation regimens

Regimen	No of patients	24 months survivors	36 months survivors	60 months survivors	Median survival (months)
3 Gr	70	35 (50 %)	26 (37.1 %)	13 (18.6 %)	22.341 (achieved)
2 Gr	70	28 (40 %)	15 (21.4 %)	8 (11.4 %)	18.497 (achieved)

Таблица 3. Сводные данные общей выживаемости при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения

Предикторы	Число больных 2 / 3 Гр	2 Гр (медиана в мес.)	3 Гр (медиана в мес.)	Значимость (p)
Возраст < 50 лет	23 / 23	29,11	32,49	0,670
Возраст ≥ 50 лет	47 / 47	16,30	21,32	0,017
Возраст ≥ 45 лет	54 / 58	16,36	22,34	0,007
Первичный ИК ≥ 70	40 / 42	22,14	30,26	0,129
Первичный ИК < 70	30 / 28	14,23	21,22	0,179
Мужской пол	42 / 31	16,36	20,57	0,202
Женский пол	28 / 39	23,69	28,22	0,243
Один первичный очаг	60 / 53	17,87	32,49	0,009
Многофокусная форма	10 / 17	20,99	17,41	0,538
IDH1 (-)	58 / 58	18,63	20,01	0,257
IDH1 (+)	9 / 10	25,86	61,44	0,113
MGMT (-)	38 / 35	17,22	20,01	0,849
MGMT (+)	28 / 32	23,75	61,44	0,0009
EOR≥70	59 / 63	19,68	28,42	0,055
EOR<70	11 / 7	8,74	16,49	0,461
nonREP	40 / 40	20,99	44,98	0,014
REP	30 / 30	12,88	17,18	0,803
Изоэффективный уровень ≥ 59,5 Гр (α/β = 7,5)	58 / 64	22,14	26,05	0,159
Ранняя ХТ (-)	46 / 40	17,87	22,34	0,050
Ранняя ХТ (+)	24 / 30	20,99	21,32	0,536
TMЗ + ЛТ	43 / 47	19,68	26,05	0,244
РТ (без TMЗ)	27 / 23	16,30	21,22	0,061
Адьювантный TMЗ (+)	62 / 68	19,02	26,05	0,061
Адьювантный TMЗ (-)	8 / 2	5,52	1,51	0,667
Бевацизумаб (+)	52 / 56	23,75	28,42	0,128
Бевацизумаб (-)	18 / 14	7,85	8,08	0,392

Table 3. Summary of overall survival data for two fractionation regimens according to a range of clinical

Predictors	Number of patients 2 / 3 Gy	2 Gy (median in months)	3 Gy (median in months)	p-value
Age < 50 years	23 / 23	29.11	32.49	0.670
Age ≥ 50 years	47 / 47	16.30	21.32	0.017
Age ≥ 45 years	54 / 58	16.36	22.34	0.007
Primary KPS ≥ 70	40 / 42	22.14	30.26	0.129
Primary KPS < 70	30 / 28	14.23	21.22	0.179
Male gender	42 / 31	16.36	20.57	0.202
Female gender	28 / 39	23.69	28.22	0.243
One primary focus	60 / 53	17.87	32.49	0.009
Multifocal form	10 / 17	20.99	17.41	0.538
IDH1 (-)	58 / 58	18.63	20.01	0.257
IDH1 (+)	9 / 10	25.86	61.44	0.113
MGMT (-)	38 / 35	17.22	20.01	0.849
MGMT (+)	28 / 32	23.75	61.44	0.0009
EOR≥70	59 / 63	19.68	28.42	0.055
EOR<70	11 / 7	8.74	16.49	0.461
nonREP	40 / 40	20.99	44.98	0.014
REP	30 / 30	12.88	17.18	0.803
Isoeffective level ≥ 59,5Gy (α/β = 7,5)	58 / 64	22.14	26.05	0.159
Early CT (-)	46 / 40	17.87	22.34	0.050
Early CT (+)	24 / 30	20.99	21.32	0.536
TMZ + RT	43 / 47	19.68	26.05	0.244
RT (without TMZ)	27 / 23	16.30	21.22	0.061
Adjuvant TMZ (+)	62 / 68	19.02	26.05	0.061
Adjuvant TMZ (-)	8 / 2	5.52	1.51	0.667
Bevacizumab (+)	52 / 56	23.75	28.42	0.128
Bevacizumab (-)	18 / 14	7.85	8.08	0.392

Примечания: ИК — индекс Карновского; IDH1 — Isocitrate dehydrogenase 1; MGMT — O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; EOR — extent of resection; nonREP — non-Rapid Early Progression; REP — Rapid Early Progression; ХТ — химиотерапия; TMЗ + ЛТ — лучевая терапия на фоне приема темозоломида; РТ — radiotherapy. Notes: KPS — Karnofsky Performance Scale Index; IDH1 — isocitrate dehydrogenase 1; MGMT — O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; EOR — extent of resection; nonREP — non-rapid early progression; REP — rapid early progression; CT — chemotherapy; TMZ + RT — radiotherapy with temozolomide; RT — radiotherapy.

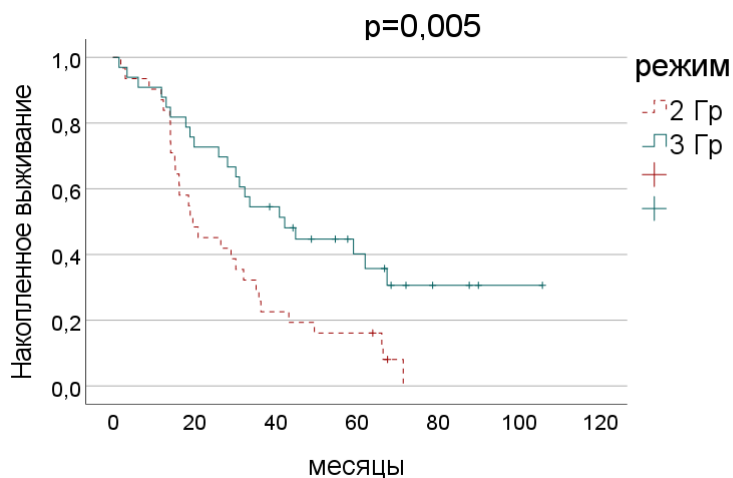


Рис. 4. Общая выживаемость для режимов фракционирования 3 Гр и 2 Гр в группе NonREP в возрасте ≥ 45 лет
Fig. 4. OS for 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens in the NonREP group aged ≥ 45 years

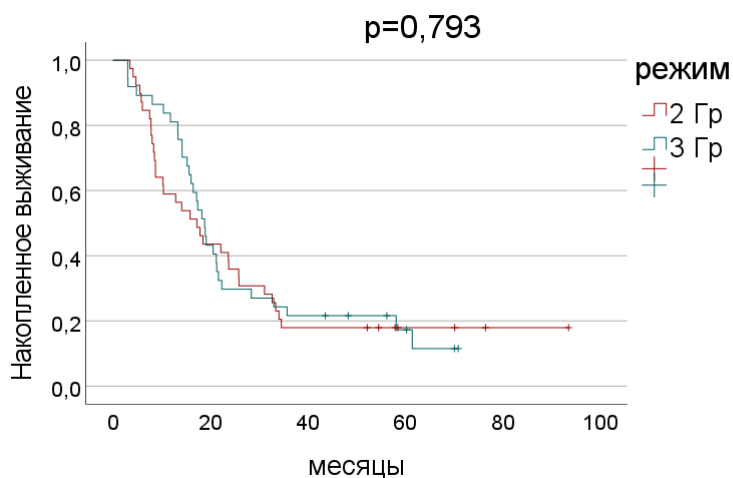


Рис. 5. Общая выживаемость для режимов фракционирования 3 Гр и 2 Гр у всех оставшихся пациентов
Fig. 5. OS for the 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens for all remaining patients

Сложно даже окончательно выставить диагноз GBM, согласно критериям новой классификации опухолей головного и спинного мозга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. [15], лечение назначается чаще всего по определению степени злокачественности опухоли. Поэтому интересным представляется разработать простую модель, позволяющую до начала лучевой терапии выбрать оптимальный режим фракционирования без учета результатов молекулярно-биологического исследования.

Выбор режима фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности: итоговые данные

Приведенные выше результаты показывают о высокой значимости отсутствия быстрого раннего прогрессирования ($p = 0,014$) и информативности возрастного диапазона (более или менее 45 лет) ($p = 0,007$), при которых режим фракционирования с предписанной дозой 3 Гр имеет достоверные преимущества, по сравнению со стандартной программой лучевой терапии.

Наиболее простым решением представляется выделение подгруппы пациентов с NonREP в возрасте старше 45 лет как наиболее информативной возрастной категории.

В группе NonREP в возрасте ≥ 45 лет гипофракционный режим с дозой 3 Гр проведен у 33 пациентов, стандартная программа лучевой терапии (2 Гр) — у 31 соответственно.

Медиана общей выживаемости для гипофракционного режима с дозой 3 Гр составила 42,32 мес. (95 % CI: 25,7–58,9), при стандартном фракционировании (2 Гр) — 19,68 мес. (95 % CI: 8,5–30,8; $\chi^2 = 7,88$; $p = 0,005$). Результаты представлены на рис. 4.

У остальных 76 пациентов исследования с привлечением стратегии попарного отбора различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования не выявлено, медианы — 18,82 и 17,21 мес. в группах 3/2 Гр соответственно ($n = 37/39$; $\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$). Результаты представлены на рис. 5.

Обсуждение

В нескольких несвязанных между собой исследованиях медиана выживаемости при режимах лучевой терапии с дозой 3 Гр была выше 20 мес. [16, 17]. В обзоре 2016 г. отмечено, что гипофракционная лучевая терапия имеет такую же эффективность по критерию выживаемости, как и стандартное фракционирование, особенно у лиц в возрасте старше 60 лет и при глиобластоме [7].

В отечественной литературе имеется опыт применения гипофракционных программ, однако с паллиативным, по нашему мнению, уровнем доз [18]. В наших более ранних работах о выборе режима фракционирования сообщалось о преимуществе гипофракционного режима при NonREP и у пожилых пациентов с глиомами 4 степени злокачественности [19, 20].

Рандомизированных исследований, по сравнению фракционирования с дозой 2 и 3 Гр, мы не встретили. Данная работа с использованием стратегии попарного моделирования является первым исследованием, в котором проведено сравнение результатов лучевой терапии с использованием двух вариантов лучевой терапии. Поскольку более чем у 80 % пациентов зафиксирован летальный исход, можно говорить об окончательных итогах данной работы. Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе лучевой терапии, а в отдельных подгруппах и превосходит ее. Применение дозы 3 Гр у пациентов с глиомами 4 степени злокачественности в группе «NonREP и возрасте ≥ 45 лет» оправдано и достаточно легко осуществимо при планировании программы лучевой терапии.

Заключение

Представленные в статье данные свидетельствуют о целесообразности использования гипофракционных режимов радиотерапии при глиомах 4 степени злокачественности, однако в настоящее время нестандартные варианты лучевой терапии с достаточно высоким изотоксичным уровнем доз могут быть использованы только в научных протоколах или при информированном согласии пациента на их проведение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5(10): 1725-31.- DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)90553-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)90553-4).
2. Chan J.L., Lee S.W., Fraass B.A., et al. Survival and failure patterns of high-grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy. *Clin Oncol.* 2002; 20(6): 1635-42.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1635>.
3. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10(5):459-66.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
4. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2022; 12(3s2-1): 113-140.- DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>. [Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., et al. Practical Guidelines for the Drug Treatment of Primary Tumors of the Central Nervous System. Malignant tumors: RUSSCO Practical Guidelines #3s2. 2022; 12(3s2-1): 113-140.- DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>. (In Rus)].
5. Horbinski C., Nabors L.B., Portnow J., et al. NCCN Guidelines Insights: central nervous system cancers, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0002>.

6. Hingorani M., Colley W.P., Dixit S., Beavis A.M. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol.* 2012; 85(1017): 770-781.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/83827377>.
7. Khan, L., Soliman H., Sahgal A., et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8): CD011475.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub2>.
8. Roa W., Brasher P.M.A., Bauman G., et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1583-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082>.
9. Malmström A., Grönberg B.H., Marosi C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 916-26.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6).
10. Roa W., Kepka L., Narendra Kumar N., et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015; 10; 33(35): 4145-50.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6606>.
11. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М. 1997: 256.-eLIBRARY ID: 20446570. [Druzhinin V.N. Experimental Psychology: Textbook. M.: INFRA-M. 1997: 256s.-eLIBRARY ID: 20446570. (In Rus)].
12. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
13. Даценко П.В., Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., et al. Раннее прогрессирование до лучевой терапии при глиобластоме. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2023; 87(3): 40-46.- DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20238703140>. [Datsenko P.V., Kobyletskaya T.M., Chuguev A.S., et al. Early progression of glioblastoma before radiotherapy. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2023; 87(3): 40-46.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20238703140>. (In Rus)].
14. Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., Герасимов В.А., et al. Ранняя химиотерапия между хирургическим вмешательством и лучевой терапией при глиомах 4-й степени злокачественности. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024; 13(5): 1217.- DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305112>. [Kobyletskaya T.M., Chuguev A.S., Gerasimov V.A., et al. Early chemotherapy between surgery and radiotherapy in grade 4 gliomas. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024; 13(5): 1217.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305112>. (In Rus)].
15. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
16. Iuchi T., Hatano K., Kodama T., et al. Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(4): 793-800.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.011>.
17. Shenouda G.A., Souhami L., Petrecca K., et al. Phase 2 trial of neoadjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97(3): 487-494.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.006>.
18. Даценко П.В., Измайлов Т.Р., Панышин Г.А. Выбор программ лечения при глиомах высокой степени злокачественности с учетом адаптированной версии классификации RPA. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(6): 19-27.- DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014619-27>. [Datsenko P.V., Izmailov T.R., G.A. Panshin G.A. Selection of treatment of programs for high-grade gliomas having regard to an adapted version of the RPA classification. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(6): 19-27.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014619-27>. (In Rus)].
19. Чугуев А.С., Кобылецкая Т.М., Герасимов В.А., et al. Выбор режима фракционирования при глиомах IV степени злокачественности в зависимости от быстрого раннего прогрессирования (REP). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2024; 88(5): 23-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20248805123>. [Chuguev A.S., Kobyletskaya T.M., Gerasimov V.A. et al. Choice of fractionation regimen for Grade IV gliomas depending on rapid early progression. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2024; 88(5): 23-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20248805123>. (In Rus)].
20. Чугуев А.С., Герасимов В.А., Беликова А.А., et al. Выбор режима фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности в зависимости от возраста пациентов. *Радиация и риск.* 2024; 33(3): 143-153.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-143-153>. [Chuguev A.S., Gerasimov V.A., Belikova A.A., et al. The choice of dose fractionation regimen for grade 4 gliomas, depending on the age of patients. *Radiation and Risk.* 2024; 33(3): 143-153.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-143-153>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024

Принята в печать / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Андрей Сергеевич Чугуев / Andrey S. Chuguev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-1504>.

Вячеслав Алексеевич Герасимов / Vyacheslav A. Gerasimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-841>, SPIN-code: 1759-8101.

Павел Владимирович Даценко / Pavel V. Datsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-2328>, SPIN-code: 5416-2878.





© К.Е. Медведева¹, И.А. Гулидов¹, А.А. Лемаева¹, С.А. Иванов^{1,2},
А.Д. Каприн^{2,3,4}

Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Kira E. Medvedeva¹, Igor A. Gulidov¹, Alena A. Lemaeva¹, Sergei A. Ivanov^{1,2},
Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Safety and Efficacy of Re-irradiation with Pencil Beam Scanning Proton Therapy for High-Grade Glioma

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

³Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Лечение рецидивирующих высокозлокачественных глиом (ВЗГТМ) остается сложной клинической проблемой из-за высокой частоты рецидивов и ограниченных возможностей терапии. Повторное облучение, в частности протонной терапией, представляет перспективный, но недостаточно изученный подход к улучшению выживаемости данной группы пациентов.

Цель. Оценка безопасности и эффективности повторного облучения высокозлокачественных глиом головного мозга (ВЗГТМ) активным сканирующим пучком протонов.

Материалы и методы. Для анализа отобраны 63 пациента с рецидивами ВЗГТМ (Grade III–IV), получавшие повторное облучение на комплексе протонной терапии «Прометеус». Суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,7 Гр (эквивалентно 56 Гр с учетом относительной биологической эффективности (ОБЭ)). Оценка эффективности проводилась по общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Токсичность оценивалась по частоте лучевых реакций.

Результаты. Медиана ОВ составила 11,1 мес., однолетняя выживаемость — 48,4 %, двухлетняя — 21,5 %. Медиана ВБП составила 6 мес., однолетняя ВБП — 40,4 %, двухлетняя — 19,3 %. Частота радионекроза — 4,8 %. Анализ прогностических факторов выявил значимое влияние возраста, общего соматического статуса и гистологического типа опухоли на выживаемость.

Выводы. Повторное облучение протонами является безопасным и эффективным методом лечения рецидивов

Introduction. The management of recurrent high-grade gliomas (HGGs) remains a significant clinical challenge due to the high recurrence rate and limited treatment options. Re-irradiation, particularly with proton beam therapy, represents a promising yet underexplored strategy for improving survival outcomes in this patient population.

Aim. To evaluate the safety and efficacy of re-irradiation using pencil beam scanning proton therapy for recurrent HGGs of the brain.

Materials and Methods. We analyzed 63 patients with recurrent HGGs (Grade III–IV) who underwent proton re-irradiation using the “Prometheus” proton therapy system. The total dose (TD) was 50.7 Gy (RBE-weighted 56 Gy based on relative biological effectiveness). Treatment outcomes were assessed through overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). Toxicity was evaluated according to radiation-induced adverse events.

Results. Median OS was 11.1 months, with 1- and 2-year survival rates of 48.4 and 21.5 % respectively. Median PFS was 6 months, with 1- and 2-year PFS rates of 40.4 % and 19.3 %. The radionecrosis incidence was 4.8 %. Prognostic analysis identified significant associations between survival outcomes and age, performance status, and tumor histology.

Conclusion. Proton beam re-irradiation demonstrates favorable safety and efficacy for recurrent HGGs, show-

ВЗГГМ, демонстрирующим приемлемую токсичность и увеличение показателей выживаемости.

Ключевые слова: протонная терапия; повторное облучение; глиома; глиобластома

Для цитирования: Медведева К.Е., Гулидов И.А., Лемаева А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Безопасность и эффективность повторного облучения глиом высокой степени злокачественности активным сканирующим пучком протонов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1004-1012.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2427

✉ Контакты: Медведева Кира Евгеньевна, dr.medvedeva.mrrc@gmail.com

Введение

Высокозлокачественные глиомы головного мозга (ВЗГГМ, Grade III–IV) представляют собой одну из наиболее агрессивных форм первичных опухолей центральной нервной системы. Глиобластома, наиболее распространенный тип ВЗГГМ, характеризуется высокой частотой рецидивирования и инфильтративным ростом, что делает ее лечение крайне сложным. Средняя выживаемость пациентов с глиобластомой составляет около 15 мес., при этом лишь 25 % достигают двухлетнего рубежа выживаемости [1].

При выявлении рецидива заболевания возможно проведение повторного хирургического лечения, смена линии химиотерапии либо повторное облучение рецидивной опухоли. Однако хирургическое лечение не всегда осуществимо из-за высокого риска ухудшения неврологического статуса пациента, а возможности лекарственной терапии часто ограничены из-за развития резистентности опухоли. В таких случаях альтернатив для лечения пациентов с ВЗГГМ почти не остается. Помимо эффективности терапии в отношении рецидивной опухоли, важным аспектом лечения является сохранение приемлемого качества жизни. Это напрямую связано с минимизацией нейротоксичности проводимого лечения, особенно при использовании лучевой терапии [2].

Повторное облучение рецидивных опухолей является перспективным методом, однако его применение ограничено риском лучевых осложнений. Протонная терапия, благодаря физическим свойствам пучка и особенностям пространственного распределения частиц, позволяет минимизировать дозу на здоровые ткани, что делает ее оптимальным вариантом для проведения повторного облучения [3, 4]. Цель данного исследования — оценка безопасности и эффективности повторного облучения ВЗГГМ активным сканирующим пучком протонов.

Материалы и методы

В анализ были включены 63 пациента в возрасте от 24 до 69 лет (средний возраст — $45,0 \pm 12,6$ года), у которых на момент

ing acceptable toxicity profiles and improved survival outcomes.

Keywords: proton therapy; re-irradiation; glioma; glioblastoma

For Citation: Kira E. Medvedeva, Igor A. Gulidov, Alena A. Lemaeva, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Safety and efficacy of re-irradiation with pencil beam scanning proton therapy for high-grade glioma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1004-1012.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2427

повторного облучения было подтверждено наличие глиальных опухолей высокой степени злокачественности (Grade III–IV). При этом у 11 пациентов (17,5 %) изначально были диагностированы глиомы низкой степени злокачественности (Grade I–II), которые со временем трансформировались в высокозлокачественные. Абсолютное большинство рецидивных опухолей в нашем исследовании располагалось в коре больших полушарий головного мозга.

Преобладающим типом опухолей (60,4 % случаев) была глиобластома, 33,3 % составила анапластическая астроцитома, и 6,3 % — олигодендроглиома.

Длительность анамнеза заболевания от момента первоначальной диагностики до проведения повторного облучения составила от 12 мес. до 18 лет, медиана данного показателя составила 27 мес. (95 % ДИ: 19–57 мес.). Объем опухоли составил, в среднем, $100,3 \text{ см}^3$ (41,9–220,4 см^3). Повторное хирургическое лечение до начала протонной терапии проводилось 21 пациенту (33,3 %, 95 % ДИ 22,0–46,3).

Диагноз был установлен на основе результатов морфологических и иммуногистохимических исследований, а также данных позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ–КТ) с использованием метионина либо тирозина. Критерии включения в исследование предусматривали возраст пациентов старше 18 лет, подтверждение рецидива опухоли с использованием ПЭТ–КТ для исключения радионекроза, интервал между первым и повторным курсом лучевой терапии не менее 12 мес., а также общий соматический статус пациентов по шкале Карновского в диапазоне от 70 до 90 баллов.

Лечение проводилось на комплексе протонной терапии «Прометеус» (АО «Протом»), оборудованном синхротроном, системой позиционирования пациентов и собственной системой дозиметрического планирования. Для каждого пациента изготавливались индивидуальные термopластические фиксирующие маски, обеспечивающие точность позиционирования в пределах $\pm 0,5 \text{ мм}$. Суммарная очаговая доза (СОД) составила 50,7 Гр, что эквивалентно 56 Гр с учетом относительной биологической эффективности

(ОБЭ) протонов, равной 1,1. Разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр (эквивалентно 2 Гр). Планирование лечения основывалось на данных зарегистрированных изображений топометрической КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием и ПЭТ–КТ. Запланированный объем облучения (RTV) включал отступы 0,3 см от биологического объема опухоли, определяемого зоной накопления контраста на T1-взвешенных изображениях МРТ и зоной накопления радиофармпрепарата на ПЭТ–КТ. При планировании учитывались критически важные структуры, такие как ствол головного мозга, зрительные пути и общий объем головного мозга.

Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: общая выживаемость (ОВ) — время с момента начала повторного курса облучения до смерти пациента или последнего катамнестического осмотра; выживаемость без прогрессирования (ВБП) — время с момента начала лучевой терапии до появления локального прогрессирования. Токсичность оценивалась по частоте и степени выраженности острых и поздних лучевых реакций, включая радионекроз, радиодерматит и алопецию. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана — Майера, а прогностические факторы оценивались с помощью логистической регрессии. Все данные обрабатывались с использованием программы StatTech v. 3.1.6.

Результаты

Повторное облучение в запланированном объеме завершено у всех 63 пациентов (100 %). Медиана наблюдения за больными от момента

завершения курса протонной терапии составила 10,4 мес. (от 1,2 до 51,5 мес.).

На момент завершения катамнестического наблюдения в живых оставалось 13 пациентов (20,6 %), умерло 50 (79,4 %). Шесть человек из группы исследования погибли по причинам, не связанным с основным заболеванием.

Медиана ОВ составила 11,1 мес. (95 % ДИ: 7,9–16,0). Однолетняя выживаемость достигла 48,4 % (95 % ДИ: 35,1–60,5), а двухлетняя — 21,5 % (95 % ДИ: 11,6–33,5). Кривая общей выживаемости всех пациентов исследуемой группы представлена на рис. 1.

Учитывая, что 12 % пациентов погибли по причинам, не связанным с наличием основного заболевания, нами была оценена общая болезнь-специфическая выживаемость, вычисленная с исключением этих пациентов. Анализ показал, что медиана болезнь-специфической выживаемости составила 12,2 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 7,9–18,0 мес.).

В связи с тем, что медиана наблюдения в исследовании составила 10,1 мес., была проведена оценка однолетней и двухлетней выживаемости пациентов в исследуемой группе. Кривая болезнь-специфической выживаемости отражена на рис. 2.

Медиана ВБП составила 6 мес. (95 % ДИ: 5–14). Однолетняя ВБП — 40,4 % (95 % ДИ: 27,3–57,1), двухлетняя — 19,3 % (95 % ДИ: 9,4–31,8), трехлетняя — 12,9 % (95 % ДИ: 3,6–28,3). Однолетняя выживаемость составила 48,4 % (95 % ДИ: 35,1–60,5). Двухлетняя выживаемость — 21,5 % (95 % ДИ: 11,6–33,5). График выживаемости без прогрессирования приведен на рис. 3.

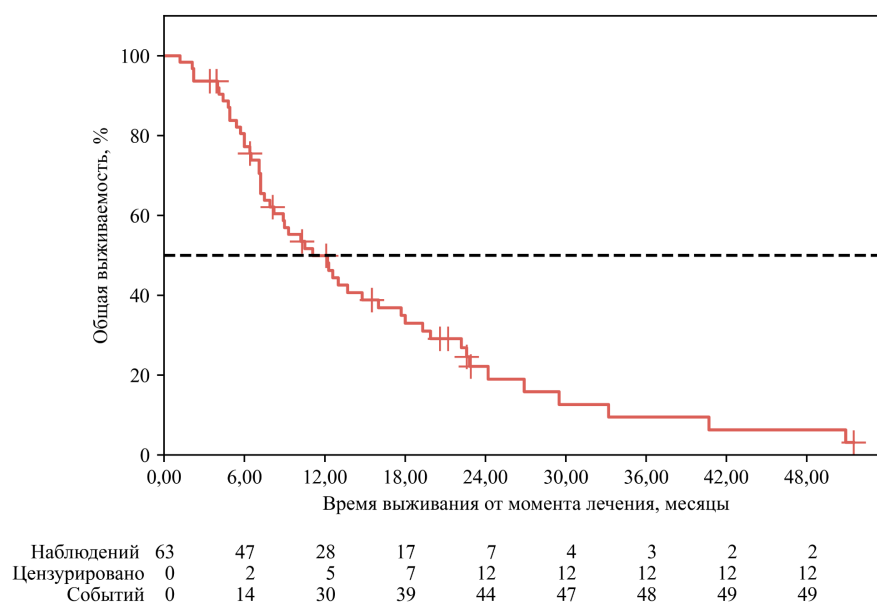


Рис. 1. Общая выживаемость в исследуемой группе (Каплан — Майер)

Fig. 1. Overall survival in the study group (Kaplan-Meier curve)

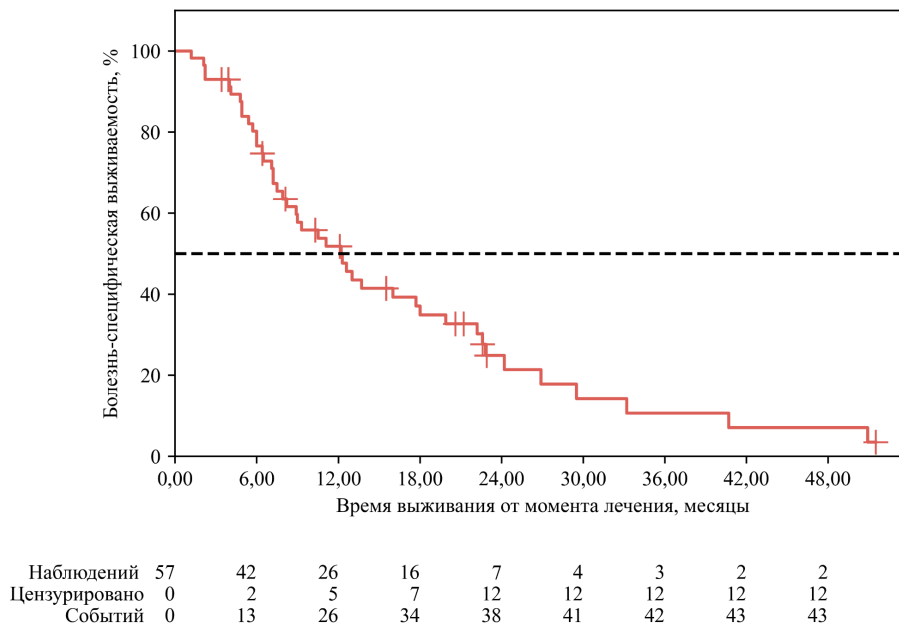


Рис. 2. Общая болезнь-специфическая выживаемость в группе n = 57 (Каплан — Майер)
Fig. 2. Overall disease-specific survival in the study group (n=57) (Kaplan-Meier curve)

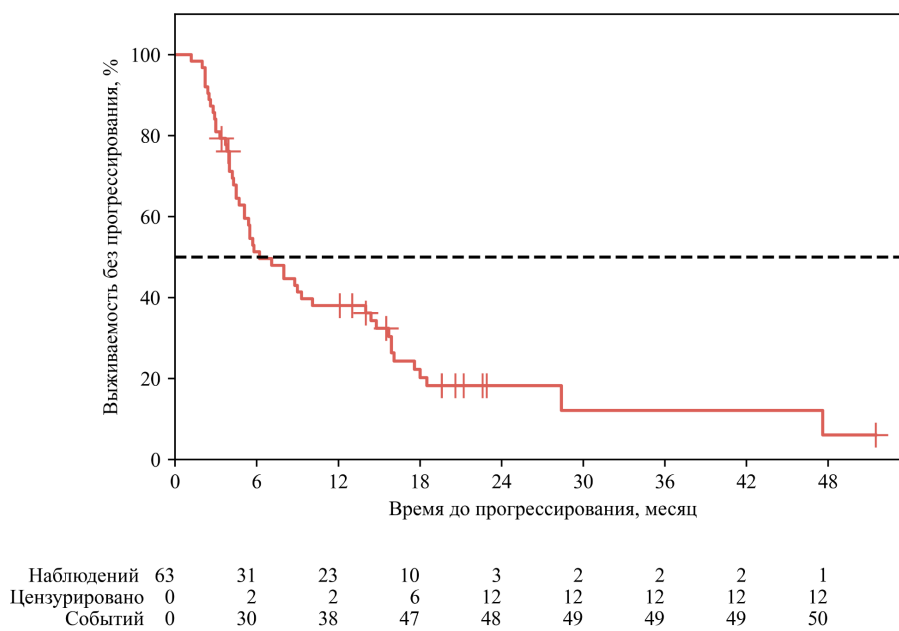


Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе (n = 63) (Каплан — Майер)
Fig. 3. Progression-free survival in the study group (n = 63) (Kaplan-Meier curve)

Данные свидетельствуют о том, что повторное облучение протонами позволяет значительно продлить период без прогрессирования заболевания, что особенно важно для пациентов с рецидивами глиобластомы, где стандартные методы лечения часто оказываются неэффективными [3].

Частота радионекроза составила 4,8 % (три случая), что значительно ниже, чем при использовании фотонной терапии, где частота данного осложнения при подведении сопоставимой дозы достигает 12 % [5].

Это связано с особенностями пространственного распределения протонов, точным планированием лечения, использованием ПЭТ-КТ для дифференциации рецидива и постлучевых изменений, а также применением принципа ALARA (*as low as reasonably achievable*), который минимизирует дозу на окружающие здоровые ткани.

Острые лучевые реакции, такие как радиодерматит и алопеция, наблюдались у 32 и 45 % пациентов соответственно. Радииодерматит чаще всего возникал у пациентов с опухолями, расположенными в конвексительной части больших

полушарий головного мозга, где изодоза 20 Гр приходилась на кожу головы. Алопеция также была связана с расположением опухоли и дозой облучения, однако эти реакции были временными и не требовали прерывания лечения.

Поздние лучевые осложнения, такие как нейрোকогнитивные нарушения или тяжелый радионекроз, требующие хирургического вмешательства, отсутствовали. Это подтверждает безопасность протонной терапии при повторном облучении, особенно в сравнении с фотонной терапией, где риск поздних осложнений значительно выше.

Анализ прогностических факторов показал, что возраст пациентов, их общий соматический статус и гистологический тип опухоли оказывают значительное влияние на выживаемость. Пациенты моложе 43 лет имели медиану общей выживаемости на 3,7 мес. больше по сравнению с пациентами старшего возраста (95 % ДИ: 1,006–1,058, $p = 0,016$), что может быть обусловлено лучшими компенсаторными возможностями организма у более молодых пациентов и меньшим количеством сопутствующих заболеваний. Кроме того, больные с высоким функциональным статусом по шкале Карновского (≥ 80 баллов) демонстрировали на 40 % более высокую выживаемость (95 % ДИ: 0,063–0,452, $p < 0,001$). Это подчеркивает важность общего состояния пациента для прогноза, т. к. пациенты с меньшим неврологическим дефицитом и лучшим общим состоянием легче переносят лечение и имеют больше шансов на положительный исход. В дополнение к этому, больные с исходными глиомами низкой степени злокачественности (Grade I–II), которые трансформировались в высокозлокачественные, имели медиану общей выживаемости на 20,2 мес. больше, нежели с первичными ВЗГГМ (95 % ДИ: 0,111–0,822, $p = 0,019$). Это может быть связано с более длительным периодом до малигнизации и лучшим ответом на лечение у таких пациентов.

Обсуждение

Развитие технологий визуализации и совершенствование методов радиотерапии в последние годы позволяет обеспечить прецизионность облучения рецидивных опухолей, что повлияло и на отношение к повторному проведению лучевого лечения, которое доказало свою эффективность при выявлении рецидива заболевания. При облучении опухоли, расположенной интракраниально, основную сложность представляет соблюдение баланса между эффективностью проводимой терапии и ее безопасностью в отношении критических структур головного мозга.

Токсичность лучевого лечения связана с суммарной дозой, подводимой на орган, объемом облучения и конформностью подведения дозы.

На сегодняшний день в мире накоплен значительный опыт использования фотонной терапии для повторного облучения злокачественных глиом, однако количество исследований, посвященных протонной терапии в данном аспекте, остается сравнительно небольшим. Тем не менее, большинство авторов едины во мнении касательно того, что использование метода протонной терапии является наиболее перспективным для повторного облучения рецидивных интракраниальных опухолей [3, 4, 6, 7, 8, 9].

Целью нашего исследования являлась оценка результатов лечения больных с высокозлокачественными глиомами за счет проведения повторных курсов лучевого лечения с использованием активного сканирующего пучка протонов. В соответствии с поставленной целью задачи включили в себя оценку переносимости и токсичности, оценку эффективности лечения по показателям общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, оценку факторов прогноза выживаемости и сравнение планов протонной и фотонной терапии по параметрам дозного распределения.

Важной особенностью нашей работы, не учтенной в большинстве других исследований, является относительная гомогенность группы по признаку злокачественности облучаемой опухоли — включены исключительно пациенты с морфологически подтвержденными рецидивными глиомами высокой степени злокачественности (Grade III–IV). Стоит отметить, что в большинстве рассмотренных нами работ исследуемые группы включали пациентов как с низкой, так и с высокой степенью злокачественности, что делает их несопоставимыми в плане факторов прогноза [6, 10, 11].

Одной из проблем повторного облучения является сложность расчета объективной кумулятивной дозы. Это связано с необходимостью детального анализа плана предшествующего лечения, что возможно не во всех случаях. Именно поэтому минимализация подводимой дозы на орган риска дает шанс на эффективное применение повторного облучения, что доказано нами на клинических примерах.

Выбранный режим основывается на данных о возможности безопасного подведения кумулятивной дозы в пределах 120 Гр. На основании анализа многочисленных исследований был сделан вывод о том, что к увеличению общей и безрецидивной выживаемости приводит повышение кумулятивной дозы. Однако, учитывая дозиметрические особенности планирования различных методов лучевой терапии, эскалация

дозы повторного облучения без существенного увеличения частоты осложнений становится возможной только при использовании метода протонной терапии [12, 13].

Средняя выживаемость пациентов после диагностирования ВЗГГМ составляет порядка 15 мес., и лишь 25 % больных достигают двухлетнего рубежа выживаемости [1]. Таким образом, пациенты, включенные в наше исследование, уже в некоторой степени имеют благоприятные факторы прогноза, т. к. абсолютное большинство из них преодолело порог в 12 мес. с момента диагностики заболевания, а медиана времени до рецидива составила 26 мес.

Всем пациентам было проведено комбинированное либо комплексное лечение до диагностики рецидива. Ввиду того, что они получали системную терапию в соответствующих течению заболевания режимах в разные сроки, провести анализ в зависимости от данного показателя было невозможно.

У 10 пациентов, что составляет 16,7 % исследуемой группы, первично определялись глиомы низкой степени злокачественности, которые подверглись трансформации с увеличением степени злокачественности с течением анамнеза. По литературным данным, порядка 40 % глиом Grade I–II малигнизируются в течение 10-летнего срока наблюдения [14]. Именно это определяло диапазон длительности анамнеза в нашем исследовании сроками от 12 мес. до 18 лет.

Одним из основных подходов, применяющихся в случаях рецидива, является повторная резекция опухоли. Данное хирургическое лечение было проведено в 20 случаях и выполнялось преимущественно с циторедуктивной целью. В остальных случаях повторное хирургическое лечение не осуществлялось в связи с риском развития грубого неврологического дефицита. Однако вывод о степени злокачественности опухоли делался на основании соответствующего индекса накопления радиофармпрепарата при проведении ПЭТ–КТ.

В ходе проведения исследования нами была получена возможность оценить не только безопасность и эффективность, но также возможные факторы прогноза, способные повлиять на выживаемость пациентов.

Учитывая, что прогрессирование заболевания было причиной смерти в 44 из 60 наблюдений, и шесть смертей связаны с неспецифическими причинами, нами был проведен анализ общей выживаемости и общей болезнь-специфической выживаемости.

Обращает на себя внимание, что время наступления прогрессирования опухоли при повторном облучении коррелирует с имеющимися данными о периоде наступления прогрессирования

при первичном облучении ВЗГГМ и составляет, в среднем, от 8 до 10 мес. [1].

Учитывая средние сроки общей и безрецидивной выживаемости пациентов с ВЗГГМ после комплексного лечения, полученные нами результаты свидетельствуют о возможности существенного продления жизни пациентов с изначально крайне неблагоприятным прогнозом [15].

Анализ литературы наглядно демонстрирует, что использование метода протонной терапии приводит как к увеличению общей, так и безрецидивной выживаемости, в среднем, на 6 мес. по сравнению с фотонной терапией [3, 4, 5, 7, 8, 13].

При оценке факторов, влияющих на выживаемость, статистически значимыми оказались возраст ($p = 0,016$), общесоматический статус пациента ($p < 0,001$) и гистологический тип опухоли, выявляемый до прогрессирования ($p = 0,019$).

Обращает на себя внимание средний возраст пациентов в исследуемой группе — 44,8 года, в то время как, согласно данным по эпидемиологии злокачественных опухолей, средний возраст составляет 53,5 года [16].

Так, в случае, если пациенты исследуемой группы были моложе 43 лет, медиана срока дожития была на 3,7 мес. дольше, чем в группе пациентов старше определенного в нашем исследовании возраста. По всей видимости, это объясняется наличием больших ресурсов к восстановлению у пациентов помоложе. В более ранних исследованиях, посвященных оценке факторов, оказывающих влияние на выживаемость как при первичных, так и при рецидивных ВЗГГМ, возраст пациентов также оценивался как один из наиболее значимых [17, 18].

При анализе влияния общесоматического статуса было отмечено, что отсутствие неврологического дефицита и общих симптомов заболевания оказали положительное влияние на продолжительность жизни. Данный фактор также оценивался как значимый практически во всех известных нам исследованиях [18].

Наиболее интересными и важными, на наш взгляд, стали данные о том, что пациенты с глиомами низкой степени злокачественности (НЗГГМ) в начале анамнеза обладали существенными различиями в показателях выживаемости с группой пациентов, первично имевших ВЗГГМ, достигшими разницы в 20,2 мес. Известно, что прогноз выживаемости пациентов с глиомами Grade I–II более благоприятен, чем у пациентов с глиомами Grade III–IV. Хотя больные с НЗГГМ имеют более длительный срок выживаемости, нежели с ВЗГГМ, естественным течением опухолевого процесса является анапластическая конверсия или дедифференцировка с повышением

степени злокачественности, в среднем, примерно через 4–5 лет после постановки диагноза. Также имеются данные, согласно которым проведение лучевой терапии в адъювантном режиме после хирургического лечения НЗГГМ способно отсрочить злокачественную трансформацию, а также улучшить показатели выживаемости после ее наступления. Несмотря на то, что все пациенты исследуемой группы на момент повторного облучения имели подтвержденные ВЗГГМ, прогноз выживаемости имел различия.

К аналогичным выводам привели более ранние исследования, связанные с исследованием прогноза выживаемости у пациентов с рецидивами глиом [14, 19, 20, 21].

Одним из наиболее значимых факторов, также подтвержденных другими исследователями, является временной период между курсами лучевого лечения. Доказано, что срок с момента предшествующего лечения менее 12 мес. ассоциирован с более высоким риском поздних лучевых осложнений. Это повлияло на выбор данного срока как минимально допустимого при отборе пациентов в исследуемой группе. Учитывая достаточно большой диапазон между предшествующим и повторным облучением в нашем исследовании, временной фактор оказался статистически незначимым, что, по-видимому, объясняется восстановлением большинства постлучевых изменений тканей головного мозга в период до 12 мес. Однако, оценивая результаты поздней токсичности, можно удостовериться в целесообразности соблюдения этого срока при проведении повторного облучения у данной группы пациентов с применением исследуемого метода.

При оценке переносимости и токсичности повторного облучения с использованием активного сканирующего пучка протонов нами отмечена приемлемая частота ранних и поздних лучевых реакций и осложнений. Ни одному из пациентов исследуемой группы не было прервано лечение в связи с непереносимостью.

Появление радиодерматитов и алопеции в большинстве случаев связано с расположением опухоли в конвексительной части больших полушарий, в связи с чем даже при высоком градиенте дозы, характерном для протонной терапии, изодоза 20 Гр приходилась на кожу головы, вызывая данные реакции.

Развитие радионекроза головного мозга было зафиксировано в 4,8 % случаев исследования. По данным различных авторов, частота радионекроза при фракционированном повторном облучении зависит от объема, режима фракционирования и дозы облучения. При использовании аналогичного режима фракционирования с использованием фотонной терапии на группе

из 111 пациентов в исследовании Gupta и соавт. частота радионекрозов достигает 12 %. Необходимо отметить, что вариативность частоты радионекрозов в рассмотренных нами исследованиях от 0 до 60 % связана, прежде всего, с малым количеством пациентов в исследуемых группах [5].

Хотя в нашей работе не проводился анализ исхода в зависимости от системной терапии, известно, что большинство пациентов получали бевацизумаб в рамках лечения до либо после проведения повторного облучения. Таким образом, назначение препарата, применяющегося для профилактики и лечения радионекроза, могло повлиять на частоту развития реакций поздней лучевой токсичности. Следует отметить, что применение бевацизумаба на фоне повторного облучения доказало в настоящее время свою эффективность как в повышении общей выживаемости, так и в снижении частоты радионекроза при повторном облучении ВЗГГМ [22, 23].

Заключение

Результаты исследования подтверждают: повторное облучение протонами является безопасным и эффективным методом лечения рецидивов глиом. Ключевые преимущества метода включают высокую конформность дозы, минимальный риск радионекроза и возможность дозной эскалации. Перспективы дальнейших исследований заключаются во внедрении гибридных протоколов, сочетающих протонную терапию с таргетной или иммунотерапией, а также проведении многоцентровых исследований для валидации результатов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и биоэтики

Проведение исследования и лечение пациентов осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и проведение лечения. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба № 327 от 24.10.2018.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study and treatment of patients were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki. All patients signed voluntary informed consent to participate in the study and receive treatment. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the

A. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 327, October 24, 2018).

Участие авторов

Медведева К.Е. — лечение пациентов, проведение статистического анализа, написание рукописи;
Гулидов И.А. — существенный вклад в дизайн исследования, научное руководство, редакция статьи;
Лемаева А.А. — лечение пациентов описанной группы;
Иванов С.А. — научное редактирование статьи;
Каприн А.Д. — научное редактирование статьи.
Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Medvedeva K.E. — patients' treatment, statistical analysis, manuscript drafting;
Gulidov I.A. — significant contribution to the study design, scientific supervision, and critical revision of the manuscript;
Lemaeva A.A. — clinical management of the patient cohort;
Ivanov S.A. — scientific editing of the manuscript;
Kaprin A.D. — critical revision of the manuscript.
All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rabab'h O., Al-Ramadan A., Shah J., et al. Twenty Years After Glioblastoma Multiforme Diagnosis: A Case of Long-Term Survival. *Cureus*. 2021; 13(6): e16061.-DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.16061>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34345547/>.
2. Измайлов Т.Р. Стандарты лучевого лечения глиобластом. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13(3s1): 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1188>. [Izmailov T.R. Standards of radiation treatment of glioblastomas. *Malignant Tumors*. 2023; 13(3s1): 77-79.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79>.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1188> (in Rus)].
3. Amelio D., Scratoni D., Farace P., et al. Proton therapy reirradiation in difficult-to-treat recurrent glioblastoma. *International Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2): E63-E64.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.741>.-URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(17\)31793-5/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(17)31793-5/fulltext).
4. Macdonald T., Sackett J., Gaskill-Shipley M., et al. Neurologic events and outcomes in patients receiving proton and photon reirradiation for high grade non-codeleted gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2023; 117(2S): e133-e134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2023.06.936>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301623053701?via%3Dihub>.
5. Gupta T., Maitre M., Maitre P., et al. High-dose salvage re-irradiation for recurrent/progressive adult diffuse glioma: healing or hurting? *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(7): 1358-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02526-0>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33528810/>.
6. Galle J.O., McDonald M.W., Simoneaux V., Buchsbaum J.C. Reirradiation with proton therapy for recurrent gliomas. *Int J Part Ther*. 2015; 2(1): 11-18.-DOI: <https://doi.org/10.14338/THEIJPT-14-00029.1>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2331518024000118>.
7. Saeed A., Kharinar M., Sharma A., et al. Clinical outcomes in patients with recurrent glioblastoma treated with proton beam therapy reirradiation: Analysis of the multi-institutional proton collaborative group registry. *Adv Radiat Oncol*. 2020; 5(5): 978-983.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.022> .-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083661/>.
8. Press R., Halasz L., Vargas C., et al. Outcomes after proton therapy reirradiation for malignant glioma: Prospective analysis of over 100 patients from the Proton Collaborative Group. *Adv Radiat Oncol*. 2021; 5: 978-983.-DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-499865/v1>.-URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-499865/v1>.
9. McGovern S., Luo D., Johnson M., et al. Prospective trial of conventionally fractionated dose constraints for re-irradiation of primary brain tumors. *Pract Radiat Oncol*. 2023; 13(3): 231-238.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.12.006>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36596356/>.
10. Mizumoto M., Okumura T., Ishikawa E., et al. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy: Technical considerations based on experience at a single institution. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2013; 189(8): 656-663.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0390-6>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824106/>.
11. Desai B., Rockne M., Rademaker A., et al. Overall survival (OS) and toxicity outcomes following large-volume re-irradiation using proton therapy (PT) for recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(1): S286.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.05.971>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301614016228?via%3Dihub>.
12. Mayer R., Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 70(5): 1350-1360.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.08.015>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037587/>.
13. Navarria P., Minniti G., Clerici E., et al. Re-irradiation for recurrent glioma: outcome evaluation, toxicity and prognostic factors assessment. A multicenter study of the Radiation Oncology Italian Association (AIRO). *J Neurooncol*. 2019; 142(1): 59-67.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03059-x>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30515706/>.
14. Nakasu S., Nakasu Y. Malignant progression of diffuse low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis on incidence and related factors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2022; 62(4): 177-185.-DOI: <https://doi.org/10.2176/jns-nmc.2021-0313>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35197400/>.
15. Goff K.M., Zheng C., Alonso-Basanta M. Proton radiotherapy for glioma and glioblastoma. *Chinese Clinical Oncology*. 2022; 11(6).-DOI: <https://doi.org/10.21037/cco-22-92>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36632979/>.
16. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). Москва. 2023: 275. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow. 2013: 275 (In Rus)].
17. Combs S.E., Niyazi M., Adeberg S., et al. Re-irradiation of recurrent gliomas: pooled analysis and validation of an es-

- established prognostic score-report of the Radiation Oncology Group (ROG) of the German Cancer Consortium (DKTK). *Cancer Med.* 2018; 7(5): 1742-1749.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1425>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573214/>.
18. Jilla S., Prathipati A., Subramanian B.V., et al. Impact of various prognostic factors on survival in glioblastoma: tertiary care institutional experience. *Ecancermedicalscience.* 2022; 16: 1386.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2022.1386>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35919238/>.
 19. Liu Y., Chen H., Li G., et al. Radiotherapy delays malignant transformation and prolongs survival in patients with IDH-mutant gliomas. *Cancer Biol Med.* 2022; 19(10): 1477-1486.-DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0472>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36350001/>.
 20. Сарычева М.М., Важенин А.В., Мозерова Е.Я., et al. Трансформация глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы головного мозга. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.* 2020; 20(2): 129-143. -URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transformatsiya-gliom-nizkoy-stepeni-zlokachestvennosti-v-vysoko-zlokachestvennye-gliomy-golovnogo-mozga>. [Sarycheva M.M., Vazhenin A.V., Mozerova E.Ya., et al. Transformation of low-grade malignant gliomas into highly malignant brain gliomas. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology.* 2020; 20(2): 129-143.-URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/transformatsiya-gliom-nizkoy-stepeni-zlokachestvennosti-v-vysoko-zlokachestvennye-gliomy-golovnogo-mozga> (in Rus)].
 21. Gulidov I., Gordon K., Semenov A., et al. Proton re-irradiation of unresectable recurrent brain gliomas: clinical outcomes and toxicity. *J BUON.* 2021; 26(3): 970-976.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268961/>.
 22. Helis C.A., Prim S.N., Cramer C.K., et al. Clinical outcomes of dose-escalated re-irradiation in patients with recurrent high-grade glioma. *Neurooncol Pract.* 2022; 9(5): 390-401.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nop/npac032>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36134018/>.
 23. Солодкий В.А., Измайлов Т.Р., Полушкин П.В. Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. *Сибирский онкологический журнал.* 2021; 20(2): 127-135.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135>.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1765?locale=ru_RU. [Solodkiy V.A., Izmailov T.R., Polushkin P.V. Сравнение эффективности протонной и фотонной терапии у пациентов с глиомами головного мозга. *Siberian Journal of Oncology.* 2021; 20(2): 127-135.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-127-135>.-URL: https://www.siboncoj.ru/jour/article/view/1765?locale=ru_RU (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 02.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Кира Евгеньевна Медведева / Kira E. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-3076>, eLibrary SPIN: 4547-5933, Researcher ID (WOS): ABG-5071-2020, Author ID (Scopus): 57209497853.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>, eLibrary SPIN: 2492-5581, Researcher ID (WOS): P-6870-2018, Author ID (Scopus): 597359.

Алена Алексеевна Лемаева / Alyona A. Lemaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2864-1211>, eLibrary SPIN: 4009-9167.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, eLibrary SPIN: 4264-5167, Researcher ID (WOS): N-8221-2017, Author ID (Scopus): 16070399200.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>, eLibrary SPIN: 1759-8101, Author ID (Scopus): 6602709853.





© К.А. Чижова¹, Д.А. Гуляев^{1,2}, В.Ю. Чиркин¹, И.А. Курносов³

Влияние объема резекции глиобластомы IDH-wildtype на выживаемость

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Kseniya A. Chizhova¹, Dmitriy A. Gulyaev^{1,2}, Vladislav Yu. Chirkin¹, Ivan A. Kurnosov³

Influence of Extent of IDH Wild-Type Glioblastoma Resection on Survival

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценка объема резекции и его влияния на прогноз у пациентов с глиобластомой IDH-wildtype.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 63 пациентов с глиобластомами IDH-wildtype grade 4. Радикальность резекции опухоли стадировалась с использованием критериев RANO (2023). Измерение до- и послеоперационных объемов опухоли проводилось путем полуавтоматической или ручной сегментации. Статистический анализ выполнялся с помощью программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

Результаты. При оценке взаимосвязи общей выживаемости с до- и послеоперационными объемами контрастируемой части глиобластомы и FLAIR-зоны с помощью метода регрессии Кокса единственным предиктором, влияющим на выживаемость, был послеоперационный объем контрастируемой части — при увеличении оставшегося объема контрастируемой части на 1 см³ риски умерших увеличивались в 1,046 раза ($p = 0,018$). При оценке взаимосвязи общей выживаемости в зависимости от класса резекции по критериям RANO (2023), различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,012$). Риск смерти увеличился при классе резекции 3Б в 3,356 раза.

Заключение. Полное удаление контрастируемой части глиобластомы является важной целью хирургического лечения, однако невозможно с той же категоричностью утверждать о целесообразности резекции FLAIR-зоны. Критерии RANO отчетливо демонстрируют свою эффективность для оценки степени резекции у пациентов с глиобластомами IDH-wildtype.

Ключевые слова: глиобластома; хирургическое лечение; объем резекции

Для цитирования: Чижова К.А., Гуляев Д.А., Чиркин В.Ю., Курносов И.А. Влияние объема резекции глиобластомы IDH-wildtype на выживаемость. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1013-1019.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2276

Aim. To evaluate the extent of resection and its impact on prognosis in patients with IDH wild-type glioblastoma.

Materials and Methods. The treatment outcomes of 63 patients with IDH-wildtype grade 4 glioblastoma were analyzed. Radicality of resection was staged according to the Response Assessment in Neuro-oncology (RANO) criteria for assessing the extent of resection in glioblastoma (2023). Pre- and post-operative tumor volumes were measured by semi-automated or manual segmentation. Statistical analysis was performed using StatTech v. 4.7.0 (developer - Stattech LLC, Russia).

Results. When Cox regression was used to assess the relationship between overall survival and the pre- and post-operative volumes of the contrast-enhancing part of the glioblastoma and the FLAIR zone, the only predictor affecting survival was the post-operative volume of the contrast-enhancing part - for every 1 cm³ increase in the remaining volume of the contrast-enhancing part, the risk of death increased by 1.046 times ($p = 0.018$). When evaluating the relationship between overall survival and resection class according to the RANO criteria (2023), the differences in overall survival were statistically significant using the likelihood ratio test ($p = 0.012$). The risk of death increased 3.356-fold with resection class 3B.

Conclusion. Complete removal of the contrast-enhancing part of the glioblastoma is an important goal of surgical treatment, but the same cannot be said for the usefulness of FLAIR zone resection. The RANO criteria clearly demonstrate their value in assessing the extent of resection in patients with IDH wild-type glioblastoma.

Keywords: glioblastoma; surgical treatment; extent of resection

For Citation: Kseniya A. Chizhova, Dmitriy A. Gulyaev, Vladislav Yu. Chirkin, Ivan A. Kurnosov. Influence of extent of IDH wild-type glioblastoma resection on survival. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1013-1019. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2276

✉ Контакты: Чижова Ксения Александровна, k.a.chizhova98@gmail.com

Введение

Несмотря на активную разработку новых методов лечения пациентов с глиобластомами (ГБМ) — таргетной терапии, ингибиторов иммунных точек, дендритных и пептидных вакцин, CAR-T клеточной терапии, хирургическая резекция остается первым и основным методом лечения данных больных [1]. Это обусловлено рядом факторов — высокой внутриопухолевой гетерогенностью, наличием и поддержанием популяции стволовых клеток глиобластомы, радиорезистентностью и др. [1–5].

По данным ряда авторов, максимально возможный объем удаленной опухоли благоприятно влияет на объективные показатели, такие как общая и безрецидивная выживаемость, а также качество жизни, в том числе пациент-ориентированное [6, 7]. Однако границы объема резекции, влияющего на прогноз, широко варьируют в различных работах.

В последние годы обсуждается место супратотальной резекции в хирургии глиальных опухолей, включая глиобластому [8, 9, 10]. В целом под данным термином подразумевается удаление за пределами контрастируемой части глиобластомы, но в пределах гиперинтенсивного сигнала в режимах T2/FLAIR — то есть в пределах неконтрастируемой ее части. Гиперинтенсивный сигнал в режиме T2-FLAIR содержит в себе как участки опухоли, так и вазогенный перитуморальный отек. На сегодняшний день не существует достоверных методов для точного различия двух этих компонентов и, следовательно, формально одинаковые по объему резекции гистологически могут быть принципиально различны [9].

Важным аспектом в решении данного вопроса является то, что в большинстве проводимых ранее исследований объем резекции оценивался в процентах от всего объема опухоли. В последние годы предполагается, что остаточный объем опухоли имеет большее значение для прогноза, нежели процент удаленного объема [11]. К тому же в ранних работах при оценке большинства результатов не использовалась классификация опухолей ЦНС по ВОЗ 5-й редакции, в связи с чем в выборки включались и IDH-положительные опухоли, исходно имеющие совершенно другой прогноз и сроки выживаемости [12, 13].

Таким образом, для оценки влияния объема резекции на прогноз у пациентов с глиобластомой IDH-wildtype целесообразно проведение когортных проспективных исследований.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты лечения 63 пациентов с глиобластомами IDH-wildtype

grade 4, проходивших хирургическое лечение в отделении нейрохирургии № 5 НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2019 по 2024 г. Все больные не были ранее оперированы, на момент окончания исследования (декабрь 2024 г.) летальный исход наступил у 59 пациентов. Распределение по полу было относительно равным — 27 (42,9 %) женщин и 36 (57,1 %) мужчин. Средний возраст исследуемых — $59,48 \pm 10,39$ года. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. ($Q_1,6,0$; $Q_3,15,5$) Всем больным проводилась микрохирургическая резекция опухоли.

Радикальность резекции глиобластом устанавливалась с использованием критериев RANO для оценки степени резекции при глиобластоме (2023) [11]. Данные прогностические категории стратифицируют пациентов исключительно по объему остаточных компонентов опухоли — контрастируемого (СЕ) и неконтрастируемого. При 1 классе резекции должно остаться 0 см³ СЕ-части + ≤ 5 см³ неконтрастируемой части, при 2А классе резекции — 0 см³ СЕ-части + > 5 см³ неконтрастируемой части, при 2Б классе резекции — ≤ 1 см³ СЕ-части, при 3А классе резекции — ≤ 5 см³ СЕ-части, при 3Б классе резекции — ≥ 5 см³ СЕ-части, 4-й класс резекции — отсутствие изменения объема (биопсия). За неконтрастируемый компонент глиобластомы принимали весь объем гиперинтенсивного сигнала в режиме T2/FLAIR.

Измерение до- и послеоперационных объемов опухоли проводилось путем полуавтоматической или ручной сегментации с использованием программы INOBITEC версия 2.13.0. Статистический анализ выполнялся с помощью программы StatTech v. 4.7.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Показатели с нормальным распределением описывались с использованием средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), при отсутствии нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

У всех оперированных больных ($n = 63$) был проведен анализ объема СЕ-части и FLAIR-зоны глиобластомы до и после операции. Медиана СЕ-части до операции составила 31,20 см³,

Таблица 1. Риски летального исхода в зависимости от влияния объемов контрастируемой (СЕ) и неконтрастируемой частей глиобластомы

Фактор риска	ОР; 95 % ДИ	p
Дооперационный объем СЕ-части	1,003; 0,990–1,016	0,676
Оставшийся объем СЕ-части	1,046; 1,013–1,080	0,006*
Дооперационный объем FLAIR-зоны	1,012; 0,976–1,049	0,511
Оставшийся объем FLAIR-зоны	0,991; 0,956–1,027	0,605

ОР — отношение рисков.

Table 1. Risks of death as a function of the volume of the contrast-enhanced (CE) and non-enhanced parts of the glioblastoma

Risk factor	HR; 95 % CI	p
Preoperative volume of CE-part	1.003; 0.990–1.016	0.676
Residual volume of CE-part	1.046; 1.013–1.080	0.006*
Preoperative volume of FLAIR-zone	1.012; 0.976–1.049	0.511
Residual volume of FLAIR-zone	0.991; 0.956–1.027	0.605

HR — hazard ratio.

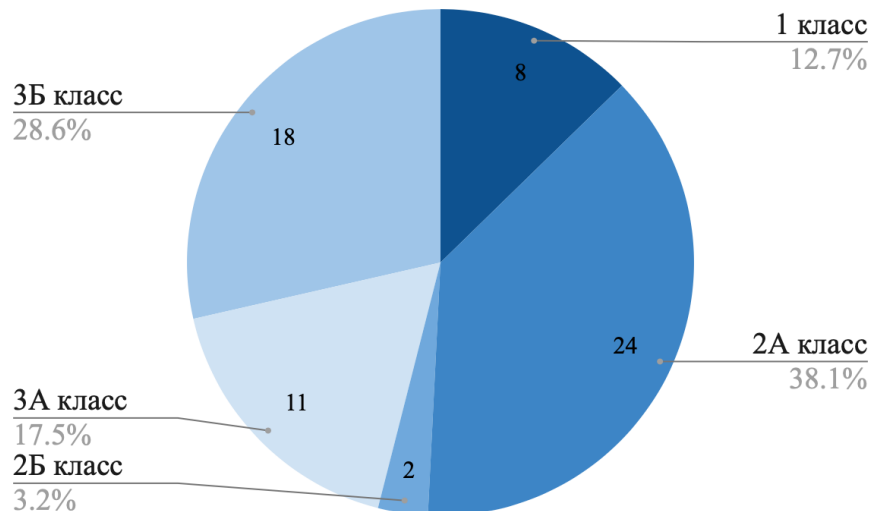


Рис 1. Распределение пациентов по степени резекции в соответствии с критериями RANO

Fig. 1. Distribution of patients by extent of resection according to RANO criteria

(Q_1 14,80; Q_3 49,50). Минимальный объем СЕ-части до операции составил 1 см³, максимальный — 104 см³. Средний дооперационный объем FLAIR-зоны — $46,95 \pm 33,02$ см³ (95 %; ДИ 38,63–55,26). Минимальный объем FLAIR-зоны до операции составил 4,8 см³, максимальный — 136,6 см³. Медиана СЕ-части после операции составила 0,00 см³, (Q_1 0,00; Q_3 9,80). Минимальный объем СЕ-части после операции составил 0 см³, максимальный — 45,7 см³. Средний объем FLAIR-зоны после операции составил $42,54 \pm 34,24$ см³, 95 % ДИ 39,92–51,17. Минимальный объем FLAIR-зоны после операции составил 0 см³, максимальный — 136,6 см³.

Различия общей выживаемости в зависимости от до- и послеоперационных объемов СЕ-части ГБМ и FLAIR-зоны, оцененные с помощью

теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p = 0,018$).

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с до- и послеоперационными объемами СЕ-части ГБМ и FLAIR-зоны с помощью метода регрессии Кокса единственным предиктором, влияющим на выживаемость, был послеоперационный объем контрастируемой части — при увеличении оставшегося объема контрастируемой части на 1 см³ риски летального исхода увеличивались в 1,046 раза (табл. 1).

Распределение пациентов по степени резекции в соответствии с критериями RANO представлено на рис. 1.

Был проведен анализ общей выживаемости у исследуемых в зависимости от класса резекции по критериям RANO (2023). На рис. 2

представлены кривые дожития Каплана–Майера у пациентов с различными классами резекции. Для корректного статистического анализа классы 2А и 2Б ввиду небольшого количества наблюдений в классе 2Б (n = 2) были объединены.

Медиана срока дожития в группе 1 класса составила 15,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 5,00–19,00 мес.), в группе 2А и 2Б классов — 11,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 7,00–17,00 мес.), в группе 3А класса — 11,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 6,00–19,00 мес.), в группе 3Б клас-

са — 8,00 мес. от начала наблюдения (95 % ДИ: 4,00–10,00 мес.). Таким образом, медиана выживаемости была наибольшей в группе резекции 1 класса (15 мес.), а наименьшей — в группе 3Б класса (8 мес.).

Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы (p = 0,012).

При оценке взаимосвязи общей выживаемости с изучаемыми факторами с помощью метода регрессии Кокса риск смерти увеличивался при классе резекции 3Б в 3,356 раза (табл. 2).

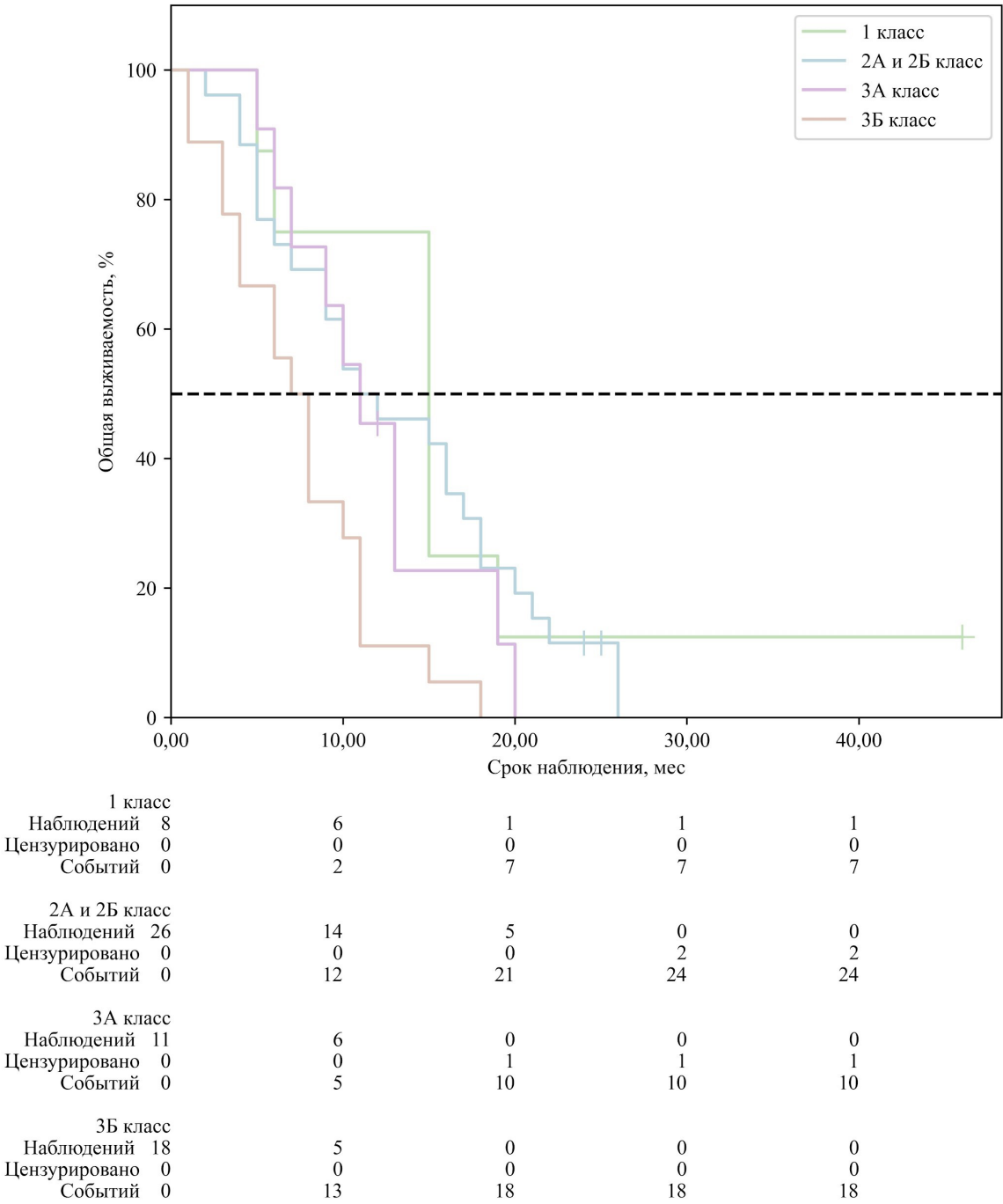


Рис. 2. Кривые общей выживаемости в зависимости от класса резекции по критериям RANO (2023)
Fig. 2. Overall survival curves depending on the class of resection according to RANO criteria (2023)

Таблица 2. Риски летального исхода в зависимости от степени резекции по критериям RANO

Фактор риска	ОР; 95 % ДИ	p
Степень резекции 2А и 2Б	1,162; 0,497–2,720	0,729
Степень резекции 3А	1,576; 0,590–4,211	0,364
Степень резекции 3Б	3,356; 1,354–8,321	0,009*

ОР — отношение рисков.

Table 2. Risks of death depending on the degree of resection according to RANO criteria

Risk factor	HR; 95 % CI	p
Extent of resection 2A and 2B	1.162; 0.497–2.720	0.729
Extent of resection 3A	1.576; 0.590–4.211	0.364
Extent of resection 3B	3.356; 1.354–8.321	0.009*

HR — hazard ratio.

Обсуждение

В настоящее время нет единого мнения относительно объема резекции у пациентов с глиобластомами, однозначно влияющего на прогноз. Одна из первых работ, посвященных значимости объема резекции у пациентов с глиобластомами с оценкой объема удаленной опухоли по данным МРТ, была опубликована Lacroix M. и соавт. в 2001 г. [14]. По данным проведенного авторами исследования, преимущество в общей выживаемости было у пациентов с опухолью, удаленной на 98 % или более. В дальнейшем многие работы, проводившие объемную оценку степени резекции, были сосредоточены на проценте удаленного объема опухоли [15–17]. Grabowski M. и соавт. в 2014 г. впервые предположили, что абсолютный остаточный объем глиобластомы может быть более важным фактором для прогноза, нежели относительное уменьшение объема [17]. Позже Gerritsen J.K.W. и соавт. изучили влияние удаленных объемов и остаточных объемов злокачественных глиом на выживаемость у 1047 пациентов. И те и другие показатели были статистически значимо связаны с улучшением выживаемости, однако остаточный объем оказался более сильным прогностическим фактором [18].

В 2021 г. группой RANO была предложена система классификации, которая сочетает в себе относительное уменьшение опухоли и абсолютный остаточный ее объем [19]. Однако всего через два года группа опубликовала пересмотренные критерии для оценки степени резекции при глиобластоме, основанные только на остаточных объемах опухоли [11]. В этом же году Bjorland L.S. и соавт. первыми оценили данную систему классификации в своей работе [20]. Интересно, что, по данным их исследования, из 235 пациентов не было ни одного с супратотальной резекцией (класс 1 по критериям RANO). При этом авторы так же выявили разли-

чия в выживаемости между классами — класс 2А имел медианную выживаемость 20,0 мес., в то время как и медиана выживаемости класса 2Б составляла 11,1 мес., $p < 0,001$. В нашем исследовании различия в общей выживаемости между классами резекции по критериям RANO также являлись статистически значимыми ($p = 0,012$). Согласно результатам, как показано на кривой Каплана–Майера (рис. 2), тенденция к более длительным срокам выживаемости также увеличивалась с увеличением объема резекции. Примечательно, что все классы резекции, кроме 1, не учитывают, насколько объемной была резекция FLAIR-зоны, делая ключевым аспектом в первую очередь полную резекцию контрастируемой части. Факт необходимости полного удаления SE-части подчеркивает и то, что в нашем исследовании только объем остаточной контрастируемой части глиобластомы IDH-wildtype являлся независимым предиктором общей выживаемости пациентов. Увеличение оставшегося объема контрастируемой части на 1 м³ приводило к росту риска смерти на 4,6 %. Неоднородность FLAIR-зоны, которая сама по себе является совокупностью перифокального отека с расположенными в ней участками nCE глиобластомы в различных соотношениях, а также отсутствием на настоящее время точных инструментов, способных надежно и точно разграничить два этих компонента, приводит к тому, что различные по объему резекции опухоли в итоге приравниваются к одному и тому же классу. Данный факт объясняет и неоднородность результатов, получаемых другими исследователями. Guerrini F. и соавт. в 2022 г. опубликовали метаанализ об определении супратотальной резекции различными исследователями и ее влиянии на выживаемость и функциональные исходы. Статистический анализ выявил высокую и значительную неоднородность между исследованиями ($p < 0,001$).

Рассчитанный объединенный HR составил 0,64 (0,41–1,00, $p = 0,052$); таким образом, авторы пришли к выводу, что доказательства, подтверждающие преимущество супратотальной резекции над тотальной в отношении влияния на общую и безрецидивную выживаемость, слабы [21]. Тем не менее, остаточный объем СЕ-компартамента глиобластомы, в отличие от FLAIR-зоны, более однороден по своему составу, и следует стремиться к его полному удалению. Резекция FLAIR-зоны приносит пользу у пациентов с глиобластомами только в том случае, если не ухудшает функциональный статус пациента. Это же подчеркивают данные обзора, посвященного онкологической роли супратотальной резекции, опубликованного группой RANO в 2024 г. [22].

Заключение

Таким образом, полное удаление контрастируемой части глиобластомы является важной целью хирургического лечения, однако невозможно с той же категоричностью утверждать о целесообразности резекции FLAIR-зоны. В ряде случаев это может ухудшить качество жизни, что, в свою очередь, влияет на прогноз. При этом критерии RANO отчетливо демонстрируют свою эффективность для оценки степени резекции у пациентов с глиобластомами IDH-wildtype.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

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

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека (2013). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Чижова К.А. — дизайн и концепция исследования, сбор материала, поиск и анализ источников литературы, составление черновика рукописи;

Гуляев Д.А. — дизайн и концепция исследования, научное редактирование статьи.

Чиркин В.Ю. — дизайн и концепция исследования, научное редактирование статьи, составление черновика рукописи;

Курносоев И.А. — поиск и анализ источников литературы, научное редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Kseniya A. Chizhova developed the study concept and design, drafted the manuscript, and performed the literature search; Dmitriy A. Gulyaev developed the study concept and design, edited the manuscript;

Vladislav Yu. Chirkin developed the study concept and design, drafted the manuscript;

Ivan A. Kurnosov conducted the literature review, edited the manuscript;

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nelson T.A., Dietrich J. Investigational treatment strategies in glioblastoma: progress made and barriers to success. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023; 32(10): 921-930.-DOI: 10.1080/13543784.2023.2267982.
2. Ali M.Y., Oliva C.R., Noman A.S.M., et al. Radioresistance in glioblastoma and the development of radiosensitizers. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(9): 2511.-DOI: 10.3390/cancers12092511.
3. Hassn Mesrati M., Behrooz A.B., Y. Abuhamad A., et al. Understanding Glioblastoma Biomarkers: Knocking a Mountain with a Hammer. *Cells*. 2020; 9(5): 1236.-DOI: 10.3390/cells9051236.
4. Schonberg D.L., Lubelski D., Miller T.E., et al. Brain tumor stem cells: Molecular characteristics and their impact on therapy. *Mol Aspects Med*. 2014; 39: 82-101.-DOI: 10.1016/j.mam.2013.06.004.
5. Чернов А., Балдуева И., Нехаева Т., et al. Молекулярные механизмы множественной лекарственной устойчивости глиобластом человека. *Вопросы онкологии*. 2022; 67(1): 20-28.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-20-28. [Chernov A., Baldueva I., Nekhaeva T., et al. The molecular mechanisms of multidrug resistance of human glioblastomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2022; 67(1): 20-28.-DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-1-20-28 (In Rus)].
6. Brown T.J., Brennan M.C., Li M., et al. Association of the extent of resection with survival in glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(11): 1460-1469.-DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1373.
7. Nabors L.B., Portnow J., Ahluwalia M., et al. Central nervous system cancers, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020; 18(11): 1537-1570.-DOI: 10.6004/jnccn.2020.0052.
8. Li Y.M., Suki D., Hess K., et al. The influence of maximum safe resection of glioblastoma on survival in 1229 patients: Can we do better than gross-total resection? *J Neurosurg*. 2016; 124(4): 977-988.-DOI: 10.3171/2015.5.JNS142087
9. Dimou J., Beland B., Kelly J. Supramaximal resection: A systematic review of its safety, efficacy and feasibility in glioblastoma. *J Clin Neurosci*. 2020; 72: 328-334.-DOI: 10.1016/j.jocn.2019.12.021.
10. Лахина Ю.С., Гуляев Д.А., Красношлык П.В., et al. Тактика хирургического лечения глиобластом с различными МР-характеристиками. *Саратовский научно-меди-*

- цинский журнал. 2020; 16(4): 912-916. [Lakhina Yu.S., Gulyaev D.A., Krasnoshlyk P.V., et al. Surgical treatment of glioblastomas with various MR characteristics. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020; 16(3): 912-916 (in Rus)].
11. Karschnia P., Young J.S., Dono A., et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol*. 2023; 25(5): 940-954.-DOI: 10.1093/neuonc/noac193.
 12. Wykes V., Zisakis A., Irimia M., et al. Importance and evidence of extent of resection in glioblastoma. *J Neurol Surg Part A Cent Eur Neurosurg*. 2021; 82: 075-086.-DOI: 10.1055/s-0040-1701635.
 13. Revilla-Pacheco F., Rodríguez-Salgado P., Barrera-Ramírez M., et al. Extent of resection and survival in patients with glioblastoma multiforme: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2021; 100: e26432.-DOI: 10.1097/MD.00000000000026432.
 14. Lacroix M., Abi-Said D., Fourney D.R., et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Journal of Neurosurgery*. 2001; 95(2): 190-198.-DOI: 10.3171/jns.2001.95.2.0190.
 15. Kuhnt D., Becker A., Ganslandt O., et al. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro-oncology*. 2011; 13(12): 1339-1348.-DOI: 10.1093/neuonc/nor133.
 16. Orringer D., Lau D., Khatri S., et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *Journal of neurosurgery*. 2012; 117(5): 851-859.-DOI: 10.3171/2012.8.JNS12234.
 17. Grabowski M.M., Recinos P.F., Nowacki A.S., et al. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. *Journal of neurosurgery*. 2014; 121(5): 1115-1123.-DOI: 10.3171/2014.7.JNS132449
 18. Gerritsen J.K.W., Zwarthoed R.H., Kilgallon J.L., et al. Impact of maximal extent of resection on postoperative deficits, patient functioning, and survival within clinically important glioblastoma subgroups. *Neuro-oncology*. 2023; 25(5): 958-972.-DOI: 10.1093/neuonc/noac255.
 19. Karschnia P., Vogelbaum M.A., van den Bent M., et al. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *European journal of cancer*. 2021; 149: 23-33.-DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.002.
 20. Bjorland L.S., Mahesparan R., Fluge Ø., et al. Impact of extent of resection on outcome from glioblastoma using the RANO resect group classification system: a retrospective, population-based cohort study. *Neuro-oncology advances*. 2023; 5(1): vdad126.-DOI: 10.1093/oaajnl/vdad126.
 21. Guerrini F., Roca E., Spina G. Supramarginal resection for glioblastoma: it is time to set boundaries! A critical review on a hot topic. *Brain Sci*. 2022; 12(5): 652.-DOI: 10.3390/brainsci12050652.
 22. Karschnia P., Gerritsen J.K.W., Teske N., et al. The oncological role of resection in newly diagnosed diffuse adult-type glioma defined by the WHO 2021 classification: a Review by the RANO resect group. *The Lancet. Oncology*. 2024; 25(9): e404-e419.-DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00130-X.

Поступила в редакцию / Received / 13.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Ксения Александровна Чижова / Kseniya A. Chizhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7443-0500>; SPIN: 8590-4611.

Дмитрий Александрович Гуляев / Dmitry A. Gulyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5509-5612>; SPIN: 1612-8261; Author ID (Scopus): 57189367050.

Владислав Юрьевич Чиркин / Vladislav Yu. Chirkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1131>; SPIN: 2940-3562.

Иван Александрович Курносков / Ivan A. Kurnosov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2857-8368>; SPIN: 9131-7381.





© А.А. Лемаева¹, И.А. Гулидов¹, К.Е. Медведева¹, С.А. Иванов^{1,2},
А.Д. Каприн^{2,3,4}

Эффективность и безопасность протонной терапии при хордоми и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Alyona A. Lemaeva¹, Igor A. Gulidov¹, Kira E. Medvedeva¹, Sergei A. Ivanov^{1,2}, Andrei D. Kaprin^{2,3,4}

Efficacy and Safety of Proton Therapy for Skull Base Chordomas and Chondrosarcomas: An Analysis of Three-Year Outcomes

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. Хордомы и хондросаркомы основания черепа — редкие радиорезистентные опухоли с высокой склонностью к локальным рецидивам, требующие комплексного подхода в лечении. Наиболее оптимальным методом лечения данных новообразований исторически считается протонная терапия сканирующим пучком.

Цель. Оценить эффективность и безопасность протонной терапии с использованием сканирующего пучка при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с хордмой и хондросаркомой основания черепа, которым была проведена протонная терапия на комплексе протонной терапии «Прометейс» (ЗАО «Протом») на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба. Планы лучевой терапии подготовлены с применением планирующей системы ProtomTherapyPlanner ver. 1.12-2.14 и алгоритма Монте-Карло. Были оценены показатели общей выживаемости, локального контроля и токсичности. Оценка ответа опухоли проводилась согласно критериям RECIST 1.1. Токсичность лечения определялась с использованием критериев классификации CTCAE v5.0.

Результаты. С 2016 по 2024 г. в исследовании приняли участие 62 пациента с хордмой (n = 46) и хондросаркомой (n = 16) основания черепа. Медиана наблюдения составила три года. Медиана объема GTV была равна 23 см³ (IQR = 12–39). Средняя СОД составила 70 изоГр (64–74 изоГр). Однолетняя и трехлетняя общая выживаемость — 98,4 и 94,1 % соответственно. Локальный контроль в течение первого года составил 100 %, а в течение третьего года — 77,9 %. Пациенты со статусом ECOG 0-1 имели статистически значимо лучшие показатели выживаемости и локального контроля (p < 0,05). У пациентов без

Introduction. Skull base chordomas and chondrosarcomas are rare, radioresistant tumors characterized by high rates of local recurrence and requiring multidisciplinary management. Scanning beam proton therapy has historically been regarded as the optimal radiation modality for these neoplasms.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of scanning beam proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas.

Materials and Methods. The study included patients with skull base chordomas or chondrosarcomas treated with proton therapy using the Prometheus proton therapy system at the A. Tsyb Medical Radiological Research Center. Treatment plans were developed using ProtomTherapyPlanner software (versions 1.12–2.14) with Monte Carlo algorithm optimization. Outcomes assessed included overall survival, local control, and treatment toxicity. Tumor response was evaluated according to RECIST 1.1 criteria, and toxicity was graded using CTCAE v5.0.

Results. Between 2016 and 2024, 62 patients with chordoma (n = 46) and chondrosarcoma (n = 16) were enrolled. Median follow-up was 3 years. The median gross tumor volume (GTV) was 23 cm³ (IQR 12–39), and the median total radiation dose delivered was 70 GyRBE (range 64–74 GyRBE). Overall survival rates at 1 and 3 years were 98.4 and 94.1 %, respectively. Local control rates were 100 % during the 1st year and 77.9 % during the 3d year. Patients with ECOG performance status 0–1 demonstrated significantly better survival and local control outcomes (p < 0.05). Lower local control rates were observed in non-operated patients and those with tumors adjacent

хирургического лечения в анамнезе с опухолью, расположенной вблизи ствола головного мозга, наблюдались более низкие показатели локального контроля. Лучевые осложнения тяжелой степени тяжести отмечены у 1,6 % пациентов.

Выводы. Применение протонной терапии сканирующим пучком обеспечило высокие показатели общей выживаемости и локального контроля при низкой токсичности. Лучшие результаты лечения отмечались у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1), проходивших комбинированную терапию. Кроме того, локализация опухоли вблизи ствола головного мозга отрицательно влияла на показатели локального контроля.

Ключевые слова: хордома; хондросаркома; основание черепа; протонная терапия

Для цитирования: Лемаева А.А., Гулидов И.А., Медведева К.Е., Иванов С.А., Каприн А.Д. Эффективность и безопасность протонной терапии при хордоми и хондросаркомах основания черепа: анализ трехлетних результатов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1020-1028.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2426

✉ Контакты: Лемаева Алена Алексеевна, lemaeva.mrrc@mail.ru

Введение

Хордомы и хондросаркомы основания черепа — редкие злокачественные новообразования, частота встречаемости которых среди всех внутричерепных опухолей не превышает 0,2 % [1, 2]. Данные опухоли характеризуются низким метастатическим потенциалом, высокой предрасположенностью к локальным рецидивам, а также медленным, локально инвазивным ростом. Хордомы развиваются из остатков хорды и наиболее часто расположены в области ската при внутричерепной локализации опухоли. Хондросаркомы возникают из хрящевой ткани и чаще локализуются в петроклиальной области.

Современный подход к лечению данных новообразований включает в себя хирургическое удаление опухоли с последующей лучевой терапией [3, 4]. Основная цель хирургического вмешательства заключается в выполнении максимально возможной радикальной резекции, что зачастую невозможно, учитывая сложную анатомию основания черепа, а также близость опухоли к сосудисто-нервным структурам [5]. Согласно литературным данным, частота полной резекции не превышает 60 % [6–9].

Благодаря достижениям в области хирургии, развитию методов лучевой терапии результаты лечения пациентов с хордомами и хондросаркомами основания черепа улучшились. По данным литературы, после проведенного хирургического и лучевого лечения пятилетний локальный контроль находится в пределах 73–100 %, общая выживаемость — в пределах 62–100 % [10–14]. Однако ввиду редкой распространенности данных новообразований, отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований; большая часть имею-

щих сведений основана на крупных сериях случаев из ведущих центров.

Conclusion. Scanning beam proton therapy achieved high overall survival and local control rates with minimal toxicity. Optimal outcomes were observed in patients with good performance status (ECOG 0-1) receiving combined modality treatment. Tumor proximity to the brainstem was associated with reduced local control.

Keywords: chordoma; chondrosarcoma; skull base; proton therapy

For Citation: Alyona A. Lemaeva, Igor A. Gulidov, Kira E. Medvedeva, Sergei A. Ivanov, Andrei D. Kaprin. Efficacy and safety of proton therapy for skull base chordomas and chondrosarcomas: An analysis of three-year outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1020-1028.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2426

щих сведений основана на крупных сериях случаев из ведущих центров.

Общепризнано, что для достижения оптимального локального контроля необходимы суммарные дозы облучения более 70 Гр, т. к. данные опухоли являются радиорезистентными. В то же время такие высокие дозы лучевой терапии повышают риски лучевых осложнений. При планировании лучевой терапии перед специалистами возникает сложная задача по оптимизации распределения необходимой радикальной дозы в сложных целевых объемах при условии соблюдения допустимых ограничений на органы риска [3, 4, 15].

Физические свойства протонов, благодаря наличию пика Брэгга, позволяют существенно уменьшить дозу облучения, воздействующую на здоровые ткани, и увеличить дозу в области опухоли по сравнению с фотонной терапией [16, 17]. Наиболее современным и прецизионным методом протонной терапии является подход с использованием сканирующего пучка протонов с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiotherapy — IMPT) [10, 12, 18]. Цель данного исследования заключается в оценке эффективности и безопасности протонной терапии с использованием сканирующего пучка при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного исследования, проведенного в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, представлен опыт применения протонной терапии для лечения хордом и хондросарком, локализованных в области основания черепа. Данное клиническое исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 185 от 16.02.2016).

Критерии включения были следующие: возраст старше 18 лет, статус ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) не выше 3, морфологически и/или клинико-рентгенологически верифицированный диагноз хордомы или хондросаркомы основания черепа, а также подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, беременность или лактация, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (диабет в стадии декомпенсации, стенокардия напряжения и т. д.), психических (шизофрения, психозы, аффективно-бредовые состояния), инфекционных, заболеваний, аллергических состояний, которые, по мнению исследователя, могут препятствовать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий, статус ECOG — более 3, наличие неконтролируемых опухолевых осложнений, отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

У пациентов были проанализированы следующие данные: статус ECOG, ранее проведенное лечение, дозиметрические планы лучевой терапии, близость расположения опухоли к критическим структурам, дозы протонного облучения, объемы облучения.

Перед началом лечения включенным в исследование пациентам была выполнена магнитная резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением в режимах T1 и T2 для дальнейшего планирования курса протонной терапии. Были также изготовлены стандартные иммобилизирующие устройства (термопластические маски), которые использовались для обеспечения воспроизведения положения пациента.

Общий объем опухоли (Gross Tumor Volume — GTV) определялся как видимый объем опухоли или ложе опухоли. Клинический целевой объем (Clinical Tumor Volume — CTV) включал объем опухоли до операции, остаточную опухоль, определяемую с помощью компьютерной томографии (КТ) и МРТ, и отступ 10 мм, с анатомической адаптацией, которая состояла в исключении из объема облучения ствола головного мозга, оптических нервов, хиазмы, неповрежденной мозговой ткани и других критических структур. Отступ на планируемый целевой объем (Planning Target Volume — PTV) равнялся 3 мм. В основном, лечение проводилось в два этапа с последовательным уменьшением полей облучения: на первом этапе терапия подводилась до 50 изоГр на область CTV, на втором — до 70–74 изоГр на область GTV. Лечение проводилось в режиме традиционного фракционирования, РОД облучения составляла 2 изоГр.

Лечение выполнялось на отечественном комплексе протонной терапии «Прометеус» (ЗАО Протом), дозиметрическое планирование проводили в системе ProtomPlanner v1.12 с использованием алгоритма Монте-Карло. Протонная терапия осуществлялась с использованием метода фиксированного сканирующего пучка протонов в положении сидя на вращающемся кресле. Были использованы многопольные оптимизированные планы, обычно включающие пять-шесть полей. Относительная биологическая эффективность (ОБЭ) протонной дозы принималась равной 1.1. Контроль укладки пациента осуществлялся с помощью конусной КТ протонного комплекса.

При планировании лучевой терапии были использованы следующие ограничения на органы риска: на зрительные нервы и хиазму максимальная доза на 2 % объема (D_2) составляла 60 изоГр, на поверхность ствола головного мозга D_{max} — 64 изоГр, на остальные органы риска ограничения были стандартны [13, 14, 19].

Клиническая оценка ответа опухоли проводилась по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением один раз в 3 мес. в течение первого года наблюдения, в последующем контроль проводился один раз в полгода.

Была проведена оценка следующих исходов: общей выживаемости, локального контроля и токсичности.

Оценка ответа опухоли выполнена по критериям RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours — Критерии оценки ответа при солидных опухолях). Токсичность была оценена с использованием общих терминологических критериев неблагоприятных событий (Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE v 5.0).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.7.3. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана — Майера. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени (угрозы, *hazard*) и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95 % доверительными интервалами (*hazard ratio* — HR; 95 % ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметры		Всего М ± SD / Ме	Хордомы М ± SD / Ме	Хондросаркомы М ± SD / Ме	р
Количество пациентов		62	46	16	
Возраст, лет		50 ± 15	51 ± 15	46 ± 15	0,209
Пол	Женщины	35 (56,5 %)	24	11	0,381
	Мужчины	27 (43,5 %)	22	5	
ECOG 0		24 (38,7 %)	14	10	0,067
ECOG 1		36 (58,1 %)	30	6	
ECOG 2		2 (3,1 %)	2	0	
Прилежание ствола головного мозга		42 (67,7 %)	36	6	0,005*
Прилежание зрительных структур		10 (16,1 %)	9	1	0,430
R0		3 (5,1 %)	2	1	0,761
R1		5 (8,5 %)	3	2	
R2		51 (86,4 %)	38	13	
Неоперированные		3 (4,8 %)	3	0	0,562

Table 1. Patient characteristics

Parameter		All M ± SD / Me	Chordomas M ± SD / Me	Chondrosarcomas M ± SD / Me	p-value
Number of patients		62	46	16	
Age (years)		50 ± 15	51 ± 15	46 ± 15	0.209
Sex	Male	35 (56.5 %)	24	11	0.381
	Female	27 (43.5 %)	22	5	
ECOG 0		24 (38.7 %)	14	10	0.067
ECOG 1		36 (58.1 %)	30	6	
ECOG 2		2 (3.1 %)	2	0	
Brainstem apposition		42 (67.7 %)	36	6	0.005*
Visual structure apposition		10 (16.1 %)	9	1	0.430
R0		3 (5.1 %)	2	1	0.761
R1		5 (8.5 %)	3	2	
R2		51 (86.4 %)	38	13	
Non-operated		3 (4.8 %)	3	0	0.562

Таблица 2. Параметры протонной терапии

Параметр	Всего	Хордомы	Хондросаркомы	р
СОД (изоГр), Ме	70	70	70	0,204
Объем GTV (см³), Ме	23	23	22	0,818
Доза на ствол головного мозга (изоГр), Ме	57	58	51	0,012*
Доза на спинной мозг (изоГр), Ме	21	30	13	0,120
Доза на левый зрительный нерв (изоГр), Ме	49	50	46	0,587
Доза на правый зрительный нерв (изоГр), Ме	46	48	46	0,491
Доза на зрительный перекрест (изоГр), Ме	50	51	45	0,236

Table 2. Proton therapy parameters

Parameter	All	Chordomas	Chondrosarcomas	p-value
Total dose (Gy _{RBE}), Me	70	70	70	0.204
GTV volume (cm³), Me	23	23	22	0.818
Brainstem dose (Gy _{RBE}), Me	57	58	51	0.012*
Spinal cord dose (Gy _{RBE}), Me	21	30	13	0.120
Left optic nerve dose (Gy _{RBE}), Me	49	50	46	0.587
Right optic nerve dose (Gy _{RBE}), Me	46	48	46	0.491
Optic chiasm dose (Gy _{RBE}), Me	50	51	45	0.236

Результаты

На сегодняшний день в исследование вошло 62 пациента: 46 — с хордوماми, и 16 — с хондросаркомами, локализованными в области основания черепа. Диагноз был морфологически подтвержден у 59 человек. Все пациенты получили курс протонной терапии в МРНЦ им. А.Ф. Цыба с 2016 по 2024 г.

Характеристика пациентов представлена в табл. 1. У большинства (96,8 %) был удовлетворительный статус ECOG. Основные жалобы до лечения: головная боль, головокружение, диплопия, снижение остроты зрения, птоз, снижение слуха. Прилежание ствола головного мозга чаще встречалось при хордомимах ($p = 0,005$).

Сводные данные о параметрах проведенной протонной терапии представлены в табл. 2. Медиана объема GTV была равна 23 см³ (IQR = 12–39). Средняя СОД составила 70 изогр

(64–74 изогр). Максимальная доза, которая приходилась на ствол головного мозга, была выше при хордомимах ($p = 0,012$).

По техническим причинам один пациент получил сочетанную лучевую терапию: на первом этапе — фотонную лучевую терапию до СОД 40 Гр, на втором — протонную до СОД 70 изогр.

Медиана срока наблюдения после протонного облучения составила три года (IQR = 1,4–4,7 года).

При анализе общей выживаемости у исследуемых пациентов (рис. 1) были получены высокие показатели: одно-, двух и трехлетняя выживаемость составили 98,4 % (95 % ДИ: 89,1–99,8 %), 94,1 % (95 % ДИ: 82,6–98,1 %) и 94,1 % (95 % ДИ: 82,6–98,1 %) соответственно. Медиана выживаемости не была достигнута. Показатели общей выживаемости в зависимости от морфологии опухоли представлены в табл. 3.

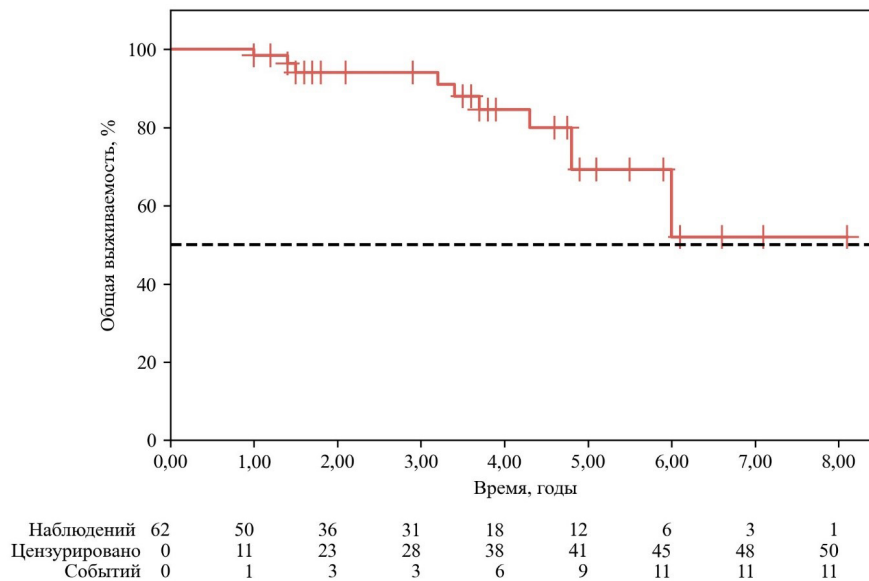


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с хордомимами и хондросаркомами основания черепа после протонной терапии

Fig. 1. Overall survival of patients with skull base chordomas and chondrosarcomas following proton therapy

Таблица 3. Показатели общей выживаемости и локального контроля в зависимости от морфологии опухоли

Срок наблюдения	Хордомы		Хондросаркомы	
	общая выживаемость	локальный контроль	общая выживаемость	локальный контроль
1 год	97,8 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
2 года	92,0 %	89,8 %	100 %	88,9 %
3 года	92,0 %	73,8 %	100,0 %	88,9 %

Table 3. Overall survival and local control rates by tumor morphology

Observation period	Chordomas		Chondrosarcomas	
	overall survival	local control	overall survival	local control
1 year	97.8 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
2 years	92.0 %	89.8 %	100 %	88.9 %
3 years	92.0 %	73.8 %	100.0 %	88.9 %

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа

Фактор риска	Многофакторный анализ			
	локальный контроль		общая выживаемость	
	ОР; 95 % ДИ	p	ОР; 95 % ДИ	p
ECOG-статус	6,622; 0,724–60,591	0,094	6,588; 1,262–34,394	0,025*
Хирургическое лечение	0,085; 0,014–0,504	0,007*	0,199; 0,022–1,801	0,151
Прилежание ствола	9,735; 1,099–86,202	0,041*	22836181,560; 0,000–inf	0,995

Примечание: ОР — отношение рисков.

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors

Risk factor	Multivariate analysis			
	local control		overall survival	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ECOG-status	6.622 (0.724–60.591)	0.094	6.588 (1.262–34.394)	0.025*
Surgical treatment	0.085 (0.014–0.504)	0.007*	0.199 (0.022–1.801)	0.151
Brainstem apposition	9.735 (1.099–86.202)	0.041*	22836181.560 (0.000–∞)	0.995

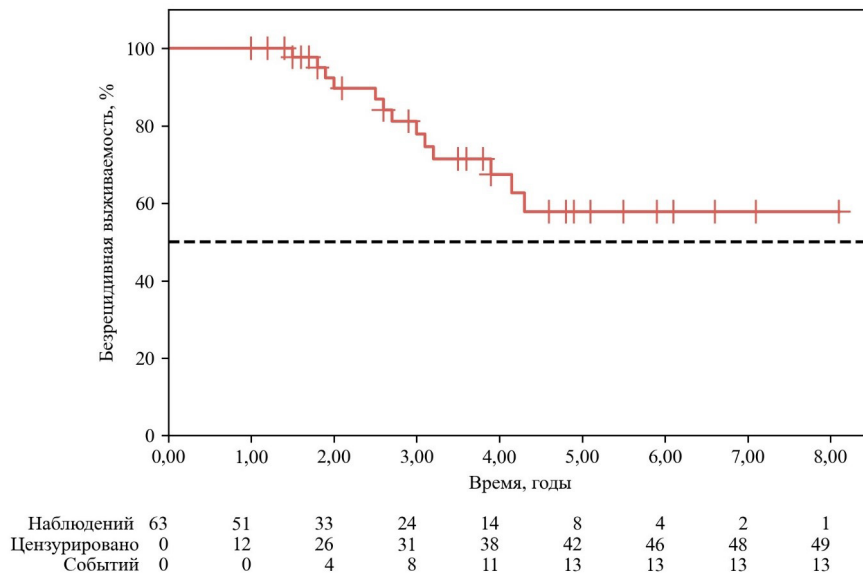


Рис. 2. Локальный контроль пациентов с хордами и хондросаркомами основания черепа после протонной терапии
Fig. 2. Local control rates in patients with skull base chordomas and chondrosarcomas following proton therapy

При однофакторном анализе оценивались следующие критерии: пол, возраст, морфологический тип опухоли, статус ECOG, прилежание зрительных структур и ствола головного мозга, наличие или отсутствие хирургического этапа лечения и объем резекции, объем GTV.

Однофакторный анализ показал, что более низкие показатели общей выживаемости определяются у пациентов с ECOG-статусом 2 ($p = 0,041$) с локализацией опухоли вблизи ствола головного мозга ($p = 0,022$).

Опираясь на данные однофакторного анализа, для последующего многофакторного анализа были отобраны три критерия, которые ранее показали свою статистическую значимость или тенденцию к ней: статус ECOG, хирургическое лечение в анамнезе, прилежание ствола головного мозга. Результаты представлены в табл. 4.

Было показано, что пациенты с хорошим соматическим статусом (ECOG 0-1) имеют более высокие показатели общей выживаемости.

Локальный контроль опухоли за первый год наблюдения составил 100 % (95 % ДИ: 100–100 %), за второй год — 89,7 % (95 % ДИ: 74,6–96,0 %), за третий год — 77,9 % (95 % ДИ: 60,4–88,4 %) (рис. 2).

Среднее время до развития рецидива заболевания после проведенной протонной терапии составило 32 ± 17 мес.

Анализ факторов, влияющих на локальный контроль, показал, что при локализации опухоли вблизи ствола головного мозга определяются более низкие показатели локального контроля ($p = 0,049$).

По результатам многофакторного анализа (табл. 3) было выявлено, что пациенты, опухоль

у которых расположена в непосредственной близости к стволу, при отсутствии в анамнезе хирургического лечения имеют более низкие показатели локального контроля.

11 пациентов умерло, в шести случаях — по причинам, не связанным с опухолью: три человека — от коронавирусной пневмонии, один — от желудочно-кишечного кровотечения, еще один — от инфаркта миокарда, один — от инсульта.

Все пациенты хорошо переносили лучевую терапию, без перерывов в лечении. В процессе курса протонной терапии были отмечены следующие острые лучевые реакции: кератит 1-й степени — у шести человек (9,4 %), кератит 2-й степени — у одного пациента (1,6 %), мукозит 1-й степени — у трех пациентов (4,7 %), мукозит 2-й степени — у трех человек (4,7 %).

Лучевые повреждения были выявлены у небольшого количества пациентов и включали некроз височной доли 2-й степени у трех человек (4,7 %), ксеростомию 1-й степени у одного пациента (1,6 %), двустороннюю лучевую катаракту 2-й степени — у одного пациента (1,6 %), и постоянную головную боль 2-й степени — у четырех пациентов (6,2 %). Наблюдался один случай лучевого повреждения тяжелой степени (1,6 %): миелит 3-й степени — у одного пациента.

Обсуждение

Сочетание хирургического вмешательства и постоперационного облучения является оптимальным подходом в лечении хордом и хондросарком основания черепа. Хирургический этап позволяет уменьшить объем опухоли, улучшить геометрию будущей мишени, уменьшить компрессию органов риска, обеспечивая тем самым более широкие возможности для последующей лучевой терапии. В проведенном исследовании было получено статистически значимое увеличение показателей эффективности лечения у пациентов, которым было проведено хирургическое лечение с последующей лучевой терапией.

При сеансах лучевой терапии улучшение клинических результатов наблюдается при использовании суммарных доз, превышающих 70 изоГр. Преимущества протонной терапии позволяют доставлять радикальные дозы непосредственно в опухолевое образование, значительно уменьшая при этом облучение окружающих нормальных тканей. Согласно отечественным [20] и мировым клиническим рекомендациям [3, 4], протонная терапия целесообразна при лечении хордом и хондросарком основания черепа.

В данном исследовании применялся метод активного сканирования с модуляцией по интенсивности (ИМРТ), который считается наиболее современным средством протонной терапии. При

анализе данных 62 пациентов были получены высокие показатели одно- и трехлетней выживаемости. Однолетняя выживаемость составила 98,4 %, а трехлетняя — 94,1 %. Локальный контроль опухоли за первый год наблюдения достиг 100 %, в то время как на третий год он составил 77,9 %, что сопоставимо с результатами, представленными в международной практике.

Было показано, что протонная терапия при хордомиомах и хондросаркомах основания черепа характеризуется низким профилем токсичности. Зафиксирован всего один случай тяжелой токсичности: миелит 3-й степени.

Результаты проведенного исследования подтверждают имеющиеся мировые данные о высокой эффективности и безопасности протонной терапии с использованием сканирующего пучка. Так, в исследовании С. Ares и соавт. [11], проведенном в 2009 г., было проанализировано истории болезней 64 пациентов с хордами и хондросаркомами основания черепа. При медиане наблюдения 38 мес. пятилетняя общая выживаемость для хордом равнялась 62 %, для хондросарком — 91 %. Пятилетние показатели локального контроля составили 81 % для хордом, и 94 % — для хондросарком. Также было показано, что сдавление ствола головного мозга ($p = 0,007$) и объем GTV более 25 мл ($p = 0,03$) являлись факторами снижения показателей локального контроля. Поздняя токсичность высокой степени тяжести выявлена в 6,25 % случаев. Наиболее крупная серия случаев лечения сканирующим пучком 222 пациентов с данными новообразованиями была опубликована в 2016 г. Средний объем GTV составил 35,7 см³, а средняя СОД — 72,5 изоГр. Пятилетний локальный контроль для пациентов с хордами составил 75,8 %, с хондросаркомами — 93,6 %. Показатели пятилетней выживаемости составили 86,4 %. Компрессия опухоли зрительных нервов или ствола, гистологический тип опухоли и объем GTV были факторами неблагоприятного прогноза. Токсичность 3-й и более степени составила 11,3 %, что выше других опубликованных результатов терапии сканирующим пучком. Авторы данной работы не указывали ограничения на органы риска, которыми они руководствовались [12].

Ранее опубликованный положительный опыт применения протонной терапии на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба [21, 22], включающий анализ как первичной лучевой терапии, так и повторного облучения при хордомиомах и хондросаркомах основания черепа, также дополняет данные мировой литературы об эффективности этого метода лечения.

Проанализировав литературу, можно сказать, что основными факторами, влияющими на эффективность протонной терапии, являются мор-

фология, размер опухоли и прилежание ствола головного мозга [12, 13].

В текущем исследовании, согласно результатам проведенного многофакторного анализа, было установлено, что пациенты со статусом ECOG 0-1 имеют более высокие показатели общей выживаемости. Локализация опухоли вблизи ствола головного мозга и отсутствие хирургического лечения в анамнезе отрицательно влияют на показатели локального контроля.

Одним из ограничений данного исследования, как и работ других авторов, является низкая мощность статистического анализа ввиду малой выборки пациентов.

Все операции проводились в других учреждениях, что усложняло маршрутизацию пациентов и приводило к неоднородности данных об оперативном лечении. Часть пациентов (12,5 %) была прооперирована несколько раз, прежде чем им был проведен курс протонной терапии.

Как было показано, гистологические различия между хордомами и хондросаркомами имеют важное прогностическое значение. Высокие показатели локального контроля и общей выживаемости (более 90 %) могут быть достигнуты даже при больших размерах хондросарком; эффективность лучевой терапии при хордомах, в свою очередь, немного ниже. В представленной нами работе показатели общей выживаемости и локального контроля также были чуть выше у пациентов с хондросаркомами, но статистически значимых различий выявлено не было. В данном исследовании не был проведен анализ гистологических подтипов хордом и хондросарком, т. к. в большинстве случаев в заключении по морфологическому исследованию эти данные не были указаны.

Тем не менее, несмотря на ограничения исследования, наш опыт является одним из наиболее представительных в рамках мирового. Полученные результаты по эффективности и безопасности протонной терапии сопоставимы с литературными данными. Для достижения лучших результатов лечения всем пациентам, прооперированным по поводу хордом или хондросарком основания черепа, необходима консультация врача-радиотерапевта для решения вопроса о необходимости проведения послеоперационного курса лучевой терапии. Как было показано, комбинированный метод сопряжен с более высокими результатами лечения. Уменьшение объема остаточной опухоли и степени вовлечения критических структур повышает вероятность локального контроля.

Заключение

Применение протонной терапии сканирующим пучком обеспечило высокие показатели

общей выживаемости и локального контроля при низкой токсичности. Лучшие результаты лечения отмечались у пациентов с удовлетворительным соматическим статусом (ECOG 0-1), проходивших комбинированную терапию. Кроме того, локализация опухоли вблизи ствола головного мозга отрицательно влияла на показатели локального контроля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба, протокол № 185 от 16 декабря 2016 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol received approval from the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 185, December 16, 2016). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Лемаева А.А. — ведение пациентов, сбор материала исследования, обработка материала, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Гулидов И.А. — идея публикации, научное редактирование; Медведева К.Е. — ведение пациентов, сбор материала исследования;

Иванов С.А., Каприн А.Д. — научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Lemaeva A.A.: patient management, data collection, data processing, manuscript writing, data analysis and interpretation; Gulidov I.A.: conceptualization, scientific editing;

Medvedeva K.E.: patient treatment, collection of research material;

Ivanov S.A., Kaprin A.D.: scientific editing.

All authors contributed substantially to the work's conception, data acquisition, analysis, and interpretation; participated in drafting and revising the manuscript; approved the final version for publication; and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Mizerny B.R., Kost K.M. Chordoma of the cranial base: the McGill experience. *J Otolaryngol.* 1995; 24(1): 14-9.

2. Lee S.Y., Lim Y.C., Song M.H., et al. Chondrosarcoma of the head and neck. *Yonsei Med J.* 2005; 46(2): 228-32.-DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2005.46.2.228>.
3. Biermann J.S., Hirbe A., Ahlawat Sh., et al. Bone cancer. NCCN Guidelines: NCCN. 2025; version 2.2025: 53-57.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
4. Casali P.G., Bielack S., Abecassis N., et al.; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): 79-95.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy310>.
5. Tzortzidis F., Elahi F., Wright D., et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chordomas. *Neurosurgery.* 2006; 59(2): 230-7.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000223441.51012.9d>.
6. Samii A., Gerganov V., Herold C., et al. Surgical treatment of skull base chondrosarcomas. *Neurosurg Rev.* 2009; 32: 67-75.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10143-008-0170-4>.
7. Tzortzidis F., Elahi F., Wright D.C., et al. Patient outcome at long-term follow-up after aggressive microsurgical resection of cranial base chondrosarcomas. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1090-8.-DOI: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000215892.65663.54>.
8. Sekhar L.N., Pranatartiharan R., Chanda A., et al. Chordomas and chondrosarcomas of the skull base: Results and complications of surgical management. *Neurosurg Focus.* 2001; 10: 1-4.-DOI: <https://doi.org/10.3171/foc.2001.10.3.3>.
9. Almefty K., Pravdenkova S., Colli B.O., et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer.* 2007; 110(11): 2457-67.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.23073>.
10. Weber D.C., Rutz H.P., Pedroni E.S., et al. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: The Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 401-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.02.023>.
11. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J., et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(4): 1111-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.12.055>.
12. Weber D.C., Malyapa R., Albertini F., et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016; 120(1): 169-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.011>.
13. Hug E.B., Loredi L.N., Slater J.D. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg.* 1999; 91(3): 432-9.-DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1999.91.3.0432>.
14. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol.* 1999; 175(S2): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03038890>.
15. Stacchiotti S., Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: A position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): 71-83.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8).
16. Palm R.F., Oliver D.E., Yang G.Q., et al. The role of dose escalation and proton therapy in perioperative or definitive treatment of chondrosarcoma and chordoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2019; 125(4): 642-51.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31958>.
17. Holtzman A.L., Bates J.E., Morris C.G., et al. Impact of type of treatment center and access to care on mortality and survival for skull base chordoma and chondrosarcoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2021; 83(3): 328-38.-DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722228>.
18. Liu H., Chang J.Y. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer.* 2011; 30(5): 315-26.-DOI: <https://doi.org/10.5732/cjc.010.10529>.
19. Stacchiotti S., Sommer J., et al. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol.* 2015; 16(2): e71-83.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71190-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71190-8).
20. Валиев А.К., Тепляков В.В., Мусаев Э.Р., et al. Практические рекомендации по лечению первичных злокачественных опухолей костей. *Злокачественные опухоли.* 2022; 12(3s2): 323-325.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/2022-17.pdf>. [Valiev A.K., Teplyakov V.V., Musaev E.R., et al. Practical recommendations for the treatment of primary malignant bone tumors. *Malignant tumors.* 2022; 12(3s2): 323-325.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-307-329>.-URL: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2022/2022-17.pdf> (In Rus)].
21. Gordon K., Gulidov I., Koryakin S., et al. Proton therapy with a fixed beamline for skull-base chordomas and chondrosarcomas: outcomes and toxicity. *Radiat Oncol.* 2021; 16(1): 238.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01961-9>.
22. Lemaeva A., Gulidov I., Smyk D., et al. A single-center experience of the upright proton therapy for skull-base chordomas and chondrosarcomas: Updated results. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024; 48: 100814.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100814>.

Поступила в редакцию / Received / 01.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.07.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Алена Алексеевна Лемаева / Alyona A. Lemaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-2864-1211>; SPIN: 4009-9167.

Игорь Александрович Гулидов / Igor A. Gulidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2759-297X>; SPIN: 2492-5581.

Кира Евгеньевна Медведева / Kira E. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6844-3076>; SPIN: 4547-5933.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrei D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.





© А.В. Козлов¹, П.Г. Таразов¹, Ю.Н. Виноградова¹, Д.С. Колесников¹,
 А.Е. Демко², Л.И. Корытова¹, А.А. Стаценко¹, А.С. Бутримова¹, Д.А. Гранов¹

Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: регионарная химиотерапия в комбинации с облучением или операция?

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexey V. Kozlov¹, Pavel G. Tarazov¹, Julia N. Vinogradova¹,
 Denis S. Kolesnikov¹, Andrey E. Demko², Luiza I. Korytova¹, Andrew A. Stacenko¹,
 Anastasiya S. Butrimova¹, Dmitrii A. Granov¹

Resectable Pancreatic Head Cancer in High Surgical Risk Patients: Regional Chemotherapy Combined with Radiation versus Surgical Resection

¹Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В настоящее время роль регионарной химиотерапии (РХТ) и лучевой терапии (ЛТ) у больных раком поджелудочной железы окончательно не определена.

Цель. Изучить ближайшие и отдаленные результаты комбинации РХТ и ЛТ по сравнению с выполнением панкреатодуоденальной резекции (ПДР) у больных РПЖ, имеющих высокий хирургический риск осложнений и летальности.

Материалы и методы. Группу исследования составили 33 больных аденокарциномой головки поджелудочной железы со стадией T2-3N0-1M0 IB-IIb и III классом физического статуса по классификации ASA. На первом этапе была проведена РХТ в виде химиоэмболизации (ХЭ) головки поджелудочной железы с гемцитабином и липиодолом с последующей артериальной химиоинфузией (ХИ) гемцитабина и оксалиплатина (схема GEMOX). На втором этапе лечения выполнена ЛТ в режиме дневного дробления дозы (4 Гр в сут.) до суммарной очаговой дозы 50 Гр. В контрольную группу включены 36 больных с аналогичными стадиями заболевания и III классом ASA, которым выполнили ПДР в многопрофильной клинике.

Результаты. Госпитальной летальности после химиолучевой терапии не было. Послеоперационная летальность отмечена в группе контроля у пяти (13,9 %) больных. Осложнения III–IV степени по классификации Clavien — Dindo были отмечены только после операции (n = 15, 41,7 %) (p < 0,05). Медиана времени до прогрессирования после химиолучевого лечения составила 7,8 (ДИ: 6,9–8,4) мес., после операции — 10,7 (95 % ДИ: 7,9–15,5) мес. (p < 0,05). Медианы общей и однолетней выживаемости составляли 12,4 (95 % ДИ: 10,5–17,8) мес. и 50 % против 17,4 (95 % ДИ: 11,6–25,5) мес. и 64 % соответственно (p < 0,05). В то же время общая выживаемость, оцениваемая по умершим больным (n = 26 vs n = 28), в обеих группах не различалась: 14,1 (95 % ДИ: 11,5–16,6) мес. и 14,5 (95 % ДИ: 10,5–18,5) мес. (p < 0,05).

Introduction. The role of regional chemotherapy (RCT) combined with radiation therapy (RT) in pancreatic cancer patients remains incompletely defined.

Aim. To compare immediate and long-term outcomes of combined RCT and RT versus pancreaticoduodenectomy (PD) in patients with resectable pancreatic cancer who are at high surgical risk for complications and mortality.

Materials and Methods. The study group comprised 33 patients with pancreatic head adenocarcinoma (stage T2-3N0-1M0 IB-IIb) and ASA class III physical status. Treatment involved initial chemoembolization of the pancreatic head tumor using gemcitabine and Lipiodol, followed by celiac artery infusion of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX regimen). The second phase consisted of radiation therapy delivered in a daily fractionated dose (4 Gy/day) to a total focal dose of 50 Gy. The control group included 36 patients with matching disease stages and ASA class III status who underwent PD at a multidisciplinary clinic.

Results. No hospital mortality occurred following chemoradiotherapy. Postoperative mortality in the control group was 13.9 % (n = 5). Grade III–IV complications (Clavien — Dindo classification) were observed exclusively in the surgical group (n = 15, 41.7 %; p < 0.05). Median time to progression was 7.8 months (CI 6.9–8.4) after chemoradiotherapy versus 10.7 months (95 % CI: 7.9–15.5) after surgery (p < 0.05). Median overall survival and 1-year survival rates were 12.4 months (95 % CI: 10.5–17.8) and 50 % versus 17.4 months (95 % CI: 11.6–25.5) and 64 %, respectively (p < 0.05). However, overall survival based on deceased patients (n = 26 vs n = 28) showed no significant difference: 14.1 months (95 % CI: 11.5–16.6) versus 14.5 months (95 % CI: 10.5–18.5; p < 0.05).

Выводы. Несмотря на высокую летальность и большое число осложнений, хирургическая операция обеспечивает лучшие показатели выживаемости даже у ослабленных больных. Актуальной является задача выявления неблагоприятных факторов для выполнения ПДР: у таких пациентов безопасной и относительно эффективной альтернативой может быть комбинация РХТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; регионарная химиотерапия; лучевая терапия

Для цитирования: Козлов А.В., Таразов П.Г., Виноградова Ю.Н., Колесников Д.С., Демко А.Е., Корытова Л.И., Стаценко А.А., Бутримова А.С., Гранов Д.А. Резектабельный рак головки поджелудочной железы у больных с высоким хирургическим риском: регионарная химиотерапия в комбинации с облучением или операция? *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1029-1038.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2401

✉ Контакты: Козлов Алексей Владимирович, av_kozlov@mail.ru

Введение

В настоящее время остается дискутабельной тактика лечения больных раком поджелудочной железы (РПЖ) с сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, из-за которых невозможно выполнить панкреатодуоденальную резекцию (ПДР) без предварительной подготовки [1]. В основном, это группа пациентов пожилого и старческого возраста, осложнения и летальность после ПДР у которых достигают 80 и 24 % соответственно [2, 3].

Аденокарцинома поджелудочной железы (ПЖ) является относительно резистентной к специфическому лечению и в то же время анатомически окружена радиочувствительными органами. Поэтому показания к применению лучевой терапии (ЛТ) у больных РПЖ до сих пор окончательно не определены, хотя она является методом, позволяющим достичь локального контроля опухоли [4, 5].

В последнее время увеличивается число публикаций, посвященных применению регионарной химиотерапии (РХТ) у пациентов с разными стадиями РПЖ [6, 7]. Внутриаартериальная терапия вызывает лучший клинический ответ, более длительную ремиссию заболевания, меньшее число осложнений по сравнению с системной химиотерапией при распространенной аденокарциноме ПЖ [8]. Однако роль РХТ у больных резектабельным РПЖ находится в стадии изучения. Целью настоящего исследования являлось изучение ближайших и отдаленных результатов комбинации РХТ и ЛТ у ослабленных пациентов с резектабельным РПЖ.

Материалы и методы

За период с 2016 по 2024 гг. в контролируемое открытое двухцентровое нерандомизированное ретропроепективное исследование вклю-

Conclusion. Despite elevated mortality and complication rates, pancreaticoduodenectomy demonstrates superior survival outcomes even in medically compromised patients. Identifying contraindications for PD remains crucial; for such high-risk patients, combined regional chemotherapy and radiation therapy with daily fractionation represents a safe and moderately effective alternative.

Keywords: pancreatic cancer; regional chemotherapy; radiation therapy

For Citation: Alexey V. Kozlov, Pavel G. Tarazov, Julia N. Vinogradova, Denis S. Kolesnikov, Andrey E. Demko, Luiza I. Korytova, Andrew A. Stacenko, Anastasiya S. Butrimova, Dmitrii A. Granov. Resectable pancreatic head cancer in high surgical risk patients: Regional chemotherapy combined with radiation versus surgical resection. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1029-1038.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2401

чены данные 69 пациентов с резектабельной протоковой аденокарциномой головки ПЖ и III классом (пациент с тяжелым системным заболеванием) физического статуса по классификации Американского общества анестезиологов (ASA). В ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» у 33 больных (группа исследования) выполнили паллиативную химиолучевую терапию, а в ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе» у 36 (контрольная группа) — радикальную ПДР.

Критерии включения: резектабельная аденокарцинома головки ПЖ: стадия заболевания — T2-4N0-1M0 IB-IV; отсутствие отдаленных метастазов; состояние тяжести пациента по шкале ECOG 1-2. При планировании химиолучевой терапии допускались пациенты с купированной механической желтухой в анамнезе. Всем больным было проведено два или более цикла химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином (схема GEMOX). Выполнение конформной ЛТ в запланированном объеме осуществлялось до суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Критерии исключения: физический статус по классификации ASA IV класса; инвазия опухоли в чревный ствол, верхнюю брыжеечную или общую печеночную артерию вне зависимости от размера (стадия T4); наличие метастазов в четырех или более регионарных лимфатических узлах (N2); показатели крови: гемоглобин — < 90 г/л, тромбоциты — < 100 × 10⁹/л, лейкоциты — > 18 × 10⁹/л, фибриноген — > 10 г/л; язва желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; непрослеженные случаи.

В группе исследования первым этапом комбинированного лечения выполняли РХТ, включающую химиоэмболизацию (ХЭ) головки ПЖ и артериальную химиоинфузию (ХИ) по описанной ранее методике [9]. В гастродуоденальную артерию вводили суспензию 300–600 мг/м² гемцитабина в смеси дистиллированной воды, 60 % водорастворимого контрастного вещества (ультравист,

омнипак) и 2–4 мл сверхжидкого липиодола. Заполнение сосудов опухоли контролировали с помощью рентгеноскопии. Затем катетер располагали в общей печеночной артерии и осуществляли химиоинфузию препаратом гемцитабин 1 000 мг/м² в течение 30 мин, затем — оксалиплатин 75 мг/м² в течение 120 мин (схема GEMOX).

Через 3–5 сут. после РХТ проводили ЛТ в режиме мультифракционирования: применяли дробление суточной дозы на две фракции с шестичасовым интервалом между ними, разовая очаговая дозы (РОД) за один сеанс составляла 2 Гр (4 Гр в сут.) до физической суммарной очаговой дозы (СОД) 50 Гр.

Таблица 1. Характеристика групп больных в группах паллиативного и радикального лечения

Критерий	Группа исследования (n = 33), n (%)	Контрольная группа (n = 36), n (%)	p
Пол:			
мужчины	18 (54,6)	16 (44,4)	0,4
женщины	15 (45,4)	20 (55,6)	
Средний возраст, лет (<i>min-max</i>)	70,0 (50–83)	64,7 (44–83)	0,8
Состояние по шкале ECOG			
1	22 (66,7)	26 (72,2)	0,6
2	11 (33,3)	10 (27,8)	
Механическая желтуха в анамнезе	24 (72,7)	29 (80,6)	0,5
Средний размер опухоли, мм	37,3 ± 1,6	36,1 ± 2,5	0,7
T стадия			
T2	12 (36,4)	14 (38,9)	0,8
T3	21 (63,6)	22 (61,1)	
N			
N0	15 (45,5)	12 (33,3)	0,3
N1	18 (54,5)	24 (66,7)	
Стадия заболевания			
IB	3 (9,1)	4 (11,1)	0,4
IIA	12 (36,4)	8 (22,2)	
IIIB	18 (54,5)	24 (66,7)	
Степень дифференцировки опухоли			
G1	5 (15,2)	2 (5,5)	0,3
G2	17 (51,5)	24 (66,7)	
G3	11 (33,3)	10 (27,8)	
Онкомаркер СА 19-9, ед/мл			
< 1000	14 (42,4)	19 (52,8)	0,4
> 1000	19 (57,6)	17 (47,2)	

Table 1. Patient characteristics in chemoradiotherapy and surgical treatment groups

Index	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Sex:			
male	18 (54.6)	16 (44.4)	0.4
female	15 (45.4)	20 (55.6)	
Mean age, years (<i>min-max</i>)	70.0 (50–83)	64.7 (44–83)	0.8
ECOG Performance Status			
1	22 (66.7)	26 (72.2)	0.6
2	11 (33.3)	10 (27.8)	
History of Obstructive Jaundice	24 (72.7)	29 (80.6)	0.5
Mean Tumor Size (mm)	37.3 ± 1.6	36.1 ± 2.5	0.7
T Stage			
T2	12 (36.4)	14 (38.9)	0.8
T3	21 (63.6)	22 (61.1)	
N			
N0	15 (45.5)	12 (33.3)	0.3
N1	18 (54.5)	24 (66.7)	
Disease Stage			
IB	3 (9.1)	4 (11.1)	0.4
IIA	12 (36.4)	8 (22.2)	
IIIB	18 (54.5)	24 (66.7)	
Tumor Differentiation			
G1	5 (15.2)	2 (5.5)	0.3
G2	17 (51.5)	24 (66.7)	
G3	11 (33.3)	10 (27.8)	
Tumor Marker CA 19-9 (U/mL)			
< 1000	14 (42.4)	19 (52.8)	0.4
> 1000	19 (57.6)	17 (47.2)	

В контрольной группе выполняли радикальное удаление опухоли в объеме ПДР со стандартной лимфодиссекцией. Адьювантную химиотерапию не удалось провести из-за тяжести послеоперационного состояния больных.

Оценку эффективности лечения проводили с использованием данных показателя онкомаркера СА 19-9 до и после специфической терапии, а также стандартных методов лучевой диагностики по критериям RECIST 1.1.

Для создания первичной базы данных больных использовали программу Microsoft Excel 2019. Статистический анализ проводили, используя пакет программ Medcalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Бельгия). Нормальность

распределения количественных переменных определяли тестом Колмогорова — Смирнова. Для установления закономерностей применяли методы аналитической статистики: хи-квадрат для категориальных показателей (включая хи-квадрат Пирсона и тест Фишера), t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна — Уитни для выявления различий между двумя группами. Для оценки показателей времени до прогрессирования и медианы выживаемости использовали построение таблиц дожития по Каплану — Майеру. Сравнение показателей между группами осуществляли посредством логранг-теста. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Осложнения и состояние по шкале ECOG после специфического лечения

Осложнения	Группа исследования (n = 33), n (%)	Контрольная группа (n = 36), n (%)	p
По классификации Clavien — Dindo, степень	19 (57,6)	32 (88,9)	< 0,05
нет	14 (42,4)	4 (11,1)	
I–II	19 (57,6)	12 (33,3)	
III–IV	0 (0)	15 (41,7)	
V (госпитальная летальность)	0 (0)	5 (13,8)	
По критериям NCI CTCAE, v 5.0, степень	31 (93,9)	34 (94,4)	0,9
Гастроинтестинальные			0,1
1–2	11 (33,3)	22 (61,1)	
3–4	0 (0)	6 (16,7)	
5	0 (0)	4 (11,1)	
Гематологические			0,048
1–2	28 (84,8 %)	14 (38,9)	
3–4	0 (0)	3 (8,3)	
Кардиологические			> 0,05
1–4	0 (0)	0 (0)	
5	0 (0)	1 (2,8)	
Неврологические			> 0,05
1–2	0 (0)	0 (0)	
3–4	0 (0)	1 (2,8)	
Состояние по шкале ECOG через 3 мес. после ЛТ/операции			0,9
1	18 (54,6)	19 (52,8)	
2	15 (45,5)	17 (47,2)	

Table 2. Treatment-related complications and ECOG performance status

Complications	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Clavien — Dindo Classification	19 (57.6)	32 (88.9)	< 0.05
No complications	14 (42.4)	4 (11.1)	
Grade I–II	19 (57.6)	12 (33.3)	
Grade III–IV	0 (0)	15 (41.7)	
Grade V (hospital mortality)	0 (0)	5 (13.8)	
NCI CTCAE v5.0 Criteria Gastrointestinal	31 (93.9)	34 (94.4)	0.9
Grade 1–2	11 (33.3)	22 (61.1)	0.1
Grade 3–4	0 (0)	6 (16.7)	
Grade 5	0 (0)	4 (11.1)	
Hematologic			0.048
Grade 1–2	28 (84.8 %)	14 (38.9)	
Grade 3–4	0 (0)	3 (8.3)	
Cardiologic			> 0.05
Grade 1–4	0 (0)	0 (0)	
Grade 5	0 (0)	1 (2.8)	
Neurologic			> 0.05
Grade 1–2	0 (0)	0 (0)	
Grade 3–4	0 (0)	1 (2.8)	
ECOG Status at 3 Months			0.9
Grade 1	18 (54.6)	19 (52.8)	
Grade 2	15 (45.5)	17 (47.2)	

Результаты

В исследовательскую работу включено 69 пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG 1-2 и III классом физического статуса по классификации ASA, стратифицированных по полу, возрасту, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания (табл. 1). По всем параметрам не было статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Группа исследования состояла из 33 больных (18 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 50 до 83 (медиана — 70,0) лет, которым провели паллиативную химиолучевую терапию.

В контрольной группе выполняли радикальную операцию у 36 больных (16 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 44 до 83 (медиана — 64,7) лет без адъювантной химиотерапии из-за тяжести послеоперационного состояния.

Госпитальной летальности после химиолучевой терапии не было. Послеоперационная летальность отмечена в группе контроля у пяти (13,9 %) больных и была связана с образованием панкреатических фистул С-стадии (по классификации С. Bassi с соавт., 2005) у четырех (11,1 %) и развитием острого инфаркта миокарда у одного (2,8 %) больного (осложнения 5-й степени по критериям NCI CTCAE, v 5.0).

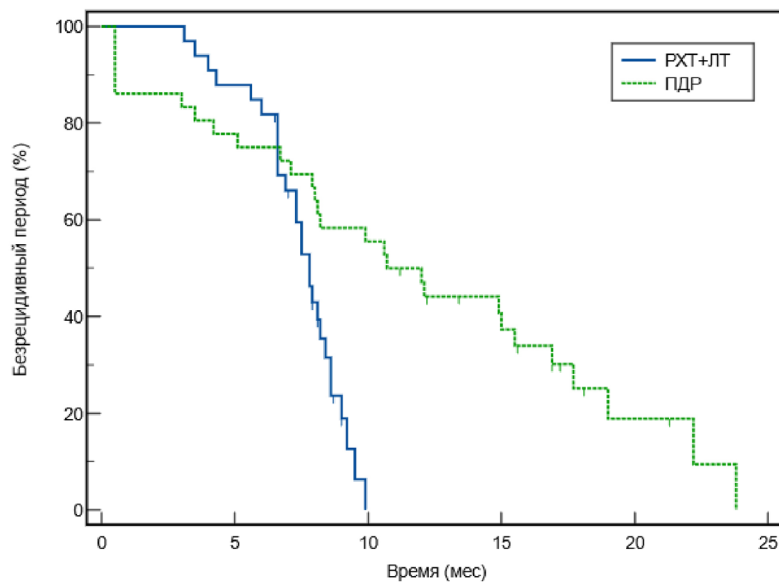


Рис. 1. Безрецидивный период по Каплану — Мейеру: синяя линия — РХТ + ЛТ (группа исследования), зеленая линия — ПДР (контрольная группа)

Fig. 1. Disease-free survival Kaplan — Meyer: blue line — chemoradiotherapy (group of investigation), green line — pancreatic resection (control group)

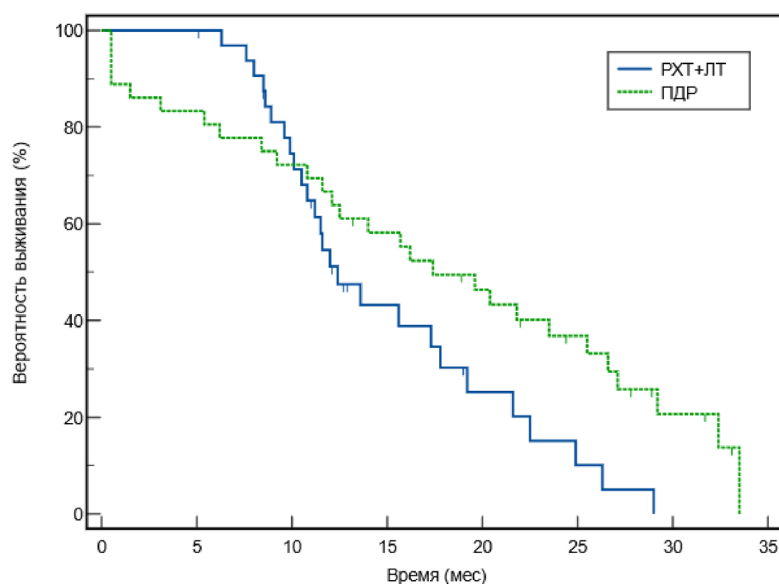


Рис. 2. Общая выживаемость по Каплану — Мейеру: синяя линия — РХТ+ЛТ (группа исследования), зеленая линия — ПДР (контрольная группа)

Fig. 2. Overall Kaplan-Meier survival: blue line — chemoradiotherapy (group of investigation), green line — pancreatic resection (control group)

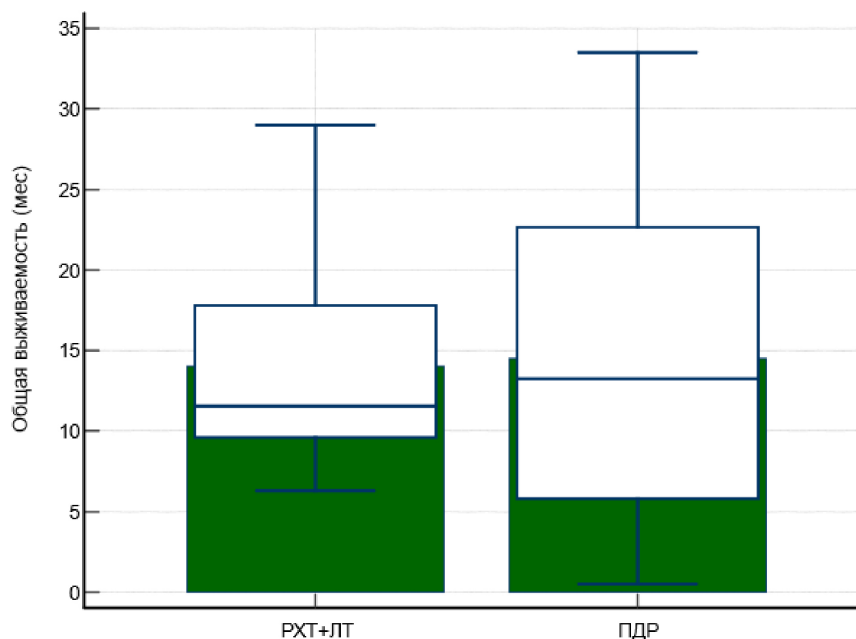


Рис. 3. Диаграмма сравнения общей выживаемости — PXT + ЛТ (группа исследования), ПДР (контрольная группа)
Fig. 3. Overall survival comparison chart — chemoradiotherapy (group of investigation), pancreatic resection (control group)

Осложнения по классификации Clavien — Dindo после химиолучевого лечения развивались реже (57,6 против 88,9 %), а III–IV степени были отмечены только у больных после операции ($n = 15$, 41,7 %) ($p < 0,05$) (табл. 2).

Нежелательные явления по критериям NCI CTCAE, v 5.0, были одинаковыми в обеих группах (93,9 против 94,4 %) ($p > 0,05$). Гематологическая токсичность 1–2-й степени не требовала лечения; желудочно-кишечная купирована с помощью медикаментозной терапии. Осложнения 3–4-й степени развились только после резекции ПЖ у 10 пациентов ($p < 0,05$): панкреатические фистулы В- и С-стадии — у шести, желудочно-кишечное кровотечение — у трех, острое нарушение мозгового кровообращения — у одного. Эти жизнеугрожающие состояния потребовали выполнения повторного хирургического вмешательства и проведение интенсивной терапии в отделении реанимации.

Через три месяца после начала лечения общее состояние ухудшилось у большинства больных: число случаев с ECOG 2 увеличилось в группе химиолучевой терапии с 33,3 до 45,5 %, в группе ПДР — с 27,8 до 47,2 %.

База данных пациентов закрыта для анализа в мае 2025 г. Живы семь пациентов (21,2 %) группы химиолучевой терапии в сроки 5,1–19,0 (медиана — 12,1) мес. В группе хирургического лечения живы восемь больных (22,2 %) больных в сроки 12,1–25,5 (медиана — 20,8) мес.

Медиана времени до прогрессирования после химиолучевого лечения составила 7,8 (ДИ 6,9–8,4) мес., после операции — 10,7 (95 %

ДИ: 7,9–15,5) мес. ($p = 0,001$) (рис. 1). Диссеминация опухолевого процесса чаще возникала в группе химиолучевого лечения по сравнению с операцией (72,7 против 36,1 %); соответственно, локорегионарное прогрессирование происходило раньше у больных с резекцией ПЖ (41,7 против 12,1 %) (табл. 3).

Анализ выживаемости по Каплану — Майеру показал лучшие результаты лечения ослабленных больных после радикального удаления опухоли: медиана общей и однолетней выживаемости были 12,4 (95 % ДИ: 10,5–17,8) мес. и 50 % против 17,4 (95 % ДИ: 11,6–25,5) мес. и 64 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

В то же время общая выживаемость, оцениваемая по умершим больным ($n = 26$ против $n = 28$), в обеих группах не различалась: 14,1 (95 % ДИ: 11,5–16,6) мес. и 14,5 (95 % ДИ: 10,5–18,5) мес. ($p = 0,017$) (рис. 3).

Обсуждение

Из-за агрессивной биологии опухоли и бессимптомного развития заболевания медиана выживаемости для всех стадий РПЖ составляет всего 4 мес. Лучшие результаты лечения получены при комбинации радикальной операции и адъювантной системной химиотерапии. Однако даже у этой группы больных пятилетняя выживаемость по-прежнему составляет всего 17 % из-за высокого числа местных и отдаленных рецидивов заболевания, которые возникают через 12 мес. у 48 %, а через пять лет — у 86 % [10, 11].

Таблица 3. Отдаленные результаты хирургического лечения в группах паллиативного и радикального лечения

Критерий	Группа исследования (n = 33)	Контрольная группа (n = 36)	p
Медиана времени до прогрессирования, мес. [95 % доверительный интервал]	7,8 [6,9–8,4]	10,7 [7,9–15,5]	0,001
Прогрессирование, абс. (%):			
Локорегионарное	4 (12,1)	15 (41,7)	0,006
отдаленное метастазирование	24 (72,7)	13 (36,1)	
отсутствует / нет информации	5 (15,2)	8 (22,2)	
Однолетняя выживаемость, %	50	64	< 0,05
Медиана общей выживаемости, мес. [95 % доверительный интервал]	12,4 [10,5–17,8]	17,4 [11,6–25,5]	0,044
Общая выживаемость, мес. [95 % доверительный интервал]	14,1 [11,5–16,6]	14,5 [10,5–18,5]	0,017

Table 3. Survival outcomes in chemoradiotherapy and surgical treatment groups

Survival Measure	Chemoradiotherapy Group (n = 33), n (%)	Surgery Group (n = 36), n (%)	p-value
Median Time to Progression, months [95 % CI]	7.8 [6.9–8.4]	10.7 [7.9–15.5]	0.001
Progression Pattern, n (%)			
Locoregional	4 (12.1)	15 (41.7)	0.006
Distant Metastases	24 (72.7)	13 (36.1)	
No Progression / Unknown	5 (15.2)	8 (22.2)	
1-Year Survival Rate, %	50	64	< 0.05
Median Overall Survival, months [95 % CI]	12.4 [10.5–17.8]	17.4 [11.6–25.5]	0.044
Overall Survival, months [95 % CI]	14.1 [11.5–16.6]	14.5 [10.5–18.5]	0.017

В настоящее время остается дискуссионной тактика лечения больных погранично-резектабельным РПЖ, при котором распространение опухоли имеется не более чем на половину окружности верхней брыжечной артерии, а вовлечение футляра общей печеночной артерии должно быть на небольшом протяжении. В новой классификации ABC (Anatomical, Biological, Conditional factors at diagnosis) M. Katz с соавт. [1] выделили сосудистую инвазию в группу «А». В дополнение к этому авторы добавили еще две подгруппы пациентов, которые могут считаться «погранично-операбельными»: «В» с косвенными признаками метастазирования (например, чрезмерная потеря веса или повышение уровня онкомаркера СА19–9 $\geq$ 500 ед/мл), и «С», включающую больных с низким статусом работоспособности и/или сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, из-за чего невозможно выполнить ПДР без предварительной подготовки. Большинство из последней подгруппы составляют пациенты пожилого и старческого возраста, осложнения и летальность у которых после ПДР достигают 80 и 24 % соответственно [3, 12]. По данным В.И. Егорова с соавт. [2], у больных старше 75 лет, из которых III класс ASA имел ме-

сто в 40 % случаях, осложнения после ПДР развились у 63 %, из них III–IV степени по Clavien—Dindo — у 34,2 %. Жизнеугрожающие панкреатические фистулы В- и С-стадии были у 12,3 и 9,6 % соответственно, а послеоперационная летальность составила 12,3 %. Эти данные совпадают с нашими: все прооперированные больные относились к III классу ASA, при этом осложнения после ПДР развились в 88,9 %, из которых III–IV степени отмечены у 41,7 %. Послеоперационная летальность составила 13,8 % и была связана с образованием панкреатических фистул стадии С у 11 %, а в одном случае (3 %) — с развитием острого инфаркта миокарда.

В последнее время увеличивается число публикаций, посвященных применению РХТ у пациентов с разными стадиями РПЖ [6, 7]. Так, по данным метаанализа 11 исследований и 627 больных распространенной аденокарциномой ПЖ, Y. Сао с соавт. [8] доказали, что внутриартериальная химиотерапия сопровождается более длительной ремиссией заболевания, лучшим клиническим ответом и меньшим числом осложнений по сравнению с системной. Однако роль РХТ у больных резектабельным РПЖ еще не определена.

Наилучшие результаты получены при использовании схемы химиотерапии FOLFIRINOX, однако из-за высокой токсичности она рекомендована пациентам с состоянием по шкале ECOG 0-1 [11, 13]. В нашем исследовании мы применили схему GEMOX, которая сопровождается меньшим числом нежелательных явлений и рекомендована к применению у больных с ECOG 0-2 [13, 14]. После выполнения ХЭ головки ПЖ с гемцитабином и липиодолом и последующей артериальной ХИ гемцитабина и оксалиплатина осложнения выше 2 степени не отмечались.

Аденокарцинома ПЖ является относительно резистентной к специфическому лечению и в то же время анатомически окружена радиочувствительными органами. Результаты первых исследований облучения оказались неудовлетворительными. В настоящее время получены обнадеживающие данные применения новых методик ЛТ, которые, однако, не включены в протоколы лечения РПЖ из-за неоднозначных результатов, небольшого числа исследований и отличающихся параметров облучения больных с разными стадиями заболевания. На основании проведенных современных исследований [4, 5, 13] можно сделать вывод, что ЛТ в неоадьювантном режиме достоверно приводит к уменьшению размера аденокарциномы ПЖ, повышает число R0-резекций, увеличивает лечебный патоморфоз в опухоли и позволяет выявить больных с быстрой прогрессией, которым резекция не показана.

Таким образом, ЛТ является методом, позволяющим достичь локального контроля опухоли [5, 11, 13]. Мы использовали суточное разделение лучевой нагрузки для снижения числа осложнений и повышения эффекта ЛТ за счет воздействия на разные этапы клеточного цикла опухоли.

Наше исследование показало, что проведение РХТ по схеме GEMOX с последующей ЛТ в режиме дневного дробления дозы у больных с тяжелой сопутствующей патологией позволило избежать летальности и тяжелых осложнений, хотя нежелательные явления 1–2 степени были отмечены у подавляющего большинства (93,9 %). Химиолучевая терапия улучшила локальный контроль опухоли в четыре раза по сравнению с ПДР: местное прогрессирование было у 12,1 против 41,7 %.

Выполнение радикального удаления опухоли у пациентов с III классом по классификации ASA достоверно улучшило медиану времени до прогрессирования и выживаемости, по сравнению с паллиативной химиолучевой терапией: 15,8 и 8,9 мес. против 12,4 и 7,8 мес. Однако проведение травматичной операции у ослаблен-

ных больных привело к послеоперационной летальности у 13,8 % и осложнениям 3–4 степени у 41,7 %. Таким образом, показатель общей выживаемости, оцениваемый по умершим, в обеих группах не различался: 14,1 против 14,5 мес. ($p = 0,017$). Тяжелое состояние пациентов после операции не позволило провести адьювантную химиотерапию в течение первых 3 мес. после резекции, что также вряд ли улучшило результаты лечения.

Эти данные сопоставимы с другими авторами. Так, В.И. Егоров с соавт. получили медиану выживаемости в группе без адьювантной химиотерапии 18,6 мес. [2]. По данным N. Dekker с соавт., у больных с плохими прогностическими факторами перед выполнением ПДР (4 балла по классификации ABC) и без последующего противоопухолевого лечения медиана выживаемости составила лишь 4,9 мес., а пятилетняя выживаемость — 4,8 % [15].

Наше исследование подтверждает данные литературы о том, что наиболее эффективным противоопухолевым лечением даже у ослабленных пациентов является радикальное удаление РПЖ. Крайне сложной задачей для мультидисциплинарного консилиума по-прежнему остается выявление из погранично-операбельных больных тех, которые не смогут перенести хирургическое вмешательство. Альтернативным лечением у таких пациентов может быть комбинация РХТ с ЛТ, сопровождающаяся меньшим числом тяжелых осложнений и отсутствием летальности. Представляется перспективным более активное применение новых методик облучения РПЖ и новых схем химиотерапии, возможно, с индивидуальным подбором дозировок препаратов при локорегионарном введении.

Заключение

Несмотря на высокую летальность и большое число осложнений, хирургическая операция обеспечивает лучшие показатели выживаемости даже у ослабленных больных. Актуальной является задача выявления неблагоприятных факторов для выполнения ПДР: у таких пациентов безопасной и относительно эффективной альтернативой может быть комбинация РХТ и ЛТ в режиме дневного дробления дозы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проводимые методики были одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 18/2015 от 23.12.2015. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All study procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki (2013 revision). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Protocol No. 18/2015, dated 23 December 2015). Written informed consent was obtained from all patients prior to any diagnostic or therapeutic interventions, data collection, or research procedures.

Участие авторов

Козлов А.В. — анализ литературы, написание статьи, набор клинических данных, статистический анализ данных исследования;

Таразов П.Г. — общий дизайн исследования, написание и рецензирование статьи;

Гранов Д.А., Виноградова Ю.Н., Демко А.Е., Корытова Л.И. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;

Колесников Д.С., Бутримова А.С., Стаценко А.А. — лечение пациентов, набор клинических данных.

Author contribution

Kozlov A.V.: literature analysis, clinical data collection, manuscript writing, and statistical analysis;

Tarazov P.G.: study design, manuscript writing, and critical review;

Granov D.A., Vinogradova Ju.N., Demko A.E., Korytova L.I.: study design and critical review;

Kolesnikov D.S., Butrimova A.S., Stacenko A.A.: patient management and clinical data collection.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Katz M.H., Pisters P.W., Evans D.B., et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease. *J Am Coll Surg*. 2008; 206(5): 833-46; discussion 846-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020>.
- Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И., et al. Панкреатодуоденальная резекция у лиц старческого возраста: ближайшие и отдаленные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(2): 360-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198>. [Egorov V.I., Kotelnikov A.G., Patyutko Y.I., et al. Pancreatoduodenectomy in elderly people: immediate and long-term outcomes. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(2): 360-372.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-2-OF-2198> (In Rus)].
- Vigneron E., Leclerc J., Chanty H., et al. Is pancreatic head surgery safe in the elderly? *HPB (Oxford)*. 2023; 25(4): 425-430.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.12.007>.
- Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L., et al. LAP07 Trial Group. Effect of chemoradiotherapy vs chemotherapy on survival in patients with locally advanced pancreatic cancer controlled after 4 months of gemcitabine with or without erlotinib: The LAP07 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(17): 1844-53.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4324>.
- Bouchart C., Navez J., Closset J., et al. Novel strategies using modern radiotherapy to improve pancreatic cancer outcomes: toward a new standard? *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12: 1758835920936093.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835920936093>.
- Каприн Д.А. Внутриаерияльная регионарная химиотерапия рака поджелудочной железы (обзор литературы). *Трансляц. мед*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25>. [Kaprin D.A. Intra-arterial regional chemotherapy for pancreatic cancer (review). *Translational Medicine*. 2022; 9(6): 16-25.-DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-44952022-9-6-16-25>. (In Rus)].
- Li C., Guo W., Chen S., et al. Comparison of regional arterial chemotherapy and systemic intravenous chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Pancreatology*. 2022; 5(2): 49-57.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JP9.0000000000000092>.
- Cao Y., Yu D., Wu Y., Zhu W. Regional intra-arterial vs. systemic chemotherapy for the treatment of advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2024; 14: 1197424.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1197424>.
- Козлов А.В., Таразов П.Г., Корытова Л.И., et al. Регионарная химиотерапия в сочетании с лучевой терапией в качестве неoadъювантного этапа лечения больных раком головки поджелудочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(5): 965-973.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973>. [Kozlov A.V., Tarazov P.G., Korytova L.I., et al. Regional chemotherapy in combination with radiotherapy as adjuvant treatment of patients with pancreatic head cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(5): 965-973.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-5-965-973> (In Rus)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 239 (In Rus)].
- Stoop T.F., Javed A.A., Oba A., et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2025; 405(10485): 1182-1202.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00261-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00261-2).
- Ахметзянов Ф.Ш., Котельников А.Г., Тер-Ованесов М.Д., et al. Вопросы и пути их решения при панкреатодуоденальной резекции. *Сибирский онкологический журнал*. 2024; 23(2): 82–91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91>. [Akhmetzyanov F.Sh., Kotelnikov A.G., Ter-Ovanesov M.D., et al. Challenges during pancreatoduodenectomy and ways to overcome them. *Siberian Journal of Oncology*. 2024; 23(2): 82–91.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-2-82-91>. (In Rus)].
- Кудашкин Н.Е., Гладков О.А., Загайнов В.Е., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.1. Злокачественные опухоли*. 2024; 14(3s2): 404-415. [Kudashkin N.E., Gladkov O.A., Zagajnov

- V.E., et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer. *RUSSCO practical recommendations, part 1.1. Malignant Tumors*. 2024; 14(3s2): 404-415 (In Rus)].
14. Huang C., Cheng C.S., Shen Y., et al. Digital subtraction angiography-guided pancreatic arterial infusion of GEMOX chemotherapy in advanced pancreatic adenocarcinoma: a phase II, open-label, randomized controlled trial comparing with intravenous chemotherapy. *BMC Cancer*. 2024; 24(1): 941.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12695-8>.
 15. Dekker E.N., van Dam J.L., Janssen Q.P., et al. Trans-Atlantic Pancreatic Surgery (TAPS) Consortium. Improved clinical staging system for localized pancreatic cancer using the ABC factors: A TAPS consortium study. *J Clin Oncol*. 2024; 42(12): 1357-1367.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01311>.

Поступила в редакцию / Received / 12.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.07.2026

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Владимирович Козлов / Alexey V. Kozlov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>; SPIN-code: 3790-3030.

Павел Гадельгараевич Таразов / Pavel G. Tarazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>; SPIN-code: 7089-7542.

Юлия Николаевна Виноградова / Julia N. Vinogradova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-5213>; SPIN-code: 8876-8936.

Денис Сергеевич Колесников / Denis S. Kolesnikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0825-7692>.

Андрей Евгеньевич Демко / Andrey E. Demko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5606-288X>; SPIN-code: 3399-8762.

Луиза Ибрагимовна Корытова / Luiza I. Korytova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0182-4856>; SPIN-code: 5360-1252.

Андрей Анатольевич Стаценко / Andrew A. Stacenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2664-4918>; SPIN-code: 5258-5456.

Анастасия Сергеевна Бутримова / Anastasiya S. Butrimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-0717-7608>; SPIN-code: 7489-4354.

Дмитрий Анатольевич Гранов / Dmitrii A. Granov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>; SPIN-code: 5256-2 744.





© Д.Г. Ицанов¹, М.В. Черных¹, В.А. Иванов¹, Е.А. Петухов²,
 Е.Г. Рыбаков³, А.Н. Москаленко⁴

Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Филиал «Онкологический центр № 1» Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

© Damir G. Ichshanov¹, Marina V. Cherhykh¹, Valeriy A. Ivanov¹, Evgeniy A. Petukhov²,
 Evgeniy G. Rybakov³, Aleksey N. Moskalenko⁴

Comparison of Immediate Outcomes of Neoadjuvant Radiotherapy for Rectal Cancer During the COVID-19 Pandemic. A Propensity Score-Matched Multicenter Retrospective Study

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation.

²Moscow Multiprofile Clinical Center "Kommunarka" of the Moscow City Health Department, Moscow, the Russian Federation.

³Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Oncology Center No. 1 of the S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

Введение. В настоящее время применяются два основных режима предоперационного облучения пациентов с диагнозом рак прямой кишки: короткий курс лучевой терапии (ККЛТ) и пролонгированный курс химиолучевой терапии (ХЛТ). Несмотря на данные рандомизированных исследований, до конца не ясны показания к тому или иному режиму облучения. Вопрос стоит особенно остро в период высоких нагрузок на систему здравоохранения в пандемию.

Цель. Оценить непосредственные результаты лечения больных неметастатическим раком прямой кишки в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки в зависимости от режимов неoadъювантной лучевой терапии.

Материалы и методы. Проведено когортное мультицентровое ретроспективное исследование, в которое включались клинические случаи лечения пациентов с верифицированным негенерализованным раком прямой кишки в возрасте от 18 до 82 лет, получавших курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в период лечения с 2019 по 2022 гг. Пациенты были разделены на две группы: короткий курс лучевой терапии и пролонгированный курс лучевой терапии. Для балансировки групп проведена «псевдорандомизация» с последующим анализом непосредственных результатов лечения.

Introduction. Two primary preoperative radiotherapy regimens are currently utilized for rectal cancer patients: short-course radiotherapy (SCRT) and prolonged-course chemoradiotherapy (CRT). Despite evidence from phase III randomized trials, optimal indications for each regimen remain undefined. This challenge becomes particularly critical during healthcare system strain, such as pandemics.

Aim. To evaluate immediate treatment outcomes between neoadjuvant radiotherapy regimens for non-metastatic rectal cancer during adverse epidemiological conditions.

Materials and Methods. We conducted a multicenter retrospective cohort study including patients aged 18–82 years with verified non-metastatic rectal cancer receiving radiotherapy between 2019–2022. Participants were stratified into SCRT and CRT groups. Propensity score matching was employed for cohort balancing, followed by analysis of immediate treatment outcomes.

Результаты. В исследовании приняли участие 302 пациента, после проведения «псевдорандомизации» в каждой группе были оставлены по 94 человека из четырех медицинских учреждений.

Острая токсичность чаще встречалась у пациентов в группе контроля: 66 против 18,1 % ($p < 0,001$), из них токсичность 3-й степени у 4,3 % в контрольной и 0 % — в исследуемой группе. Вид лучевой терапии не влиял на частоту «освобождения» циркулярного края резекции, лимфоваскулярной инвазии и выполнение сфинктеросохраняющих операций, а также на частоту полного патоморфоза (20,2 в контрольной против 24,5 % в исследуемой группе, $p = 0,768$). Однако он воздействовал на частоту выявления коронавирусной инфекции, приведшей к перерыву в лечении: 8,5 в контрольной против 1,1 % в исследуемой группе ($p = 0,017$).

Выводы. «Короткий курс» лучевой терапии ассоциирован с более низкой токсичностью лечения и не ухудшает непосредственные результаты лечения, а также достоверно уменьшает количество перерывов в лучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки; химиолучевая терапия; короткий курс лучевой терапии; коронавирусная инфекция; COVID-19

Для цитирования: Ищанов Д.Г. Черных М.В. Иванов В.А., Петухов Е.А., Рыбаков Е.Г., Москаленко А.Н. Сравнение непосредственных результатов неoadъювантной дистанционной лучевой терапии у больных раком прямой кишки в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Многоцентровое ретроспективное исследование с использованием псевдорандомизации. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1039-1049. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380

✉ Контакты: Ищанов Дамир Галимжанович, dgi@kantoku.ru

Введение

В 1997 г., с момента появления «короткого» курса неoadъювантной лучевой терапии (ДЛТ) после публикации результатов эффективности его применения [1] в арсенале онкологов и радиотерапевтов проведено как минимум три клинических исследования третьей фазы, выводом из которых была равная эффективность пролонгированного курса химиолучевой терапии (ХЛТ) и лучевой терапии с разовой дозой (РД) 5 Гр до суммарной дозы (СД) 25 Гр в рамках локального контроля при лечении больных раком прямой кишки [2–4]. Решение о выборе оптимального курса неoadъювантной ДЛТ принималось исключительно на основании коллегиальных обсуждений без возможности апелляции к достоверным различиям эффективности обоих курсов лучевой терапии. Однако публикация отдаленных результатов исследования RAPIDO достоверно указала на преимущество ХЛТ над «коротким курсом» дистанционной лучевой терапии в показателях пятилетнего локального контроля [5]. Несмотря на то, что в клинических рекомендациях Минздрава России отсутствуют указания по выбору оптимального курса адъювантной ДЛТ, в клинических рекомендациях NCCN уже имеются уточнения о предпочтительном использовании именно ХЛТ и необходимости обоснования выбора «короткого курса» [6].

Results. Among 302 initially enrolled patients, propensity matching yielded 94 matched pairs from four institutions. Acute toxicity was significantly more frequent in the CRT group (66 vs 18.1 %, $p < 0.001$), with grade 3 toxicity observed in 4.3 % of CRT patients versus 0 % in SCRT patients. Radiotherapy regimen did not affect circumferential resection margin clearance, lymphovascular invasion rates, sphincter preservation frequency, or pathological complete response rates (20.2 CRT vs 24.5 % SCRT, $p = 0.768$). However, treatment-interrupting COVID-19 infections differed significantly between regimens (8.5 CRT vs 1.1 % SCRT, $p = 0.017$).

Conclusion. Short-course radiotherapy demonstrates superior safety profiles with reduced toxicity and treatment interruptions while maintaining non-inferior oncological outcomes compared to conventional chemoradiotherapy.

Keywords: rectal cancer; chemoradiotherapy; short course of radiotherapy; coronavirus infection; COVID-19

For Citation: Damir G. Ichshanov, Marina V. Cherhykh, Valeriy A. Ivanov, Evgeniy A. Petukhov, Evgeniy G. Rybakov, Aleksey N. Moskalenko. Comparison of immediate outcomes of neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer during the COVID-19 pandemic. A propensity score-matched multicenter retrospective study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1039-1049. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2380

Коллектив авторов данной публикации на постоянной основе принимает участие в мультидисциплинарных консилиумах и отмечает тренд на отказ от применения «короткого курса» ДЛТ в пользу ХЛТ, что также может быть связано с появлением подхода «наблюдения» за пациентами после полного клинического ответа на неoadъювантное лечение и убежденности онкологического сообщества в преимуществе ХЛТ в возможности достижения полных морфологических и клинических ответов. Однако в 2020 г. тренд изменился в пользу «короткого курса» ДЛТ в связи с разгаром пандемии новой коронавирусной инфекции, так как данный режим виделся более целесообразным у определенной группы пациентов, риск проведения «длинного» курса лучевой терапии у которых превышал возможную пользу [7, 9, 10]. Вместе с этим появилась возможность проанализировать ретроспективные данные у большого количества «неотобранных» групп пациентов. Таким образом, целью работы является сравнить непосредственные результаты неoadъювантной ДЛТ в лечении больных раком прямой кишки в зависимости от выбора либо ХЛТ, либо «короткого курса» ДЛТ.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое ретроспективное исследование с использованием метода «псевдо-

рандомизации». На первом этапе был выполнен поиск клинических случаев лечения больных негенерализованным раком прямой кишки за период с сентября 2019 по март 2023 г., которым проводились «короткий курс» ДЛТ и курс ХЛТ в сопоставимые сроки с последующим хирургическим лечением.

Информация о проведении ДЛТ была получена из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, онкорadiологического центра «ПЭТ-Технологии Подольск».

Данные о характере хирургических вмешательств, результатах патоморфологических исследований предоставлены ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Критериями включения в исследование были:

- верифицированная аденокарцинома прямой кишки;
- выполненная МРТ органов малого таза;
- выполненное полное стадирование заболевания (КТ органов грудной клетки, КТ органов брюшной полости с в/в контрастированием или рентгенография органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости);
- проведение в неоадьювантном режиме «короткого курса» ДЛТ либо ХЛТ.

Критериями исключения были:

- невозможность получения информации о морфологическом исследовании;
- невозможность получения информации об особенностях проведения лучевой терапии.

Исследуемая группа пациентов в неоадьювантном режиме получала «короткий курс» ДЛТ, группа контроля — ХЛТ. Под «коротким курсом» ДЛТ подразумевалось проведение курса дистанционной лучевой терапии с разовой дозой РД 5 Гр до суммарной дозы СД 25 Гр за пять фракций ежедневно в рабочие дни. Под ХЛТ — проведение курса дистанционной лучевой терапии с РД 2 Гр до СД 50–54 Гр ежедневно в рабочие дни с обязательным пероральным применением капецитабина в дозе 1560 мг/м²/сут. в дни лучевой терапии. Топометрическая подготовка, определение объемов мишеней и особенности оконтуривания органов риска в зависимости от курса лучевой терапии не различались.

Общий статус пациентов оценивался по шкале ECOG. Под местнораспространенным раком прямой кишки подразумевались опухоли: Т3Nлюбая и ТлюбаяN+. Под острой токсичностью ДЛТ — токсичность по шкале CTCAE (5-я версия), отмеченная в течение 90 дней после завершения курса лучевой терапии.

Для выявления достоверной разницы параметрических критериев использовался критерий Пирсона.

Для определения достоверной разницы медиан непрерывных переменных выполнялась логистическая регрессия.

Для проведения «псевдорандомизации» использовалось программное обеспечение R (*cardinality method*, пакет MatchIT). Остальные статистические вычисления проводились на программном обеспечении SPSS (версия 27).

Результаты

Всего было найдено 302 клинических случая лечения, удовлетворяющих критериям включения и исключения; из них 138 пациентов (45,7 %) получили в неоадьювантном режиме «короткий курс» ДЛТ, 164 (54,3 %) — ХЛТ.

Для проведения «псевдорандомизации» 1 : 1 использовались следующие критерии балансировки групп:

1. Пол пациентов.
2. Возраст пациентов.
3. Распространенность заболевания (местнораспространенный или локализованный рак прямой кишки).
4. Общий статус пациентов до начала лучевой терапии (ECOG-статус 0–1 или 2–3).
5. Проведение индукционной химиотерапии (ПХТ) — проводилась или нет.
6. Вовлечение или отсутствие вовлечения потенциальной циркулярной границы резекции (ЦГР) до начала ДЛТ.
7. Наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии (ЛВИ).
8. Расположение дистального полюса в нижнеампулярном отделе (да или нет).
9. Расположение дистального полюса в среднеампулярном отделе (да или нет).
10. Расположение дистального полюса в верхнеампулярном отделе (да или нет).

После проведения «псевдорандомизации» и исключения клинических случаев, приводящих к неудовлетворительной балансировке в каждой группе, для анализа были оставлены по 94 пациента, что отображено на рис. 1.

Демографические характеристики групп исследования и сравнения представлены в табл. 1.

Как представлено в табл. 1, группы были сопоставимы по всем характеристикам, которые могли бы повлиять на исход лучевой терапии, в том числе достоверно не различался возраст пациентов (отношение шансов (ОШ) — 1,004, 95 % доверительный интервал (ДИ) — от 0,979 до 1,029, $p = 0,782$). Из особенностей на себя обращает внимание наличие у всех пациентов в группе исследования местнораспространенных опухолей, в группе сравнения только у одного пациента (1,1 %) до проведения лучевой терапии

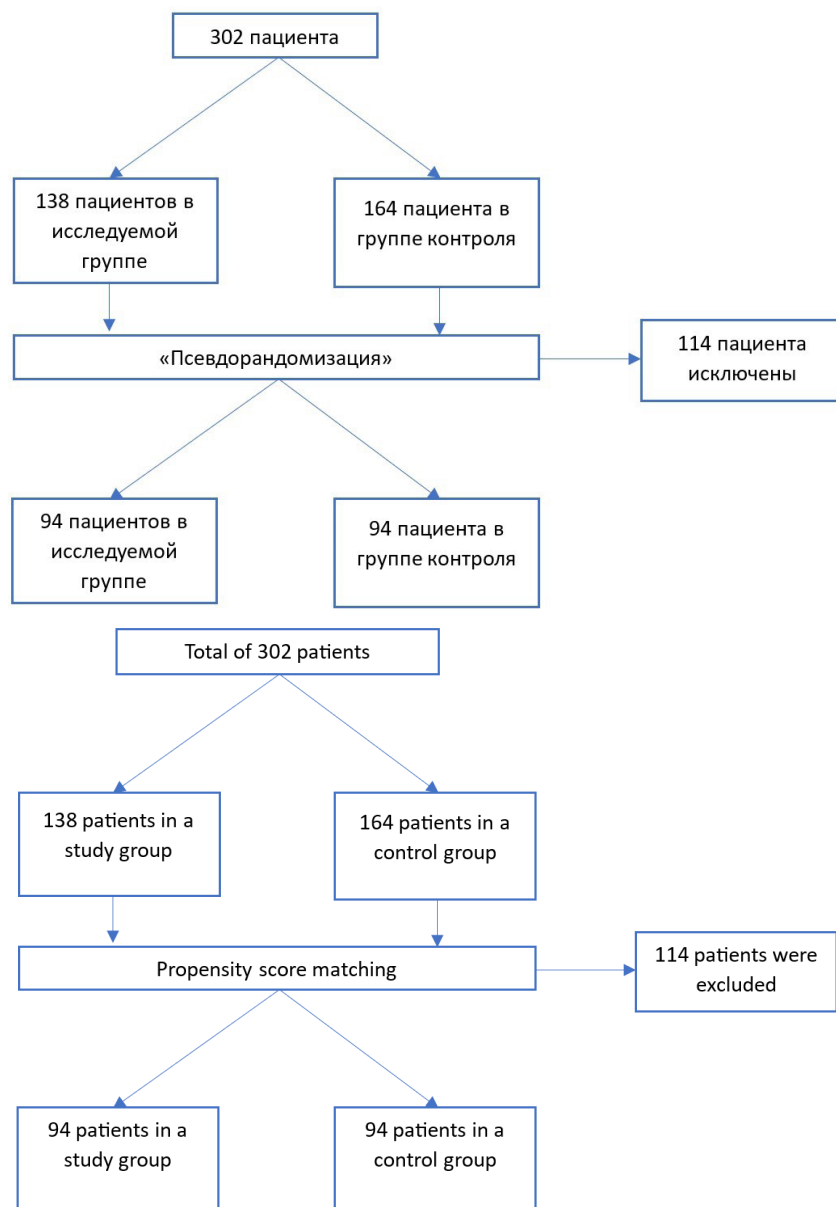


Рис. 1. Диаграмма распределения пациентов
Fig. 1. Patient enrollment and allocation flowchart

Таблица 1. Демографические характеристики групп

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Количество пациентов	94	94	–
Медиана возраста пациентов	62 (29–83)	61 (33–87)	0,782
Пол пациентов			
Мужской	55 (58,5 %)	53 (56,4 %)	0,768
Женский	39 (41,5 %)	41 (43,6 %)	
Классификация опухоли по T- и N-статусам			
T2	7 (7,4 %)	7 (7,4 %)	0,947
T3	62 (66 %)	60 (63,8 %)	
T4	25 (26,6 %)	27 (28,7 %)	
N0	11 (11,7 %)	13 (13,8 %)	0,889
N1	53 (56,4 %)	53 (56,4 %)	
N2	30 (31,9 %)	28 (29,8 %)	

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Локализация дистального полюса опухоли			
Нижнеампулярный	31 (33 %)	32 (34 %)	0,987
Среднеампулярный	52 (55,3 %)	51 (54,3 %)	
Верхнеампулярный	11 (11,7 %)	11 (11,7 %)	
Вовлечение потенциальной циркулярной границы резекции			
ЦГР+	66 (70,2 %)	68 (72,3 %)	0,747
ЦГР-	28 (29,8 %)	26 (27,7 %)	
Лимфоваскулярная инвазия			
ЛВИ+	47 (50 %)	44 (46,8 %)	0,662
ЛВИ-	47 (50 %)	50 (53,2 %)	
Проведение индукционной химиотерапии			
Проводилась	20 (21,3 %)	22 (23,4 %)	0,726
Не проводилась	74 (78,7 %)	72 (76,6 %)	
Статус ECOG до начала лучевой терапии			
0	8 (8,5 %)	9 (9,6 %)	0,937
1	82 (87,2 %)	80 (85,1 %)	
2	3 (3,2 %)	3 (3,2 %)	
3	1 (1,1 %)	2 (2,1 %)	

Table 1. Demographic characteristics of the groups

	Study group	Control group	p-value
Number of patients	94	94	–
Median age (years)	62 (29–83)	61 (33–87)	0.782
Gender			
Male	55 (58.5 %)	53 (56.4 %)	0.768
Female	39 (41.5 %)	41 (43.6 %)	
Tumor classification by T/N status			
T2	7 (7.4 %)	7 (7.4 %)	0.947
T3	62 (66 %)	60 (63.8 %)	
T4	25 (26.6 %)	27 (28.7 %)	
N0	11 (11.7 %)	13 (13.8 %)	0.889
N1	53 (56.4 %)	53 (56.4 %)	
N2	30 (31.9 %)	28 (29.8 %)	
Distal tumor edge location			
Lower rectum	31 (33 %)	32 (34 %)	0.987
Middle rectum	52 (55.3 %)	51 (54.3 %)	
Upper rectum	11 (11.7 %)	11 (11.7 %)	
Circumferential resection margin (CRM) involvement			
CRM+	66 (70.2 %)	68 (72.3 %)	0.747
CRM-	28 (29.8 %)	26 (27.7 %)	
Lymphovascular invasion (LVI)			
LVI+	47 (50 %)	44 (46.8 %)	0.662
LVI-	47 (50 %)	50 (53.2 %)	
Induction chemotherapy			
Received	20 (21.3 %)	22 (23.4 %)	0.726
Not Received	74 (78.7 %)	72 (76.6 %)	
ECOG performance status before radiotherapy			
0	8 (8.5 %)	9 (9.6 %)	0.937
1	82 (87.2 %)	80 (85.1 %)	
2	3 (3.2 %)	3 (3.2 %)	
3	1 (1.1 %)	2 (2.1 %)	

Таблица 2. Острая токсичность лучевой терапии

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Степень максимально регистрируемой токсичности лечения			
Нет данных	10 (10,6 %)	8 (8,5 %)	< 0,001
0	67 (71,3 %)	24 (25,5 %)	
1	15 (16 %)	37 (39,4 %)	
2	2 (2,1 %)	21 (22,3 %)	
3	0 (0 %)	4 (4,3 %)	
Лейкопения			
0	93 (98,9 %)	50 (53,2 %)	< 0,001
1	1 (1,1 %)	29 (30,9 %)	
2	0 (0 %)	14 (14,9 %)	
3	0 (0 %)	1 (1,1 %)	
Нейтропения			
0	93 (98,9 %)	70 (74,4 %)	< 0,001
1	1 (1,1 %)	22 (23,4 %)	
2	0 (0 %)	2 (2,1 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Тромбоцитопения			
0	93 (98,9 %)	75 (79,8 %)	< 0,001
1	1 (1,1 %)	19 (20,2 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Тошнота			
0	93 (98,9 %)	69 (73,4 %)	< 0,001
1	1 (1,1 %)	25 (26,5 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Диарея			
0	76 (80,9 %)	41 (43,6 %)	< 0,001
1	16 (17 %)	50 (53,2 %)	
2	2 (2,1 %)	3 (3,2 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Проктит			
0	76 (80,9 %)	31 (33 %)	< 0,001
1	16 (17 %)	52 (55,3 %)	
2	2 (2,1 %)	8 (8,5 %)	
3	0 (0 %)	3 (3,2 %)	
Цистит			
0	90 (95,7 %)	86 (91,5 %)	0,24
1	4 (4,3 %)	8 (8,5 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Дерматит			
0	93 (98,9 %)	75 (79,8 %)	< 0,001
1	1 (1,1 %)	14 (14,9 %)	
2	0 (0 %)	5 (5,3 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Анорексия			
0	89 (94,7 %)	51 (54,5 %)	< 0,001
1	4 (4,3 %)	35 (37,2 %)	
2	1 (1,1 %)	8 (8,5 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	

Table 2. Acute radiotherapy-related toxicity

	Study group	Control group	p-value
Maximum observed toxicity (CTCAE/RTOG grade)			
No data	10 (10.6 %)	8 (8.5 %)	< 0.001
0	67 (71.3 %)	24 (25.5 %)	
1	15 (16 %)	37 (39.4 %)	
2	2 (2.1 %)	21 (22.3 %)	
3	0 (0 %)	4 (4.3 %)	
Leukopenia			
0	93 (98.9 %)	50 (53.2 %)	< 0.001
1	1 (1.1 %)	29 (30.9 %)	
2	0 (0 %)	14 (14.9 %)	
3	0 (0 %)	1 (1.1 %)	
Neutropenia			
0	93 (98.9 %)	70 (74.4 %)	< 0.001
1	1 (1.1 %)	22 (23.4 %)	
2	0 (0 %)	2 (2.1 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Thrombocytopenia			
0	93 (98.9 %)	75 (79.8 %)	< 0.001
1	1 (1.1 %)	19 (20.2 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Nausea			
0	93 (98.9 %)	69 (73.4 %)	<0.001
1	1 (1.1 %)	25 (26.5 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Diarrhea			
0	76 (80.9 %)	41 (43.6 %)	< 0.001
1	16 (17 %)	50 (53.2 %)	
2	2 (2.1 %)	3 (3.2 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Proctitis			
0	76 (80.9 %)	31 (33 %)	< 0.001
1	16 (17 %)	52 (55.3 %)	
2	2 (2.1 %)	8 (8.5 %)	
3	0 (0 %)	3 (3.2 %)	
Cystitis			
0	90 (95.7 %)	86 (91.5 %)	0.24
1	4 (4.3 %)	8 (8.5 %)	
2	0 (0 %)	0 (0 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Dermatitis			
0	93 (98.9 %)	75 (79.8 %)	< 0.001
1	1 (1.1 %)	14 (14.9 %)	
2	0 (0 %)	5 (5.3 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	
Anorexia			
0	89 (94.7 %)	51 (54.5 %)	< 0.001
1	4 (4.3 %)	35 (37.2 %)	
2	1 (1.1 %)	8 (8.5 %)	
3	0 (0 %)	0 (0 %)	

Таблица 3. Непосредственные результаты лечения

	Исследуемая группа	Контрольная группа	p
Проведение консолидирующей ХТ			
Проводилась	48 (51,1 %)	39 (41,5 %)	0,188
Не проводилась	46 (48,9 %)	55 (58,5 %)	
«Освобождение» ЦГР после неоадьювантной терапии			
Произошло	28 (29,8 %)	22 (23,4 %)	0,322
Не произошло	66 (70,2 %)	72 (76,6 %)	
«Исчезновение» ЛВИ после неоадьювантной терапии			
Произошло	13 (13,8 %)	18 (19,1 %)	0,326
Не произошло	81 (86,2 %)	76 (80,9 %)	
Выполнение сфинктеросохраняющих операций			
Да	83 (88,3 %)	75 (79,8 %)	0,111
Нет	11 (11,7 %)	19 (20,2 %)	
Клинический ответ на лечение по RECIST			
Нет данных	0 (0 %)	2 (2,1 %)	0,034
Прогрессирование	3 (3,2 %)	9 (9,6 %)	
Стабилизация	18 (19,1 %)	29 (30,9 %)	
Частичный ответ	58 (61,7 %)	43 (45,7 %)	
Полный ответ	15 (16 %)	11 (11,7 %)	
Радикальность хирургического вмешательства			
Rx	1 (1,1 %)	0 (0 %)	0,236
R0	89 (94,7 %)	93 (98,9 %)	
R1	4 (4,3 %)	1 (1,1 %)	
Патоморфоз по MANDARD			
TRG1	23 (24,5 %)	19 (20,2 %)	0,768
TRG2	20 (21,3 %)	21 (22,3 %)	
TRG3	30 (31,9 %)	37 (39,4 %)	
TRG4	19 (20,2 %)	16 (17 %)	
TRG5	2 (2,1 %)	1 (1,1 %)	
Прерывание курса ДЛТ в связи с выявленной коронавирусной инфекцией			
Перерыва не было	93 (98,9 %)	86 (91,5 %)	0,017
Был перерыв	1 (1,1 %)	8 (8,5 %)	

Table 3. Immediate treatment outcomes

	Study group	Control group	p-value
Consolidation chemotherapy			
Performed	48 (51.1 %)	39 (41.5 %)	0.188
Not performed	46 (48.9 %)	55 (58.5 %)	
Circumferential resection margin (CRM) clearance after neoadjuvant therapy			
Achieved	28 (29.8 %)	22 (23.4 %)	0.322
Not achieved	66 (70.2 %)	72 (76.6 %)	
Lymphovascular invasion (LVI) resolution after neoadjuvant therapy			
Achieved	13 (13.8 %)	18 (19.1 %)	0.326
Not achieved	81 (86.2 %)	76 (80.9 %)	
Sphincter-preserving surgery			
Performed	83 (88.3 %)	75 (79.8 %)	0.111
Not performed	11 (11.7 %)	19 (20.2 %)	
Treatment response by RECIST 1.1 criteria			
No data	0 (0 %)	2 (2.1 %)	0.034
Progressive disease	3 (3.2 %)	9 (9.6 %)	
Stable disease	18 (19.1 %)	29 (30.9 %)	
Partial response	58 (61.7 %)	43 (45.7 %)	
Complete response	15 (16 %)	11 (11.7 %)	

	Study group	Control group	p-value
Surgical margin status			
Rx	1 (1.1 %)	0 (0 %)	0.236
R0	89 (94.7 %)	93 (98.9 %)	
R1	4 (4.3 %)	1 (1.1 %)	
Tumor regression grade (MANDARD)			
TRG1 (complete)	23 (24.5 %)	19 (20.2 %)	0.768
TRG2	20 (21.3 %)	21 (22.3 %)	
TRG3	30 (31.9 %)	37 (39.4 %)	
TRG4	19 (20.2 %)	16 (17 %)	
TRG5 (no regression)	2 (2.1 %)	1 (1.1 %)	
Radiotherapy interruption due to COVID-19 infection			
No interruption	93 (98.9 %)	86 (91.5 %)	0.017
Interruption occurred	1 (1.1 %)	8 (8.5 %)	

отмечалась локализованная стадия ($p = 0,316$), менее 15 % пациентов в каждой группе имели статус N0. Не менее чем у трети пациентов в каждой из групп дистальный полюс опухоли определялся в нижеампулярном отделе прямой кишки. Индукционная терапия проводилась менее чем четверти пациентам в обеих группах.

В табл. 2 представлены данные о сравнении острой токсичности лучевой терапии между группами.

Как представлено в табл. 2, пациенты контрольной группы испытывали токсичность 1-й и 2-й степени, только у 4,3 % пациентов контрольной группы отмечалась токсичность 3-й степени и ни у одного из пациентов обеих групп не наблюдались случаи регистрации токсичности 4-й и более степеней. При этом из всех видов зарегистрированной токсичности, по данным проанализированных клинических случаев, в группе исследования курс ДЛТ был ассоциирован с меньшими нежелательными явлениями за исключением цистита, достоверной разницы в частоте которого зарегистрировано не было.

В табл. 3 представлены непосредственные результаты сравнения эффективности лечения пациентов исследуемой и контрольной групп. Из наиболее интересных находок стоит отметить отсутствие достоверной разницы в возможности выполнения хирургических вмешательств с сохранением заднего прохода и достоверное улучшение показателей клинического ответа на лечение в исследуемой группе. Также отмечено достоверное снижение частоты прерывания курсов ДЛТ по причине выявления коронавирусной инфекции в исследуемой группе.

Обсуждение

По нашим данным, выполненная работа — первое многоцентровое исследование с применением метода «псевдорандомизации», целью которого была сравнение непосредствен-

ных результатов ДЛТ у больных раком прямой кишки. Это отображение результатов «реальной медицинской практики», так как лечение пациентов в обеих группах не ограничивались критериями включения и исключения в клинические исследования.

Именно поэтому интересно обсудить различия и схожие закономерности представленных нами клинических случаев с данными наиболее актуального на данный момент клинического исследования RAPIDO [8]. Так, медиана возраста в представленном исследовании составила 62 года в исследуемой группе и 61 год — в группе контроля; в исследовании RAPIDO данный показатель составил 61 год, однако общий статус больных по шкале ECOG более чем у 80 % имел значение менее 1. В нашем же анализе не более 10 % больных не имели жалоб, связанных с заболеванием. У нас также чаще отмечались пациенты с опухолями нижеампулярной локализации: 33–34 против 22–26 %. Частота острой токсичности 3–4-й степени ниже, чем у пациентов в RAPIDO trial: не более 26 против более 45 %. С большой долей вероятности указанные особенности токсичности лечения были связаны как с улучшением методологии проведения дистанционной лучевой терапии, так и с низким уровнем репортируемости токсичности в центрах, где пациенты нашего исследования получали ДЛТ.

Частота прерывания лечения из-за выявленной коронавирусной инфекции в исследуемой группе достоверно выше, в чем в контрольной: 8,5 против 1,1 % ($p = 0,017$). Нам не удалось найти схожих публикаций по данной теме, чтобы сравнить результаты. Это заставляет предположить, что вопросу ранее не уделяли должного внимания и он требует дальнейшего изучения.

Интересно также отметить довольно высокие показатели частоты полных морфологических ответов на лечение: 24,5 % в исследуемой группе против 20,2 % группы контроля без достовер-

ной разницы между группами пациентов. При этом в опубликованных результатах исследования RAPIDO в группе «короткого курса» ДЛТ полный морфологический ответ был достигнут у 28 % пациентов, что было достоверно чаще, чем в группе контроля — 14 %. Однако, стоит отметить, что в нашем исследовании только у одного пациента была отмечена локализованная стадия заболевания против 4–5 % в исследовании RAPIDO. Таким образом, исходя из проведенного сравнения, можно говорить о приемлемых непосредственных результатах как «короткого курса» ДЛТ, так и ХЛТ, сопоставимых с данными рандомизированного клинического исследования.

Заключение

По данным проведенного анализа, установлено, что «короткий курс» ДЛТ ассоциирован с достоверно меньшей токсичностью лечения и не компрометирует непосредственные результаты лечения; при этом позволяет достоверно сократить количество перерывов в лучевой терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено ученым советом НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, протокол № 8 от 14 октября 2024 г. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical principles of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol received approval from the Academic Council of the Academician N.N. Trapeznikov Institute of Clinical Oncology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 8, October 14, 2024). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Ищанов Д.Г. — обзор публикаций по теме статьи, обработка материала, статистический анализ и интерпретация данных, написание статьи, работа с пациентами, проведение лучевой терапии;

Черных М.В. — идея публикации, концепция и дизайн исследования, редактирование, проведение лучевой тера-

пии, утверждение финальной версии рукописи, согласие нести ответственность за все аспекты работы;

Иванов В.А. — внесение существенного вклада в статистический анализ и интерпретацию данных, редактирование статьи, проведение лучевой терапии;

Петухов Е.А. — существенный вклад в поиск и статистический анализ данных, проведение лучевой терапии; Рыбаков Е.Г. — поиск данных, редакция статьи, проведение оперативного лечения пациентам, одобрение финальной версии статьи.

Москаленко А.Н. — поиск данных, вклад в статистический анализ.

Authors' contributions

Ichshanov D.G. — literature review, data curation, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, patient management, radiation therapy administration;

Chernykh M.V. — study conception and design, manuscript review and editing, radiation therapy administration, supervision, final manuscript approval, guarantor;

Ivanov V.A. — statistical analysis, data interpretation, manuscript review and editing, radiation therapy administration;

Petukhov E.A. — data collection, statistical analysis, radiation therapy administration;

Rybakov E.G. — data collection, surgical treatment, final manuscript approval;

Moskalenko A.N. — data curation, statistical analysis.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cedermark B., Dahlberg M., Glimelius B., et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997; 336(14): 980-7. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361402>.
2. Ciseł B., Pietrzak L., Michalski W., et al. Long-course preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for clinical T4 and fixed clinical T3 rectal cancer: long-term results of the randomized Polish II study. *Ann Oncol.* 2019; 30(8): 1298–303. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz186>
3. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J., et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012; 30(31): 3827–33. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2012.42.9597>, URL <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.42.9597>.
4. Erlandsson J., Holm T., Pettersson D., et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3): 336–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4). URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30086-4/fulltext).
5. Dijkstra E.A., Nilsson P.J., Hospers G.A.P., et al. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: A 5-year follow-up of the RAPIDO trial. *Ann Surg.* 2023; 278(4): e766–e772. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005799>. URL: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2023/10000/locoregional_failure_during_and_after_short_course.35.aspx.
6. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 2.2025). NCCN. 2025. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
7. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы). *Креа-*

- тивная хирургия и онкология. 2020; 10(3): 233-240.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-202010-3-233-240>. [Gantsev Sh.Kh., Menshikov K.V. Oncological care during the Covid-19 pandemic (literature review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020; 10(3): 233-240.-DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-202010-3-233-240> (in Rus)].
8. Van der Valk M.J.M., Marijnen C.A.M., van Etten B., et al. Compliance and tolerability of short-course radiotherapy followed by preoperative chemotherapy and surgery for high-risk rectal cancer — Results of the international randomized RAPIDO-trial. *Radiother Oncol*. 2020; 147: 75–83.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.011>.-URL: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(20\)30120-1/abstract](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(20)30120-1/abstract).
 9. Marijnen C.A.M., Peters F.P., Rödel C., et al. International expert consensus statement regarding radiotherapy treatment options for rectal cancer during the COVID 19 pandemic. *Radiother Oncol*. 2020; 148: 213-215.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.039>.
 10. Ишкинин Е.И., Ибраев Р.З., Раймбеков Р.Б., et al. Услуги лучевой терапии во время пандемии COVID-19. Онкология и радиология Казахстана. 2021; 2(60): 22-24.-DOI: <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2021-2-60-22>.-EDN: GEJBQO. [Ishkinin Y.I., Ibrayev R.Z., Raimbekov R.B., et al. Radiation therapy services during the COVID-19 pandemic. *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. 2021; 2(60): 22-24.-DOI: <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2021-2-60-22>.-EDN: GEJBQO (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 24.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 08.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Дамир Галимжанович Ишанов / Damir G. Ichshanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-4671-8532>; SPIN-code: 4339-0970; RSCI AuthorID: 1252747.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; SPIN-code: 4152-3432; RSCI AuthorID: 964586.

Валерий Анатольевич Иванов / Valerii A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>; SPIN-code 1096-7850; IstinaResearcherID (IRID): 667795701.

Евгений Алексеевич Петухов / Eugene A. Petukhov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8444-0158>.

Евгений Геннадиевич Рыбаков / Evgeny G. Rybakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3919-9067>; Web of Science: S-8101-2016; Scopus: 6602247157; RSCI AuthorID: 676063; SPIN-code: 9599-3390.

Алексей Николаевич Москаленко / Alexey N. Moskalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2499-6637>; WoS ResearcherID: LQK-0490-2024; SPIN-code: 8087-1930; RSCI AuthorID: 1197316.





© С.Н. Новиков¹, Е.И. Тюреева¹, Р.В. Новиков^{1,2}, Д.В. Самсонов^{1,2},
П.Ю. Гришко^{1,3}, М.В. Гринкевич¹, А.М. Карачун¹, О.Б. Ткаченко¹, Е.В. Ткаченко¹, Ю.С. Мельник¹,
Ю.П. Шишканова¹, О.И. Пономарева⁴, С.С. Литинский¹, С.В. Кондратьев¹, М.И. Служев¹,
А.В. Корнилов¹, А.Н. Сидорова¹, А.Ю. Олькина¹, А.Ю. Зозуля¹, С.В. Канаев¹, А.М. Беляев¹

Внутриполостная высокомогностная адаптивная брахитерапия в лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки: вероятность достижения полного клинического ответа*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение Федерального научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sergey N. Novikov¹, Elena I. Tiuriaeva¹, Roman V. Novikov^{1,2}, Denis V. Samsonov^{1,2},
Pavel Y. Grishko^{1,3}, Marina V. Grinkevich¹, Alexey M. Karachun¹, Oleg B. Tkachenko¹,
Elena V. Tkachenko¹, Yulia S. Melnik¹, Iulia P. Shishkanova¹, Olga I. Ponomareva⁴, Sergey S. Litinsky¹,
Sergey S. Kondratev¹, Maxim I. Sluzhev¹, Alexandr V. Kornilov¹, Alexandra N. Sidorova¹,
Alexandra Y. Olkina¹, Anton Y. Zozulia¹, Sergey V. Kanaev¹, Alexey M. Belyaev¹

High-Dose-Rate Endorectal Brachytherapy Boost for Low-Lying Rectal Cancer: Predictors of Complete Clinical Response

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, the Russian Federation

³Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named N.P. Napalkov, St. Petersburg, the Russian Federation

Цель. Оценка частоты полных ответов после неoadъювантной сочетанной лучевой терапии с эскалацией дозы на остаточную опухоль.

Материалы и методы. В предварительный анализ включены 48 больных с аденокарциномами нижеампулярного отдела прямой кишки cT2-3N0-2, которым после стандартной дистанционной лучевой терапии проводилось дополнительное облучение оставшейся опухоли с помощью эндоректальной внутриполостной высокодозной брахитерапии (ЭРВБ) в режиме трех фракций по 7 Гр. Маркировка остаточной опухоли выполнялась эндоскопически перед ЭРВБ. Полный клинический ответ оценивался по стандартным критериям: отсутствие пальпируемых изменений, белый рубец при эндоскопии, картина полного ответа при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Результаты. Через 8–12 нед. после облучения полный клинический ответ (cCR — *clinical complete response*) зарегистрирован у 25 из 48 (52 %) больных. Ответ, близкий к cCR, наблюдался в шести случаях. У 17 проопе-

Aim. To evaluate the complete clinical response (cCR) rate following neoadjuvant external beam radiotherapy (EBRT) with endorectal high-dose-rate brachytherapy (ERHDRBT) boost for residual tumor in patients with cT2-3N0-2 low rectal adenocarcinoma.

Materials and Methods. A preliminary analysis included 48 patients with low rectal adenocarcinoma (cT2-3N0-2). Neoadjuvant therapy consisted of EBRT (23–25 fractions of 2 Gy or 5 fractions of 5 Gy) followed by an ERHDRBT boost (3 fractions of 7 Gy) to endoscopically marked residual tumor. Clinical complete response was assessed using standardized criteria: digital rectal examination (absence of palpable mass), endoscopic evaluation (white scar tissue), and magnetic resonance imaging (MRI) findings consistent with complete response.

Results. At 8–12 weeks post-treatment, cCR was achieved in 25/48 patients (52 %). Near-complete response was observed in 6 additional cases. Among 17 surgically managed patients without cCR, pathologic complete response (pCR) was con-

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/5-25-High-Dose-Rate>

рированных больных полный патоморфологический ответ (pCR — *pathologic complete response*) установлен в семи случаях, т. е. у 41,2 %. В целом суммарный полный ответ (cCR+pCR) достигнут у 32 из 48 (66,6 %) пациентов. У больных cT2N0-1 cCR+pCR отмечался у 16 из 20 (80 %) больных, при более глубокой инвазии (cT3N0-2) — в 17 из 28 случаев (60,7 %). Поздние осложнения со стороны прямой кишки (I–II степени) наблюдались у 29 % неоперированных больных. Тяжелых осложнений (III и более степени) не отмечалось.

Выводы. Использование ЭРББ для дополнительно-го облучения остаточной опухоли обеспечивает высокую (60,7–80 %) вероятность достижения полного клинического ответа опухоли; значительная частота pCR у больных, которым проведено хирургическое лечение, ставит вопрос о необходимости пересмотра критериев cCR и/или сроков оценки ответа на лечение.

Ключевые слова: рак прямой кишки; полный клинический ответ; тактика наблюдения; дополнительное облучение; брахитерапия

Для цитирования: Новиков С.Н., Тюреева Е.И., Новиков Р.В., Самсонов Д.В., Гришко П.Ю., Гринкевич М.В., Карачун А.М., Ткаченко О.Б., Ткаченко Е.В., Мельник Ю.С., Шишканова Ю.П., Пономарева О.И., Литинский С.С., Кондратьев С.В., Служев М.И., Корнилов А.В., Сидорова А.Н., Олькина А.Ю., Зозуля А.Ю., Канаев С.В., Беляев А.М. Внутрисполостная высокомоментная адаптивная брахитерапия в лечении низкорасположенных опухолей прямой кишки: вероятность достижения полного клинического ответа. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1050-1060.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2482

✉ Контакты: Новиков Сергей Николаевич, krokon@mail.ru

Введение

У больных местнораспространенным низкорасположенным раком прямой кишки (РПК) лучевая и химиолучевая терапия (ХЛТ) с последующим оперативным вмешательством являются стандартом лечения, которое обеспечивает достоверное снижение риска развития локорегионарных рецидивов и повышения безрецидивной выживаемости, по сравнению с только оперативным лечением или адъювантной ХЛТ [1, 2]. Результаты многоцентровых рандомизированных исследований показали, что проведение неоадъювантной предоперационной лучевой и химиотерапии позволяет в 6–21,8 % случаев достигнуть полного патоморфологического ответа опухоли на проводимое лечение [3–7]. В начале 20 века группа бразильских исследователей предположила, что у больных с полным клиническим ответом (*clinical complete response* — cCR) при низкорасположенном РПК после завершения неоадъювантной химиолучевой терапии «отказ от калечащих хирургических вмешательств в пользу динамического наблюдения может привести к стойкому контролю над заболеванием» [8]. Накопленный клинический опыт подтвердил возможность безопасного отказа от хирургического лечения у пациентов с cCR [9]. Кроме того, было показано, что даже в

firmated in 7 cases (41.2 %). The overall complete response rate (cCR + pCR) was 66.6 % (32/48 patients). Response rates varied by stage: cT2N0-1 patients achieved 80 % complete response (16/20), while cT3N0-2 patients showed 60.7 % complete response (17/28). Late grade I–II rectal complications occurred in 29 % of non-operated patients, with no grade III or higher toxicities observed.

Conclusion. ERHDBT boost to residual tumor following neoadjuvant EBRT yields high complete response rates (60.7–80 %) in low rectal cancer. The substantial pCR rate among surgically managed patients without cCR suggests the need for refined cCR criteria and/or optimized response assessment timing.

Keywords: rectal cancer; clinical complete response; watch-and-wait strategy; radiation boost; brachytherapy

For Citation: Sergey N. Novikov, Elena I. Tiuriaeva, Roman V. Novikov, Denis V. Samsonov, Pavel Y. Grishko, Marina V. Grinkevich, Alexey M. Karachun, Oleg B. Tkachenko, Elena V. Tkachenko, Yulia S. Melnik, Iulia P. Shishkanova, Olga I. Ponomareva, Sergey S. Litinsky, Sergey S. Kondratev, Maxim I. Sluzhev, Alexandr V. Kornilov, Alexandra N. Sidorova, Alexandra Y. Olkina, Anton Y. Zozulia, Sergey V. Kanaev, Alexey M. Belyaev. High-dose-rate endorectal brachytherapy boost for low-lying rectal cancer: Predictors of complete clinical response. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1050-1060.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2482

случае продолженного роста/рецидива заболевания при его своевременной диагностике выполнение «спасительного» хирургического лечения приводит к сохранению высоких показателей долгосрочной общей и безрецидивной выживаемости [10]. В настоящее время можно с уверенностью сказать о том, что тактика динамического наблюдения при достижении cCR у больных низкорасположенным РПК получила широкое распространение, а возможность достижения полного клинического и патоморфологического ответа является одним из ключевых показателей при оценке эффективности различных подходов к проведению неоадъювантной терапии. В течение последних десятилетий было убедительно показано, что увеличение времени с момента окончания лучевой/ХЛТ, повышение интенсивности лекарственной терапии, внедрение новых методов и критериев оценки и прогнозирования ответа опухоли на лечение способствуют существенному увеличению (28–41,1 %) удельного веса пациентов, достигающих cCR к моменту завершения неоадъювантного этапа лечения [4, 6, 10, 11, 12].

В последнее десятилетие особое внимание уделяется вопросу о возможности эскалации дозы, подводимой к низкорасположенным опухолям прямой кишки, и значению повышения дозы для достижения стойкого полного клини-

ческого и морфологического ответа. Исследования радиочувствительности *in vitro* и *in vivo*, а также расчеты эквивалентных доз в рамках линейно-квадратичной модели «доза-ответ» показали, что терапевтический диапазон доз для достижения полного или близкого к полному регресса опухоли прямой кишки находится в интервале 72–92 Гр [13]. В настоящее время задача подведения тумороцидной дозы к опухоли, остающейся после завершения стандартной предоперационной дистанционной терапии, может быть решена с помощью внутрисветной рентгенотерапии (электронной брахитерапии) или эндоректальной брахитерапии источниками высокой мощности дозы (ЭРВБ) [15, 16]. С 2022 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в проспективном исследовании проводится изучение возможностей дополнительного облучения низкорасположенных опухолей прямой кишки с помощью ЭРВБ. Основной задачей представленной работы является оценка предварительных результатов исследования, в первую очередь, определение частоты достижения полного клинического ответа опухоли на предоперационную лучевую терапию с эскалацией дозы.

Материалы и методы

В октябре 2017 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова было начато проспективное исследование, посвященное возможностям использования эндоректальной брахитерапии источником (192Ir) высокой мощности дозы для проведения дополнительного облучения (*boost*) опухоли прямой кишки с целью повышения вероятности достижения полного клинического ответа.

На момент проведения промежуточного анализа результатов (01.07.2025) в исследование были включены 76 пациентов. Полную программу лечения и обследования, включая хирургическое вмешательство в случае неполного ответа на проведенную терапию, завершили 48 больных, которые включены в промежуточный анализ. Продолжают лечение или ожидают результатов контрольного обследования 18 человек. Исключены из протокола 10 больных РПК с незавершенным курсом лечения в связи с интеркурирующими заболеваниями (ИБС, ОНМК, ОРВИ), осложнениями системной противоопухолевой терапии, возникшими до начала брахитерапевтического этапа лечения, а также три пациента, выбывшие из-под систематического наблюдения.

Средний возраст больных (28 мужчин и 20 женщин) составил 62,5 года (38–90 лет), медиана наблюдения от момента окончания лучевой терапии достигла 12,6 мес. (3–31 мес.). Ос-

новными задачами первого этапа исследования было изучение безопасности и эффективности (частоты достижения полного клинического ответа) выбранного режима ЭРВБ три фракции по 7 Гр с интервалом между фракциями от четырех до семи дней. Протокол представленного проспективного клинического исследования был одобрен этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (1/252 от 02.09.2022). Перед включением в протокол каждого больного проводился мультидисциплинарный консилиум в составе заведующих онкологическим отделением колоректальной хирургии, радиотерапии, химиотерапевта, рентгенолога.

В исследовании участвовали пациенты с гистологически верифицированными аденокарциномами, клинической стадией заболевания cT1-3N0-2M0, локализацией опухоли в нижне- или средне-нижеампулярном отделе прямой кишки при условии расположения краниального края опухоли на расстоянии не далее 12 см от анального края. Критериями исключения являлись: наличие активных воспалительных изменений стенки прямой кишки в зоне планируемого облучения, предшествующее лучевое лечение в области малого таза, общесоматическое состояние в стадии декомпенсации, осложненное течение опухолевого процесса (субкомпенсированный опухолевый стеноз, рецидивирующие кишечные кровотечения).

Базовое клинко-инструментальное обследование включало в себя общий осмотр, эндоректальное пальцевое исследование, фиброколоноскопию (ФКС) и биопсию опухоли, определение стандартных лабораторных показателей и уровня опухолевого эмбрионального антигена, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию с внутривенным контрастированием органов грудной клетки, живота и таза.

Исходно был принят следующий протокол исследования: дополнительное облучение остаточной опухоли с помощью ЭРВБ выполнялось спустя две недели после завершения курса ХЛТ — конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область опухолевого очага в прямой кишке и тазовых лимфатических узлов (ЛУ) с разовой дозой 1,8–2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 45,0–50,0 Гр на фоне монохимиотерапии капецитабином в дозе 825 м/м² 2 раза в сут. В дальнейшем схема действующего протокола была расширена (7/60 от 23.03.2023) в начале 2023 г. добавлением второй группы пациентов с аналогичными критериями включения, но измененной лечебной программой, которая предусматривала проведение короткого курса гипофракционированной ДЛТ (пять фракций по 5,0 Гр), двух циклов неоадьювантной полихимиотерапии по схеме CAPOX, ЭРВБ в режиме



Рис. 1. Схема протокола исследования «Использование внутриполостной брахитерапии как способ повышения эффективности химиолучевого лечения больных раком прямой кишки»

Fig. 1. Study Protocol Scheme: Endorectal Brachytherapy as a Strategy for Enhancing Chemoradiotherapy Efficacy in Rectal Cancer Patients

трех фракций по 7,0 Гр и дополнительных трех курсов полихимиотерапии по схеме CAPOX в период реализации лучевого эффекта лечения. В дальнейшем при описании результатов лечения первая группа с пролонгированной ДЛТ обозначалась как ХЛТ–ЭРВБ, вторая, с коротким курсом ДЛТ, — как ТНТ–ЭРВБ.

При дозиметрическом планировании ДЛТ оконтуривание мишени (прямая кишка с опухолью, пораженные ЛУ) и путей регионарного лимфооттока, планирование лучевой терапии с учетом максимальной нагрузки на окружающие нормальные органы и ткани осуществлялись в соответствии с клиническими рекомендациями [16].

До формирования второй ветви исследования и вне рандомизации лечение было проведено 20 пациентам. В дальнейшем рандомизация в группах ХЛТ–ЭРВБ и ТНТ–ЭРВБ производилась в соответствии с клинической стадией заболевания в соотношении 1 : 1. Объединенная схема исследования представлена на рис. 1.

Накануне первого сеанса ЭРВБ всем пациентам производилась ФКС с целью предварительной оценки эффекта предшествующего лечения и эндоскопической маркировки четырьмя рентгеноконтрастными клипсами (рис. 2).

После очищения слизистой толстой кишки выполнялось эндоскопическое исследование при помощи видеосистемы и эндоскопа высокой четкости изображения. Осматривалась слизистая толстой кишки в белом свете и в специализированном узкоспектральном режиме, позволяющем с большой точностью оценить границы измене-

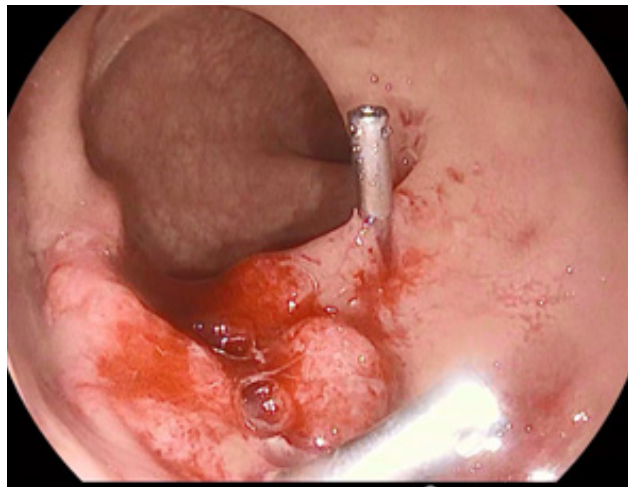


Рис. 2. Этап эндоскопической маркировки границ резидуальной опухоли

Fig. 2. Endoscopic marker placement at the border of residual tumor

ний. Новообразование описывалось по следующим параметрам: расположение, размер, макроскопический тип, изменение микрососудистого рисунка и рельефа поверхности. Маркировка опухоли выполнялась путем клипирования видимых границ опухоли нитиноловыми эндоскопическими клипсами E-CLIP (ЭндоСтарс, Россия). Клипсы, проведенные через канал эндоскопа, под визуальным контролем надежно фиксировались к неизменной слизистой оболочке с дистального, проксимального и латеральных краев опухолевого поражения, обеспечивая адекватную навигацию при лучевой терапии. В ряде случаев до установки клипс выполнялась МР-топометрия таза с получением T2-аксиальных,

T2-сагитальных и диффузно-взвешенных изображений (ДВИ) с введенным ректальным эндостатом. Медикаментозное сопровождение подготовительного этапа осуществлялась по стандартам диагностических МРТ и ФКС (спазмолитики, ветрогонные, осмотические слабительные). Дополнительная информация, получаемая при топометрической МРТ в условиях, приближенных к лечебным, позволяла минимизировать возможные смещения маркированных границ при установке ректального аппликатора. Кроме того, сопоставление МРТ и эндоскопических данных давало более объективное представление о степени выраженности ответа на лечение.

Сеансы ЭРВБ выполнялись на фоне предварительной подготовки: бесшлаковой диеты, очищения дистальных отделов кишечника (обычно достаточно применения слабительных в ректальных клизмах, при необходимости — прием ветрогонных и спазмолитических препаратов). При проведении предлучевой подготовки и ЭРВБ общей анестезии не требовалось, использовались местные анестетики (например, «Катеджель») и нестероидные противовоспалительные анальгетики. Компьютерная топометрия и дозиметрическое планирование осуществлялись отдельно для каждой лечебной процедуры. С целью максимального повышения точности подведения дозы, топометрическое КТ-исследование и последующая ЭРВБ выполнялись на специализированном брахиборде, разработанном совместно сотрудниками отделения радиотерапии и специалистами ООО «Ортотерапия». Брахиборд представляет собой рентген-негативную деку, объединяющую плоскую панель с регулируемыми по высоте и углу наклона удлиненными подколениками, креплением для ректального аппликатора с возможностью изменения положения в трех плоскостях, роликовым механизмом для скольжения деки по салазочной вставке стола компьютерного томографа (рис. 3, приложение). Дека позволяет обеспечить стабильную (без изменения положения) укладку больного и надежную иммобилизацию эндостата на всех этапах ЭРВБ: КТ-топометрии, транспортировки пациента в брахитерапевтический блок, в период выполнения дозиметрического планирования и непосредственно во время проведения лечебного сеанса в блоке закрытых источников.

Сеансы ЭРВБ проводились на брахитерапевтическом аппарате Microselectron (Elekta) источником Ir^{192} высокой мощности дозы. Подведение изотопа к остаточной опухоли осуществлялось с помощью эндоректального восьмиканального аппликатора, представленного силиконовым цилиндром с внешним диаметром 2,0 см. Дополнительно эндостат «одевался» в один или два эндолюминальных брахитерапевтических балло-

на (Civco), обеспечивающих более стабильный контакт аппликатора с опухолевой поверхностью, более равномерное распределение дозы и снижение радиационной нагрузки на стенку кишки, не вовлеченную в опухолевый процесс. Заполнение брахитерапевтического баллона изотоническим (0,9 %-ным) раствором натрия хлорида в объеме 35,0–40,0 мл производилось после установки аппликатора под КТ-навигацией и контроля его положения относительно маркированных границ опухоли.

Использование брахитерапевтического баллона позволяет снизить дозу на поверхности непораженной слизистой прямой кишки на 50 %, на глубине 10 мм от источника на 65–70 %. В качестве дополнительного экранирующего защитного элемента использовался вольфрамовый (свинцовый) стержень диаметром 8 мм, который устанавливался в центральном просвете эндостата.

Дозиметрические аспекты планирования ЭРВБ были подробно описаны нами ранее [18]. Однако хотелось бы отметить несколько принципиально важных моментов: объем остаточной (резидуальной) опухоли (GTV) определялся в точном соответствии с установленными маркерами и в отдельных случаях дополнялся данными топометрического МРТ, а по глубине соответствовал визуализируемой толщине опухоли или стенки прямой кишки. Клинический объем облучения (CTV) формировался с учетом зон субклинического распространения с отступами в 10 мм в краниальном и каудальном направлениях и в 5–6 мм латерально по окружности кишки. Расчет предписанной дозы осуществлялся на глубине 10 мм от центра источников или на толщину кишечной стенки при выраженном ответе. С учетом фиксированного положения аппликатора и отсутствия смещений в ходе сеанса ЭРВБ, планируемый объем облучения (PTV) принимался равным CTV. Оптимизация дозного распределения осуществлялась методом IPSA в комбинации с графической оптимизацией для покрытия клинического объема облучения $D100 \% \geq 95 \%$ (рис. 4, приложение).

Критерии интерпретации ответа опухоли на проведенное лечение. Оценка полноты клинического ответа опухоли на проведенное лечение проводилась с помощью пальцевого ректального исследования, ФКС и МРТ с получением прицельных высокоразрешающих T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), ориентированных по оси опухоли, а также диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) с построением ADC-карт (рис. 5, приложение).

При ФКС на ранних сроках после радиотерапии регресс опухоли выглядит как изъязвление. Отсутствие эпителия на данном этапе наблю-

дения затрудняет применение эндоскопических классификаций. Оценка дна дефекта может быть успешной при отмывании фибриновой пленки. Если это действие было успешно, можно достаточно точно различить абсолютно бесструктурную грануляционную ткань от опухолевой. Осмотр краев язвенного дефекта также несет информацию об эффективности терапии, т. к. при неполном ответе и сохранении жизнеспособной опухолевой ткани ее визуальные проявления чаще сохраняются именно по краю язвы.

Такие макроскопические находки, как «плюс»-ткань, контактная кровоточивость могут иметь место и при воспалительных постлучевых изменениях. Однако изменение структуры желез с четкой демаркацией от окружающей нормальной слизистой позволяет делать вывод о наличии опухолевого процесса в исследуемой зоне. В том случае, если лучевой терапии подвергалась малигнизированная аденома, аденоматозный компонент часто сохраняет свою жизнеспособность в виде бугристой поверхности, что может ошибочно трактоваться как остаточная опухоль. Однако дифференцировка аденоматозной структуры от аденокарциномы при наличии опыта применения классификаций и современной эндоскопической аппаратуры, как правило, не составляет труда. В отдаленном периоде наблюдения, после эпителизации язвенного дефекта, эндоскопической оценке подлежит поверхность рубцовой площадки. Рубцовые изменения выглядят как белесоватая, тяжистая, обедненная железами область с усилением и деформацией сосудистого рисунка. На этом фоне отчетливо видны участки остаточной опухоли, имеющей типичную структуру желез, ограниченных четкой демаркацией. Основные диагностические трудности возникают при оценке остаточной опухоли, расположенной в глубине стенки, под макроскопически нормальным рубцом. В этом случае особую ценность приобретают данные МРТ.

При оценке полноты клинического ответа использовались «классические» критерии с корректировкой, предложенной Custers и соавт. [19]: 1) отсутствие пальпируемых изменений (язвы, остаточной опухоли, уплотнения) при пальцевом исследовании прямой кишки; 2) эндоскопическая картина полного ответа 3) МРТ-изображения, характеризующиеся низкой интенсивностью МР-сигнала в области рубца и/или фиброзной ткани, без ограничения диффузии на ДВИ. Наличие поверхностных эрозий и изъязвлений, а также диффузное реактивное повышение сигнала на МРТ-изображениях могут быть последствием проведенной терапии, требуют наблюдения и не противоречат оценке «полный клинический ответ».

В связи с широким внедрением тотальной неoadъювантной терапии, повышением вероятности получения полного ответа при увеличении временного интервала между завершением лечения и выполнением контрольного обследования, в классификацию степени выраженности клинического регресса был введен термин «клинический регресс, близкий к полному» (ncCR) [1, 20]. В нашем исследовании также выделялась категория ncCR, которая устанавливалась при наличии поверхностного изъязвления, неравномерного утолщения слизистой при ФКС и/или обнаружении участков гетерогенной структуры на фоне фиброза, локального усиления сигнала на ДВИ при МРТ. Все остальные варианты расценивались нами как неполный клинический ответ.

После проведения контрольного обследования окончательное решение о дальнейшей тактике ведения больного принималось участниками мультидисциплинарного консилиума. В случае сомнений в наличии cCR у ряда больных рекомендовалось проведение хирургического лечения. При отсутствии признаков злокачественной опухоли, по данным гистологического исследования операционного материала, случай рассматривался как полный патоморфологический ответ.

Результаты

Распределение пациентов в соответствии со степенью распространенности процесса до начала терапии представлено в табл. 1. У 11 больных размеры опухоли были менее 3 см, у 27 находились в диапазоне 3–5 см и в девяти случаях превышали 5 см. В 13 наблюдениях циркулярные размеры опухоли были меньше полуокружности кишки, у 28 пациентов охватывали более половины окружности, а в оставшихся семи случаях определялся циркулярный рост опухоли.

Таблица 1. Распределение больных в соответствии со степенью распространенности рака прямой кишки до начала терапии

Стадия (TNM)	Число больных	%
cT2N0M0	16	33,3
cT2N1M0	4	8,33
cT3N0M0	19	39,6
cT3N1M0	6	12,5
cT3N2M0	3	6,25
Всего	48	100

Table 1. Patient characteristics by tumor local extent before the start of the treatment

TNM Stage	Number of Patients	%
cT2N0M0	16	33.3
cT2N1M0	4	8.33
cT3N0M0	19	39.6
cT3N1M0	6	12.5
cT3N2M0	3	6.25
Total	48	100

В анализируемой группе сCR при первом контрольном обследовании через 8-12 нед. после завершения облучения был зарегистрирован у 25 из 48 больных (52,0 %). У семи пациентов (14,6 %) при первом обследовании результат лечения расценен как ncCR — эндоскопическая картина в виде плоского изъязвления под фибрином. В остальных 16 (33,3 %) случаях, по данным МРТ и ФКС, установлен неполный клинический ответ. Оперативному лечению по решению консилиума подверглись 17 больных. У 11 выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у двух — обструктивная резекция прямой кишки с формированием концевой сигмостомы, у четырех — низкая передняя резекция прямой кишки с формированием превентивной колостомы. По данным гистологического исследования операционного материала, полный патоморфологический регресс установлен у семи человек, т. е. у 41,2 % прооперированных больных. Заслуживает отдельного внимания случай полного патологического ответа первичной опухоли (гистологически — муцинозная аденокарцинома с элементами перстневидноклеточного рака) при сохранении остаточных метастатических изменений в параректальных ЛУ (pT0N1). Таким образом, с учетом патоморфологического анализа операционного материала суммарно полный ответ (клинический и патологический) был установлен у 32 из 48 больных (66,6 %).

Несомненный интерес представляет анализ взаимосвязи между первичной степенью распространенности процесса и вероятностью достижения сCR. Ожидается, при опухолях cT2N0-1 ХЛТ с дополнительным облучением остаточной опухоли с помощью ЭРВБ была наиболее эффективна — полный ответ на лечение (сCR + pCR) определялся у 16 из 20 больных (80,0 %). С учетом двух случаев ncCR без признаков продолженного роста опухоли и положительной динамикой (ФКС, МРТ), в ходе последующего

наблюдения (через 9 и 12 мес.) суммарно полный ответ был зарегистрирован у 18 из 20 пациентов (90 %).

При более глубокой опухолевой инвазии (cT3N0-2) частота сCR по результатам первичной оценки была существенно ниже — 12 из 28 случаев (42,8 %). Еще в трех наблюдениях отмечался ncCR. Прооперированы в этой группе 13 пациентов, более чем в трети случаев (пять из 13) зарегистрирован pCR. Таким образом, суммарно (сCR + pCR) полный регресс первичной опухоли определялся у 17 из 28 больных (60,7 %), а с учетом ncCR выраженный ответ первичной опухоли установлен в 20 из 28 случаев (71,4 %).

Интересно, что у 28 больных, которые вошли в исследование после начала рандомизации (по 14 пациентов в каждой группе), показатели полного ответа (сCR + pCR) достоверно не различались: 10 из 14 (71,4 %) — в группе ХЛТ–ЭРВБ и 11 из 14 (78,5 %) — в группе ТНТ–ЭРВБ.

Частота реакций и осложнений оценивалась по шкале CTCAE 5. Лучевой энтероколит I–II степени зарегистрирован у 56,2 % пациентов. При этом в группе ХЛТ–ЭРВБ энтероколит чаще отмечался на этапе химиолучевой терапии и преимущественно в более легкой (I) степени тяжести — 83,35 %. Для группы ТНТ–ЭРВБ было характерным развитие энтероколита на фоне полихимиотерапии с преобладанием токсичности второй степени — 66,6 %. Ранний лучевой проктит I–II степени был отмечен у 62,5 % больных. Гематологическая токсичность на этапах химиотерапевтического лечения была ожидаемо выше в группе ТНТ–ЭРВБ — 21,4 % (лейкоцитопения II степени, тромбоцитопения II степени). При проведении ХЛТ–ЭРВБ лейкоцитопения I–II степени была отмечена в 11,8 % случаев. Поздние лучевые осложнения II степени (лучевой ректит с эпизодическими небольшими кровотечениями) отмечались у девяти из 31 (29 %) неоперированных больных.

Отдаленные результаты лечения в течение 12 и более мес. прослежены у 26 больных. Прогрессирование отмечено у восьми (33,3 %) пациентов. Продолженный рост у больных с сCR зарегистрирован в шести (23,1 %), отдаленные метастазы (в паховые ЛУ и в легкие) — в двух (7,7 %) случаях.

Локальное прогрессирование у четырех больных выявлено в течение первого года наблюдения, у двух — через 13 и 25 мес. Лишь в одном случае (cT3N0) продолженный рост отмечен при ncCR, остальные — на фоне сCR (у двух больных с исходной стадией cT2N0M0, двух — cT3N0M0, одного — cT3N1M0). Общая одногодичная выживаемость составила 100 %, безрецидивная — 69,2 %.

Обсуждение

Реальная клиническая практика указывает на то, что при использовании неоадьювантной лучевой и химиолучевой терапии у больных низкорасположенным раком прямой кишки частота cCR составляет 11,4–14 % и достигает 17,8–25,4 % у больных, получавших тотальную неоадьювантную терапию [21]. Полученные нами данные указывают на то, что эскалация дозы, подводимой на остаточную опухоль в прямой кишке с помощью ЭРВБ, позволяет увеличить частоту достижения cCR до 52 %, вероятность достижения выраженного (cCR + ncCR) ответа опухоли на лечение увеличивается до 66,6 %. В целом достаточно ограниченный опыт неоадьювантной химиолучевой терапии с брахитерапевтическим «boost» на остаточную опухоль прямой кишки указывает на сопоставимые результаты с достижением cCR у 60,6–78 % облученных больных [22, 23]. Вместе с тем результаты двух проспективных рандомизированных исследований, в которых после проведения стандартной химиолучевой терапии выполнялось дополнительное облучение остаточной опухоли прямой кишки с помощью различных брахитерапевтических методик в режиме трех фракций по 10 (на глубину 10 мм) или 30 Гр (на поверхность слизистой прямой кишки), частота достижения cCR достигала 90 %, а двухлетняя выживаемость без наложения колостомы составила 81 % [24, 25].

В нашем исследовании использовались более низкие дозы для подведения «boost» — три фракции по 7 Гр. Выбор был основан на данных исследования HERBERT по «титрованию дозы» при проведении «boost» с помощью ЭРВБ [26]. В данное исследование первой фазы было включено 39 пациентов, которым на первом этапе выполнялось облучение таза в режиме 13 фракций по 3 Гр с последующим подбором оптимального режима «boost» на оставшуюся опухоль прямой кишки начиная с трех фракций по 5 Гр и последующим увеличением дозы до лимитирующей токсичности. По данным авторов, рекомендуемая доза определена как 7 Гр за фракцию, т. к. увеличение разовой дозы до 8 Гр ассоциировалось с 30 %-ной дозолимитирующей токсичностью в виде кровотечений из прямой кишки, требующих госпитализации и гемотрансфузии, а также болевого синдрома, который купировался назначением опиатов.

При более тщательном анализе полученных нами результатов обращают на себя внимание существенные различия в частоте достижения cCR у пациентов с T2N0-1 90 % и при более глубокой опухолевой инвазии (T3N0-1) — 60,7 %. Эти данные позволяют рекомендовать в дальнейшем использование в протоколе более «жест-

кого» режима подведения «boost» при глубокой опухолевой инвазии прямой кишки (T3N0-2) и сохранения более мягкого, безопасного, но эффективного режима «три фракции по 7 Гр» при ЭРВБ у больных с менее распространенным опухолевым процессом (T2N0-1).

Оценка частоты прогрессирования процесса во время динамического наблюдения и выживаемости без наложения колостомы не входит в задачи представленного анализа. Однако предварительные данные указывают на наличие признаков локального прогрессирования/рецидивирования РПК почти у четверти пациентов с cCR, что может рассматриваться в качестве дополнительного аргумента в пользу эскалации дозы при проведении «boost». Как показывают литературные данные, частота продолженного роста и локального рецидива РПК после достижения cCR и отказа от операции составляет 10–31 % [22, 27, 28].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о методах диагностики и критериях оценки при установлении cCR после завершения облучения. Как показывают представленные данные, 41,2 % прооперированных больных — это пациенты, у которых результаты ФКС и мультипараметрического МРТ позволили заподозрить наличие остаточной опухоли, но при морфологическом изучении операционного материала был установлен pCR.

В настоящее время при добавлении брахитерапии к стандартной ХЛТ подход к интерпретации визуальных данных при оценке ответа РПК на лечение основывается на стандартных критериях. Вместе с тем проведение ЭРВБ *boost*, с одной стороны, существенно увеличивает вероятность достижения cCR, с другой, приводит к выраженным постлучевым изменениям в области воздействия [29]. Эндоскопическая оценка на ранних сроках (до трех месяцев) нередко бывает затруднена из-за частого формирования отека, смазанного сосудистого рисунка и изъязвлений слизистой над опухолью [20]. Эти изменения не обладают достоверной прогностической значимостью и не позволяют надежно дифференцировать полный регресс от сохраняющейся опухоли. Лишь к шестому месяцу возможно заживление с формированием рубца, который может служить косвенным признаком полного ответа [29].

В связи с этим важным методом, который может позволить провести дифференциальную диагностику, становится МРТ. На T2-ВИ после брахитерапии более длительное время отмечаются нерегулярные, гетерогенные фиброзные изменения, а на ДВИ нередко выявляется диффузный повышенный МР-сигнал от слизистой оболочки. Эти признаки являются следствием воспалительно-репаративных процессов и не

обязательно указывают на наличие опухоли. Только на более поздних сроках (шесть месяцев и более) возможно достоверное определение признаков остаточной опухоли, таких как наличие отдельных очаговых (фокусов) или увеличивающихся диффузных изменений изointенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ с признаками ограничения на ДВИ. Все эти изменения сопровождаются длительно сохраняющимся выраженным неравномерным утолщением стенок прямой кишки за счет отека. Дополнительную сложность вызывают формирующиеся язвы на месте опухоли, которые не всегда визуализируются на МРТ в случаях, описываемых при эндоскопическом исследовании. Характерными чертами наличия изъязвлений является зона локального кратерообразного истончения стенки с резко обрывающимися краями на фоне отека и нередко наличием неоднородной жидкости в области «дна» язвы.

Обнаружение описанных МР-признаков опухоли требует направления пациента на оперативное лечение. В то же время однородный фиброз с отсутствием изменений на ДВИ чаще встречается у пациентов с полным регрессом [19]. Слоистый («split scar») фиброз, описанный как признак полного ответа после ХЛТ, после брахитерапии может наблюдаться как у пациентов с сCR, так и при наличии остаточной опухоли, что снижает его диагностическую ценность [29].

Таким образом, оценка ответа опухоли прямой кишки после брахитерапии требует пересмотра сроков и критериев оценки эффективности лечения. Можно предположить, что оптимальным временем для определения полного регресса или подтверждения остаточной опухоли является как минимум шесть месяцев после завершения облучения. На более ранних сроках оценка менее достоверна в связи с выраженными постлучевыми изменениями; и, конечно, необходима комбинированная оценка с использованием ФКС и МРТ, а также применение стандартизированных шаблонов описания и соблюдения сроков исследований в динамике [30].

Заключение

Проведенный промежуточный анализ указывает на эффективность сочетания неoadъювантной ХЛТ с дополнительным облучением остаточной низкорасположенной опухоли прямой кишки с помощью ЭРВБ, которая проявляется высокой (от 66,7 до 90 %) вероятностью достижения полного клинического ответа опухоли на проводимое лечение при отсутствии выраженной (третьей и более степени) токсичности.

Высокая частота полного патоморфологического ответа у больных, которым было прове-

дено оперативное лечение в связи с несоответствием данных ФКС и МРТ критериям полного клинического ответа, ставит вопрос о необходимости пересмотра/совершенствования этих критериев и/или изменения сроков проведения оценки.

Конфликт интересов

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 1/252 от 22.09.2022; протокол № 7/60 от 23.03.2023). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki (2013 version). The study protocol received approval from the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 1/252, September 22, 2022; Protocol No. 7/60, March 23, 2023). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Все указанные авторы в равной мере принимали участие в подготовке публикации: проведении лечебно-диагностических мероприятий, получении и анализе данных, разработке концепции статьи, написании, редактировании, проверке и утверждении текста.

Author Contributions

All the authors contributed equally to this publication through patient management and diagnostic procedures, data acquisition and analysis, conceptual development of the article, manuscript drafting, critical revision, and final approval of the text.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sauer R., Liersch T., Merkel S., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1926-1933.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>.
2. Srivastava V., Goswami A., Basu S., et al. Locally advanced rectal cancer: what we learned in the last two decades and the future perspectives. *J Gastrointest Cancer.* 2022: 1-16.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12029-021-00794-9>.
3. Карачун А.М., Самсонов Д.В., Новиков С.Н. Современные принципы неoadъювантной терапии рака прямой кишки. *Сибирский онкологический журнал.* 2025; 24(2): 126-132.-DOI: <http://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-2>

- 126-132. [Karachun A.M., Samsonov D.V., Novikov S.N. Modern principles of neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2025; 24(2): 126-132.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2025-24-2-126-132> (In Rus)].
4. Erlandsson J., Lörinc E., Ahlberg M., et al. Tumour regression after radiotherapy for rectal cancer – Results from the randomised Stockholm III trial. *Radiother Oncol*. 2019; 135: 178–186.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.016>.
5. Bahadoer R.R., Dijkstra E.A., van Etten B., et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22: 29-42.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6).
6. Conroy T., Castan F., Etienne P.-L., et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: long-term results of the UNICANCER-PRODIGE 23 trial. *Ann Oncol*. 2024; 35: 873-881.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.06.019>.
7. Fokas E., Schlenska-Lange A., Polat B., et al. German rectal cancer study, chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: Long-term results of the CAO/ARO/AIO-12 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2022; 8: e215445.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.5445>.
8. Habr-Gama A., Perez R., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: Long-term results. *Ann Surg*. 2004; 240: 711-717; discussion 717-718.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>.
9. van der Valk M.J.M., Hilling E.D., Bastiaannet E., et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): An international multi-centre registry study. *Lancet*. 2018; 391: 2537–2545.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X).
10. Kong J.C., Guerra G.R., Warrier S.K., et al. Outcome and salvage surgery following “watch and wait” for rectal cancer after neoadjuvant therapy: A systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2017; 60: 335-345.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000754>.
11. Thompson Y.M., Omer D.M., Lin S., et al. Organ preservation and survival by clinical response grade in patients with rectal cancer treated with total neoadjuvant therapy A Secondary Analysis of the OPRA randomized clinical trial. *JAMA Network Open*. 2024; 7(1): e2350903.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50903>.
12. Jing J., Tang Y., Hu C., et al. Multicenter, randomized, Phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol*. 2022; 40: 1681-1692.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01667>.
13. Appelt A.L., Ploen J., Vogelius I.R., et al. Radiation dose-response model for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013; 85(1): 74-80.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.017>.
14. Hall M.D., Schultheiss T.E., Smith D.D., et al. Effect of increasing radiation dose on pathologic complete response in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy. *Acta Oncol*. 2016; 55: 1392-1399.-DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1235797>.
15. Новиков Р.В., Новиков С.Н. Брахитерапия рака прямой кишки: сравнительная характеристика методик (обзор литературы). *Колoproktologia*. 2023; 22 (3): 158-175.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175>. [Novikov R.V., Novikov S.N. Brachytherapy of rectal cancer: comparative characteristics of techniques (review). *Koloproktologia*. 2023; 22(3): 158-175.-DOI: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2023-22-3-158-175> (In Rus)].
16. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Крейнина Ю.М., et al. Органосохраняющее лечение рака нижеампулярного отдела прямой кишки и анального канала. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2023; 12(3): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2023120315>. [Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kreinina Yu.M., et al. Organ-sparing treatment for cancer of the lower ampulla of the rectum and anal canal. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2023; 12(3): 5-12.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog2023120315> (In Rus)].
17. Valentini V., Gambacorta M., Barbaro B., et al. International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2016 20(2): 195-201.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.017>.
18. Новиков Р.В., Тюреева Е.И., Арсеньев А.И., et al. Методологические аспекты лучевого лечения рака прямой кишки с использованием эндолуминальной высокоомощной адаптивной брахитерапии (опыт НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова). *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2023; 3: 44-68.-EDN: FSAXON. [Novikov R.V., Tyuryeva E.I., Arseniev A.I., et al. Methodological aspects of radiotherapy treatment of rectal cancer using endoluminal highpower adaptive brachytherapy (experience of N.N. Petrov National Medical Center of Oncology). *Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2023; 2023(3): 44-68.-EDN: FSAXQN (In Rus)].
19. Custers P.A., Maas M., Lambregts D.M.J., et al. Features on endoscopy and MRI after treatment with contact X-ray brachytherapy for rectal cancer: Explorative results. *Cancers*. 2022; 14(22): 55-65.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14225565>.
20. Smith J.A., Wild A.T., Singhi A., et al. Clinicopathologic comparison of high-dose-rate endorectal brachytherapy versus conventional chemoradiotherapy in the neoadjuvant setting for resectable stages II and III low rectal cancer. *Int J Surg Onc*. 2012; 2012: 406568.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/406568>.
21. Audisio A., Gallio C., Velenik V., et al. Total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *JAMA Oncol*. 2025; 2022; 10: e252026.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.2026>.
22. Gerard J.-P., Chapet O., Nemoz C., et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: The Lyon R96-02. randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004; 22(12), 2404-2409.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.170>.
23. Steinke J., Jordan C., Rossides S., et al. Planned organ preservation for elderly patients with rectal cancer using short course radiotherapy and a contact brachytherapy boost-an International multi-institution analysis. *Clin Transl Radiat Onc*. 2023; 39: 100580.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100580>.
24. Garant A., Vasilevsky C.-A., Boutros M., et al. MORPHEUS Phase II–III Study: A Pre-planned interim safety analysis

- and preliminary results. *Cancers*. 2022; 14(15): 3665.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14153665>.
25. Gerard J.P., Barbet N., Magné N., et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2-cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023; 8(4): 356-367.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00392-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00392-2).
 26. Rijkman E.C., Cats A., Nout R.A., et al. Endorectal brachytherapy boost after external beam radiation therapy in elderly or medically inoperable patients with rectal cancer: primary outcomes of the phase 1 HERBERT study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 98: 908-917.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.01.033>.
 27. Myint A.S., Thamphya B., Gerard J.-P. Does non-TME surgery of rectal cancer compromise the chance of cure? Preliminary surgical salvage data from OPERA phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(3_Suppl): 12-12.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.12.
 28. Dizdarevic E., Hansen T.F., Pløen J., et al. Long-term patient-reported outcomes after high-dose chemoradiation therapy for nonsurgical management of distal rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020; 106(3): 556-563.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.046>.
 29. Santiago I., Barata M., Figueiredo N., et al. The split scar sign as an indicator of sustained complete response after neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Eur Radiol*. 2020; 30(2): 224-238.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06348-9>.
 30. Stewart A.J., Van Limbergen E.J., Gerard J.P., et al. GEC ESTRO ACROP consensus recommendations for contact brachytherapy for rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022; 33: 15-22.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.004>.

Поступила в редакцию / Received / 04.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Елена Ивановна Тюреева / Elena I. Tiuriaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4546-447X>.
 Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
 Денис Владимирович Самсонов / Denis V. Samsonov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>.
 Павел Юрьевич Гришко / Pavel Y. Grishko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4665-6999>.
 Марина Валерьевна Гринкевич / Marina V. Grinkevich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0538-7369>.
 Алексей Михайлович Карачун / Aleksey M. Karachun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>.
 Олег Борисович Ткаченко / Oleg B. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7010-4858>.
 Елена Викторовна Ткаченко / Elena V. Tkachenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6375-8335>.
 Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
 Юлия Петровна Шишканова / Iulia P. Shishkanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-4013-8536>.
 Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
 Сергей Сергеевич Литинский / Sergey S. Litinsky / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0837-2076>.
 Сергей Валерьевич Кондратьев / Sergey V. Kondratev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7266-1604>.
 Максим Иванович Служев / Maxim I. Sluzhev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6346-1029>.
 Александр Валерьевич Корнилов / Aleksandr V. Kornilov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-9443-7585>.
 Александра Юрьевна Олькина / Aleksandra Y. Olkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1811-6226>.
 Александра Николаевна Сидорова / Aleksandra S. Sidorova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8286-8302>.
 Лия Маратовна Савельева / Lia M. Saveleva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9286-2577>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.
 Алексей Михайлович Беляев / Aleksey M. Belyaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>.
 Антон Юрьевич Зозуля / Anton Y. Zozulya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0635-6967>.





© Ю.А. Барсуков¹, З.З. Мамедли¹, В.А. Алиев², О.А. Власов³, З.А. Дудаев¹

Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Yuriy A. Barsukov¹, Zaman Z. Mammadli¹, Vyacheslav A. Aliev², Oleg A. Vlasov³, Zaurbek A. Dudaev¹

Treatment-Related Toxicity in Combined-Modality Therapy for Intermediate-Risk Rectal Cancer

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Moscow Clinical Research Center named after A.S. Loginov, Moscow, the Russian Federation

³Russian Scientific Center of Radiology and Nuclear Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. Применение неoadъювантной термохимио-лучевой терапии в комбинированном лечении рака прямой кишки со средним риском прогрессирования обусловлено высокой частотой рецидивов и низкими показателями безрецидивной выживаемости при использовании только одной неoadъювантной лучевой терапии и позволяет уменьшить частоту рецидивов рака с 8,4 до 0,7 % и увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 60,3 до 81,3 %. Однако оно приводит к увеличению частоты и степени тяжести токсических проявлений. В проведенных ранее исследованиях была изучена лишь общая характеристика токсических проявлений без детализации их структуры.

Цель. Изучить характер и частоту токсических проявлений при комплексной терапии у больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании «короткого» курса неoadъювантной термохимио-лучевой терапии.

Материалы и методы. Проанализированы токсические проявления у 337 больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования. У 190 пациентов проводилась неoadъювантная лучевая терапия «коротким» курсом облучения по 5 Гр до СОД 25 Гр, а у 147 — комбинированное лечение с модуляцией эффекта лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами: трехкратной локальной сверхвысокочастотной гипертермией на аппаратах «Яхта-3» или «Яхта-4», двукратным внутривнутренним подведением к опухоли биополимерной композиции с метронидазолом (10 г/м²) перед 3-м и 5-м сеансом облучения и двухнедельным пероральным приемом капецитабина в суточной дозе 2,0 г/м². Операции выполнялись через 4–6 нед. после завершения курса облучения.

Результаты. Токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) из 190 пациентов, проходивших лучевую терапию в монорежиме, и у 46 (31,3 %) из 147 больных,

Introduction. The use of neoadjuvant thermochemoradiotherapy in combined treatment of intermediate-risk rectal cancer is justified by high recurrence rates and low disease-free survival indicators when using neoadjuvant radiation therapy alone. This approach reduces cancer recurrence from 8.4 to 0.7 % and increases 5-year disease-free survival from 60.3 to 81.3 %. However, it leads to increased frequency and severity of treatment-related toxicity. Previous studies have only examined general characteristics of toxic manifestations without detailed analysis of their patterns.

Aim. To study the nature and frequency of treatment-related toxicity in patients with intermediate-risk rectal cancer receiving short-course neoadjuvant thermochemoradiotherapy as part of combined-modality treatment.

Materials and Methods. Toxic manifestations were analyzed in 337 patients with intermediate-risk rectal cancer. Among them, 190 patients received neoadjuvant radiation therapy using a “short” course of 5 Gy fractions to a total dose of 25 Gy, while 147 patients underwent combined treatment with radiation therapy modulation through three distinct radioprotective approaches: three sessions of local microwave hyperthermia using “Yakh-3” or “Yakh-4” devices, two intrarectal administrations of a metronidazole-containing biopolymer composition (10 g/m²) prior to the 3rd and 5th radiation sessions, and a two-week oral course of capecitabine at a daily dose of 2.0 g/m². Surgical interventions were performed 4–6 weeks after completing radiation therapy.

Results. Toxic manifestations were observed in 25 (13.2 %) of 190 patients receiving radiation therapy alone, compared to 46 (31.3 %) of 147 patients undergoing thermochemoradiotherapy.

получивших терморadioхимиотерапию ($p = 0,00001$). В группе терморadioхимиотерапии преобладала гастроинтестинальная токсичность, которая диагностирована в 36,7 % (у 54 из 147) наблюдений, в то время как при лучевой терапии в монорежиме превалировала гематологическая токсичность у 10,5 % (у 20 из 190) больных.

Заключение. Несмотря на увеличение частоты токсических проявлений у больных в группе среднего риска прогрессирования заболевания при использовании неoadъювантной термoxимиолучевой терапии, у всех пациентов удалось завершить запланированное лечение в полном объеме и достигнуть улучшения отдаленных результатов лечения по сравнению с одной неoadъювантной лучевой терапией.

Ключевые слова: рак прямой кишки; средний риск прогрессирования; комбинированное лечение; радиомодуляторы; полирадиомодификация; токсические проявления

Для цитирования: Барсуков Ю.А., Мамедли З.З., Алиев В.А., Власов О.А., Дудаев З.А. Токсические проявления при комплексном лечении больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1061-1069.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2245

✉ Контакты: Барсуков Юрий Андреевич, u_barsukov@mail.ru

Актуальность исследования

Основным стратегическим направлением в создании эффективных схем комплексной терапии больных раком прямой кишки является поиск оптимальных сочетаний основных видов противоопухолевого лечения — хирургического, лучевого и лекарственного — с целью достижения максимального противоопухолевого эффекта. Такой подход оправдан с онкологических позиций и активно изучается.

При создании наиболее эффективных вариантов комбинированного лечения надо исходить из понимания того, что хирургический метод остается основным в лечении больных раком прямой кишки, а лучевая и лекарственная терапия являются дополнительными. При этом выбор и последовательность их применения в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки определяются решением тех задач, которые являются приоритетными для пациентов в зависимости от степени местного распространения опухолевого процесса. В качестве дополнительной терапии в схемах комбинированного лечения наиболее часто используется лекарственная терапия в адъювантном или неoadъювантном режимах и/или в сочетании с «короткими» или «продолжительными» курсами облучения.

Роль дополнительной терапии в схемах комбинированного лечения больных раком прямой кишки в зависимости от характера местного распространения опухолевого процесса изучалась в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в течение более 30 лет. На основании полученных результатов лечения сформированы группы пациентов с различным риском прогрессирования опухолевого процесса: низким, средним и высоким [1]. У пациентов с

низким риском прогрессирования опухолевого процесса ($p = 0,00001$). The combined-modality treatment group predominantly exhibited gastrointestinal toxicity (36.7 %, 54/147 cases), while hematological toxicity was more common in the radiation-only group (10.5 %, 20/190 cases).

Conclusion. Although neoadjuvant thermochemoradiotherapy increased toxic manifestations in intermediate-risk patients, all subjects successfully completed the full course of planned therapy while achieving superior long-term outcomes compared to neoadjuvant radiation therapy alone.

Keywords: rectal cancer; intermediate-risk progression; combined-modality therapy; radioprotective agents; polyradio-modification; toxic manifestations

For Citation: Yuriy A. Barsukov, Zaman Z. Mammadli, Vyacheslav A. Aliev, Oleg A. Vlasov, Zaurbek A. Dudaev. Toxic manifestations in the complex treatment of patients with colorectal cancer of moderate risk of progression. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1061-1069.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2245

низким риском прогрессирования опухолевого процесса (T2, T3A, N0) было оправданно выполнение хирургического вмешательства без дополнительной терапии. При среднем риске прогрессирования опухолевого процесса (T2-3aN1ab, T3bcN0-N1ab, CRV-, EMVI-) применение одной лучевой терапии в режиме «коротких» курсов привело к снижению частоты локорегионарных рецидивов рака с 15,6 (у 40 пациентов из 256) до 8,4 % (16 пациентов из 190) ($p = 0,023$), однако пятилетняя безрецидивная выживаемость возросла лишь на 4,5 % (с 55,8 до 60,3 %). По мнению ряда авторов, неoadъювантная лучевая терапия в самостоятельном варианте в режиме «коротких» курсов облучения обладает низким уровнем канцероцидного воздействия на опухоль, особенно при поражении регионарных лимфатических узлов [2]. Повысить эффективность лучевого компонента в схемах комбинированного лечения при использовании «коротких» курсов облучения возможно при сочетании облучения с различными радиомодификаторами [3, 4, 5]. При этом повышение эффективности лучевой терапии достигается за счет совместного применения нескольких радиомодификаторов, приводящих к взаимному усилению (потенцированию) радиобиологических эффектов, что увеличивает гибель опухолевых клеток, в т. ч. и радиорезистентных [6]. Данная концепция была предложена в 1982 г. профессором С.П. Ярмоненко и получила название «полирадиомодификация» [7]. Эта концепция была использована в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в создании программы комбинированного лечения больных раком прямой кишки с применением нескольких разнонаправленных радиомодификаторов в сочетании с «короткими» курсами неoadъювантной термoxимиолучевой терапии [8, 9]. Необходи-

мость применения неоадьювантной термохимиолучевой терапии у больных со средним риском прогрессирования связана с высокими показателями частоты возникновения локорегионарных рецидивов и низкими показателями пятилетней безрецидивной выживаемости при использовании неоадьювантной лучевой терапии в монорежиме, в то время как использование неоадьювантной термохимиолучевой терапии позволило снизить частоту локорегионарных рецидивов рака у пациентов со средним риском прогрессирования с 8,4 до 0,7 % и увеличить пятилетнюю безрецидивную выживаемость с 60,3 до 81,3 % [10]. Однако при анализе результатов применения комбинированного лечения у пациентов со средним риском прогрессирования опухолевого процесса была изучена лишь общая характеристика токсических проявлений без детализации ее структуры. Цель исследования — изучить характер и частоту токсических проявлений при комплексной терапии у больных раком прямой кишки среднего риска прогрессирования при использовании «короткого» курса неоадьювантной термохимиолучевой терапии.

Материалы и методы

В исследование включено 337 больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования опухолевого процесса (T2-3aN1ab, T3bcN0-N1ab, CRV-, EMVI-), у которых были изучены токсические проявления при использовании комбинированного лечения с применением неоадьювантной лучевой терапии в самостоятельном варианте (КЛ) и неоадьювантной термохимиолучевой терапии с применением концепции полирадиомодификации. При этом у 190 пациентов в неоадьювантном режиме была проведена лучевая терапия «коротким» курсом облучения по 5 Гр ежедневно до СОД 25 Гр (группа КЛ), а у 147 применен созданный вариант комплексного лечения с модуляцией «короткого» курса лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами: трехкратным использованием внутрисполостной локальной СВЧ-гипертермии, двукратным внутривнутренним введением созданной полимерной композиции с метронидазолом в дозе 10 г/м² и пероральным приемом капецитабина в дозе 2,0 г/м² в течение двух недель (группа КЛ + ПРМ). Облучение в обеих группах пациентов осуществлялось с четырех полей крупными фракциями РОД 5 Гр в течение пяти дней до СОД 25 Гр. Локальная СВЧ-гипертермия проводилась ежедневно, начиная с 3-го сеанса облучения, в течение трех дней при температуре 43–45 °С в течение 60 мин на аппаратах «Яхта-3» и «Яхта-4» при частоте электромагнитных колебаний 915 и 460 МГц. Оперативное

вмешательство выполнялось через 4–6 нед. после окончания лечения. Данная работа являлась нерандомизированным исследованием второй фазы клинических испытаний.

Как видно из представленной табл. 1, достоверные различия между двумя группами пациентов со средним риском прогрессирования заболевания выявлены лишь по стадиям опухолевого процесса. Так, в группе, получившей одну лучевую терапию (КЛ), достоверно чаще встречались пациенты с метастатическим поражением параректальных лимфатических узлов (36,8 по сравнению с 26,5 %) и, соответственно, реже — пациенты без поражения регионарных лимфатических узлов (63,2 по сравнению с 73,5 % в группе КЛ + ПРМ). По остальным показателям опухолевого процесса две группы пациентов не имели достоверных отличий.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica v.13.3 TIBCO Software Inc. При этом проводился расчет как интенсивных, так и экстенсивных (структурных) показателей в исследуемых группах пациентов. Статистически достоверным различие считалось при значении $p < 0,05$ по критерию Хи-квадрат, если количество наблюдений составляло 30 и более или по двухстороннему критерию Фишера при количестве наблюдений менее 30.

Результаты

Токсические проявления изучены в соответствии с общепринятыми критериями токсичности Национального института рака США (NCI-CTC v 4.0, 2009) [11].

Токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) пациентов из 190 в группе КЛ и у 46 (31,3 %) из 147 пациентов в группе КЛ + ПРМ ($p = 0,00001$). При этом у 20 пациентов группы КЛ + ПРМ диагностировано более одного вида токсических проявлений, в связи с чем общее количество различных токсических проявлений на 147 пациентов составило 71 (48,3 %).

Данные о частоте различных видов токсических проявлений при двух вариантах комбинированного лечения представлены в табл. 2.

Как свидетельствуют представленные в табл. 2 данные, в группе КЛ + ПРМ преобладала гастроинтестинальная токсичность, которая выявлена в 36,7 % (54 из 147) наблюдений, в то время как в группе КЛ данный вид токсичности не зарегистрирован ни в одном наблюдении ($p = 0,00001$). В группе КЛ превалировала гематологическая токсичность, диагностированная в 10,5 % (у 20 пациентов из 190) наблюдений, что было достоверно выше, чем в группе КЛ + ПРМ — в 4,1 % (у шести пациентов из 147) наблюдений ($p = 0,0279$).

Таблица 1. Характеристика пациентов со средним риском прогрессирования опухолевого процесса в группах КЛ + ПРМ и КЛ по основным прогностическим показателям

	Пациенты со средним риском прогрессирования заболевания				Р
	КЛ + ПРМ		КЛ		
Характеристика	Число	%	Число	%	
Кол-во пациентов	147		190		
Пол					
Муж.	79	53,7 %	104	54,7 %	0,8557
Жен.	68	46,3 %	86	45,3 %	0,8557
Степень дифференцировки опухоли					
Высокодифференцированная аденокарцинома	10	6,8 %	12	6,3 %	0,8576
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	132	89,8 %	174	91,6 %	0,5744
Низкодифференцированная аденокарцинома	5	3,4 %	4	2,1 %	0,4643
Расстояние от кожной переходной складки анального канала					
0–5 см	49	33,3 %	60	31,6 %	0,7328
5,1–10,0 см	54	36,7 %	59	31,0 %	0,2732
10,1–15,0 см	44	30,0 %	71	37,4 %	0,1533
Стадия					
T3b N0 M0 T3c N0 M0	108	73,5 %	120	63,2 %	0,0448
T2-3bc N1ab* M0	39	26,5 %	70	36,8 %	0,0448
Медиана наблюдения	51,2 мес.		50,6 мес.		

Примечание: N1a — метастазы в одном лимфатическом узле; N1b — метастазы в двух–трех лимфатических узлах.

Table 1. Clinical characteristics of intermediate-risk patients in CT+PRM vs CT groups by key prognostic parameters

	Intermediate-risk patients				p-value
	CT + PRM		CT		
Parameter	Number	%	Number	%	
Number of patients	147		190		
Sex					
Male	79	53.7 %	104	54.7 %	0.8557
Female	68	46.3 %	86	45.3 %	0.8557
Tumor differentiation					
G1 (Well-differentiated)	10	6.8 %	12	6.3 %	0.8576
G2 (Moderately-differentiated)	132	89.8 %	174	91.6 %	0.5744
G3 (Poorly-differentiated)	5	3.4 %	4	2.1 %	0.4643
Distance from anal verge					
0–5 cm	49	33.3 %	60	31.6 %	0.7328
5.1–10.0 cm	54	36.7 %	59	31.0 %	0.2732
10.1–15.0 cm	44	30.0 %	71	37.4 %	0.1533
TNM Stage					
T3b N0 M0 T3c N0 M0	108	73.5 %	120	63.2 %	0.0448
T2-3bc N1ab* M0	39	26.5 %	70	36.8 %	0.0448
Median follow-up	51.2 months		50.6 months		

Note: CT— combined treatment, N1a — metastases in 1 lymph node, N1b — metastases in 2–3 lymph nodes, PRM — polyradiomodification.

Таблица 2. Вид и частота токсических проявлений при двух вариантах комбинированного лечения у больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования (показатели рассчитаны по отношению к количеству пациентов в каждой группе)

Виды токсических проявлений	Группы пациентов				Р
	КЛ + ПРМ (n = 147)		КЛ (n = 190)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Гастроинтестинальная	54	36,7 %	0	-	0,00001
Нейротоксичность	1	0,7 %	0	-	0,2549
Гематологическая	6	4,1 %	20	10,5 %	0,0279
Кожная	1	0,7 %	0	-	0,2549
Кардиотоксичность	1	0,7 %	0	-	0,2549
Проктит	5	3,4 %	3	1,6 %	0,2758
Цистит	3	2,0 %	2	1,1 %	0,4568
Всего токсических проявлений	71	48,3 %	25	13,2 %	0,00001

Table 2. Comparative type and frequency toxicity analysis of two combined treatment regimens for intermediate-risk rectal cancer (per-patient incidence)

Toxicity Type	Patient groups				p-value
	CT + PRM (n = 147)		CT (n = 190)		
	Abs. number	%	Abs. number	%	
Gastrointestinal	54	36.7 %	0	-	0.00001
Neurotoxicity	1	0.7 %	0	-	0.2549
Hematological	6	4.1 %	20	10.5 %	0.0279
Dermatological	1	0.7 %	0	-	0.2549
Cardiotoxicity	1	0.7 %	0	-	0.2549
Proctitis	5	3.4 %	3	1.6 %	0.2758
Cystitis	3	2.0 %	2	1.1 %	0.4568
Total toxic manifestations	71	48.3 %	25	13.2 %	0.00001

При этом в группе КЛ + ПРМ из шести проявлений гематологической токсичности четыре случая были представлены лейкопенией, а еще два — тромбоцитопенией, в то время как при облучении в монорежиме все 20 случаев гематологической токсичности были представлены лейкопенией. Появление случаев тромбоцитопении в группе КЛ + ПРМ, вероятно, связано с гематотоксическими эффектами капецитабина, однако общее уменьшение частоты случаев гематологической токсичности в группе КЛ + ПРМ по сравнению с группой КЛ вероятно, вызвано эффектом от сопроводительной терапии, назначаемой при использовании метронидазола и капецитабина на фоне проведения сеансов лучевой терапии, в то время как при использовании только одной лучевой терапии сопроводительная терапия не проводилась.

При оценке степени риска возникновения тяжелых осложнений ни у одного из пациентов не было выявлено токсических проявлений 4-й степени тяжести. Также не наблюдалось токсических проявлений 3-й степени тяжести ни у

одного из 190 больных в группе КЛ. В группе КЛ + ПРМ токсические проявления 3-й степени тяжести были диагностированы у девяти (6,1 %) из 147 пациентов.

Данные о структуре токсических проявлений 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования в группе КЛ + ПРМ представлены в табл. 3.

Из данных табл. 3 видно, что среди токсических проявлений 3-й степени в группе КЛ + ПРМ преобладала гастроинтестинальная токсичность в 77,8 % (семь из девяти) наблюдений, в то время как проявления кожной токсичности, кардио- и нейротоксичности отсутствовали.

Структура гастроинтестинальной токсичности 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования с модуляцией лучевой терапии представлены в табл. 4.

Как следует из данных, представленных в табл. 4, в структуре гастроинтестинальных токсических проявлений 3-й степени преобладала диарея, диагностированная в 57,1 % (четыре из семи) случаях гастроинтестинальных

Таблица 3. Структура токсических проявлений 3-й степени у больных среднего риска прогрессирования в группе КЛ + ПРМ

Виды токсических проявлений	КЛ + ПРМ. Токсические проявления 3-й степени. Абс. число	%
Гастроинтестинальная	7	77,8 %
Гематологическая	1	11,1 %
Проктит	1	11,1 %
Цистит	0	-
Нейротоксичность	0	-
Кожная	0	-
Кардиотоксичность	0	-
Всего	9	100 %

Table 3. Structure of grade 3 toxicities in intermediate-risk patients receiving CT + PRM therapy

Toxicity Type	CT + PRM Toxic manifestations 3 degrees. Abs. number	%
Gastrointestinal	7	77.8 %
Hematological	1	11.1 %
Proctitis	1	11.1 %
Cystitis	0	-
Neurotoxicity	0	-
Dermatological	0	-
Cardiotoxicity	0	-
Total	9	100 %

Таблица 4. Структура гастроинтестинальных токсических проявлений 3-й степени в группе КЛ + ПРМ

Виды токсических проявлений	КЛ + ПРМ. Гастроинтестинальная токсичность 3-й степени	%
Диарея	4	57,1 %
Рвота	3	42,9 %
Всего	7	100,0 %

Table 4. Structure of grade 3 gastrointestinal toxicities in the CT+PRM treatment group

Toxicity Type	CT + PRM Gastrointestinal toxicity 3 degrees	%
Diarrhea	4	57.1 %
Vomiting	3	42.9 %
Total	7	100.0 %

Таблица 5. Общая структура гастроинтестинальных токсических проявлений в группе КЛ + ПРМ

Виды токсических проявлений	КЛ + ПРМ. Гастроинтестинальная токсичность	%
Диарея	13	24,1 %
Тошнота	23	42,6 %
Рвота	18	33,3 %
Всего	54	100 %

Table 5. The general structure of gastrointestinal toxic manifestations in the CT+PRM treatment group

Toxicity Type	CT + PRM Gastrointestinal toxicity	%
Diarrhea	13	24.1 %
Nausea	23	42.6 %
Vomiting	18	33.3 %
Total	54	100 %

токсических проявлений. Рвота отмечалась в остальных 42,9 % (трех из семи) случаях. В то же время в общей структуре гастроинтестинальной токсичности среди токсических проявлений преобладали тошнота и рвота (табл. 5).

Тем не менее, несмотря на преобладание токсических проявлений в группе КЛ + ПРМ, второе внутривенное введение полимерной композиции с метронидазолом пришлось отменить лишь у двух пациентов. Это не помешало завершить запланированный курс лучевой терапии у всех пациентов данной группы.

Обсуждение

В настоящее время вопрос о выборе оптимального курса неоадьювантной терапии при лечении рака прямой кишки остается открытым как с позиции достижения максимального локального контроля заболевания, так и оценки токсических проявлений. «Короткий» курс лучевой терапии разовыми дозами по 5 Гр до СОД 25 Гр используется без применения химиопрепаратов, что увеличивает показатели завершенности запланированного курса лечения. Так, в польском исследовании 98 % пациентов из группы с «коротким» курсом лучевой терапии полностью завершили назначенное лечение; токсические проявления 3–4-й степени составили здесь всего 3,2 % [12]. В австралийском исследовании 100 % пациентов полностью завершили «короткий» курс лучевой терапии [13].

Согласно основным радиобиологическим принципам, увеличение разовых доз за фракцию при «коротком» курсе лучевой терапии, возможно, приведет к увеличению отдаленной токсичности. Так, в Швеции анализ амбулаторных и стационарных карт показал более высокую частоту тонкокишечной непроходимости, абдоминального болевого синдрома, хронической нейропатии, а также переломов шейки бедра и таза у пациентов, получавших «короткий» курс лучевой терапии, по сравнению с одним хирургическим вмешательством [14–16].

По мнению ряда авторов, при применении «коротких» курсов облучения с использованием высоких разовых доз за фракцию исключается возможность использования химиопрепаратов с целью радиосенсибилизации [17]. Тем не менее, с нашей точки зрения является оправданным применение в неоадьювантном режиме таких радиомодификаторов, как локальная сверхвысокочастотная гипертермия (СВЧ), метронидазол и лекарственные препараты — как в монорежиме, так и в сочетанном варианте.

Указанные радиомодификаторы использовались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России при создании новых

вариантов комплексного лечения больных раком прямой кишки. Однако детальный анализ токсических проявлений при комплексном лечении больных раком прямой кишки, основанном на модуляции лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами, в клинической практике ранее был изучен недостаточно полно. Поэтому изученная нами детализация характера и частоты токсических проявлений может послужить основанием для безопасного внедрения данных схем комплексного лечения в клиническую практику.

Заключение

Таким образом, при комбинированном лечении с применением неоадьювантной лучевой терапии в монорежиме токсические проявления диагностированы у 25 (13,2 %) из 190 больных, а при использовании предоперационной терморadioхимиотерапии с модуляцией лучевой терапии тремя разнонаправленными радиомодификаторами — у 46 (31,3 %) из 147 пациентов, с достоверным различием ($p = 0,00001$). При этом применение созданного варианта комбинированного лечения с включением трех радиомодификаторов в режиме «короткого» курса облучения достоверно увеличивает в 3,7 раза (с 13,2 до 48,3 %) (см. табл. 2) общее количество токсических проявлений и вызывает токсические проявления 3-й степени тяжести у 6,1 % (девяти из 147) пациентов. Однако несмотря на рост токсических проявлений при использовании полирадиомодификации в схемах неоадьювантной терморadioхимиотерапии, всем пациентам лечение удалось завершить в полном объеме за счет применения сопроводительной терапии с первых дней лечебного процесса.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 12.03.2014.

Compliance with the rules of bioethics

This study was conducted in full compliance with the WMA Helsinki Declaration (2013 revision). Written informed consent was obtained from all participating patients prior to study enrollment. The research protocol received formal approval

from the Institutional Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation on March 12, 2014.

Участие авторов

Барсуков Ю.А. — разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, написание черновика статьи;

Мамедли З.З. — редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи;

Алиев В.А. — сбор материала исследования, редактирование текста статьи;

Власов О.А. — сбор материала исследования, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи, работа с таблицами;

Дудаев З.А. — сбор материала исследования, редактирование текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Barsukov Yu.A. — study conception, literature review and analysis, manuscript drafting;

Mamedli Z.Z. — manuscript editing, final approval;

Aliyev V.A. — research material collection, manuscript editing;

Vlasov O.A. — research material collection, statistical analysis, manuscript writing and editing, table preparation;

Dudayev Z.A. — research material collection, manuscript editing.

All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper investigation and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Власов О.А. Персонализированный подход к выбору оптимального варианта комбинированного лечения больных раком прямой кишки с различным риском прогрессирования заболевания. В кн. Барсукова Ю.А. Рак прямой кишки и анального канала: перспективы комбинированного лечения. М.: ООО МК. 2019: 851. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Vlasov O.A. Personalized approach to choosing the optimal option for combined treatment of patients with rectal cancer with different risks of disease progression. In Barsukov Yu.A. Rectal and anal canal cancer: prospects for combined treatment. M.: MK LLC. 2019: 851 (In Rus)].
2. Бойко А.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.В., et al. Радиомодификация при лучевой терапии больных со злокачественными опухолями. Методические рекомендации. М. 1996: 11. [Boyko A.V., Daryalova S.L., Demidova L.V., et al. Radiomodification in radiation therapy of patients with malignant tumors. Clinical guidelines. Moscow. 1996: 11 (In Rus)].
3. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований. В кн. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей. М.: ООО МК. 2010: 550. [Tsyb A.F., Gulidov I.A. Current state of radiation therapy of malignant neoplasms. In the book Therapeutic radiology. Medical guidelines. M.: MK LLC. 2010: 550 (In Rus)].
4. Курпешев О.К., Медынский Ю.С. Радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. В кн. Терапевтическая радиология. Руководство для врачей, М.: ООО МК. 2010: 550. [Kurpeshev O.K., Medynsky Yu.S. Radiomodifiers in radiation therapy of tumors. In the book Therapeutic radiology. Medical guidelines. M.: MK LLC. 2010: 550 (In Rus)].
5. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., et al. Радиомодификаторы в комбинированном лечении больных раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2021; 67(4): 525-530.-URL: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-525-530> [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., et al. Radiomodifiers in the combined treatment of patients with rectal cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2021; 67(4): 525-530.-URL: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-525-530> (In Rus)].
6. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М: Высшая школа. 2004: 549. [Yarmonenko S.P., Vainson A.A. Radiobiology of man and animals. Moscow: Vysshaya Shkola; 2004: 549 (In Rus)].
7. Ярмоненко С.П. Полирадиомодификация как новый подход к повышению эффективности лучевой терапии опухолей: радиомодификаторы в лучевой терапии опухолей. Обнинск: С.П. Ярмоненко. 1982: 126-127. [Yarmonenko S.P. Polyradiomodification as a new approach to increasing the effectiveness of tumor radiation therapy: radiomodifiers in tumor radiation therapy. Obninsk: S.P. Yarmonenko. 1982: 126-127 (In Rus)].
8. Патент № 2477641. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В., et al. Способ лечения рака прямой кишки («короткий» курс облучения с локальной СВЧ-гипертермией, Капецитабином и Метронидазолом внутриванально). Российская Федерация. 20.03.2013.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37508048_10187814.pdf [Patent No. 2477641. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V., et al. A method of treating rectal cancer ('short' course of radiation with local microwave hyperthermia, Capecitabine and Metronidazole intrarectally). Russian Federation. 20.03.2013.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37508048_10187814.pdf (In Rus)].
9. Патент № 2234318. Барсуков Ю.А., Олтаржевская Н.Д., Ткачев С.И., et al. Способ лечения рака прямой кишки. Российская Федерация. 20.08.2004.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37941828_62170998.pdf. [Patent No. 2234318. Barsukov Yu.A., Oltarzhevskaya N.D., Tkachev S.I., et al. Method of treatment rectal cancer. Russian Federation. 20.08.2004.-URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_37941828_62170998.pdf (In Rus)].
10. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Мамедли З.З., et al. Результаты применения комбинированного метода лечения больных раком прямой кишки со средним риском прогрессирования опухолевого процесса. *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2022; 12: 36-43.-URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212236>. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Mamedli Z.Z., et al. Results of using a combined method of treating patients with rectal cancer with an average risk of tumor progression. *Surgery. Pirogov Journal*. 2022; 12: 36-43.-URL: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202212236>. (In Rus)].
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009 May 28 [updated 2010 Jun 14].-URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.
12. Bujko K., Nowacki M.P., Bebenek M., et al. Long-term result of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionation chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(10): 1215-23.-URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.5506>.

13. Ngan S., Fisher R., Mockay J., et al. Acute adverse effects during long-term follow-up of two randomized trials of short-course versus long-course preoperative radiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum. A Trans-Tasman Radiology Group trial (TROG 01 04). *Eur J Cancer*. 2007; 5(suppl. 4): 237.-URL: [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(07\)70936-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(07)70936-9).
14. Birgisson H., Pahlmon L., Gunnarsson U., et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8697-705.-URL: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.9017>.
15. Birgisson H., Pahlmon L., Gunnarsson U., Glimelius B. Late gastrointestinal disorders after rectal cancer surgery with and without preoperative radiation therapy. *Br J Surg*. 2008; 95(2): 206-13.-URL: <https://doi.org/10.1002/bjs.5918>.
16. Holm T., Singomklao T., Rutqvist L.E., Cedermork B. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long-term follow-up of two randomized trials. *Cancer*. 1996; 78(5): 968-76.-URL: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960901\)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<968::AID-CNCR5>3.0.CO;2-8).
17. Palta M., Willett C.G., Czito B.G. Сравнение длинного и короткого курсов лучевой терапии при раке прямой кишки. В кн. Д.Г. Скоулфилд, К. Энг. Колоректальный рак — диагностика и тактика лечения. М. 2019: 191-207. [Palta M., Chistopher G., Willett O, Briag G. Short-course versus long-course chemoradiation in rectal cancer-time to change strategies? In Scholefield D., Eng C. Colorectal cancer: Diagnosis and clinical management. Moscow. 2019: 191-207 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 09.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Юрий Андреевич Барсуков / Yuriy A. Barsukov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5520-9926>; AuthorID (eLibrary): 269438.

Заман Заур оглы Мамедли / Zaman Z. Mamedli / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9289-1247>; eLibrary SPIN: 8124-4255.

Вячеслав Афондиевич Алиев / Vyacheslav A. Aliev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9611-6459>; Author ID (eLibrary): 520863.

Олег Александрович Власов / Oleg A. Vlasov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-5177>; AuthorID (eLibrary): 713525; eLibrary SPIN: 1720-0821; Author ID (Scopus): 57190405546.

Заурбек Алиханович Дудаев / Zaurbek A. Dudaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2826-6658>; AuthorID (eLibrary): 1069052; eLibrary SPIN: 6777-7674; Author ID (Scopus): 57226609635.





© Е.Е. Самарцева^{1,2}, С.Н. Новиков¹, Н.Д. Ильин¹, Ю.О. Мережко¹,
Р.В. Новиков^{1,3}, М.Ю. Готовчикова¹, Ю.С. Мельник¹, О.И. Пономарева⁴,
Ф.Е. Антипов¹, Н.О. Кузнецов⁵, С.В. Канаев¹

Использование режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Ekaterina E. Samartseva^{1,2}, Sergey N. Novikov¹, Nikolay D. Ilyin¹, Yuriy O. Merezko¹,
Roman V. Novikov^{1,3}, Maria Yu. Gotovchikova¹, Yulia S. Melnik¹, Olga I. Ponomareva⁴,
Philip E. Antipov¹, Nikita O. Kuznetsov⁵, Sergey V. Kanaev¹

Moderate hypofractionation of dose in pelvic lymph node irradiation for patients with high and very high risk prostate cancer: preliminary results

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, the Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named N.P. Napalkov, St. Petersburg, the Russian Federation

⁵Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. В последние два десятилетия наблюдается значительное повышение интереса к использованию режима гипофракционирования дозы при проведении лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ). К настоящему времени опубликованы результаты лишь единичных рандомизированных исследований, изучавших эффективность и безопасность режима умеренного гипофракционирования (УГФ) при РПЖ высокого и очень высокого риска рецидива (ВОВРР). В связи с этим особый интерес приобретает анализ результатов независимых проспективных исследований, оценивающих возможности различных режимов фракционирования дозы в лечении больных данной сложной категории.

Цель. Оценить эффективность и безопасность УГФ-дозы при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ) РПЖ ВОВРР на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ).

Материалы и методы. В период с 2019 по 2020 гг. 84 больным РПЖ ВОВРР проведено комбинированное

Introduction. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer (PCa) has garnered significant interest over the past two decades. To date, only a limited number of randomized studies have evaluated the efficacy and safety of moderately hypofractionated regimens radiotherapy in high-risk and very high-risk PCa. Consequently, the analysis of independent prospective studies investigating the potential of various dose fractionation schedules in the management of this complex patient population is of particular relevance.

Aim. To evaluate the long-term efficacy and safety of moderately hypofractionated radiotherapy with elective pelvic nodal irradiation and a prostate boost, combined with androgen deprivation therapy (ADT), in patients with high and very high-risk prostate adenocarcinoma (HVHR PCa).

Materials and Methods. From 2019 to 2020, 84 patients with HVHR PCa were treated with combined modality therapy,

лечение, включавшее в себя СЛТ с облучением тазовых лимфатических узлов и предстательной железы (ПЖ) в режиме умеренного гипофракционирования дозы на фоне АДТ. Дистанционная лучевая терапия выполнялась в режиме 13 фракций по 3 Гр ежедневно пять раз в неделю (EQD2 ($\alpha/\beta = 1,5$) 50,1 Гр). Дополнительное облучение (*boost*) предстательной железы и семенных пузырьков проводилось с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (БТ-ВМД) в режиме 1 сеанса 15 Гр (64 больных) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) (20 больных). Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v 5.0.

Результаты. Пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива РПЖ ВОВРР составила 83,4 %: в группе высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %. Показатели локального и регионарного контроля достигли 96,4 и 97,6 % соответственно. Ранняя токсичность II и III степени со стороны мочевыводящих путей (МВП) составила 36,9 и 0 %, со стороны органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 45,2 и 2,4 % соответственно. Поздняя токсичность II и III степени наблюдалась со стороны МВП в 8,3 и 2,4 %, со стороны ЖКТ — в 20,2 и 2,4 % случаев.

Заключение. У больных РПЖ ВОВРР облучение тазовых лимфатических узлов и ПЖ в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) с последующим подведением дополнительной дозы к ПЖ характеризуется высокой эффективностью при низком риске выраженной (III степени и более степени) токсичности.

Ключевые слова: рак предстательной железы; высокий и очень высокий риск; умеренное гипофракционирование; облучение таза; радиотерапия; выживаемость; токсичность

Для цитирования: Самарцева Е.Е., Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Новиков Р.В., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Антипов Ф.Е., Кузнецов Н.О., Канаев С.В. Использование режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых лимфатических узлов у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива: предварительные результаты. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1070-1081.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2451

✉ Контакты: Самарцева Екатерина Евгеньевна, samarceva83@bk.ru

Введение

У больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском возникновения рецидива (РПЖ ВОВРР) комбинированные методы лечения на основе сочетанной лучевой терапии (СЛТ) на фоне антиандрогенной депривационной терапии (АДТ) рассматриваются в качестве одной из наиболее эффективных лечебных опций [1, 2]. Проведенный нами сравнительный анализ возможностей хирургического лечения РПЖ ВОВРР, в т. ч. с использованием неoadъювантной АДТ в монорежиме или в сочетании с химиотерапией, с комбинированной терапией в виде СЛТ на фоне АДТ показал эффективность лучевого лечения, которая проявлялась в более высоких показателях пятилетней выживаемости без признаков биохимического рецидива заболевания [3].

До настоящего времени сохраняется разнообразие в подходах к лучевому лечению РПЖ

including moderately hypofractionated radiotherapy to the pelvic lymph nodes and prostate concurrent with ADT. External beam radiotherapy was delivered in 13 fractions of 3.0 Gy administered five times per week (EQD2 $\alpha/\beta = 1.5$: 50.1 Gy). A subsequent boost to the prostate and seminal vesicles was delivered using either high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) in a single fraction of 15.0 Gy (64 patients) or stereotactic body radiotherapy (SBRT) in three fractions of 7.0 Gy (20 patients). Radiation-induced toxicity was assessed according to the RTOG/EORTC grading system and the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0).

Results. The 5-year biochemical recurrence-free survival was 83.4 % overall: 88.9 % in high-risk and 80.7 % in very high-risk PCa patients. Local and regional control rates reached 96.4 and 97.6 %, respectively. Early grade II and III genitourinary toxicity rates were 36.9 % and 0 %, while gastrointestinal toxicity rates were 45.2 and 2.4 %, respectively. Late grade II and III toxicities were observed in 8.3 and 2.4 % of patients for genitourinary effects, and 20.2 and 2.4 % for gastrointestinal effects.

Conclusion. Moderately hypofractionated radiotherapy to the pelvic lymph nodes and prostate (13 fractions of 3.0 Gy) followed by a boost to the prostate demonstrates high efficacy with a low risk of severe (grade III or higher) toxicity in patients with HVHR PCa.

Keywords: prostate cancer; high and very high risk; moderate hypofractionation; pelvic irradiation; radiotherapy; survival; toxicity

For Citation: Ekaterina E. Samartseva, Sergey N. Novikov, Nikolay D. Ilyin, Yuriy O. Merezko, Roman V. Novikov, Maria Yu. Gotovchikova, Yulia S. Melnik, Olga I. Ponomareva, Philip E. Antipov, Nikita O. Kuznetsov, Sergey V. Kanaev. Moderate hypofractionation of dose in pelvic lymph node irradiation for patients with high and very high risk prostate cancer: preliminary results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1070-1081.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2451

ВОВРР. V. Murphy и соавт. в проспективном рандомизированном исследовании показали, что сочетание конформного облучения регионарных тазовых лимфатических узлов (ЛЮ) и предстательной железы на фоне АДТ с последующим дополнительным облучением (*boost*) предстательной железы с помощью брахитерапии обеспечивает более высокие показатели пятилетней безрецидивной выживаемости, нежели облучение только предстательной железы, что позволяет рассматривать СЛТ в качестве современного стандарта лечения РПЖ ВОВРР [4]. Кроме того, накопленный клинический опыт использования различных режимов фракционирования дозы указывает на важные радиобиологические особенности РПЖ, характеризующегося низким показателем α/β — от 1,5 до 3, что, в свою очередь, позволяет предположить более высокую чувствительность опухоли к облучению с высокой разовой дозой [5, 6]. Интересно, что анализ результатов гипофракционированной

лучевой терапии 5 969 больных РПЖ, выполненный R. Miralbell и соавт., показал, что α/β РПЖ равен 1,5 и существенно не отличается у пациентов с различным риском рецидива [7]. В настоящее время у больных РПЖ накоплен большой клинический опыт успешного использования режимов умеренного и экстремально-го гипофракционирования дозы при облучении только предстательной железы, однако возможности применения умеренного гипофракционирования дозы при облучении предстательной железы и тазовых ЛУ изучены недостаточно.

Основной задачей представленного исследования является оценка эффективности и безопасности умеренного гипофракционирования дозы при проведении сочетанной лучевой терапии РПЖ ВОВРР на фоне АДТ.

Материалы и методы

С мая 2019 г. по настоящее время в радиотерапевтическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится проспективное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности режима умеренного гипофракционирования дозы как этапа СЛТ у пациентов с РПЖ ВОВРР. Определение группы риска РПЖ осуществляли в соответствии с классификацией Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) [8]. В исследование включались больные РПЖ ВОВРР хотя бы с одним из следующих признаков:

- группа высокого риска: стадия cT3a или сумма Gleason 8–10 или уровень простатического специфического антигена (ПСА) > 20 нг/мл;
- группа крайне высокого риска: стадия cT3b–T4 или первичный паттерн суммы Gleason 5 или более 4 биоптатов с Gleason 4–5 или наличие клинических/морфологических признаков поражения регионарных ЛУ.

Были оценены результаты лечения 84 больных, получивших комбинированное лечение, которое включало АДТ, начинавшуюся за 1–2 мес. до проведения СЛТ и продолжавшуюся 12–18 мес. (в среднем — 15,1 мес.) после завершения облучения. Средний возраст пациентов составил $65,9 \pm 5,3$ года. Большинство больных имели агрессивные подтипы (International Society of Urological Pathology — ISUP 4–5 — 59,5 %) РПЖ; 32,1 % случаев представлено РПЖ высокого, 67,9 % — очень высокого риска рецидива. Подробная характеристика больных, включенных в исследование, показана в табл. 1.

Программа лучевого лечения состояла из двух этапов. На первом этапе выполнялась конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на линейных ускорителях Novalis Tx или

TrueBeam (Varian, США) с энергией тормозного рентгеновского излучения от 6 до 18 МэВ. На этом этапе осуществлялось облучение тазовых ЛУ и предстательной железы с семенными пузырьками в режиме умеренного гипофракционирования дозы — 13 фракций по 3 Гр каждая до суммарной очаговой дозы (СОД) 39 Гр, что в соответствии с линейно-квадратичной моделью ($\alpha/\beta = 1,5$) составляет дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования в СОД 50,1 Гр ($EQD2 = 50,1$ Гр). Объем облучения тазовых ЛУ определялся согласно консенсусным рекомендациям и атласу оконтуривания для определения границ тазовых ЛУ при лучевой терапии с модулированной интенсивностью простаты и ЛУ [9] и включал в себя предстательную железу и семенные пузырьки, а также регионарные ЛУ: краниальный край клинического целевого объема (CTV) тазовых ЛУ определялся от уровня бифуркации аорты на общие подвздошные артерии, далее оконтуривались общие подвздошные, наружные и внутренние подвздошные, obturatorные ЛУ и пресакральная область. На втором этапе после завершения ДЛТ проводилось дополнительное облучение (*boost*) предстательной железы и проксимальной половины семенных пузырьков с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (БТ-ВМД) на аппарате MicroSelectron (192 Ir) в режиме одного сеанса 15 Гр (64 больных) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) в режиме трех фракций по 7 Гр (20 больных). Интервал между первым и вторым этапами СЛТ составлял от двух до четырех недель, в среднем три недели. Детальное описание методики БТ-ВМД и СТЛТ было представлено ранее [10, 11]. Протокол БТ-ВМД соответствовал стандарту GEC-ESTRO (Groupe Europeen de Curietherapie — European Society for Radiotherapy & Oncology) [12].

Необходимо отметить, что сравнительный анализ результатов использования БТ-ВМД и СТЛТ в качестве методов дополнительного облучения предстательной железы не показал статистически значимых различий в показателях пятилетней общей и безрецидивной выживаемости [13, 14], что позволяет рассматривать оба метода как равноэффективные способы подведения *boost* при выполнении СЛТ у больных РПЖ ВОВРР.

Для сопоставления радиационной нагрузки на опухоль и окружающие нормальные ткани при применении режимов умеренного гипофракционирования дозы, а также при проведении дополнительного облучения предстательной железы с помощью БТ-ВМД или СТЛТ мы использовали линейно-квадратичную модель [15]. Расчет $EQD2$, подведенной к опухоли, осуществ-

влялся исходя из значения величины отношения α/β , равного 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли, установленного в метаанализах Vogelius и Miralbell [7, 16].

Биохимический рецидив после СЛТ определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO (Radiation Therapy Oncology Group — American Society for Radiation Oncology): повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наи-

меньшего полученного значения ПСА (*nadire*) после завершения лечения [17].

Клинический рецидив РПЖ устанавливался в тех случаях, когда у больных с биохимическим рецидивом при инструментальном обследовании визуализировались опухолевые очаги в ПЖ или семенных пузырьках — локальный рецидив, в ЛУ таза — регионарный рецидив, в забрюшинных, средостенных ЛУ, костях, внутренних органах — рецидив с отдаленными метастазами.

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики больных, включенных в исследование

Признак	Количество больных (n = 84)	
	абс.	%
Возраст, среднее значение $\pm$ стандартное отклонение σ , лет	65,9 $\pm$ 5,3	
Категория cT		
cT2a	3	3,6
cT2b	4	4,8
cT2c	20	23,8
cT3a	16	19,0
cT3b	39	46,4
cT4a	2	2,4
Категория cN1	22	26,1
Категория M0	84	100,0
ПСА общ. медиана (Q25; Q75), нг/мл	29,8 (17,6; 40,2)	
ISUP		
1	6	7,2
2	11	13,1
3	17	20,2
4	41	48,8
5	9	10,7
Группы риска по NCCN		
Высокий	27	32,1
Очень высокий	57	67,9

Примечание. Здесь и в табл. 2: ISUP — Международное общество урологических патологов.

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the study population

Characteristic	Number of patients (n = 84)	
	Abs.	%
Age, mean $\pm$ standard deviation σ , years	65.9 $\pm$ 5.3	
cT category		
cT2a	3	3.6
cT2b	4	4.8
cT2c	20	23.8
cT3a	16	19.0
cT3b	39	46.4
cT4a	2	2.4
cN1 category	22	26.1
M0 category	84	100.0
Median prostate-specific antigen level (Q25; Q75), ng/mL	29.8 (17.6; 40.2)	
ISUP differentiation grade		
1	6	7.2
2	11	13.1
3	17	20.2
4	41	48.8
5	9	10.7
Risk groups according NCCN		
High	27	32.1
Very High	57	67.9

Note: ISUP refers to the International Society of Urological Pathology in this table and in Table 2.

В качестве основного метода диагностики клинических рецидивов использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga -ПСМА/ ^{18}F -ПСМА. Дополнительно, если это было необходимо, могли применяться магнитно-резонансная томография малого таза и скintiграфия костей, выполненная в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) ($^{99\text{m}}$ Тс-пирфотех). Все случаи подозрения на местный рецидив в области предстательной железы или семенных пузырьков в обязательном порядке подвергались гистологической верификации процесса посредством сатурационной промежуточной биопсии предстательной железы.

Безопасность исследуемого режима СЛТ оценивалась по частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений. Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC с учетом терминологических рекомендаций CTCAE v 5. (Common Terminology Criteria for Adverse Events) [18, 19]. Выделяли раннюю (в пределах первых трех месяцев после окончания лучевого лечения) радиационную токсичность со стороны мочевыводящих путей (Р-МПЛТ) и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (Р-ЖКТЛТ), а также поздние (после трех месяцев с момента окончания лучевого лечения) осложнения ЛТ со стороны мочевыводящих путей (П-МПЛТ) и со стороны прямой кишки (П-ЖКТЛТ).

Методы статистической обработки данных. Для статистического анализа полученных в ходе исследования данных последние были внесены в базу, сформированную на основе программного обеспечения Excel. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ SAS 9.4. Для сравнительного анализа качественных параметров использовался критерий хи-квадрат. Для количественных данных проводилась проверка нормальности с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данные, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних величин $\pm$ стандартное отклонение (σ), а показатели, имеющие распределение отличное от нормального, представлялись в виде медианы и квартилей. Общую и безрецидивную выживаемость анализировали по методу Каплана — Майера (Kaplan — Meier) с построением графиков кривых выживаемости.

Результаты

Первичной конечной точкой исследования была безрецидивная выживаемость (БРВ), определяемая как выживаемость без признаков биохимического или клинического рецидива.

Медиана наблюдения за больными составила 60 мес. (51,1; 62,2).

За время наблюдения отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (1,2 %) и девять случаев (10,7 %) от других причин. Общая выживаемость составила 88,1 % (рис. 1), канцер-специфическая выживаемость — 98,8 % (рис. 2).

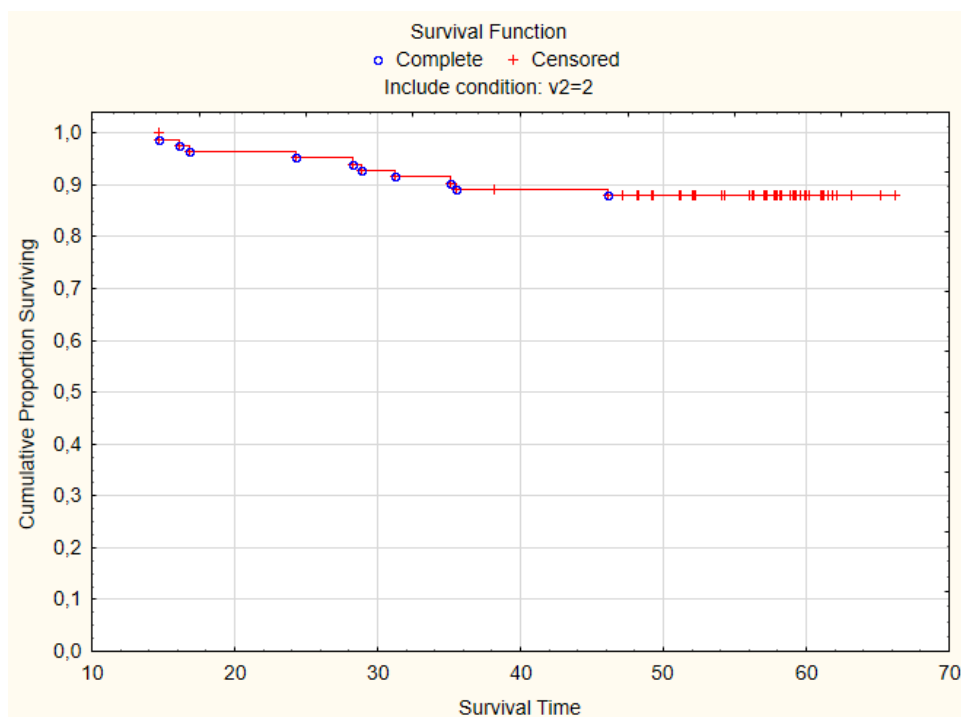


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов
Fig. 1. Overall survival of patients

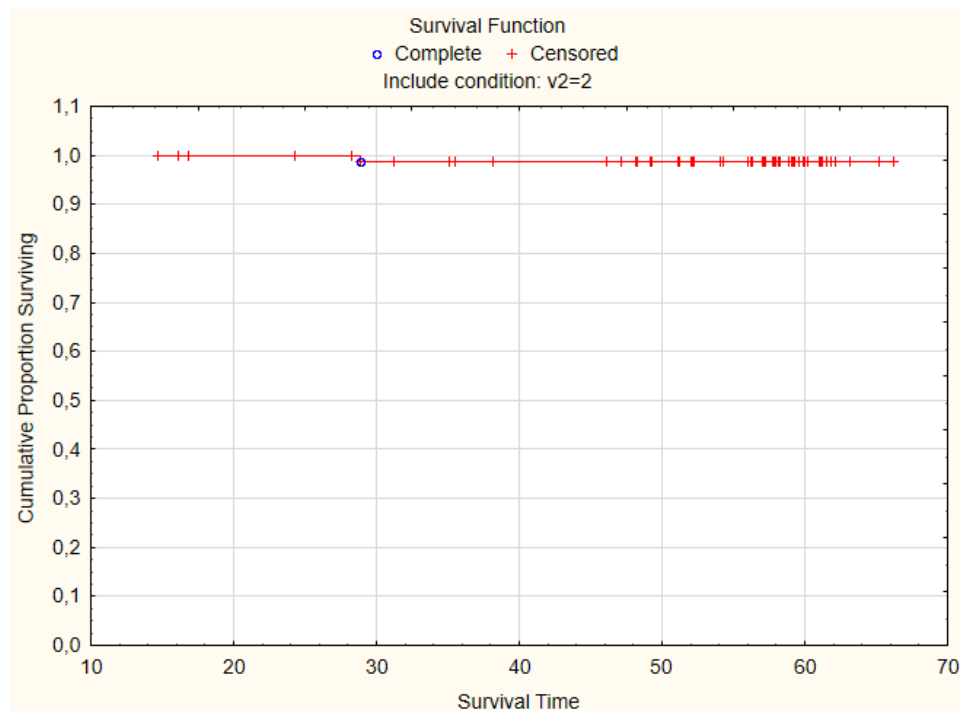


Рис. 2. Канцереспецифическая выживаемость пациентов
Fig. 2. Cancer-specific survival of patients

За все время исследования биохимический рецидив зафиксирован у 14 (16,6 %) из 84 пациентов: в трех случаях — у больных РПЖ высокого риска, в 11 — очень высокого риска рецидива. Таким образом, при проведении СЛТ с облучением тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы выживаемость без признаков биохимического рецидива РПЖ ВО-ВРР составила 83,4 % (рис. 3): в группе высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %. При этом следует отметить, что на момент начала лечения из 11 пациентов группы крайне высокого риска, которые впоследствии продемонстрировали биохимический рецидив, шесть человек (54,5 %) имели клинические признаки поражения регионарных ЛУ.

Проведение ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА/18F-ПСМА у больных с биохимическим рецидивом заболевания позволило установить локализацию рецидива РПЖ в 10 из 14 случаев. В двух наблюдениях выявлен рецидив в ЛУ, расположенных за пределами облученной тазовой области. В остальных восьми случаях зафиксированы рецидивы-генерализации с поражением скелета (семь наблюдений) или легких (один больной). Следует отметить, что у трех пациентов наряду с генерализацией процесса также отмечался рецидив в предстательной железе (одно наблюдение) или в предстательной железе и тазовых ЛУ (два случая). Ни у одного больного не установлен изолированный рецидив в предстательной железе и/или тазовых ЛУ. Таким образом, показатели

локального и регионарного контроля составили 96,4 и 97,6 % соответственно. Интересно, что в группе 22 больных РПЖ крайне высокого риска рецидива с поражением тазовых ЛУ после завершения СЛТ на фоне АДТ не возникло ни одного рецидива в проекции радиационных полей, но было выявлено шесть рецидивов-генерализаций с поражением скелета.

Ранние лучевые осложнения. Оценка ранней лучевой токсичности выполнена у всех 84 больных, включенных в исследование. В соответствие со степенью выраженности Р-МПЛТ пациенты распределялись следующим образом: в 53 (63,1 %) наблюдениях признаки острой токсичности отсутствовали или не превышали I степени, II степень Р-МПЛТ установлена в 31 (36,9 %) случае. Токсичности III, IV и V степени не было отмечено ни у одного из пациентов.

Р-ПКЛТ наблюдалась у 77 человек: I степень — у 37 (44,0 %), II степень — у 38 (45,2 %), III степень — у двух (2,4 %) больных. Оба случая тяжелой (III степени) токсичности со стороны ЖКТ проявлялись диареей, потребовавшей госпитализации для нормализации водно-электролитных нарушений (рис. 4).

Поздние лучевые осложнения. Поздние лучевые повреждения мочевого пузыря и кишечника оценивались спустя три месяца и более после завершения ЛТ и основывались на изучении жалоб пациентов, данных осмотра и общеклинических исследований (рис. 5). При наличии показаний назначались дополнительные методы обследования: цистоскопия, ректоскопия, ульт-

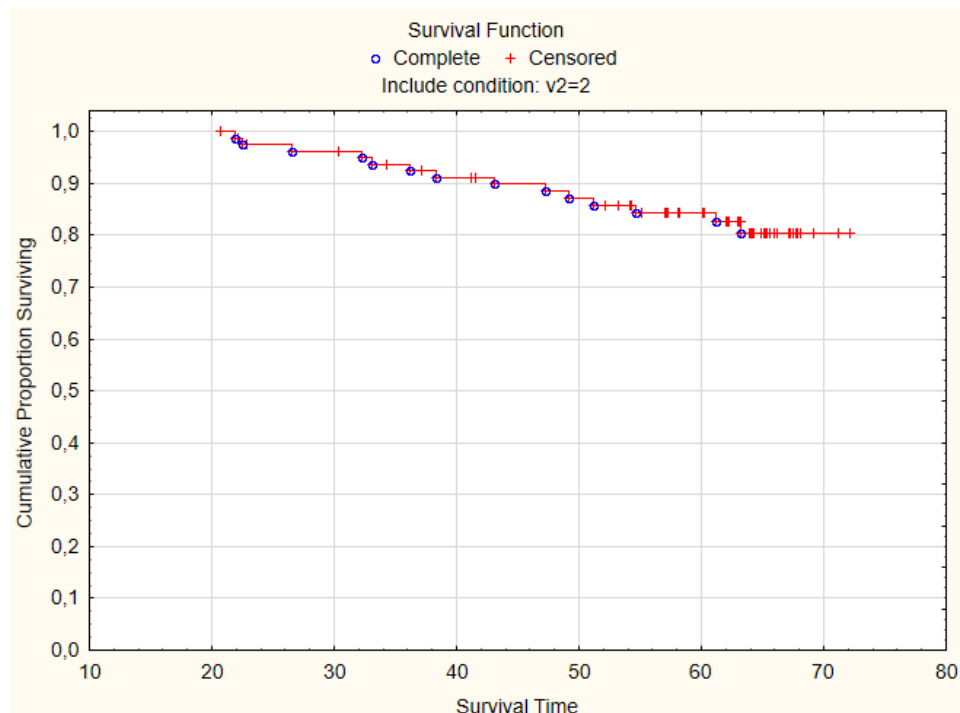


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов
Fig. 3. Recurrence-free survival of patients

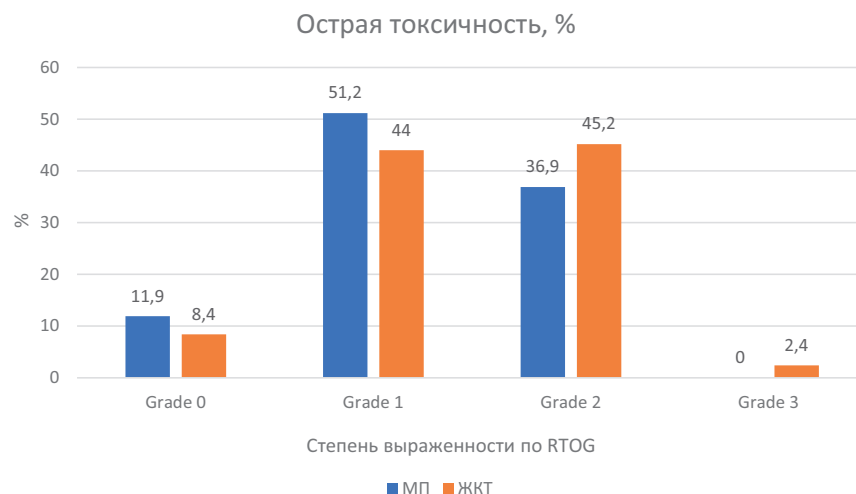


Рис. 4. Частота развития острой (ранней) токсичности со стороны мочевыводящих путей и органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 4. Incidence of acute (early) genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) toxicity by grade

развукое исследование. При анализе поздних осложнений со стороны МВП у 28 (33,3 %) больных не было отмечено каких-либо симптомов нарушения мочеиспускания, у 47 (56 %) больных наблюдалась токсичность I степени, у семи (8,3 %) пациентов отмечалась П-МПЛТ II степени в виде умеренного повышения частоты позывов к мочеиспусканию и эпизодов инконтиненции. III степень П-МПЛТ отмечена у двух (2,4 %) больных: у одного из них через 8 мес. после проведенного лечения развилась выраженная ургентность с позывами к мочеиспусканию через каждый час; у второго больного через три года после окончания лечения произошло фор-

мирование стриктуры уретры, что потребовало выполнение трансуретральной резекции рубцовых тканей с последующим развитием тотального недержания мочи.

Поздние осложнения со стороны ЖКТ выявлены у 59 больных: в 40 (47,6 %) случаях они не требовали назначения лекарственной терапии (I степень), поздние ЖКТ-осложнения II степени установлены у 17 пациентов (20,2 %) и были представлены эпизодами преходящих умеренных кровотечений из прямой кишки, не требующих инвазивных вмешательств и/или обильного отделения слизи при дефекации, у одного больного (1,2 %) через 5 мес. после лучевого лечения

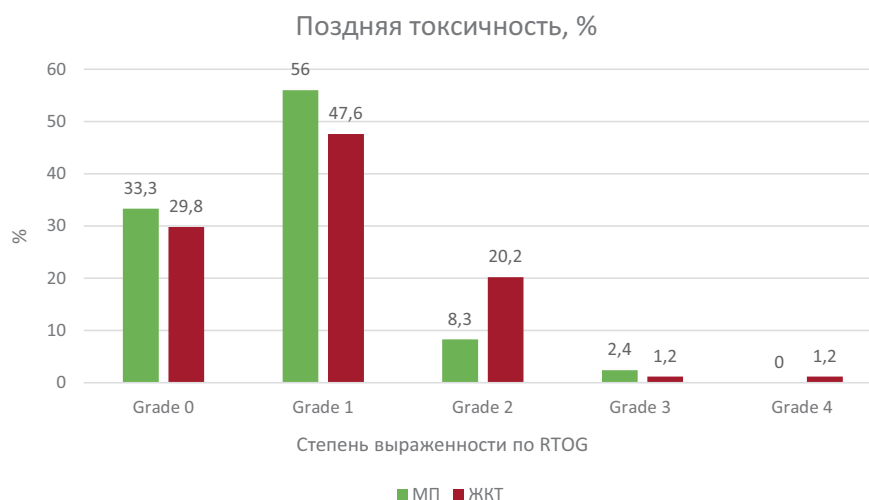


Рис. 5. Частота развития поздней токсичности со стороны мочевыводящих путей и органов желудочно-кишечного тракта
Fig. 5. Incidence of late GI/GU by grade

выявлено кровотечение из прямой кишки, послужившее причиной госпитализации и выполнения аргонплазменной коагуляции зоны активного кровотечения с удовлетворительным результатом (III степень П-ЖКТЛТ). Поздняя лучевая токсичность IV степени была установлена у одного (1,2 %) больного, у которого через 20 мес. после окончания лечения сформировалось декомпенсированное рубцовое сужение прямой кишки, что привело к острой кишечной непроходимости, потребовавшей хирургической коррекции (пациенту была выполнена сигмостомия).

Обсуждение

Проведенный промежуточный анализ результатов проспективного одноцентрового исследования показал, что у больных РПЖ ВОВРР облучение и тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) на фоне АДТ с последующим дополнительным облучением предстательной железы и семенных пузырьков характеризуется высокой эффективностью и обеспечивает в 83,4 % пятилетнюю безрецидивную выживаемость с очень высокими (96,4 %) показателями локо-регионарного контроля. Необходимо особо отметить, что использование предложенного режима СЛТ в комбинации с АДТ в 88,9 % характеризуется пятилетней безрецидивной выживаемостью у больных РПЖ с высоким и 80,7 % у пациентов с очень высоким риском рецидива. С помощью полученных результатов также было доказано: у больных с клиническими признаками поражения регионарных ЛУ облучение тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы обеспечивает надежный регионарный контроль; у 22 пациентов данной группы после проведения СЛТ в течение

пяти лет наблюдения не выявлено ни одного рецидива в облученных ЛУ. Другим интересным результатом мониторинга в этой группе является достаточно частое прогрессирование заболевания с поражением скелета (27,2 %), что может рассматриваться как основание для более длительного проведения адъювантной АДТ и/или поводом для раннего присоединения к АДТ антиандроенов нового поколения.

Важной задачей проведенного исследования является оценка безопасности использования режима умеренного гипофракционирования дозы при облучении тазовых ЛУ и предстательной железы. При анализе ранней токсичности не отмечалось жизнеугрожающих осложнений, а лучевые реакции, требующие стационарной помощи (III степень), наблюдались только у двух больных (2,4 %). Необходимо отметить достаточно высокую частоту умеренно выраженных ранних реакций на проведенную гипофракционированную терапию: дизурические явления II степени отмечались в 36,9 %, диарея II степени — в 45,2 % случаев. Представленные нами ранее результаты облучения тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме классического фракционирования дозы указывают на лучшую переносимость данного метода подведения дозы: острая токсичность II степени со стороны МВП не превышала 29,5 %, диарея II степени — 17,6 % [20].

В структуре поздних осложнений со стороны МВП преобладали обструктивные и/или дизурические нарушения I степени (56 %), осложнения III степени выявлены в двух наблюдениях (2,4 %). При анализе поздней прямокишечной токсичности отмечается достаточно высокая частота осложнений II степени — 20,2 %, в двух случаях (2,4 %) определялись осложнения III–IV степени.

Как показывает наш опыт использования режима «классического» фракционирования дозы при облучении тазовых ЛУ и предстательной железы, поздняя ЖКТ-токсичность II степени отмечалась несколько реже (13,4 %), осложнение III степени в виде рубцового стеноза прямой кишки без признаков кишечной непроходимости наблюдалось у одного больного (1,1 %). Поздние осложнения со стороны МВП при «классическом» фракционировании дозы были также представлены обструктивными и/или дизурическими нарушениями II и более степени (13,6 %): в 12 случаях (12,5 %) они успешно корректировались приемом α -блокаторов и/или противовоспалительных препаратов, у одного пациента (1,1 %) со стриктурой уретры потребовалось выполнение трансуретральной резекции [14].

Одними из первых оценку эффективности и безопасности режимов умеренного гипофракционирования дозы в рамках СЛТ РПЖ провели индийские исследователи S. Maulic и соавт. У 120 больных РПЖ ВРР они выполняли облучение за 20 фракций: таза — до 44 Гр (разовая доза — 2,2 Гр), простаты — до 60 Гр (с разовой дозой 3 Гр). Трехлетняя и пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составили 93 и 80 % при локальном и регионарном контроле 96 и 97 % соответственно. Поздние осложнения со стороны ЖКТ II, III и IV степени наблюдались в 15, 2,5 и 1,6 %; со стороны МВП токсичность II и более степени отмечалась в 19,2 % случаев, а у больных, перенесших трансуретральную резекцию, достигала 42 % [21].

M. Moll и G. Goldner [22] сравнили безопасность СЛТ в режиме классического и умеренного (20 фракций по 2,3 Гр) гипофракционирования дозы у 157 и 106 больных РПЖ соответственно. Острая ЖКТ-токсичность II и III степени в обеих группах существенно не отличалась — 37,6 % против 46,7 % и 0 против 1,3 %. В отношении токсичности со стороны МВП наблюдались умеренно выраженные различия — 31,8 против 20 % и 0 против 2,9 %. В заключении авторы сделали вывод о том, что умеренное гипофракционированное облучение тазовых ЛУ в протоколах СЛТ РПЖ на протяжении первых двух лет после окончания лечения демонстрирует хорошую переносимость. D. Norkus и соавт. также отметили, что при облучении таза режим умеренного гипофракционирования (20 фракций по 2,2 Гр) по безопасности существенно не отличается от режима «классического» фракционирования дозы [23]. Интересно, что использованный нами более жесткий режим облучения был сопоставим по эффективности и безопасности.

Brandell и соавт. провели анализ результатов облучения тазовых ЛУ в режиме 14 фракций по 3 Гр с последующим подведением дополнительной дозы на предстательную железу с помощью брахитерапии источниками высокой мощности дозы (14 Гр за одну фракцию) либо дистанционной лучевой терапии (66 Гр за 20 фракций). Этот вариант СЛТ оказался наиболее близким к анализируемому нами протоколу облучения. Две трети из 289 больных, получивших гипофракционированное облучение таза, относились к группе промежуточного и высокого риска рецидива РПЖ. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива достигла 74 % и была сопоставима с полученными нами результатами (82 %), как и данные по токсичности: осложнения III степени со стороны МВП составили 7,4 %, ЖКТ — всего 0,3 % [24].

Phuong и соавт. у 22 больных РПЖ промежуточного и высокого риска рецидива облучали тазовые ЛУ в режиме 15 фракций по 2,75 Гр с последующим дополнительным облучением предстательной железы в режиме двух фракций по 9,5 Гр (СТЛТ) или однократного облучения 15 Гр с помощью БТ-ВМД. При относительно коротком периоде наблюдения (медиана — 32 мес.) авторы отмечали хорошую переносимость лучевой терапии: ни одного случая токсичности III и более степени, токсичность II степени для МВП и ЖКТ составила 23 и 23 % соответственно [25]. По данным Nanos и соавт., после облучения тазовых ЛУ в режиме умеренного гипофракционирования дозы (14 фракций по 2,7 Гр), диарея II степени в остром периоде наблюдалась у каждого четвертого больного (23 %) [26].

В целом можно отметить: немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что облучение тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы с последующим дополнительным облучением предстательной железы у больных РПЖ промежуточного, высокого и очень высокого риска рецидива обеспечивают достижение высоких показателей пятилетней безрецидивной выживаемости (73–80 %) при низкой вероятности возникновения тяжелых осложнений лечения (0,3–4,1 %).

Заключение

Таким образом, проведенный промежуточный анализ позволяет сделать несколько важных выводов:

1. У больных РПЖ ВОВРР облучение тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы (13 фракций по 3 Гр) с последующим подве-

дением дополнительной дозы к предстательной железе характеризуется высокой эффективностью: пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе в целом составляет 83,4 %, у больных РПЖ высокого риска рецидива — 88,9 %, очень высокого риска рецидива — 80,7 %.

2. У больных РПЖ ВОВРР сочетанная лучевая терапия в режиме умеренного гипофракционирования дозы на фоне АДТ обеспечивает высокие показатели пятилетнего локорегионарного контроля (96,4 %) в проекции объема облучения.

3. У больных РПЖ ВОВРР проведение сочетанной лучевой терапии с облучением тазовых ЛУ и предстательной железы в режиме умеренного гипофракционирования дозы характеризуется более высокой, по сравнению с облучением в режиме классического фракционирования дозы, ранней и поздней токсичностью, в первую очередь со стороны органов желудочно-кишечного тракта. Однако случаи выраженной (III и более степени) токсичности встречаются так же редко (2,4 %), как и при проведении стандартной лучевой терапии.

4. У больных РПЖ очень высокого риска рецидива с клиническими признаками поражения тазовых ЛУ сочетанная лучевая терапия на фоне андроген-депривационной терапии обеспечивает 100 %-ный контроль заболевания в облученном объеме. Однако в этой группе отмечается высокий (27,2 %) риск генерализации рака предстательной железы, что, вероятно, требует более интенсивной системной терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 5/135 от 23.09.2019. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rules of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study protocol was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 5/135, dated 23 September 2019). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Самарцева Е.Е. — разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи;

Новиков С.Н. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, редактирование статьи и окончательное одобрение статьи;

Ильин Н.Д., Мережко Ю.О., Новиков Р.В. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, редактирование статьи;

Готовчикова М.Ю. — анализ материала, редактирование статьи;

Мельник Ю.С., Пономарева О.И. — получение данных для анализа, анализ полученных данных;

Антипов Ф.Е., Кузнецов Н.О. — анализ материала, редактирование статьи;

Канаев С.В. — редактирование статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' Contributions

E.E. Samartseva: study design, literature review, data acquisition, data analysis, statistical analysis, and manuscript drafting.

S.N. Novikov: study design, data analysis, manuscript drafting, critical revision, and final approval of the manuscript.

N.D. Ilyin, Yu.O. Merezko, R.V. Novikov: data acquisition, data analysis, and manuscript editing.

M.Yu. Gotovchikova: material analysis and manuscript editing.

Yu.S. Melnik, O.I. Ponomareva: data acquisition and data analysis.

Ph.E. Antipov, N.O. Kuznetsov: material analysis and manuscript editing.

S.V. Kanaev: manuscript editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, including the proper review and resolution of any issues related to its accuracy or integrity.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *The Lancet*. 2009; 373(9660): 301-308.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61815-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61815-2).
- Roach M. 3rd, Bae K., Speight J., et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*. 2008; 26(4): 585-591.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9881>.
- Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Новиков Р.В., et al. Сравнение эффективности лучевого и хирургического методов лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива. *Онкоурология*. 2024; 20(2): 44-54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54>. [Novikov S.N., Samartseva E.E., Novikov R.V., et al. Comparison of the effectiveness of radiation and surgical treatment methods in high and very high risk prostate cancer. *Cancer Urology*. 2024; 20(2): 44-54.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-2-44-54> (In Rus)].

4. Murthy V., Maitre P., Kannan S., et al. Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39(11): 1234-1242.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03282>.
5. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 43(5): 1095-1101.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00438-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00438-6).
6. King C.R., Fowler J.F. A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(1): 213-214.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)01651-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)01651-0).
7. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.075>.
8. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0063>.
9. Harris V., Staffurth J., Naismith O., et al. Consensus guidelines and contouring atlas for pelvic node delineation in prostate and pelvic node intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 94(4): 874-883.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.03.021>.
10. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического планирования). *Вопросы онкологии*. 2015; 61(1): 130-136. [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V., et al. Highdose brachytherapy for prostate cancer in real time using 192-IR (specifics of dosimetric planning). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2015; 61(1): 130-6 (In Rus)].
11. Новиков С.Н., Ильин Н.Д., Мельник Ю.С., et al. Опыт использования стереотаксической лучевой терапии в качестве метода радикального лечения больных раком предстательной железы с низким и промежуточным риском рецидива. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298>. [Novikov S.N., Ilin N.D., Melnik Yu.S., et al. Experience of using stereotactic ablative radiotherapy for radical treatment of low and intermediate risk prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 292-298.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-2-292-298> (In Rus)].
12. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiother Oncol*. 2013; 107(3): 325-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.002>.
13. Novikov S.N., Novikov R.V., Merezko Y.O., et al. A comparison between high dose rate brachytherapy and stereotactic body radiotherapy boost after elective pelvic irradiation for high and very high-risk prostate cancer. *Radiat Oncol J*. 2022; 40(3): 200-207.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2022.00339>.
14. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В., et al. Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска. *Вопросы онкологии*. 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694>. [Novikov S.N., Kanayev S.V., Novikov R.V., et al. Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology*. 2020; 66(6): 685-694.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-685-694> (In Rus)].
15. Withers H.R., Thames H.D. Jr., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol*. 1983; 1(2): 187-191.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(83\)80021-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(83)80021-8).
16. 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): 858-865.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.011>.
17. Roach M. 3rd, Hanks G., Thames H. Jr., et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65(4): 965-74.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.04.029>.
18. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(5):1341-1346.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department Of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute. 2017; 155.-URL: <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>.
20. Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(1): 40-49.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49>. [Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V. The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes. *Siberian Journal of Oncology*. 2020; 19(1): 40-49.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-40-49> (In Rus)].
21. Maulik S., Arunsingh M., Arun B., et al. Moderately Hypofractionated Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy for High-risk Localised Prostate Cancer: Predictors of Long-term Biochemical Control and Toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2022; 34(1): 52-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2021.08.010>.
22. Moll M., Goldner G. Assessing the toxicity after moderately hypofractionated prostate and whole pelvis radiotherapy compared to conventional fractionation. *Strahlenther Onkol*. 2024; 200(3): 188-194.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00066-023-02104-7>.
23. Norkus D., Karklelyte A., Engels B., et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol*. 2013; 8: 206.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-206>.
24. Kahlmeter Brandell J., Valachis A., Ugge H., et al. Moderately hypofractionated prostate-only versus whole-pelvis

- radiotherapy for high-risk prostate cancer: A retrospective real-world single-center cohort study. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2024; 48: 100846.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100846>.
25. Phuong C., Chan J.W., Ni L., et al. Safety of accelerated hypofractionated whole pelvis radiation therapy prior to high dose rate brachytherapy or stereotactic body radiation therapy prostate boost. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 12.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01976-2>.
26. Nanos C., Souftas V., Zissimopoulos A., Koukourakis M.I. Radiobiological analysis of preliminary results of a phase II study of pelvic hypofractionated and accelerated radiotherapy for high-risk prostate cancer patients. *Radiat Oncol J.* 2022; 40(2): 151-161.-DOI: <https://doi.org/10.3857/roj.2021.01032>.

Поступила в редакцию / Received / 30.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors' information / ORCID

Екатерина Евгеньевна Самарцева / Ekaterina E. Samartseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilyin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.
 Юрий Олегович Мережко / Yuriy O. Merezko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
 Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
 Мария Юрьевна Готовчикова / Maria Yu. Gotovchikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2104-6114>.
 Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
 Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
 Филипп Евгеньевич Антипов / Philip E. Antipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
 Никита Олегович Кузнецов / Nikita O. Kuznetsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.





© Н.О. Кузнецов², Р.В. Новиков¹, С.Н. Новиков¹, Е.Е. Самарцева¹,
Н.Д. Ильин¹, И.Г. Гафтон¹, Ю.О. Мережко¹, Ф.Е. Антипов¹, М.Ю. Готовчикова¹,
Ю.С. Мельник¹, О.И. Пономарева³, С.В. Канаев¹

Эффективность и безопасность послеоперационной стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы (результаты длительного наблюдения)

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Nikita O. Kuznetsov², Roman V. Novikov¹, Sergey N. Novikov¹, Ekaterina E. Samartseva¹,
Nikolay D. Ilin¹, Ivan G. Gafton¹, Yuriy O. Merezko¹, Filipp E. Antipov¹, Maria Yu. Gotovchikova¹,
Yulia S. Melnik¹, Olga I. Ponomareva³, Sergey V. Kanaev¹

Efficacy and Safety of Postoperative Stereotactic Radiotherapy to the Prostate Bed (Long-Term Follow-Up Results)

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named N.P. Napalkov, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Несмотря на достижения в хирургическом лечении рака предстательной железы (РПЖ), актуальной остается проблема послеоперационных рецидивов. Современные подходы к послеоперационной лучевой терапии, включая стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ), открывают новые возможности для повышения эффективности и сокращения сроков лечения при сохранении приемлемого профиля токсичности.

Цель. Оценить долгосрочную эффективность и безопасность послеоперационной СТЛТ на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ) у пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое исследование, включившее 56 пациентов с биохимическим рецидивом РПЖ после РПЭ. Всем пациентам выполнена СТЛТ на область ЛУПЖ (суммарная очаговая доза (СОД) 35 Гр за пять фракций). Медиана наблюдения составила 38 мес. Оценивались онкологические исходы, лучевая токсичность (по критериям RTOG) и качество жизни.

Результаты. Биохимический рецидив после лечения зарегистрирован у 13 пациентов (23,2 %), в т. ч. локальный рецидив в области ЛУПЖ — у трех (5,4 %). Таким образом, 76,8 % пациентов оставались без прогрессирования заболевания к моменту последнего наблюдения; локальный контроль достигнут у 94,6 %. Острые лучевые реакции I степени со стороны мочеполовой системы отмечены у 11 пациентов (19,6 %). Поздняя мочеполовая лучевая токсичность (МПЛТ) I–II степени выявлена у 25 человек

Introduction. Despite advances in the surgical management of prostate cancer (PCa), postoperative recurrence remains a significant clinical challenge. Contemporary approaches to postoperative radiation therapy, including stereotactic body radiation therapy (SBRT), offer promising opportunities to enhance therapeutic efficacy and reduce treatment duration while maintaining an acceptable toxicity profile.

Aim. To evaluate the long-term efficacy and safety of postoperative SBRT directed to the prostate bed (PB) in patients with recurrent PCa following radical prostatectomy (RP).

Materials and Methods. A prospective single-center study enrolled 56 patients with biochemical recurrence of PCa after RP. All patients received SBRT to the PB with a total dose of 35 Gy delivered in five fractions. The median follow-up duration was 38 months. Oncological outcomes, radiation-induced toxicity (assessed using RTOG criteria), and quality of life parameters were evaluated.

Results. Biochemical recurrence occurred in 13 patients (23.2 %), including three cases (5.4 %) of local relapse within the PB. Disease-free survival was maintained in 76.8 % of patients at the final follow-up, with local control achieved in 94.6 % of cases. Acute grade I genitourinary toxicity was observed in 11 patients (19.6 %). Late toxicities included grade I–II genitourinary effects in 25 patients (44.6 %) and grade I–II gastrointestinal effects in five patients (8.9 %). No grade III or higher radiation-related complications were

(44,6 %), поздняя прямокишечная лучевая токсичность (ПЛТ) I–II степени — у пяти (8,9 %). Лучевых осложнений III степени и выше не наблюдалось. Показатели качества жизни не ухудшились по сравнению с исходным уровнем.

Выводы. Послеоперационная СТЛТ области ЛУПЖ обеспечивает высокий уровень локального контроля и характеризуется хорошей переносимостью. Данный метод лечения является эффективным и безопасным подходом для пациентов с рецидивным РПЖ после хирургического вмешательства.

Ключевые слова: рак предстательной железы; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; стереотаксическая лучевая терапия; ложе удаленной предстательной железы; токсичность

Для цитирования: Кузнецов Н.О., Новиков Р.В., Новиков С.Н., Самарцева Е.Е., Ильин Н.Д., Гафтон И.Г., Мережко Ю.О., Антипов Ф.Е., Готовчикова М.Ю., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Канаев С.В. Эффективность и безопасность послеоперационной стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы (результаты длительного наблюдения). *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1082-1090.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2375

✉ Контакты: Кузнецов Никита Олегович, alkealol27@gmail.com

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин, особенно в развитых странах [1]. Для пациентов с локализованным РПЖ, согласно современным рекомендациям [2–4], доступны различные методы лечения, включая радикальную простатэктомию (РПЭ) и лучевую терапию (ЛТ). РПЭ остается одним из распространенных методов лечения, демонстрируя хорошие онкологические результаты. Однако риск развития рецидива в течение 10 лет после РПЭ составляет 30–50 % [5–7].

Спасительная лучевая терапия (СЛТ) является основным методом лечения для пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ [8]. Ключевым фактором, влияющим на эффективность СЛТ, является суммарная очаговая доза (СОД), подводимая на область ложа удаленной предстательной железы (ЛУПЖ), которая, согласно накопленным данным [9–11], должна составлять не менее 66 Гр. Исследования в области радиобиологии, внедрение новых методик проведения лучевой терапии и использование современных методов визуализации сделали возможным проведение ЛТ в режиме гиподифракционирования, что открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения. Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) подразумевает режим фракционирования, при котором происходит подведение всей СОД за несколько, как правило, пять-семь сеансов облучения с высокой разовой очаговой дозой (РОД) и одновременным значительным снижением лучевой нагрузки на окружающие нормальные ткани [12]. Данная методика обеспечивает сокращение сроков лечения,

reported. Quality of life measures remained stable compared to baseline values.

Conclusion. Postoperative SBRT targeting the PB provides excellent local control and is well tolerated. This treatment approach represents an effective and safe therapeutic option for patients with recurrent PCa following surgical intervention.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; biochemical recurrence; stereotactic radiotherapy; prostate bed; toxicity

For Citation: Nikita O. Kuznetsov, Roman V. Novikov, Sergey N. Novikov, Ekaterina E. Samartseva, Nikolay D. Ilin, Ivan G. Gafton, Yuriy O. Merezko, Filipp E. Antipov, Maria Yu. Gotovchikova, Yulia S. Melnik, Olga I. Ponomareva, Sergey V. Kanaev. Efficacy and Safety of Postoperative Stereotactic Radiotherapy to the Prostate Bed (Long-Term Follow-Up Results). *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1082-1090.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2375

снижение нагрузки на медицинский персонал и пациентов, а также повышение пропускной способности радиотерапевтического оборудования. В пользу использования СТЛТ также говорит и то, что отношение α/β для РПЖ находится в диапазоне 1,3–2,0 Гр; следовательно, данная опухоль чувствительна к гиподифракционным режимам облучения [13, 14] в отличие от соседних органов, таких как мочевого пузыря и прямая кишка, отношение α/β у которых составляет 3–6 Гр [15, 16]. При увеличении РОД также наблюдается повышение противоопухолевого эффекта, что связано с косвенными факторами, такими как повреждение эндотелия сосудов и усиление иммунного ответа, индуцированного лучевым поражением опухоли [17, 18]. Цель исследования — оценка долгосрочных показателей эффективности и безопасности послеоперационной лучевой терапии в режиме экстремального гиподифракционирования дозы на область ЛУПЖ.

Материалы и методы

Проспективное одноцентровое наблюдательное исследование было начато в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2019 г. [12]. На проведение исследования получено одобрение ЛЭК (протокол от 05.03.2019 № 24). В период с апреля 2019 по декабрь 2023 г. послеоперационный курс СТЛТ проведен 56 пациентам с рецидивом РПЖ после РПЭ. Лечение осуществлялось в режиме экстремального гиподифракционирования дозы на область ЛУПЖ.

Были установлены следующие показания для проведения СТЛТ на область ЛУПЖ:

– Подтвержденный биохимический рецидив после выполнения РПЭ.

– Отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов (РЛУ) по данным патоморфологического анализа послеоперационного материала.

– Возраст старше 18 лет.

– Наличие андроген-депривационной терапии (АДТ) в анамнезе не являлось противопоказанием.

Противопоказания для проведения СТЛТ на область ЛУПЖ:

– Клинически значимая стриктура везикоуретрального анастомоза (ВУА).

– Проведение лучевой терапии в области малого таза в анамнезе.

– Острые инфекционные заболевания.

– Хронические воспалительные заболевания прямой кишки.

– Обнаружение отдаленных метастатических очагов или пораженных РЛУ на основе данных методов визуализации.

Биохимический рецидив идентифицировали согласно общепринятым критериям [8]. Локальный рецидив определяли на основании роста простат-специфического антигена (ПСА) в сочетании с данными методов визуализации: ПЭТ — позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{68}Ga -ПСМА, ^{11}C -холином или мультипараметрической магнитно-резонансной томографией (МпМРТ) органов малого таза в режиме контрастного усиления. Анализ результатов визуализации включал оценку распространенности и локализации опухолевого процесса. Также проводилось изучение морфологических характеристик послеоперационного материала: стадии местного и регионарного распространения опухоли, степени дифференцировки по шкале Глисона, наличия перинеуральной инвазии и протяженности позитивного хирургического края.

Компьютерная томография (КТ) таза выполнялась на сканере Somatom Definition AS (Siemens, Германия) с использованием стандартных фиксирующих устройств. Полученные данные совмещались с изображениями МпМРТ и/или ПЭТ/КТ для точного оконтуривания мишени и критических структур. Оконтуривание мишени и окружающих нормальных тканей производилось в планирующей системе Calypso v.4.0 (Varian). К органам риска относились мочевого пузырь, прямая кишка, головки бедренных костей. Предписание ограничения доз на критические органы выполнялось согласно рекомендациям QUANTEC [19].

Оконтуривание ЛУПЖ осуществлялось согласно рекомендациям RTOG [20] с добавлением 5 мм для формирования PTV, что соответствует обновленным рекомендациям ESTRO [21]. Облучение выполнялось с использованием

технологий IMRT или RapidArc в режиме пяти ежедневных фракций с РОД 7 Гр до СОД 35 Гр. Эквивалентная биологически эффективная доза (EQD2) составила 85 Гр.

Оценка лучевой токсичности проводилась в соответствии с критериями RTOG. Для оценки качества жизни использовались шкалы: IPSS-QoL — Международная шкала оценки симптомов нижних мочевыводящих путей и их влияния на качество жизни больных, ICIQ-SF — опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ SAS 9.4. Безрецидивная выживаемость оценивалась по методу Каплана — Майера с построением графиков кривых выживаемости.

Результаты

В исследование было включено 56 пациентов, средний возраст которых составил 67 (49–81) лет; медиана наблюдения — 38 (15–69) мес. Медиана индекса массы тела составила 27,65 (20,3–37,6) кг/м². У 35 (62,5 %) пациентов стадия заболевания соответствовала pT2, а у 21 (37,5 %) — pT3 или выше. Позитивный хирургический край был выявлен у 16 (28,6 %) человек, при этом протяженные изменения отмечены в 13 (23,2 %) случаях. Медиана уровня ПСА перед началом лучевой терапии составила 0,64 нг/мл. Средний интервал от выполнения РПЭ до начала лучевой терапии оказался равен 45,5 мес. Из всех включенных пациентов у 41 (73,2 %) был установлен макроскопический очаг в зоне ЛУПЖ (табл. 1).

На момент последнего наблюдения общая выживаемость составила 100 %, что свидетельствует о высокой эффективности проведенного лечения. Биохимический рецидив был зарегистрирован у 13 (23,2 %) пациентов, из которых локальный рецидив в области ЛУПЖ отмечен у трех (5,4 %) больных, в области РЛУ — у четырех (7,1 %) пациентов, а отдаленные метастазы были выявлены только в одном случае (1,8 %); в оставшихся пяти случаях (8,9 %) локализация очага рецидива не была установлена. Анализ данных показал, что наличие локального рецидива в области ЛУПЖ на момент начала СТЛТ связано с тенденцией к увеличению риска развития повторного клинического локального рецидива на 180 % и биохимического рецидива на 70 % соответственно. Однако различия с группой биохимического рецидива без клинически определяемого очага различия не достигли порога статистической значимости ($p > 0,05$) (рис. 1).

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Возраст	66,54 (49–81)
Индекс массы тела	27,65 (20,3–37,6)
Время после операции (мес.)	Медиана 45,50 (4–198)
ПСА до РПЭ (нг/мл)	Медиана 11,00 (0,4–37)
ПСА до ЛТ (нг/мл)	Медиана 0,64 (0,06–4,8)
Вид РПЭ абс. (%)	
Позадилонная	7 (12,5)
Лапароскопическая	40 (71,4)
Роботическая	9 (16,1)
Р TNM Т	
pT2	35 (62,5)
pT3a	8 (14,3)
pT3b	13 (23,2)
Р TNM N	
pN0	56 (100)
Сумма Глисона	
6	11 (19,6)
7 (3 + 4)	22 (39,3)
7 (4 + 3)	17 (30,4)
8	6 (10,7)
Морфологические характеристики	
Перинеуральная инвазия	21 (37,5)
Позитивный хирургический край	
Отсутствует	40 (71,4)
Фокальный	3 (5,4)
Протяженный	13 (23,2)
Локализация рецидива	
ЛУПЖ	41 (73,2)
Без установленного очага	15 (26,8)

Table 1. Patient clinical characteristics

Age (years)	66.54 (49–81)
Body Mass Index	27.65 (20.3–37.6)
Time After Surgery (months)	Median 45.50 (4–198)
PSA Before RP (ng/mL)	Median 11.00 (0.4–37)
PSA Before RT (ng/mL)	Median 0.64 (0.06–4.8)
RP Type abs. n (%)	
Retropubic	7 (12.5)
Laparoscopic	40 (71.4)
Robotic	9 (16.1)
P TNM T	
pT2	35 (62.5)
pT3a	8 (14.3)
pT3b	13 (23.2)
P TNM N	
pN0	56 (100)
Gleason Score	
6	11 (19.6)
7 (3 + 4)	22 (39.3)
7 (4 + 3)	17 (30.4)
8	6 (10.7)
Morphologic Features	
Perineural Invasion	21 (37.5)
Surgical Margin Status	
Negative	40 (71.4)
Focal Positive	3 (5.4)
Extensive Positive	13 (23.2)
Recurrence Localization	
Prostate Bed	41 (73.2)
Undetermined Focus	15 (26.8)



Рис. 1. Выживаемость без признаков биохимического рецидива
Fig. 1. Biochemical recurrence-free survival

Динамика медианы уровня ПСА демонстрирует значительное снижение на протяжении всего периода наблюдения. До начала лучевой терапии медиана уровня ПСА составляла 0,64 нг/мл. Спустя 3 мес. после лечения она уменьшилась до 0,30 нг/мл, а к 6-му мес. снизилась до 0,20 нг/мл. На 12-й и 24-й мес. медиана уровня оставалась на уровне 0,10 нг/мл. На 36-й и 48-й мес. наблюдения она составляла 0,08 нг/мл, а к 60-му мес. было достигнуто минимальное значение в 0,05 нг/мл. Эти данные подтверждают эффективность СТЛТ в связи со стабильным снижением уровня ПСА, что отражает успешный контроль заболевания на протяжении пятилетнего периода наблюдения.

Острая мочеполовая лучевая токсичность (МПЛТ) наблюдалась у 11 (19,6 %) пациентов, тогда как 45 (80,4 %) человек завершили лечение без ее проявлений. Поздняя МПЛТ была зарегистрирована у 25 (44,6 %) пациентов, в 22 наблюдениях (39,3 %) оценивалась как токсичность I степени, и в трех (5,4 %) — II степени. Прямокишечная лучевая токсичность (ПЛТ) была зафиксирована у семи (12,5 %) пациентов, включая четырех (7,1 %) с I степенью и трех (5,4%) со II степенью. Поздняя ПЛТ отмечалась у пяти (8,9 %) пациентов: в четырех (7,1 %) случаях — I степени, и в одном (1,8 %) — II степени (табл. 2).

Полученные результаты демонстрируют низкий уровень токсичности при проведении СТЛТ. Большинство случаев токсичности были легкой (I) или умеренной (II) степени, а лучевые реакции и лучевые осложнения III степени и выше отсутствовали, что подтверждает безопасность методики для использования в клинической практике.

Качество жизни пациентов, оцениваемое по шкалам IPSS-QoL и ICIQ-SF, демонстрировало стабильность на протяжении всего периода наблюдения. Необходимо отметить, что недержание мочи легкой и средней степени у 30 (53,57 %) человек возникло после РПЭ. На момент последнего наблюдения отмечалось незначительное увеличение показателей IPSS и ICIQ-SF. Шкала QoL оставалась неизменной на всех этапах, что свидетельствует о сохранении приемлемого уровня качества жизни у большинства пациентов (табл. 3).

В рамках исследования были проанализированы ключевые дозиметрические параметры, описывающие распределение дозы в органах риска, таких как прямая кишка, мочевого пузыря и головки бедренных костей. Значения основных дозиметрических показателей при проведении СТЛТ РПЖ представлены в табл. 4.

Таблица 2. Частота возникновения ранней и поздней лучевой токсичности

Система	Характер токсичности	Степень I абс. (%)	Степень II абс. (%)
Мочеполовая	ранние	11 (19,6 %)	0
	поздние	22 (39,3 %)	3 (5,4 %)
Прямокишечная	ранние	4 (7,1 %)	4 (7,1 %)
	поздние	4 (7,1 %)	1 (1,8 %)

Table 2. Acute and late radiation toxicity incidence

System	Toxicity Type	Grade I abs. n (%)	Grade II abs. n (%)
Genitourinary	acute	11 (19.6 %)	0
	late	22 (39.3 %)	3 (5.4 %)
Gastrointestinal	acute	4 (7.1 %)	4 (7.1 %)
	late	4 (7.1 %)	1 (1.8 %)

Таблица 3. Динамика изменения медианы баллов IPSS, QOL, ICIQ-SF

	Baseline	Завершение ЛТ	3 мес. после окончания ЛТ	Последнее наблюдение
IPSS	6.0	6.5	7	8
QOL	2.0	2.0	2	3
ICIQ-SF	2.5	2.5	3	3

Table 3. Dynamics of median score changes IPSS, QOL, ICIQ-SF

	Baseline	End of RT	3 Months Post-RT	Last Follow-up
IPSS	6.0	6.5	7	8
QOL	2.0	2.0	2	3
ICIQ-SF	2.5	2.5	3	3

Таблица 4. Основные дозиметрические показатели при проведении СЛТ РПЖ (Гр)

	Медиана	Среднее	Диапазон
Прямая кишка			
D _{max} (максимальная доза)	35,76	35,79	33,2–37,35
D _{2cc} (доза, подводимая к 2 см ³ органа)	32,45	32,50	21,2–35,7
D _{20cc} (доза, подводимая к 20 см ³ органа)	18,25	18,55	12,5–35,5
D _{10 %} (доза, подводимая к 10 % объема органа)	27,61	27,63	19,45–32,9
D _{20 %} (доза, подводимая к 20 % объема органа)	22,16	22,09	15,7–25,8
D _{50 %} (доза, подводимая к 50 % объема органа)	14,65	13,67	3,7–17
Мочевой пузырь			
D _{max} (максимальная доза)	36,84	36,77	34,33–38,15
D _{1cc} (доза, подводимая к 1 см ³ органа)	35,70	35,32	21,8–36,72
D _{15cc} (доза, подводимая к 15 см ³ органа)	34,12	32,88	21,3–36
D _{10 %} (доза, подводимая к 10 % объема органа)	34,41	33,31	20–36
D _{50 %} (доза, подводимая к 50 % объема органа)	12,68	11,98	2,1–33
Головки бедренных костей			
D _{max} (максимальная доза)	17,38	17,01	8,4–22,15
D _{10cc} (доза, подводимая к 10 см ³ органа)	12,14	12,13	6,6–16,69

Table 4. Key dosimetric parameters for prostate bed SBRT (Gy)

	Median	Mean	Range
Rectum			
D _{max} (maximum dose)	35.76	35.79	33.2–37.35
D _{2cc} (dose to 2 cm ³)	32.45	32.50	21.2–35.7
D _{20cc} (dose to 20 cm ³)	18.25	18.55	12.5–35.5
D _{10 %} (dose to 10 % volume)	27.61	27.63	19.45–32.9
D _{20 %} (dose to 20 % volume)	22.16	22.09	15.7–25.8
D _{50 %} (dose to 50 % volume)	14.65	13.67	3.7–17
Bladder			
D _{max} (maximum dose)	36.84	36.77	34.33–38.15
D _{1cc} (dose to 1 cm ³)	35.70	35.32	21.8–36.72
D _{15cc} (dose to 15 cm ³)	34.12	32.88	21.3–36
D _{10 %} (dose to 10 % volume)	34.41	33.31	20–36
D _{50 %} (dose to 50 % volume)	12.68	11.98	2.1–33
Femoral Heads			
D _{max} (maximum dose)	17.38	17.01	8.4–22.15
D _{10cc} (dose to 10 cm ³)	12.14	12.13	6.6–16.69

Среди множества изученных параметров значимая связь с поздними лучевыми осложнениями была выявлена только для показателя дозы, подводимой к 1 см³ мочевого пузыря (BLAD D1cc), который отражает максимальную дозу, поглощенную в данном объеме. Медиана BLAD D1cc составила 35,70 (21,8–36,72) Гр. Результаты показали, что более высокие значения BLAD D1cc были ассоциированы с увеличением частоты возникновения поздней МПЛТ токсичности, как правило, I степени. Вместе с тем пациенты с осложнениями II степени демонстрировали тенденцию к более низким значениям BLAD D1cc,

что может свидетельствовать о влиянии индивидуальных факторов, таких как предрасположенность тканей к радиационному повреждению.

Обсуждение

СЛТ занимает важное место в лечении пациентов с рецидивами РПЖ после РПЭ. Одной из ключевых проблем при проведении курса лучевой терапии остается выбор облучаемого объема, что особенно актуально в случаях облучения ложа удаленного органа. На сегодняшний день не существует единого подхода к определению объема

облучения при проведении СТЛТ. Это связано, прежде всего, с различиями в методиках проведения лучевой терапии в опубликованных исследованиях [8, 21, 22]. Существует два основных подхода СЛТ РПЖ — облучение всего ЛУПЖ или облучение макроскопического очага рецидива в зоне ЛУПЖ. Второй вариант проведения данной методики невозможен при возникновении биохимического рецидива. В нашем исследовании у 15 (26,8 %) пациентов рецидив был зарегистрирован только при помощи лабораторных методов диагностики, тогда как лучевыми и молекулярными методами исследования локализацию рецидива установить не удалось. В связи с этим нами была выбрана методика проведения СТЛТ на весь объем ЛУПЖ. Данный подход ассоциирован с более высоким профилем токсичности, нежели при облучении только макроскопического рецидивного очага [23]. Однако данные Riccardo Santamaria и соавт. [24] показывают, что контроль опухоли при облучении только клинически рецидивного очага ниже, чем при облучении всего ЛУПЖ. В настоящее время имеются клинические рекомендации, которые регламентируют границы облучаемого объема при облучении ЛУПЖ [21, 22, 25, 26]. При этом, конечно, необходимо учитывать имеющиеся клинические данные, которые могут оказать существенное влияние на выбор объема облучения [27]. Наши данные указывают на существенное влияние объема облучения на риск возникновения поздней лучевой токсичности, в частности на взаимосвязь максимальной дозы, подводимой к 1 см³ мочевого пузыря, с поздней МПЛТ. Полученные результаты указывают на то, что наличие местного рецидива на момент начала СЛТ связано с тенденцией к повышению риска развития как локального (на 180 %), так и биохимического (на 70 %) рецидивов после завершения СТЛТ.

В настоящее время исследование возможностей СТЛТ при проведении спасительной терапии после РПЭ изучены недостаточно и представлены, в основном, ретроспективным анализом небольших групп с короткой медианой наблюдения [28–30]. Проведенный нами анализ результатов СТЛТ, выполненной у 56 больных с возникшими рецидивами после РПЭ, с медианой наблюдения более трех лет (38 мес.), указывает на высокую эффективность (23,2 % биохимических рецидивов) и безопасность СЛТ в режиме СТЛТ.

Вопросам выбора оптимальной дозы при проведении СТЛТ при рецидиве РПЖ посвящена работа S. Sampath и соавт. [28]. Авторы оценили токсичность различных режимов гипофракционирования при выполнении СЛТ на ЛУПЖ. Были рассмотрены три режима облучения за пять ежедневных фракций до СОД 35, 40 или 45 Гр. Авто-

ры отметили отсутствие преимуществ эскалации дозы при увеличении СОД до 45 Гр.

C. Schröder и соавт. [23] представили результаты обзора, посвященного СТЛТ при рецидиве РПЖ после РПЭ. Авторы отмечают, что лучевая терапия в режиме экстремального гипофракционирования на область ЛУПЖ связана с приемлемой токсичностью и имеет радиобиологическое обоснование для лечения РПЖ. Однако они указывают на необходимость оптимизации данной методики СЛТ.

R. Lucchini и соавт. [29] в исследовании POPART оценивали результаты проведения СТЛТ у пациентов с рецидивом РПЖ. В объем облучения включали ЛУПЖ, СТЛТ выполнялась за пять фракций до СОД 32,5 Гр (эквивалентная доза EQD2 — 74,2 Гр). Через 3 мес. после завершения терапии не было зарегистрировано ни одного случая ранней ПЛТ II степени или выше, и лишь у 10 % пациентов наблюдалась ранняя МПЛТ I степени. Результаты исследования указывают на возможность безопасного использования такого режима фракционирования при облучении ЛУПЖ. Позднее F. Ferrario и соавт. [30] представили обновленные данные исследования POPART. При медиане наблюдений 12 мес. не было зарегистрировано ни одного случая поздней ПЛТ или МПЛТ II степени и выше. Лучевые повреждения I степени со стороны мочеполовой системы отмечены у 46 % пациентов, а со стороны желудочно-кишечного тракта — у 4 %. Среди 47 пациентов у четырех (9 %) наблюдалось ухудшение качества жизни, а у 11 (26 %) развилась эректильная дисфункция. На момент публикации у шести пациентов возникли рецидивы, что может свидетельствовать о необходимости повышения СОД, подводимой на область ЛУПЖ. Наши результаты по оценке качества жизни пациентов, отраженные в шкалах IPSS, QoL и ICIQ-SF, показали, что уровень качества жизни оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. Незначительное увеличение показателей IPSS и ICIQ-SF после завершения лечения согласуется с данными, представленными в других исследованиях [29, 30]. Кроме того, анализ показал, что общая выживаемость составила 100 % на момент последнего наблюдения. Биохимический рецидив при медиане наблюдения в 38 мес. был зарегистрирован у 13 (23,2 %) пациентов; из них локальный рецидив в области ЛУПЖ установлен у трех (5,4 %) больных, а рецидивы в проекции РЛУ — у четырех (7,1 %) пациентов, и только в одном (1,8 %) случае диагностировано метастатическое поражение скелета. Представленные данные свидетельствуют об эффективности и безопасности применения СТЛТ при послеоперационном облучении ЛУПЖ в качестве вари-

анта спасительной терапии при возникновении рецидива заболевания после РПЭ.

Заключение

Послеоперационное облучение ЛУПЖ при возникновении рецидива РПЖ демонстрирует высокую эффективность, обеспечивая локальный контроль в 94,6 % при медиане наблюдения в 38 мес., и характеризуется хорошей переносимостью — частота возникновения ранней МПЛТ не превышает 20 %, частота поздних осложнений III и более степени не выявлена ни в одном случае.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made substantial contributions to the article, including conception of the work, acquisition, analysis and interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published, and agree to take responsibility for all aspects of the work. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bray F, Laversanne M., Sung H., et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022; 20(12): 1288-1298.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0063>.
- Cornford P., van den Bergh R.K.N., Briers E., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer 2024: Part I—Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2024; 86(2): 148-163.-DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.027>.
- Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., et al. Рак предстательной железы. *Вопросы онкологии.* 2023; 13(3s2-1): 640-660.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660>. [Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., et al. Prostate cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 13(3s2-1): 640-660.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-640-660> (In Rus)].
- Fakhrejani F., Madan R.A., Dahut W.L. Management options for biochemically recurrent prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(5): 26.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0462-4>.
- Sanda M.G., Cadeddu J.A., Kirkby E., et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part I: Risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol.* 2018; 199(3): 683-690.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>.
- Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol.* 2007; 51(5): 1175-1184.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.01.015>.
- Mottet N.M., van den Bergh R.C.N., Briers E., et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021; 79(2): 243-262.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>.
- Pfister D., Bolla M., Briganti A., et al. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014; 65(6): 1034-1043.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.013>.
- Qi X., Li H.Z., Gao X.S., et al. Toxicity and biochemical outcomes of dose-intensified postoperative radiation therapy for prostate cancer: Results of a randomized phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106(2): 282-290.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.047>.
- Pisansky T.M., Agrawal S., Hamstra D.A., et al. Salvage radiation therapy dose response for biochemical failure of prostate cancer after prostatectomy: A multi-institutional observational study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 96(5): 1046-1053.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.08.043>.
- Новиков Р.В., Мельник Ю.С., Пономарева О.И., Новиков С.Н. Первый отечественный опыт стереотаксической лучевой терапии на область ложа удаленной предстательной железы. *Урологические ведомости.* 2020; 10(2): 133-142.-DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved102133-142>. [Novikov R.V., Melnik J.S., Ponomareva O.I., Novikov S.N. First Russian experience of the stereotactic radiotherapy on the prostate bed. *Urologicheskie Vedomosti = Urology Reports (St. Petersburg).* 2020; 10(2): 133-142.-DOI: <https://doi.org/10.17816/uroved102133-142> (In Rus)].
- 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: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.010>.

14. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82(1): e17-e24.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.10.075>.
15. Wang K., Mavroidis P., Royce T.J., et al. Prostate stereotactic body radiation therapy: An overview of toxicity and dose response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 237-248.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.09.054>.
16. Gloi A.M., Buchanan R. Dosimetric assessment of prostate cancer patients through principal component analysis (PCA). *J Appl Clin Med Phys.* 2013; 14(1): 3882.-DOI: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i1.3882>.
17. Song C.W., Glatstein E., Marks L.B., et al. Biological principles of stereotactic body radiation therapy (SBRT) and stereotactic radiation surgery (SRS): Indirect cell death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 21-34.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.047>.
18. Арсеньев А.И., Новиков С.Н., Канаев С.В., et al. Место сосудистых механизмов в реализации радиобиологических эффектов высокодозной лучевой терапии. *Вопросы онкологии.* 2023; 69(2): 180-186.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186>. [Arsenyev A.I., Novikov S.N., Kanaev S.V., et al. The role of vascular mechanisms in the implementation of radiobiological effects of high-dose radiation therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2023; 69(2): 180-186.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-180-186> (In Rus)].
19. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A., et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3 Suppl): S10-S19.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754>.
20. Michalski J.M., 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): 361-368.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.02.006>.
21. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100638>.
22. Parker C., Castro E., Fizazi K., et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2020; 31(9): 1119-1134.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
23. 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.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14030696>.
24. Santamaria R., Zaffaroni M., Vincini M.G., et al. Image-guided stereotactic body radiotherapy on detectable prostate bed recurrence after prostatectomy in RT-naïve patients. *Life (Basel).* 2024; 14(7): 870.-DOI: <https://doi.org/10.3390/life14070870>.
25. Robin S., Jolicoeur 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): 1243-1253.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.11.010>.
26. Wiltshire K.L., Brock K.K., Haider M.A., et al. Anatomic boundaries of the clinical target volume (prostate bed) after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69(4): 1090-1099.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.04.068>.
27. Sonni I., Dal Pra A., O'Connell D.P., et al. 68Ga-PSMA PET/CT-based atlas for prostate bed recurrence after radical prostatectomy: Clinical implications for salvage radiation therapy contouring guidelines. *J Nucl Med.* 2023; 64(6): 902-909.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265025>.
28. Sampath S., Frankel P., Vecchio B.D., 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): 537-545.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.005>.
29. 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): 9349-9356.-DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol29120733>.
30. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100704>.

Поступила в редакцию / Received / 14.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Никита Олегович Кузнецов / Nikita O. Kuznetsov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-6497-6404>.
 Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.
 Екатерина Евгеньевна Самарцева / Ekaterina E. Samartseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-8585-0982>.
 Николай Дмитриевич Ильин / Nikolay D. Ilin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-0427>.
 Иван Георгиевич Гафтон / Ivan G. Gafton / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6694-1258>.
 Юрий Олегович Мережко / Yuriy O. Merezko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1491-2644>.
 Филипп Евгеньевич Антипов / Filipp E. Antipov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-4977>.
 Мария Юрьевна Готовчикова / Maria Yu. Gotovchikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-2104-6114>.
 Юлия Сергеевна Мельник / Yulia S. Melnik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-2764>.
 Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
 Сергей Васильевич Канаев / Sergey V. Kanaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1753-7926>.





© В.К. Карандашов¹, Р.В. Новиков^{1,2}, Е.С. Круглова², О.И. Пономарева²,
 И.А. Буровик², С.И. Тятков², А.В. Кулиш², Г.А. Лясович³, В.В. Протошак¹, С.Н. Новиков²

Роль промежностной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого эректильного статуса

¹Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования
 «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
 Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
 онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург,
 Российская Федерация

³Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства
 внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области»,
 Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Vasili K. Karandashov¹, Roman V. Novikov^{1,2}, Ekaterina S. Kruglova², Olga I. Ponomareva²,
 Ilya A. Burovik², Stanislav A. Tyatkov², Anna V. Kulish², Georgii A. Liasovich³,
 Vladimir V. Protoshchak², Sergey N. Novikov²

Role of Perineal Implantation of a Paraprostatic Spacer in Maintaining Erectile Function after Radiation Therapy

¹S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg,
 the Russian Federation

²N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 St. Petersburg, the Russian Federation

³St. Petersburg University of the Ministry of Internal Affairs of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Повышение безопасности лучевого лечения рака предстательной железы (РПЖ) — важная задача современной радиационной онкологии. Разработка методики облучения, позволяющая снизить риски постлучевой эректильной дисфункции, направлена на решение данной задачи.

Цель. Оценить механизмы снижения дозы на область сосудистых эректильных критических органов (ЭрКО) при лучевом лечении РПЖ, обусловленные промежностной имплантацией парапростатического биodeградируемого спейсера (ПБС).

Материалы и методы. В исследование вошли 20 пациентов с верифицированным РПЖ, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) в суммарной очаговой дозе 36,25 Гр. На этапе предлучевой подготовки выполнено промежностное введение отечественного спейсера в объеме 6–8 мл. Для анализа дозиметрических изменений, обусловленных введением биополимера, у каждого пациента рассчитано по четыре (всего 80) плана: стандартный план (СП) до имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО (СП-1), сосудосберегающий план (ССП) до имплантации ПБС (ССП-1), стандартный план после имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО (СП-2) и сосудосберегающий план после имплантации ПБС (ССП-2).

Результаты. Выявлено фактически полное отсутствие изменений в топографии верхушки предстательной железы относительно базальных структур полового члена. Значимых различий по величине радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО при стандартном планировании (СП-1 и СП-2) независимо от использования ПБС получе-

Introduction. Improving the safety of prostate cancer (PCa) radiotherapy is the most important challenge facing modern radiation oncology. The development of a radiotherapy technique that reduces the risk of post-radiation erectile dysfunction aims to solve this problem.

Aim. To evaluate the mechanisms of dose reduction to the erectile critical organs (ErCO) during radiotherapy for PCa by perineal implantation of a paraprostatic biodegradable spacer (PBS).

Materials and Methods. The trial included 20 patients with verified PCa who received stereotactic radiotherapy (SRT) with a total dose of 36.25 Gy. In the pre-radiation preparation, a perineal injection of a domestically produced spacer was performed in the volume of 6–8 ml. Four plans (80 in total) were calculated for each patient to analyse dose changes due to the use of the biopolymer: a standard plan (SP) before PBS implantation without dose reduction to the ErCO vessel (SP-1), a vessel-sparing plan (VSP) before PBS implantation (VSP-1), a standard plan after PBS implantation without dose reduction to the ErCO vessel (SP-2) and a vessel-sparing plan after PBS implantation (VSP-2).

Results. There was virtually no change in the topography of the prostate apex in relation to the basal structures of the penis. There were no significant differences in radiation dose to vascular ErCO in standard planning (SP-1 and SP-2), regardless of the use of PBS. Additional optimization to maximise dose reduction under the vessel-sparing protocol (SSP-1 and

но не было. Дополнительная оптимизация, направленная на максимальное снижение дозы в рамках протокола сосудосбережения (ССП-1 и СПП-2), обеспечила существенное снижение дозы на область сосудистых ЭрКО по сравнению со стандартными планами, а имплантация ПБС позволила достигнуть наименьших показателей облучения внутренней половой артерии ($p < 0,0001$).

Выводы. Промежностная имплантация ПБС позволяет повысить эффективность сосудосберегающей лучевой терапии РПЖ за счет временного смещения передней стенки прямой кишки относительно предстательной железы, что улучшает оптимизацию пространственного распределения дозы.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; спейсер; гиалуроновая кислота; эректильная дисфункция; внутренняя половая артерия; луковица полового члена; ножки кавернозных тел

Для цитирования: Карандашов В.К., Новиков Р.В., Круглова Е.С., Пономарева О.И., Буровик И.А., Тятков С.И., Кулиш А.В., Ляскович Г.А., Протошак В.В., Новиков С.Н. Роль промежностной имплантации парапростатического спейсера в сохранении постлучевого эректильного статуса. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (5): 1091-1101.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2234

✉ Контакты: Новиков Роман Владимирович, novikov-spb@mail.ru

Введение

Современная лучевая терапия рака предстательной железы (РПЖ) демонстрирует равнозначные с радикальной простатэктомией показатели онкологической эффективности лечения, что переносит проблему выбора предпочтительной лечебной тактики в плоскость представлений о возможности сохранения качества жизни [1, 2]. Эректильная дисфункция — частое осложнение оперативного вмешательства, в том числе при нервосберегающем варианте вмешательства. Кроме того, сохранение сосудисто-нервных пучков (СНП) неизбежно ведет к существенному повышению риска оставления позитивного хирургического края [3]. Большинство радиотерапевтических методик демонстрируют сохранность приемлемого статуса эректильной функции у 50–55 % исходно потенциальных больных к исходу пятилетнего срока наблюдения [4, 5]. Сосудосберегающая лучевая терапия РПЖ позволяет повысить этот показатель до 70–80 % [6–8]. Потребность в снижении лучевой нагрузки на окружающие предстательную железу нормальные ткани, в первую очередь прямую кишку, привела к созданию нового класса изделий медицинского назначения — биодеградируемых спейсеров [9]. Помимо очевидной роли парапростатических биодеградируемых спейсеров (ПБС) в протекции стенки кишки, в ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние промежностной имплантации биополимеров на сохранение эректильной функции после проведенного облучения [10, 11]. Рандомизи-

SSP-2) resulted in a significant reduction in dose to vascular ErCO compared to standard plans, and implantation of PBS enabled the lowest levels of IPA exposure to be achieved ($p < 0.0001$).

Conclusion. Perineal implantation of a PBS improves the effectiveness of vessel-sparing radiotherapy for PCa by temporarily displacing the anterior rectal wall relative to the prostate, providing additional opportunities to optimize spatial dose distribution.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; spacer; hyaluronic acid; erectile dysfunction; internal pudendal artery; penile bulb; crura cavernous

For Citation: Vasili K. Karandashov, Roman V. Novikov, Ekaterina S. Kruglova, Olga I. Ponomareva, Ilia A. Burovik, Stanislav A. Tyatkov, Anna V. Kulish, Georgii A. Liasovich, Vladimir V. Protoshchak, Sergey N. Novikov. Role of perineal implantation of a paraprostatic spacer in maintaining erectile function after radiation therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1091-1101. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2234

рованный характер этих работ, большое число включенных пациентов и длительные сроки наблюдения дают основание считать данный феномен доказанным. Очевидно, что основным неблагоприятным фактором, ассоциированным с риском развития радиационно-индуцированной эректильной дисфункции (РИЭД) при дистанционном лучевом лечении РПЖ, является величина дозы, подводимой к эректильным критическим органам (ЭрКО). Вместе с тем анализ литературы указывает на отсутствие четкого понимания механизмов снижения радиационной нагрузки на область ЭрКО при использовании ПБС. Цель исследования — оценить предполагаемые механизмы снижения радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО при лучевой терапии РПЖ, обусловленные промежностной имплантацией ПБС.

Материалы и методы

В исследование вошли 20 пациентов РПЖ групп низкого и промежуточного риска по NCCN (National Comprehensive Cancer Network), которым в качестве радикального лечения планировалась стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) до суммарной очаговой дозы 36,25 Гр (эквивалентно 90,6 Гр).

Промежностная имплантация биополимера (стабилизированная гиалуроновая кислота — СГК) осуществлялась в литотомической позиции под УЗИ-контролем согласно описанной ранее методике [12]. 11 (55 %) из 20 пациентов было имплантировано 8 мл СГК, оставшимся 9 (45 %) наблюдаемым — 6 мл.

В предлучевую подготовку, помимо получения топометрических компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), необходимых для дозиметрических расчетов лечебных планов, был добавлен дополнительный этап — первичные топометрические КТ и МРТ, выполненные перед процедурой введения ПБС. Лечебные (постимплантационные) топометрические исследования выполнялись минимум через сутки с момента введения ПБС.

В отделении радиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России разработан оригинальный протокол топометрической МРТ у больных РПЖ. Он состоит из двух МР-последовательностей: axial T2 space и axial T2-tirm. T2-взвешенные изображения (axial T2 space) использовались для оконтуривания простаты и основных ЭрКО: внутренней половой артерии (ВПА), ножек кавернозных тел (НКТ) и луковицы полового члена (ЛПЧ).

Определение границ, оконтуривание и оценка топографической анатомии сосудистых ЭрКО и предстательной железы осуществлялись по ранее описанной методике [13]. В ходе этой части исследования оценивались следующие пространственные параметры: апикально-бульбарное расстояние (АБР), апикально-артериальное расстояние (справа, слева) (ААР), простато-артериальное расстояние (справа, слева) (ПАР), базально-артериальное расстояние (справа, слева) (БАР), апикально-кавернозное расстояние (справа, слева) (АКР) (рис. 1).

Границами апекса и базиса предстательной железы (измерение АБР и БАР) были определены плоскости, проходящие на 5 мм дисталь-

нее и проксимальнее уровней появления ткани простаты при аксиальном сканировании.

При расчетах дозиметрических планов ориентировались на общепринятые требования к дозиметрическим планам СТЛТ РПЖ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 0938) [14]. Лечение пациентов планировалось на одном линейном ускорителе электронов TRUEBEAM STX (Varian Medical System) с минимальной шириной лепестка коллиматора в области изоцентра, равного 2,5 мм.

Покрытие мишени (планируемый объем облучения — PTV), включающий предстательную железу, проксимальную треть семенных пузырьков и уменьшенный отступ во всех направлениях 3 мм (в сторону прямой кишки — 2 мм) предписанной дозой оценивалось по показателям D_{min} (минимальная доза в объеме PTV) $\geq 95\%$; $D_{95\%}$ (доза, подводимая к 95 % объема PTV) $\geq 100\%$, $V_{100\%}$ (объем, получающий минимум 100 % дозы) и $D_{0,03cc}$ (доза, подводимая к 0,03 см³). Изменение величины радиационной нагрузки на прямую кишку анализировалось по переменным D_{mean} (средняя доза на выделенный объем прямой кишки), $D_{0,1cc}$ (доза, подводимая к 0,1 см³ прямой кишки), D_{2cc} (доза, подводимая к 2 см³ прямой кишки), и $V_{75\%}$ (объем, получающий минимум 75 % предписанной дозы). Характер дозиметрических изменений в области сосудистых ЭрКО оценивался по следующим показателям: ЛПЧ — $D_2\%$ (доза, подводимая к 2 % объема органа (структуры), D_{mean} и D_{max} (максимальная доза, подводимая к органу (структуре); НКТ — $D_2\%$, D_{mean} и $D_{100\%}$ (доза, подводимая к 100 % объема органа (структуры); ВПА — $D_2\%$, D_{mean} и $D_{100\%}$.

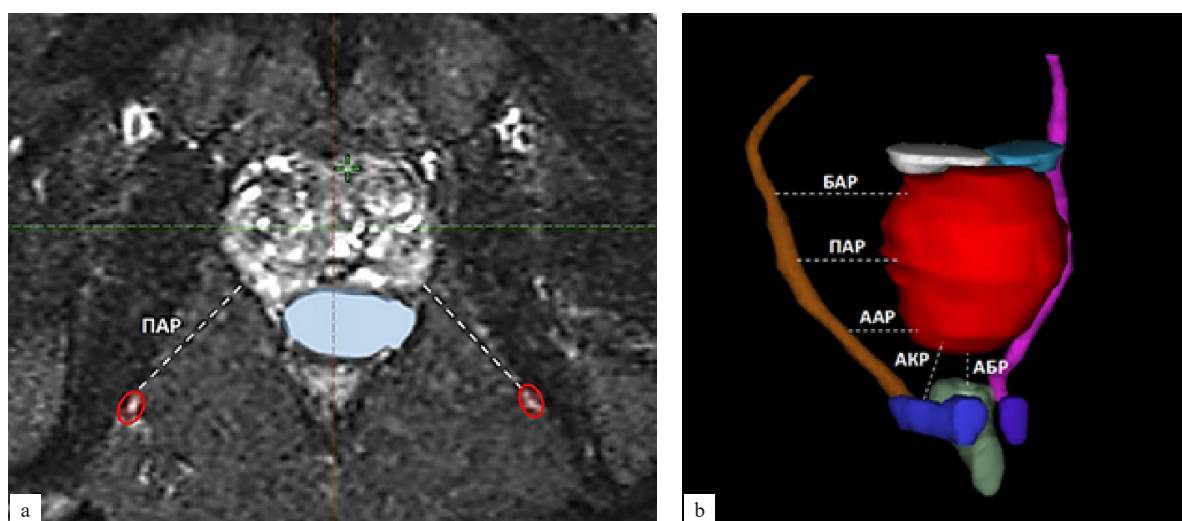


Рис. 1. А. ВПА в канале Alcock (красный контур); белой пунктирной линией отмечено простато-артериальное расстояние (ПАР); между предстательной железой и прямой кишкой имплантирован ПБС (голубой цвет) (axial T2-tirm); В. 3D-модель предстательной железы, проксимальной трети семенных пузырьков и сосудистых ЭрКО с обозначением оцениваемых пространственных параметров
Fig. 1. A. IPA in Alcock's channel (red contour); the white dotted line marks the prostate-arterial distance (PAD); PBS is implanted between the prostate and the rectum (blue color) (axial T2-tirm); B. A 3D model of the prostate, the proximal third of the seminal vesicles and the vascular ErCO with the designation of the estimated spatial parameters

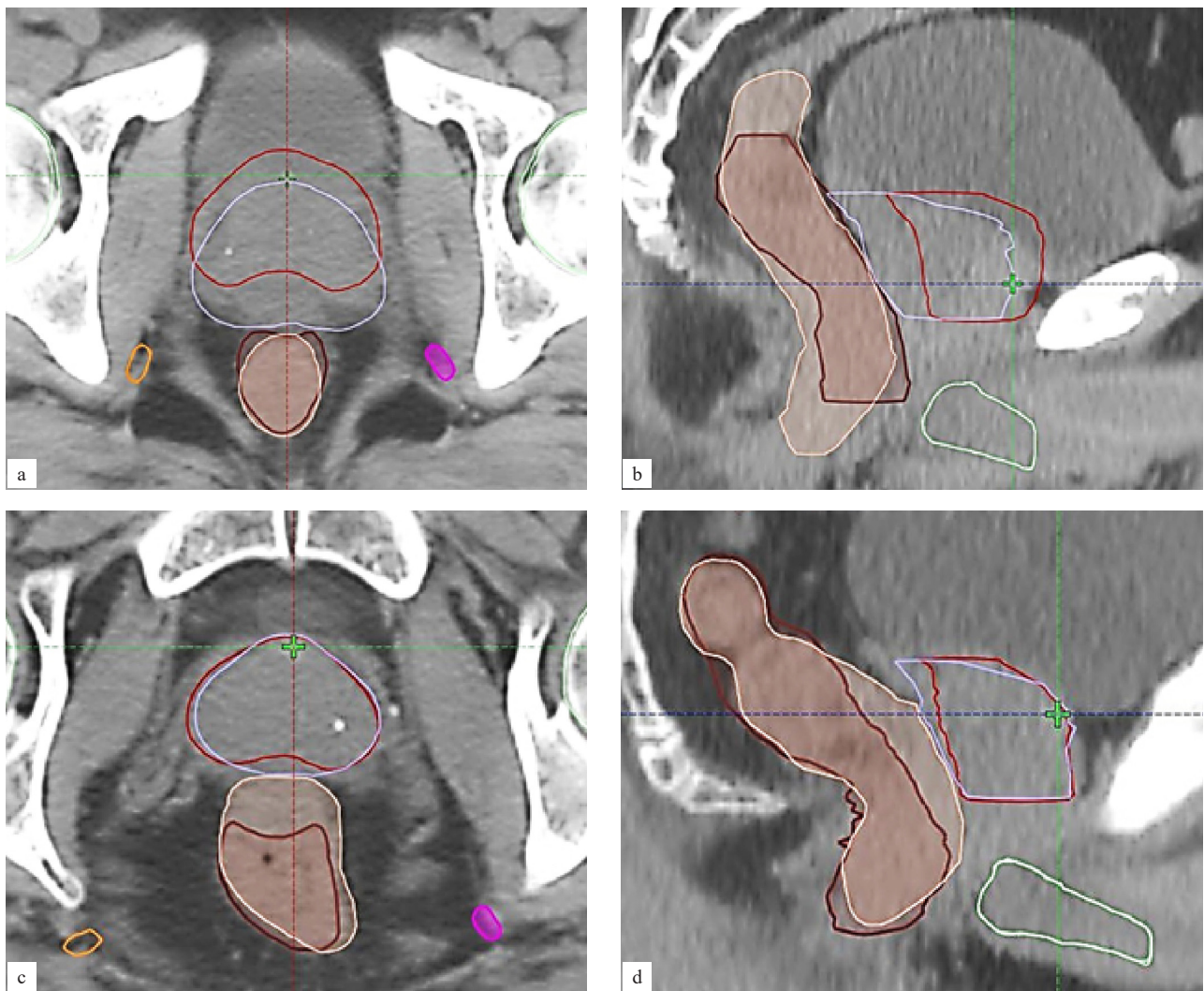


Рис. 2. Влияние ПБС на топографию органов в зоне имплантации (топометрическая КТ): А. Пациент Ш. 52 года. Переднее смещение предстательной железы (красный контур) относительно исходного положения (фиолетовый контур). Границы прямой кишки до (светлый контур) и после (темный контур) имплантации ПБС практически неизменны. Оранжевым и малиновым контуром обозначены правая и левая ВПА, голубым цветом — спейсер (аксиальная плоскость сканирования); В. Сагиттальный скан того же пациента. Зеленым контуром обозначена ЛППЧ; С. Пациент М. 67 лет. Заднее смещение прямой кишки при минимальном изменении контуров предстательной железы (аксиальная плоскость сканирования); D. Сагиттальная реконструкция КТ того же пациента

Fig. 2. The effect of PBS on the topography of organs in the implantation area (topometric CT): A. Patient Sh. 52 y.o. The anterior displacement of the prostate (red contour) relative to the initial position (purple contour). The boundaries of the rectum before (light contour) and after (dark contour) PBS implantation are practically unchanged. The right and left IPA are marked with orange and purple contours, the spacer (axial scan plane) is blue; B. Sagittal scan of the same patient. The green contour indicates the penile bulb; C. Patient M, 67 years old, posterior displacement of the rectum with minimal changes in the contours of the prostate (axial plane); D. Sagittal CT reconstruction of the same patient

У каждого пациента было рассчитано по четыре дозиметрических плана:

1. Стандартный план (СП) до имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО (СП-1).
2. Сосудосберегающий план (ССП) до имплантации ПБС (ССП-1).
3. Стандартный план после имплантации ПБС без снижения дозы на область сосудистых ЭрКО (СП-2).
4. Сосудосберегающий план после имплантации ПБС (ССП-2).

Для статистических расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. Значимость величин

изменений в сравниваемых дозиметрических планах осуществлялась при помощи непараметрического метода статистики Wilcoxon signed-rank test для зависимых переменных.

Результаты исследования

Совмещение исходных и постимплантационных изображений подтвердило сформулированное ранее предположение о минимальной подвижности сосудистых ЭрКО относительно стенок мужского таза. У всех включенных в исследование 20 пациентов контуры ВПА, НКТ и ЛППЧ до и после введения ПБС практически не различались, что позволило с высокой точностью

изучить закономерности смещения предстательной железы относительно этих анатомических структур. Анализ полученных финальных изображений указывает на разнонаправленный характер пространственных изменений, обусловленных промежуточной имплантацией ПБС на основе СГК, позволяющий выделить два крайних типа: переднее (простатическое) и заднее (ректальное) смещение (рис. 2).

Подавляющее (16 из 20 человек) число наблюдений представлено переходными вариантами, включающими в себя оба типа смещений предстательной железы. Результаты сравнительной оценки пространственных параметров представлены в табл. 2.

Обращает на себя внимание фактически полное отсутствие изменений в топографии верхушки предстательной железы относительно базальных структур полового члена (АБР, АКР справа и слева). Смещения предстательной железы по отношению к ВПА хоть и статистически значимы в большинстве контрольных точек ($p < 0,05$), но также не столь существенны. Средние значения этих изменений составили: ААР справа $0,15 \pm 0,2$ (0,0–0,7) см, слева $0,1 \pm 0,18$ (-0,2–0,6) см; ПАР справа $0,1 \pm 0,17$ (-0,27–0,5) см, слева $0,14 \pm 0,21$ (-0,2–0,6) см;

БАР справа $0,15 \pm 0,2$ (-0,47–0,7) см, слева $0,15 \pm 0,3$ (-0,46–1,0) см соответственно. В ряде наблюдений эти изменения носили отрицательный характер (уменьшение расстояний относительно исходных), что может быть объяснено субоптимальной имплантацией ПБС и формированием несимметричного пространства.

Выявление закономерностей изменений величин радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО было основано на расчете 80 дозиметрических планов (по четыре плана для каждого из 20 пациентов).

Во всех случаях удалось достигнуть требуемых минимальных значений $D_{\min}$, $D_{95\%}$, $V_{100\%}$ и не превысить лимита по $D_{0,03cc}$. Попарное сравнение планов продемонстрировало их соответствие между собой по всем оцениваемым показателям ($p > 0,05$), что подтверждает достоверность выявленных закономерностей в изменениях радиационной нагрузки на область прямой кишки и сосудистых ЭрКО в зависимости от приоритетов (снижение дозы на область прямой кишки, сосудосбережение или их сочетание) оптимизации дозиметрического расчета. У всех пациентов удалось достигнуть требуемых максимальных ограничений на области других критических органов (мочевой пузырь, головки бедренных костей).

Таблица 1. Расстояние от предстательной железы до ЭрКО

Показатель	Расстояние, см		Р
	до имплантации	после имплантации	
АБР	$1,3 \pm 0,3$ (0,5–1,9)	$1,3 \pm 0,3$ (0,5–1,9)	0,9
АКР справа	$1,9 \pm 0,5$ (1,1–2,8)	$1,9 \pm 0,5$ (1,0–2,8)	0,1
АКР слева	$1,9 \pm 0,4$ (0,9–2,7)	$1,9 \pm 0,4$ (0,9–2,7)	0,6
ААР справа	$2,8 \pm 0,9$ (1,4–5,2)	$2,9 \pm 0,9$ (1,4–5,2)	0,005
ААР слева	$2,9 \pm 0,7$ (1,7–3,9)	$2,9 \pm 0,7$ (1,8–4,1)	0,02
ПАР справа	$3,3 \pm 0,9$ (1,7–5,7)	$3,4 \pm 1,0$ (2,0–5,7)	0,05
ПАР слева	$3,3 \pm 1,0$ (1,6–5,2)	$3,5 \pm 0,9$ (1,6–5,2)	0,01
БАР справа	$3,9 \pm 0,9$ (2,2–5,6)	$4,1 \pm 0,9$ (2,6–5,6)	0,02
БАР слева	$3,9 \pm 1,0$ (1,9–5,3)	$4,0 \pm 0,9$ (2,1–5,6)	0,1

Table 1. The distance from the prostate gland to the ErCO

Indicator	Distance, sm		p
	before implantation	after implantation	
ABD	1.3 ± 0.3 (0.5–1.9)	1.3 ± 0.3 (0.5–1.9)	0.9
right ACD	1.9 ± 0.5 (1.1–2.8)	1.9 ± 0.5 (1.0–2.8)	0.1
left ACD	1.9 ± 0.4 (0.9–2.7)	1.9 ± 0.4 (0.9–2.7)	0.6
right AAD	2.8 ± 0.9 (1.4–5.2)	2.9 ± 0.9 (1.4–5.2)	0.005
left AAD	2.9 ± 0.7 (1.7–3.9)	2.9 ± 0.7 (1.8–4.1)	0.02
right PAD	3.3 ± 0.9 (1.7–5.7)	3.4 ± 1.0 (2.0–5.7)	0.05
left PAD	3.3 ± 1.0 (1.6–5.2)	3.5 ± 0.9 (1.6–5.2)	0.01
right BAD	3.9 ± 0.9 (2.2–5.6)	4.1 ± 0.9 (2.6–5.6)	0.02
left BAD	3.9 ± 1.0 (1.9–5.3)	4.0 ± 0.9 (2.1–5.6)	0.1

Значимых различий по величине подводимой дозы на эти структуры и органы при сравнительном анализе также получено не было.

Дозиметрическое планирование с предварительным использованием ПБС без сосудосбережения (СП-2), при котором основной целью оптимизации являлась максимальная редукция дозы, подводимой к прямой кишке, позволило добиться существенного ее снижения по всем оцениваемым переменным ($p = 0,0001$) относительно стандартного плана (СП-1) (табл. 2).

Значимых различий по показателям $D_2\%$ ($p = 0,34$), D_{mean} ($p = 0,72$) и D_{max} ($p = 0,58$), характеризующих величину дозы на область ЛПЧ, в сравниваемой паре планов получено не было

(табл. 5). Аналогичные закономерности выявлены при анализе лучевой нагрузки области НКТ ($D_2\%$, D_{mean} ($p < 0,05$)), а также правой и левой ВПА ($D_2\%$, D_{mean}) ($p < 0,05$).

Оптимизация пространственного распределения энергии ионизирующего излучения в рамках сосудосбережения позволила существенно снизить дозу на область сосудистых ЭрКО (табл. 2). Различия между показателями в планах СП-1 и ССП-1 по всем оцениваемым переменным (исключение ЛПЧ D_{max} ($p = 0,08$), были значимыми ($p < 0,05$). Схожая редукция дозы на область базальных структур полового члена и ВПА достигнута после имплантации СГК (планы СП-2 и ССП-2) ($p < 0,05$).

Таблица 2. Радиационная нагрузка на область сосудистых ЭрКО

Структура (орган)	Показатель	СП-1	ССП-1	СП-2	ССП-2
ЛПЧ	$D_2\%$	$3,9 \pm 3,0$ (1,9–16,2)	$3,6 \pm 1,7$ (1,9–9,8)	$3,7 \pm 2,4$ (2,0–13,4)	$3,4 \pm 1,6$ (1,9–9,4)
	D_{mean}	$1,9 \pm 0,5$ (1,2–3,6)	$1,8 \pm 0,4$ (1,2–3,1)	$1,9 \pm 0,4$ (1,3–3,3)	$1,8 \pm 0,3$ (1,3–2,9)
	D_{max}	$5,9 \pm 6,3$ (2,1–30,2)	$5,5 \pm 5,0$ (2,1–24,4)	$5,3 \pm 5,2$ (2,2–26,3)	$4,7 \pm 3,5$ (2,1–18,8)
Правая НКТ	$D_2\%$	$3,4 \pm 3,0$ (1,4–15,0)	$2,9 \pm 1,6$ (1,4–7,9)	$3,2 \pm 2,5$ (1,4–12,8)	$2,9 \pm 1,6$ (1,4–8,4)
	D_{mean}	$2,1 \pm 0,8$ (1,2–4,9)	$1,9 \pm 0,6$ (1,2–3,7)	$2,0 \pm 0,8$ (1,2–4,5)	$1,9 \pm 0,6$ (1,2–3,7)
	$D_{100\%}$	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–2,1)	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–1,9)	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–2,1)	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–1,9)
Левая НКТ	$D_2\%$	$3,4 \pm 3,2$ (1,4–16,1)	$2,9 \pm 1,5$ (1,4–8,0)	$3,3 \pm 2,5$ (1,4–12,9)	$2,9 \pm 1,6$ (1,4–8,5)
	D_{mean}	$2,1 \pm 0,9$ (1,2–5,1)	$1,9 \pm 0,6$ (1,2–3,8)	$2,0 \pm 0,7$ (1,3–4,5)	$1,9 \pm 0,6$ (1,2–3,7)
	$D_{100\%}$	$1,3 \pm 0,3$ (0,9–2,0)	$1,3 \pm 0,3$ (0,9–1,9)	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–2,0)	$1,4 \pm 0,3$ (0,9–1,9)
Правая ВПА	$D_2\%$	$17,8 \pm 4,4$ (12,5–31,8)	$12,9 \pm 2,2$ (9,6–17,2)	$17,6 \pm 4,4$ (12,3–31,8)	$9,5 \pm 2,6$ (6,7–17,2)
	D_{mean}	$11,5 \pm 2,1$ (7,7–15,9)	$9,4 \pm 1,7$ (6,6–13,7)	$11,7 \pm 2,1$ (8,1–16,4)	$7,3 \pm 1,9$ (5,0–11,6)
	$D_{100\%}$	$2,2 \pm 0,7$ (1,2–4,0)	$2,1 \pm 0,7$ (1,1–3,9)	$2,2 \pm 0,7$ (1,2–3,8)	$2,2 \pm 0,7$ (1,1–3,6)
Левая ВПА	$D_2\%$	$17,5 \pm 3,5$ (12,7–25,7)	$13,1 \pm 2,4$ (9,8–18,4)	$16,9 \pm 3,4$ (12,5–26,7)	$9,6 \pm 2,7$ (6,9–18,1)
	D_{mean}	$11,4 \pm 2,4$ (7,9–16,0)	$9,7 \pm 1,9$ (6,6–13,5)	$11,7 \pm 2,4$ (8,1–16,3)	$7,5 \pm 2,1$ (5,0–12,9)
	$D_{100\%}$	$2,2 \pm 0,7$ (1,2–4,0)	$2,1 \pm 0,7$ (1,2–3,9)	$2,3 \pm 0,8$ (1,2–3,8)	$2,1 \pm 0,7$ (1,2–3,7)

Table 2. Radiation exposure to vascular ErCO

Structure (organ)	Indicator	SP-1	VSP-1	SP-2	VSP-2
PB	$D_2\%$	3.9 ± 3.0 (1.9–16.2)	3.6 ± 1.7 (1.9–9.8)	3.7 ± 2.4 (2.0–13.4)	3.4 ± 1.6 (1.9–9.4)
	D_{mean}	1.9 ± 0.5 (1.2–3.6)	1.8 ± 0.4 (1.2–3.1)	1.9 ± 0.4 (1.3–3.3)	1.8 ± 0.3 (1.3–2.9)
	D_{max}	5.9 ± 6.3 (2.1–30.2)	5.5 ± 5.0 (2.1–24.4)	5.3 ± 5.2 (2.2–26.3)	4.7 ± 3.5 (2.1–18.8)
right CCC	$D_2\%$	3.4 ± 3.0 (1.4–15.0)	2.9 ± 1.6 (1.4–7.9)	3.2 ± 2.5 (1.4–12.8)	2.9 ± 1.6 (1.4–8.4)
	D_{mean}	2.1 ± 0.8 (1.2–4.9)	1.9 ± 0.6 (1.2–3.7)	2.0 ± 0.8 (1.2–4.5)	1.9 ± 0.6 (1.2–3.7)
	$D_{100\%}$	1.4 ± 0.3 (0.9–2.1)	1.4 ± 0.3 (0.9–1.9)	1.4 ± 0.3 (0.9–2.1)	1.4 ± 0.3 (0.9–1.9)
left CCC	$D_2\%$	3.4 ± 3.2 (1.4–16.1)	2.9 ± 1.5 (1.4–8.0)	3.3 ± 2.5 (1.4–12.9)	2.9 ± 1.6 (1.4–8.5)
	D_{mean}	2.1 ± 0.9 (1.2–5.1)	1.9 ± 0.6 (1.2–3.8)	2.0 ± 0.7 (1.3–4.5)	1.9 ± 0.6 (1.2–3.7)
	$D_{100\%}$	1.3 ± 0.3 (0.9–2.0)	1.3 ± 0.3 (0.9–1.9)	1.4 ± 0.3 (0.9–2.0)	1.4 ± 0.3 (0.9–1.9)
right IPA	$D_2\%$	17.8 ± 4.4 (12.5–31.8)	12.9 ± 2.2 (9.6–17.2)	17.6 ± 4.4 (12.3–31.8)	9.5 ± 2.6 (6.7–17.2)
	D_{mean}	11.5 ± 2.1 (7.7–15.9)	9.4 ± 1.7 (6.6–13.7)	11.7 ± 2.1 (8.1–16.4)	7.3 ± 1.9 (5.0–11.6)
	$D_{100\%}$	2.2 ± 0.7 (1.2–4.0)	2.1 ± 0.7 (1.1–3.9)	2.2 ± 0.7 (1.2–3.8)	2.2 ± 0.7 (1.1–3.6)
left IPA	$D_2\%$	17.5 ± 3.5 (12.7–25.7)	13.1 ± 2.4 (9.8–18.4)	16.9 ± 3.4 (12.5–26.7)	9.6 ± 2.7 (6.9–18.1)
	D_{mean}	11.4 ± 2.4 (7.9–16.0)	9.7 ± 1.9 (6.6–13.5)	11.7 ± 2.4 (8.1–16.3)	7.5 ± 2.1 (5.0–12.9)
	$D_{100\%}$	2.2 ± 0.7 (1.2–4.0)	2.1 ± 0.7 (1.2–3.9)	2.3 ± 0.8 (1.2–3.8)	2.1 ± 0.7 (1.2–3.7)

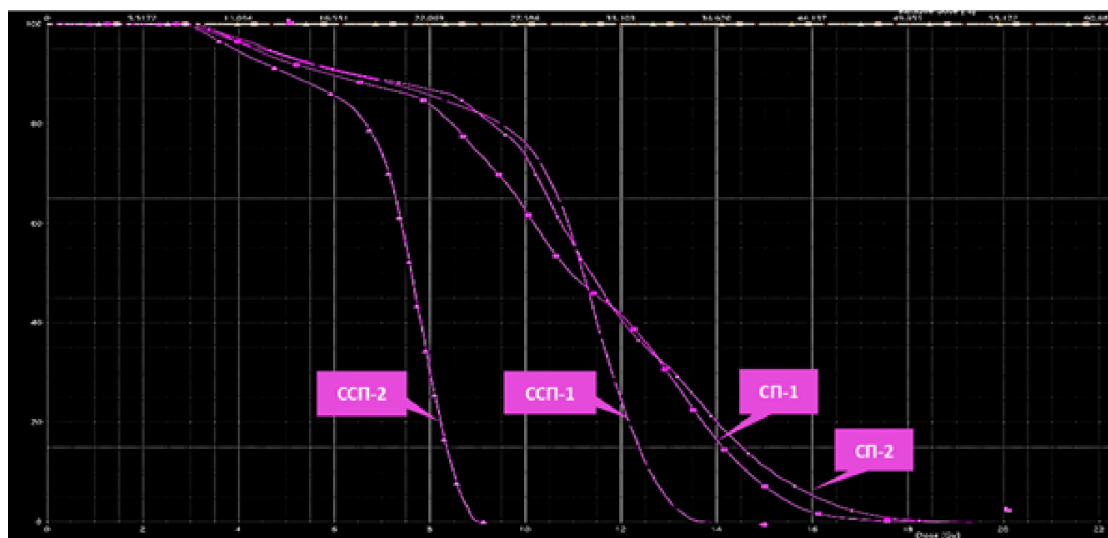


Рис. 3. Пациент К. 65 лет. Гистограммы доза-объем, характеризующие величину радиационной нагрузки на правую ВПА при различных лечебных планах

Fig. 3. Patient K. 65 y.o. Dose-volume histograms characterizing the radiation exposure to the right IPA under different treatment plans

Особый интерес представляют результаты сравнения двух сосудосберегающих планов — ССП-1 и ССП-2. Создание дополнительного пространства между предстательной железой и прямой кишкой дало преимущество в достижении минимальных значений радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. Максимальный дозиметрический выигрыш получен в отношении ВПА: средняя величина снижения дозы по показателям $D_2\%$ и D_{mean} составила $3,4 \pm 1,17$ (0,05–5,2) Гр ($p = 0,0001$) и $2,1 \pm 1,0$ (-0,7–3,6) Гр ($p = 0,0001$) для правой артерии, для левой — $3,5 \pm 1,14$ (0,3–5,3) Гр ($p = 0,0001$) и $2,2 \pm 0,8$ (0,1–3,5) Гр ($p = 0,0001$) соответственно (рис. 3).

Расчеты не выявили аналогичных различий по изменению величины радиационной нагрузки на область базальных структур полового члена.

Обсуждение

В 2017 г. Pinkawa M. и соавт. первыми сообщили о положительном влиянии ПБС на постлучевой статус эректильной функции [15]. Авторы отмечают ретроспективный характер исследования и не приводят объяснений возможных механизмов протективной роли промежуточного введения биополимера.

Namstra D.A. и соавт. в 2018 г. публикуют отдаленные результаты проспективного исследования III фазы (NCT01538628), включающего материалы 222 пациентов [10]. Помимо ожидаемого снижения показателей прямокишечной лучевой токсичности в группе, в которой применялись спейсеры, отмечен более высокий уровень сохранения эректильной функции, достаточной для осуществления половой функции:

через три года наблюдения после окончания лучевой терапии у 66,7 % исходно potentных мужчин сохранялась способность к совершению полового акта, в то время как в контрольной группе этот показатель составил только 37,5 % ($p = 0,04$). Анализ дозиметрических планов показал, что после имплантации спейсера доза на область ЛПЧ была значимо ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), а величина D_{mean} коррелировала со способностью достигать приемлемой эрекции на протяжении 15 мес. наблюдения ($p = 0,03$).

Seymour Z.A. и соавт. представили данные объединённого анализа, включающего материалы 128 пациентов (64 % со спейсером и 36 % без него) из двух представленных выше исследований, имеющих удовлетворительные показатели эректильной функции до начала лучевой терапии [11]. Медиана наблюдения составила 33 (2,5–69,4) мес. В группе больных без спейсера чаще наблюдались снижение эректильной функции ($p < 0,0001$), более высокий уровень беспокойства, связанного с сексуальной активностью ($p = 0,0002$), и снижение суммарного показателя половой функции ($p < 0,0001$). В исследовании Seymour Z.A. и соавт. отсутствует анализ изменений радиационной нагрузки на область эректильных структур, а наиболее вероятным механизмом снижения частоты развития РИЭД признается оптимизация величины подводимой дозы к ЛПЧ.

Рере Р. и соавт. оценили роль имплантации ПБС (SpaceOAR) в сохранении эректильной функции при проведении ДЛТ РПЖ в режиме умеренного гипофракционирования (СОД 60 Гр за 20 фракций) [16]. До лечения 32 из 56 (57,1 %) пациентов имели нормальную (медиана

на показателя ПЕФ-5 — 22 балла) сексуальную активность. Через 18 мес. после окончания ДЛТ 20 из 32 (62,5 %) исходно потентных больных сохраняли эректильную функцию, достаточную для осуществления половой жизни (медиана показателя ПЕФ-5 — 21 балл).

Влияние имплантации БДС на изодозное распределение в области ЛПЧ при планировании СТЛТ РПЖ продемонстрировано в исследовании Fried D.B. и соавт. [17]. В группе имплантации спейсера ($n = 65$) среднее значение $D_{\max}$ на ЛПЧ составило 22,64 Гр, без него ($n = 28$) — 30,35 Гр ($p = 0,0000$). Средний объем ЛПЧ, получающей 20 Гр или выше, составил 0,43 см³ при имплантации спейсера по сравнению с 1,78 см³ без него ($p = 0,0000$).

Альтернативная гипотеза роли ПБС в развитии РИЭД была предложена Saigal K. и соавт., которые связали риски постлучевых эректильных нарушений с изменением финального распределения дозы в области СНП [18]. Дальнейшее развитие этой концепции получило в работе Hwang M.E. и соавт. [19]. Расчеты показали, что использование спейсера сопровождалось смещением контуров СНП в среднем на $3,1 \pm 3,4$ мм от капсулы предстательной железы, что приводило к снижению дозы на эту область по показателю $V_{34,4 \text{ Гр}}$ (объем, получающий минимум 34,4 Гр) по сравнению с контролем (до имплантации ПБС) на 10 % при стандартном планировании лучевого лечения ($p < 0,01$).

Детальное рассмотрение различных аспектов гипотезы Saigal K. и соавт. ставит ряд важных вопросов, ответы на которые не столь однозначны. Так, современные представления об анатомии кавернозных нервов дают основание

говорить, скорее, о нервном сплетении, нежели отдельно расположенных нервных стволах, что ставит под сомнение возможность его достаточного смещения относительно облучаемой предстательной железы [20]. Фасциальный аппарат предстательной железы представляет собой единое целое и имеет тесную анатомическую связь с нервными элементами СНП [21]. Следовательно, промежностное введение ПБС, осуществляемое в пространство между прямой кишкой и апоневрозом Денонвиллье, ведет к смещению не только простаты, но и всего ее фасциального аппарата, включая кавернозные нервы.

Точная визуализация самих кавернозных нервов при стандартных методиках МРТ фактически невозможна, а предположительная топография нервных структур определяется по идущим рядом сосудам (*aa. prostaticae*) и локальным утолщениям парапростатических фасций на уровне 5 и 7 ч условного циферблата. Кроме того, точность и воспроизводимость оконтуривания СНП в качестве критической структуры характеризуются высокой степенью неопределенности и сильно зависят от опыта специалиста [22]. Наконец, в настоящее время отсутствуют результаты рандомизированных исследований, указывающих на радиационно-индуцированную нейропатию кавернозных нервов как основную или сколь-либо значимую причину развития постлучевой эректильной дисфункции [23].

Предпринята попытка объяснить наблюдаемый феномен сохранения эрекции при имплантации ПБС в рамках реализации протоколов сосудосберегающего облучения РПЖ, чья эффективность доказана рандомизированными исследованиями [6, 8].

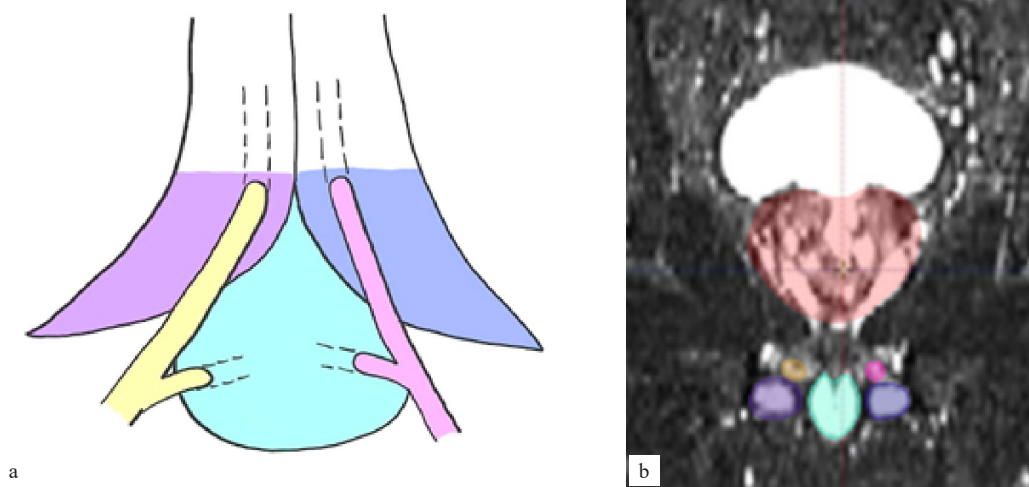


Рис. 4. А. Механизм снижения радиационной нагрузки на область СНП при имплантации ПБС по Hwang M.E. и соавт. [19]. Б. Парастатическая фасциальная анатомия: DF — фасция (aponевроз) Денонвиллье, PF — параректальная фасция, LPF — латеральная тазовая фасция, LA — мышца, поднимающая задний проход, P — простата, Rec — прямая кишка

Fig. 4. A. The mechanism of reduction of radiation exposure to the NVB area during PBS implantation according to Hwang M.E., et al [19]. Б. Paraprostatic fascial anatomy: DF fascia (aponeurosis) Denonvilliers, PF — pararectal fascia, LPF — lateral pelvic fascia, LA — the muscle that lifts the anus, P — prostate, Rec — rectum

В первой части мы оценили вероятную роль пространственных изменений как причину снижения радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. Было выявлено два крайних варианта смещения анатомических структур в зоне имплантации ПБС — переднее (простатическое) и заднее (ректальное). У подавляющего большинства пациентов выявлены переходные варианты, включающие в той или иной степени оба типа описанных изменений. Детальный анализ измеренных расстояний на уровне контрольных точек выявил фактически полное отсутствие смещения апекса простаты по отношению к базальным структурам полового члена. Минимальная подвижность апикальных отделов объясняется прохождением уретры через мочеполовую диафрагму таза, непосредственно прилежащую к верхушке предстательной железы. Это имеет большое значение для понимания истинных причин развития РИЭД, так как минимальные расстояния от железы до базальных структур полового члена определяют максимальные риски постлучевых нарушений [13]. К числу базальных структур полового члена в полной мере должна быть отнесена и терминальная часть ВПА, которая на уровне медиальной поверхности кавернозных тел переходит в *a. cavernosa (profunda penis)* — основной источник кровоснабжения эректильной ткани (рис. 4). Минимальный диаметр этой части ВПА и ее наиболее близкое пространственное положение к предстательной железе, по всей видимости, определяет эту анатомическую структуру в качестве наиболее критически важной с точки зрения развития постлучевых гипоперфузионных нарушений в бассейне сосудов полового члена.

На взаимное положение предстательной железы и сосудистых структур оказывает влияние не только введение ПБС, но и физиологические процессы, происходящие в области таза (различная степень наполнения прямой кишки и мочевого пузыря, изменение тонуса стенок мышц таза и брюшной полости), полностью учесть которые весьма сложно, что указывает на определенную относительность полученных данных.

Во второй части работы представлены результаты сравнительного анализа различных алгоритмов расчета пространственного распределения дозы при лучевой терапии РПЖ относительно сосудистых ЭрКО. Доказано, что промежуточное введение биополимера само по себе не оказывает существенного влияния на дозное распределение области базальных структур полового члена и ВПА. Это подтверждает представления о минимальном изменении взаимной топографии мишени и сосудистых ЭрКО после введения ПБС и обосновывает необходимость дополнительной

оптимизации лечебного плана для достижения эффективного сосудосбережения.

Существенное снижение радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО было достигнуто как в случае использования спейсера, так и без него. Сравнение двух сосудосберегающих планов выявило явные преимущества промежуточной имплантации ПБС относительно дозы, подводимой к ВПА. Очевидно, что в условиях минимальных изменений пространственных взаимоотношений простаты и сосудистых ЭрКО основная причина более благоприятного распределения дозы — отодвигание прямой кишки от мишени облучения. В зависимости от индивидуальной анатомии близкий контакт передней стенки кишки и поверхности железы может достигать 1/3 наружного контура последней. Клиническая значимость возможных постлучевых прямокишечных осложнений заставляет отдавать предпочтение этому органу при оптимизации лечебного плана.

Расчеты выполнены с учетом большого опыта СТЛТ РПЖ и максимальных технологических возможностей линейного ускорителя электронов последнего поколения, что позволяет осуществлять лечение с минимальным отступом при формировании РТВ 3 мм во всех направлениях, кроме прямой кишки (2 мм). Это служит объяснением тому, что в большинстве наблюдений, независимо от применения ПБС и приоритетности оптимизации дозиметрических планов, удалось достичь допустимых параметров радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО. Кроме того, это является причиной относительно небольших различий в абсолютных значениях сравниваемых переменных. Таким образом, полученные результаты помогли выявить базовые закономерности в распределении предписанной дозы, обусловленные имплантацией ПБС, которые при реализации общепринятых методик лучевого лечения РПЖ (отступ при формировании РТВ 5–7 мм) будут значительно более существенны как в величине подводимой энергии ионизирующего излучения на область ЭрКО, так и демонстрируемых различиях при меняющихся целях оптимизации лечебного плана.

Заключение

Анализ зарубежных публикаций, а также полученные результаты дают основание сделать ряд важных практических выводов:

- применение ПБС повышает шансы сохранить постлучевой статус эректильной функции на приемлемом уровне у большинства больных;
- промежуточная имплантация СГК обуславливает незначительные изменения топографии простаты относительно сосудистых ЭрКО, при

этом наименьший характер смещений зарегистрирован на уровне верхушки железы и базальных структур полового члена;

– в основе регистрируемого снижения радиационной нагрузки на область сосудистых ЭрКО лежит дополнительная степень свободы в процессе оптимизации дозиметрического плана, обусловленная смещением передней стенки прямой кишки после имплантации ПБС.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без финансовой поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (протокол № 16 от 21.09.2023).

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 16 dated 21.09.2023).

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Карандашов В.К. — автор идеи, получение и сбор материала, сбор литературных данных, написание текста статьи;

Новиков Р.В. — соавтор идеи, сбор литературных данных, редактирование текста статьи;

Круглова Е.С. — расчет дозиметрических планов;

Пономарева О.И. — сбор и анализ результатов;

Буровик И.А. — рецензирование текста статьи;

Тятков С.И. — получение и сбор материала;

Кулиш А.В. — получение и сбор материала;

Лясович Г.А. — получение и сбор материала;

Протошак В.В. — рецензирование текста статьи;

Новиков С.Н. — рецензирование текста статьи.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Karandashov V. K. — is the author of the idea of the publication, received and collected the material, collected literature data and drafted the text of the article;

Novikov R.V. — is the co-author of the idea of the publication, corrected the text of the article;

Kruglova E.S. — calculated the dosimetric plans;

Ponomareva O. I. — collected and analyzed the results;

Burovik I.A. — reviewed the text of the article;

Tyatkov S.A. received and collected the material;

Kulish A.V. — received and collected the material;

Liasovich G.A. — received and collected the material;

Protoshchak V.V. — reviewed the text of the article;

Novikov S.N. — reviewed the text of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A., et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(17): 1547-58.-DOI: 10.1056/NEJMoa2214122.
2. Schaeffer E.M., Srinivas S., Adra N., et al. Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(3): 140-50.-DOI: 10.6004/jncn.2024.0019.
3. 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.-DOI: 10.1016/j.euf.2021.05.009.
4. Gaither T.W., Awad M.A., Osterberg E.C., et al. The natural history of erectile dysfunction after prostatic radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2017; 14 (9): 1071-1078.-DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.07.010.
5. Loi M., Wortel R.C., Francolini G., Incrocci L. Sexual function in patients treated with stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a systematic review of the current evidence. *J Sex Med.* 2019; 16 (9): 1409-1420.-DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.05.019.
6. Spratt D.E., Lee J.Y., Dess R.T., et al. Vessel-sparing radiotherapy for localized prostate cancer to preserve erectile function: a single-arm phase 2 trial. *Eur Urol.* 2017; 72(4): 617-24.-DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.007.
7. Samlali H., Udrescu C., Lapiere A., et al. Prospective evaluation of a specific technique of sexual function preservation in external beam radiotherapy for prostate cancer. *Br J Radiol.* 2017; 90(1078): 20160877.-DOI: 10.1259/bjr.20160877.
8. Achard V., Zilli T., Lamanna G., et al. Urethra-sparing prostate cancer stereotactic body radiation therapy: sexual function and radiation dose to the penile bulb, the crura, and the internal pudendal arteries from a randomized phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023; S0360-3016(23)08307-4.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.037.
9. Новиков Р.В., Новиков С.Н., Протошак В.В., Джалилов И.Б. Радиационно-индуцированная эректильная дисфункция у больных раком предстательной железы: современные технологии лучевого лечения. *Онкоурология.* 2020; 16 (3): 143-52.-DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152. [Novikov R.V., Novikov S.N., Protoshchak V.V., Jalilov I.B. Radiation-induced erectile dysfunction in patients with prostate cancer: modern technologies of radiation treatment. *Oncourol.* 2020; 16(3): 143-52.-DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-143-152 (In Rus)].
10. Hamstra D.A., Mariados N., Sylvester J., et al. Sexual quality of life following prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a rectal/prostate spacer: secondary analysis of a phase 3 trial. *Pract Radiat Oncol.* 2018; 8(1): e7-e15.-DOI: 10.1016/j.prro.2017.07.008.
11. Seymour Z.A., Pinkawa M., Daignault-Newton S., et al. A pooled long-term follow-up after radiotherapy for prostate cancer with and without a rectal hydrogel spacer: impact of hydrogel on decline in sexual quality of life. *Front Oncol.* 2023; 13: 1239104.-DOI: 10.3389/fonc.2023.1239104.
12. Новиков Р.В., Живулина Т.В., Сысоева В.В., et al. Методологические аспекты имплантации отечественного парaproстатического спейсера на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения. *Онкоурология.* 2024; 20(1): 67-78.-DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78. [Novikov R.V., Zhivulina T.V., Sysoeva

- V.V., et al. Methodological aspects of implantation of a Russian prostate-rectum spacer based on stabilized hyaluronic acid of non-animal origin. *Onkourologiya = Cancer Urology*. 2024; 20(1): 67-78.-DOI: 10.17650/1726-9776-2024-20-1-67-78 (In Rus)].
13. Новиков Р.В., Пономарева О.И., Литинский С.С., Новиков С.Н. Анатомо-пографическое обоснование «сосудо-сохраняющей» лучевой терапии рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; 2: 84-91.-DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91. [Novikov R.V., Ponomareva O.I., Litinskiy S.S., Novikov S.N. Anatomoto-pographic justification of "vasopreserving" radiation therapy for prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology*. 2020; 2: 84-91.-DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-2-84-91 (In Rus)].
 14. Lukka H.R., Pugh S.L., Bruner D.W., et al. Patient reported outcomes in NRG oncology RTOG 0938, evaluating two ultrahypofractionated regimens for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 102(2): 287-295.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.06.008.
 15. Pinkawa M., Berneking V., Schlentner M., et al. Quality of life after radiation therapy for prostate cancer with a hydrogel spacer: 5-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2): 374-377.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.035.
 16. Pepe P., Tamburo M., Panella P., et al. Erectile dysfunction following hydrogel injection and hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: our experience in 56 cases. *Arch Ital Urol Androl*. 2022; 94 (2): 166-168.-DOI: 10.4081/aiua.2022.2.166.
 17. Fried D.B., DuBose R.S., Johnson K., et al. Dosimetry for organs at risk with and without use of perirectal hydrogel spacer in prostate cancer patients treated with SBRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(2_suppl): e233.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.1161.
 18. Saigal K., Schofield D., Nguyen N., et al. SpaceOAR hydrogel improves neurovascular bundle dosimetry in MRI guided HDR brachytherapy. *Brachytherapy*. 2019; 18 (3 Suppl): 63-4.-DOI: 10.1016/j.brachy.2019.04.134.
 19. Hwang M.E., Mayeda M., Shaish H., et al. Dosimetric feasibility of neurovascular bundle-sparing stereotactic body radiotherapy with periprostic hydrogel spacer for localized prostate cancer to preserve erectile function. *Br J Radiol*. 2021; 94(1119): 20200433.-DOI: 10.1259/bjr. 20200433.
 20. Alsaid B., Bessede T., Diallo D., et al. Division of autonomic nerves within the neurovascular bundles distally into corpora cavernosa and corpus spongiosum components: immunohistochemical confirmation with three-dimensional reconstruction. *Eur Urol*. 2011; 59(6): 902-9.-DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.031.
 21. Kourambas J., Angus D.G., Hosking P., Chou ST. A histological study of Denonvilliers' fascia and its relationship to the neurovascular bundle. *Br J Urol*. 1998; 82(3): 408-10.-DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00749.x.
 22. Roach D., Holloway L.C., Jameson M.G., et al. Multi-observer contouring of male pelvic anatomy: highly variable agreement across conventional and emerging structures of interest. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019; 63(2): 264-271.-DOI: 10.1111/1754-9485.12844.
 23. Le Guevelou J., Sargos P., Ferretti L., et al. Sexual structure sparing for prostate cancer radiotherapy: a systematic review. *Eur Urol Oncol*. 2024; 7(3): 332-343.-DOI: 10.1016/j.euo.2023.08.003.

Поступила в редакцию / Received / 27.12.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 27.01.2025
 Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Василий Кириллович Карандашов / Vasili K. Karandashov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-5155-9491>.
 Роман Владимирович Новиков / Roman V. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1873-1293>.
 Екатерина Сергеевна Круглова / Ekaterina S. Kruglova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5645-8576>.
 Ольга Игоревна Пономарева / Olga I. Ponomareva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-3722>.
 Илья Александрович Буровик / Ilya A. Burovik / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-1228>.
 Станислав Александрович Тятков / Stanislav A. Tyatkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1877-8852>.
 Анна Васильевна Кулиш / Anna V. Kulish / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8274-4967>.
 Георгий Александрович Лясович / Georgii A. Liasovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-3066-5624>.
 Владимир Владимирович Протошак / Vladimir V. Protoshchak / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-2927>.
 Сергей Николаевич Новиков / Sergey N. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7185-1967>.





© И.В. Сычева¹, Н.В. Северская¹, С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Комбинированное лечение позднего радиационного проктита III степени тяжести с применением формалина сниженной концентрации

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Inna V. Sycheva¹, Natalia V. Severskaya¹, Sergey A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Combined Treatment of Late Grade III Radiation Proctitis with the Use of Formalin of Reduced Concentration

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²P. Lumumba Peoples Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Актуальность. Для лечения рака предстательной железы (РПЖ) широко применяется лучевая терапия (ЛТ), однако у ряда больных развиваются лучевые осложнения близлежащих органов с развитием позднего лучевого цистита, уретрита и проктита, ухудшающих качество жизни. Для лечения геморрагического позднего радиационного проктита (ПРП) в мире используют коагуляцию формалином 4–10 %, но данный метод может вызывать тяжелые осложнения, в связи с чем мы уменьшили концентрацию формалина до 2,5 % и оценили ее эффективность в сочетании с комплексной консервативной терапией.

Цель. Оценить эффективность уменьшения концентрации формалина до 2,5 % в сочетании с комплексной консервативной терапией.

Материалы и методы. В исследование включено 76 больных РПЖ cT1-3N0M0, проходивших лечение по поводу ПРП III степени токсичности с 2009 по 2016 г. Возраст пациентов колебался от 53 до 82 лет, медиана — 70 лет. Все больные ранее проходили гормонолучевую терапию: дистанционную лучевую терапию (n = 56), брахитерапию (n = 11) и сочетанную лучевую терапию (n = 9) в других учреждениях России. Для лечения ПРП применяли комплексную консервативную терапию (лекарственную и местно — микроклизмы, свечи, губки и трубки) курсами четыре раза в год в течение одного года. Дополнительно 37 пациентам с недостаточным ответом на консервативную терапию проведена химическая коагуляция формалином 2,5 % (ХКФ) однократно. Эффективность лечения оценивалась через 6 и 12 мес. по изменению степени тяжести лучевых повреждений по RTOG/EORTC и эндоскопической картине у больных без ХКФ (группа I) и с применением ХКФ (группа II).

Introduction. Radiation therapy (RT) is widely employed in the treatment of prostate cancer (PCa). However, a subset of patients experience radiation-induced complications in adjacent organs, including late radiation cystitis, urethritis, and proctitis, which significantly impair quality of life. While 4–10 % formalin coagulation is internationally used for the management of late radiation hemorrhagic proctitis (LRP), this approach carries a risk of severe complications. To mitigate these risks, we reduced the formalin concentration to 2.5 % and evaluated its efficacy in combination with comprehensive conservative therapy.

Aim. To evaluate the efficacy of reduced-concentration (2.5 %) formalin coagulation combined with comprehensive conservative therapy.

Materials and Methods. The study included 76 patients with cT1-3N0M0 prostate cancer who were treated for grade III LRP between 2009 and 2016. Patient age ranged from 53 to 82 years (median: 70 years). All patients had previously undergone combined hormone-radiation therapy at other Russian institutions, including external beam radiotherapy (n = 56), brachytherapy (n = 11), or combined radiotherapy (n = 9). LRP management consisted of comprehensive conservative therapy involving systemic medications and topical applications (microenemas, suppositories, sponges, and tubes) administered in four annual courses over one year. Additionally, 37 patients with inadequate response to conservative therapy underwent single-session chemical coagulation with 2.5% formalin (CCF). Treatment efficacy was evaluated at 6 and 12 months based on changes in radiation injury severity according to RTOG/EORTC criteria and endoscopic findings, comparing patients without CCF (Group I) and those receiving CCF (Group II).

Результаты. Эффективность терапии через 6 мес. в группах I и II составила 62 и 89 % соответственно ($p < 0,01$), полный и практически полный ответ (степень 0–I) достигнут у 15 и 24 % больных. Через 12 мес. эффективность терапии составила 95 и 100 % соответственно, но в группе II значимо чаще удалось достичь полного и практически полного ответа (97 против 59 %). Хирургическое лечение потребовалось двум (5 %) пациентам из группы I и никому из группы II. Осложнений ХКФ 2,5 % и рецидива кровотечений не было.

Заключение. Добавление ХКФ 2,5 % к комплексной консервативной терапии улучшает результаты лечения ПРП III степени, не приводя к развитию осложнений при правильном подборе пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; лучевая терапия; лучевые осложнения; лучевые повреждения; поздний радиационный проктит (лучевой ректит); формалин

Для цитирования: Сычева И.В., Северская Н.В., Иванов С.А., Каприн А.Д. Комбинированное лечение позднего радиационного проктита III степени тяжести с применением формалина сниженной концентрации. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1102–1110.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2462

✉ Контакты: Сычева Инна Владимировна, innas57@rambler.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных заболеваний у мужчин. По данным Международного агентства по исследованию рака, РПЖ занимает второе место среди всех онкологических заболеваний в мире. В 2024 г. зарегистрировано 1,5 млн случаев РПЖ — 7,3 % от общего числа новых случаев рака [1]. В России, по данным 2023 г., РПЖ составляет 19,1 % всех случаев злокачественных новообразований у мужчин, что делает его наиболее распространенным [2].

Лучевая терапия (ЛТ) представляет собой один из наиболее эффективных методов лечения РПЖ. Увеличение дозы радиации и использование комбинированных терапевтических подходов способствуют улучшению локального контроля заболевания [3]. Тем не менее, у некоторых пациентов развиваются лучевые повреждения, которые ухудшают качество жизни. Причины могут быть связаны как с особенностями применяемой методики ЛТ, так и с индивидуальными характеристиками пациента [4–7]. По данным разных исследователей, частота возникновения позднего радиационного проктита (ПРП) колеблется от 5 до 21 % [4–19]. Встречаются также работы, в которых частота ПРП достигает 47 % [12].

Согласно рекомендациям Американского общества хирургов-колопроктологов (АОХ), лечение ПРП определяется в зависимости от степени тяжести/токсичности по классификации RTOG/EORTC (1995). При I и II степени токсичности рекомендуется консервативная терапия (применение противовоспалительных препаратов и ректального сукральфата) либо гипербарическая

Results. At the 6-month follow-up, therapeutic efficacy was 62 % in Group I and 89 % in Group II ($p < 0.01$), with complete or near-complete response (grade 0–I) achieved in 15 and 24 % of patients, respectively. By the 12-month assessment, efficacy rates reached 95 and 100 %, respectively, with Group II demonstrating significantly higher rates of complete/near-complete response (97 vs. 59 %). Surgical intervention was required in 2 patients (5%) from Group I and in none from Group II. No complications related to 2.5 % CCF or recurrence of bleeding were observed.

Conclusion. The addition of 2.5 % CCF to comprehensive conservative therapy improves treatment outcomes for grade III LRP without increasing complication rates when patients are appropriately selected.

Keywords: prostate cancer; radiation therapy; radiation complications; radiation damage; late radiation proctitis (radiation rectitis); formalin

For Citation: Inna V. Sycheva, Natalya V. Severskaya, Sergey A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Combined Treatment of Late Grade III Radiation Proctitis with the Use of Formalin of Reduced Concentration. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1102–1110.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2462

оксигенация (ГБО). При III степени токсичности ранее выполнялось хирургическое лечение (выведение стомы) из-за невозможности сохранения уровня гемоглобина. В настоящее время при III степени токсичности лечение начинают с консервативной терапии, а при ее неэффективности используют эндоскопические методы (формалин, аргонплазменную коагуляцию (АПК) или YAG-лазер). При IV степени токсичности лечение также возможно начинать с консервативной терапии, а при отсутствии эффекта показаны хирургические операции, что необходимо лишь для 5–15 % пациентов, но связано с высокими рисками осложнений (15–80 %) и летальности (3–25 %) [4, 6, 13, 14]. Хирургическое вмешательство применяется только после использования всех других методов лечения (консервативного, эндоскопического или ГБО), а также в случае экстренной ситуации [4, 6, 14].

По причине выраженных кровотечений при ПРП III степени тяжести некоторые пациенты не могут удерживать микроклизмы и свечи в прямой кишке, т. к. они выходят вместе с кровавыми сгустками. В рекомендациях АОХ отмечается, что использование формалина эффективно при лечении кровотечений у таких пациентов [6, 14]. Формалин вызывает коагуляционный некроз тканей со склерозированием сосудов, что приводит к прекращению или снижению интенсивности кровотечений. Это средство действует только на поверхностные слои и не проникает глубже слизистой оболочки [15].

В мировой практике при геморрагическом ПРП чаще всего используется формалин в концентрации 4–10 %. Химическая коагуляция формалином (ХКФ) продемонстрировала высокую эффективность (70–100 %), однако может быть

сопряжена с высоким уровнем осложнений (11–27 %), включая тяжелые, такие как стойкие язвы, формалиновый колит, стеноз анального канала и прямой кишки, некроз, свищи и сепсис [4, 6, 13–16]. Частота осложнений зависит в т. ч. от концентрации формалина [16].

Для снижения частоты осложнений, связанных с ХКФ, нами была разработана методика комбинированного лечения ПРП III степени токсичности, включающая использование 2,5 % формалина в сочетании с комплексной консервативной терапией. Цель исследования — оценить эффективность уменьшения концентрации формалина до 2,5 % в сочетании с комплексной консервативной терапией.

Материалы и методы

В исследование включено 76 больных РПЖ cT1-3N0M0, проходивших лечение по поводу геморрагического и эрозивно-геморрагического ПРП с 2009 по 2016 г. Возраст пациентов — от 53 до 82 лет, медиана — 70 лет.

Ранее все больные проходили гормонолучевую терапию локализованного и местнораспространенного РПЖ в разных учреждениях России: дистанционную лучевую терапию (n = 56), брахитерапию (n = 11) и сочетанную лучевую терапию (n = 9). На момент лечения ПРП у всех пациентов наблюдалась ремиссия РПЖ.

Всем больным назначалась комплексная консервативная терапия, включающая общую и местную. Общая терапия заключалась в модификации физической активности, соблюдении диеты, нормализации артериального давления и акта дефекации. Системная медикаментозная терапия: коррекция анемии (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма и внутривенно препараты железа), гемостатическая (этамзилат, транексамовая кислота), антибактериальные препараты (с учетом микробиологического посева), улучшение микроциркуляции и регенерации (пентоксифиллин и депротеинизированный гемодериват крови телят), снижение газообразования (панкреатические ферменты, гемицеллюлоза, симетикон), спазмолитики и анальгетики, а также слабительные или антидиарейные препараты (при необходимости).

Местная терапия заключалась во введении препаратов в прямую кишку посредством ректальных микроклизм, свечей, губок и трубок. С гемостатической целью применяли раствор колларгола 3 %, аминокaproновую кислоту, ректальные свечи с адреналином, гемостатические губки и трубки; с обезболивающей целью — лидокаин 2 %; с противовоспалительной, противоотечной, обезболивающей и способствующий более глубокому проникновению других

препаратов — ДМСО 10 %; с противовоспалительной и улучшающей регенерацию тканей — синтозоновую эмульсию, гидрогель — альгинат натрия с деринатом.

Консервативное лечение в стационаре проводилось четыре раза в год (каждые 3 мес.) в течение года.

При выраженном кровотечении, отсутствии эффекта от консервативного лечения на протяжении 5–7 дней и невозможности удержать уровень гемоглобина 37 пациентам дополнительно выполнялось эндоскопическое лечение — ХКФ 2,5 % под контролем глаза однократно при помощи ректоскопа «точечным» способом.

Хирургическое лечение выполнялось двум больным с нестойким эффектом на консервативную терапию и с рецидивирующими кровотечениями.

Для анализа эффективности терапии пациенты были распределены на две группы: группа I (n = 39) — пациенты с ПРП III степени токсичности, которым проводилось только консервативное лечение; группа II (n = 37) — пациенты с ПРП III степени, получавшие комбинированное лечение (консервативное и ХКФ 2,5 %).

Эффективность лечения ПРП оценивалась по уменьшению степени токсичности по классификации RTOG/EORTC. Учитывались динамика жалоб, снижение частоты и объема кровотечений, нормализация показателей крови, статуса физической активности ECOG и эндоскопической картины. Использовали два критерия: ремиссию или полный ответ (ПО), а также улучшение или частичный ответ (ЧО). ПО — исчезновение симптомов заболевания и признаков при эндоскопическом исследовании. Степень токсичности в данном случае считалась 0. ЧО — уменьшение симптомов и эндоскопических признаков ПРП, а также снижение градации степени токсичности, например с III на II или I.

Сроки оценки эффективности лечения: через 6 и 12 мес. от начала терапии.

Статистический анализ результатов исследования выполнялся в программах: STATISTICA 8 фирмы Start Soft (США) и Graph Padin Stat 3 (США) при помощи U-критерия Манна — Уитни, двухстороннего точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На момент начала лечения все пациенты предъявляли жалобы на наличие крови и слизи в стуле (100 %), реже отмечались боль (18 %), диарея (18 %), недержание кала (8 %). Большая часть пациентов (74 %) имели статус ECOG 3–4, анемию (100 %), потребовавшую переливания

Таблица 1. Характеристика больных до начала лечения ПРП

	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	p
Возраст			
Медиана [25; 75]	70 [66; 74]	70 [65; 73]	1,0
Стадия опухолевого процесса			
T1N0M0	2 (5 %)	2 (5 %)	1,0
T2N0M0	14 (36 %)	10 (27 %)	0,46
T3N0M0	23 (59 %)	25 (68 %)	0,48
Лучевая терапия (СОД)			
БТ (140–145 Гр)	6 (15 %)	5 (13 %)	0,54
ДЛТ (60–80 Гр)	28 (72 %)	28 (76 %)	0,80
СЛТ (110+ 44–46 Гр)	5 (13 %)	4 (11 %)	0,53
Жалобы			
Кровь в кале	39 (100 %)	37 (100 %)	1,0
Слизь в кале	39 (100 %)	37 (100 %)	1,0
Боль	5 (13 %)	9 (24 %)	0,16
Диарея	6 (15 %)	8 (22 %)	0,34
Недержание кала	2 (5 %)	4 (11 %)	0,31
Статус ECOG			
ECOG 2	11 (28 %)	9 (24 %)	0,45
ECOG 3	17 (44 %)	15 (41 %)	0,97
ECOG 4	11 (28 %)	13 (35 %)	0,69
Уровень гемоглобина (Hb)			
Медиана [25; 75], г/л	73 [71; 78]	72 [65; 76]	0,2
Эндоскопическая картина			
Гиперемия	39 (100 %)	37 (100 %)	1,0
Отек	38 (97 %)	37 (100 %)	0,98
Эрозии	11 (28 %)	14 (38 %)	0,52
Телеангиоэктазии	39 (100 %)	37 (100 %)	1,0
Атрофия	3 (8 %)	2 (5 %)	0,53

Примечание: БТ — брахитерапия, ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, СЛТ — сочетанная лучевая терапия, СОД — суммарная очаговая доза, Hb — гемоглобин.

Table 1. Patient characteristics prior to LRP treatment

Characteristic	Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 37)	p-value
Age (years)			
Median [IQR] [25; 75]	70 [66; 74]	70 [65; 73]	1.0
Tumor Stage			
T1N0M0	2 (5 %)	2 (5 %)	1.0
T2N0M0	14 (36 %)	10 (27 %)	0.46
T3N0M0	23 (59 %)	25 (68 %)	0.48
Radiation Therapy (Total Dose)			
Brachytherapy (140–145 Gy)	6 (15 %)	5 (13 %)	0.54
External beam radiation therapy (60–80 Gy)	28 (72 %)	28 (76 %)	0.80
Combined RT (110 + 44–46 Gy)	5 (13 %)	4 (11 %)	0.53
Symptoms			
Hematochezia	39 (100 %)	37 (100 %)	1.0
Mucus in stool	39 (100 %)	37 (100 %)	1.0
Pain	5 (13 %)	9 (24 %)	0.16
Diarrhea	6 (15 %)	8 (22 %)	0.34
Fecal incontinence	2 (5 %)	4 (11 %)	0.31
ECOG Performance Status			
ECOG 2	11 (28 %)	9 (24 %)	0.45
ECOG 3	17 (44 %)	15 (41 %)	0.97
ECOG 4	11 (28 %)	13 (35 %)	0.69
Hemoglobin (g/L)			
Median [IQR] [25; 75], (g/L)	73 [71; 78]	72 [65; 76]	0.2
Endoscopic Findings			
Hyperemia	39 (100 %)	37 (100 %)	1.0
Edema	38 (97 %)	37 (100 %)	0.98
Erosions	11 (28 %)	14 (38 %)	0.52
Telangiectasia	39 (100 %)	37 (100 %)	1.0
Atrophy	3 (8 %)	2 (5 %)	0.53

компонентов крови (92 %). При эндоскопическом исследовании у всех (100 %) имелась картина геморрагического или эрозивно-геморрагического ректита.

Группы больных, получающих ХКФ и не получающих ее, были сопоставимыми по возрасту, стадии опухолевого процесса, методам ЛТ, суммарной очаговой дозе (СОД), степени тяжести лучевых повреждений, жалобам, уровню гемоглобина, статусу ECOG и эндоскопической картине (табл. 1).

При сравнении двух групп эффективность лечения во II группе была выше и в ней быстрее удалось достичь ответа. Уже через 6 мес. от начала терапии кровотечения и выделение слизи прекратились у 38 и 8 % в группе I и, соответственно, у 51 и 28 % в группе II. Пациенты в группе II имели лучший статус физиче-

ской активности ($p = 0,01$). Однако уровень гемоглобина в группе II был ниже (126 и 120 г/л; табл. 2, рис. 1).

Через год после начала терапии жалобы на выделение крови сохранялись у 33 % больных в I группе и отсутствовали у пациентов из II группы. Медиана уровня гемоглобина составила 132 и 135 г/л соответственно. Все пациенты II группы достигли статуса ECOG 0–1, в I группе — 30 (77 %) пациентов.

Улучшение эндоскопической картины также быстрее происходило в группе II (табл. 3). Через 6 мес. значительно уменьшилось число пациентов с эрозиями, гиперемией, телеангиэктазиями и отеком прямой кишки ($p < 0,2$). Через год полная нормализация эндоскопической картины достигнута у 84 % больных в группе II и только у 54 % в группе I.

Таблица 2. Динамика клинической картины на фоне лечения через 6 и 12 мес.

	Через 6 мес.			Через 12 мес.		
	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	P	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	p
Жалобы						
Кровь в кале	24 (62 %)	18 (49 %)	0,36	13 (33 %)	4 (11 %)	0,03*
Слизь в кале	36 (92 %)	27 (73 %)	0,03*	5 (13 %)	0 (0 %)	0,05*
Боль	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49
Диарея	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49
Недержание кала	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49
Статус ECOG						
ECOG 0–1	0 (0 %)	8 (22 %)	< 0,01*	30 (77 %)	37 (100 %)	< 0,01*
ECOG 2	7 (18 %)	11 (30 %)	0,28	7 (18 %)	0 (0 %)	0,01*
ECOG 3–4	32 (82 %)	18 (49 %)	< 0,01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49
Уровень Hb						
Медиана [25; 75]	126 [122; 129]	120 [91; 128]	0,02*	132 [129; 138]	135 [134; 137]	0,03*

* — значимые значения ($p < 0,05$).

Table 2. Clinical symptom dynamics at 6 and 12 months of treatment

Characteristic	After 6 Months			After 12 Months		
	Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 37)	p-value	Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 37)	p-value
Symptoms						
Hematochezia	24 (62 %)	18 (49 %)	0.36	13 (33 %)	4 (11 %)	0.03*
Mucus in stool	36 (92 %)	27 (73 %)	0.03*	5 (13 %)	0 (0 %)	0.05*
Pain	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49
Diarrhea	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49
Fecal incontinence	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49
ECOG Performance Status						
ECOG 0–1	0 (0 %)	8 (22 %)	< 0.01*	30 (77 %)	37 (100 %)	< 0.01*
ECOG 2	7 (18 %)	11 (30 %)	0.28	7 (18 %)	0 (0 %)	0.01*
ECOG 3–4	32 (82 %)	18 (49 %)	< 0.01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49
Hemoglobin (g/L)						
Median [IQR] [25; 75]	126 [122; 129]	120 [91; 128]	0.02*	132 [129; 138]	135 [134; 137]	0.03*

* — significant values ($p < 0.05$).

Таблица 3. Динамика эндоскопической картины на фоне лечения через 6 и 12 мес.

	Через 6 мес.			Через 12 мес.		
	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	p	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	p
Гиперемия	25 (64 %)	13 (35 %)	0,02*	14 (36 %)	4 (11 %)	0,01*
Отек	23 (59 %)	12 (32 %)	0,02*	0 (0 %)	0 (0 %)	
Эрозии	6 (15 %)	0 (0 %)	0,01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0,25
Телеангиоэктазии	30 (77 %)	18 (49 %)	0,02*	18 (46 %)	6 (16 %)	0,01*
Атрофия	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	

* — значимые значения ($p < 0,05$).

Table 3. Endoscopic findings at 6 and 12 months of treatment

Endoscopic Finding	After 6 Months			After 12 Months		
	Group1 (n = 39)	Group2 (n = 37)	p-value	Group1 (n = 39)	Group2 (n = 37)	p-value
Hyperemia	25 (64 %)	13 (35 %)	0.02*	14 (36 %)	4 (11 %)	0.01*
Edema	23 (59 %)	12 (32 %)	0.02*	0 (0 %)	0 (0 %)	
Erosions	6 (15 %)	0 (0 %)	0.01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0.25
Telangiectasia	30 (77 %)	18 (49 %)	0.02*	18 (46 %)	6 (16 %)	0.01*
Atrophy	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	

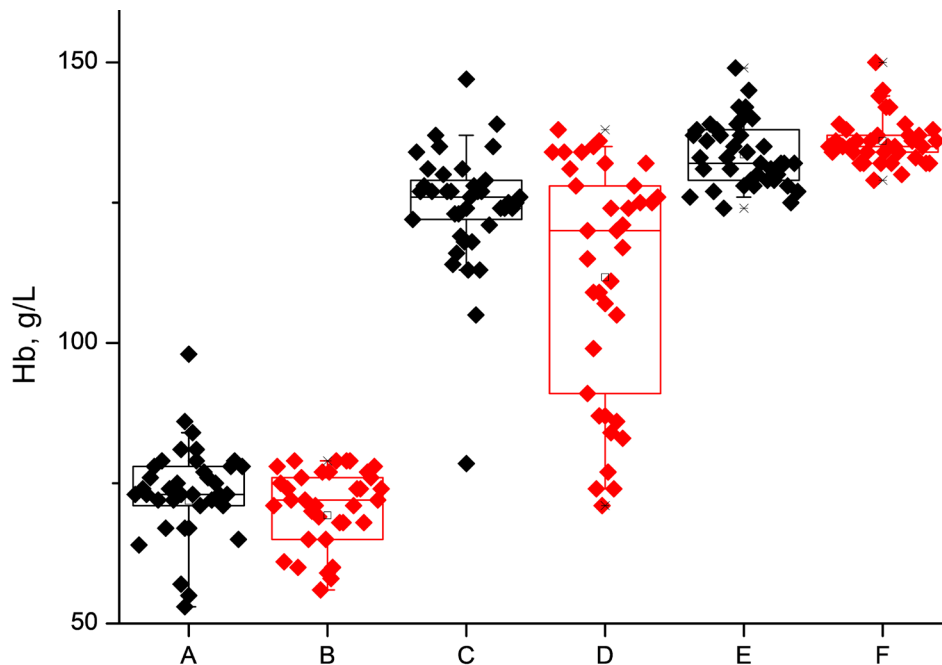
* — significant values ($p < 0.05$).

Рис. 1. Динамика уровня гемоглобина в группе I (черный) и группе II (красный) до начала лечения (A, B), через 6 мес. (C, D) и через 12 мес. (E, F). Границы бокса — перцентиль 25–75, усы — перцентиль 5–95

Fig. 1. Hemoglobin level dynamics in Group I (black) and Group II (red) at baseline (A, B), 6-month follow-up (C, D), and 12-month follow-up (E, F). Box plots represent interquartile range (25th–75th percentile); whiskers indicate 5th–95th percentile range

В целом через год после начала терапии отмечена положительная динамика у 74 больных (97 %), у двух (3 %) пациентов лечение оказалось неэффективным, в результате чего потребовалось хирургическое вмешательство.

В I группе (n = 39) через год терапии эффективность составила 95 % (ПО — 23 %, ЧО — 72 %). У двух пациентов (5 %) эффект

был временным и кровотечения повторялись, им потребовалась временная колостомия, затем продолжалось консервативное лечение. Достигнут ПО, после чего стома была закрыта.

Во II группе (n = 37) эффективность лечения составила 100 % (ПО — 32 %, ЧО — 68 %). Причем у 36 пациентов (97 %) достигнуто снижение токсичности до 0–I степени (табл. 4).

Таблица 4. Результаты лечения через 6 и 12 мес. по критериям RTOG/EORTC

По критериям RTOG/ EORTC	Через 6 мес.			Через 12 мес.		
	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	p	Группа 1 (n = 39)	Группа 2 (n = 37)	P
0 степень	0 (0 %)	0 (0 %)		9 (23 %)	12 (32 %)	0,44
1 степень	6 (15 %)	9 (24 %)	0,39	14 (36 %)	24 (65 %)	0,02*
2 степень	18 (46 %)	24 (65 %)	0,11	14 (36 %)	1 (3 %)	< 0,01*
3 степень	15 (39 %)	4 (11 %)	< 0,01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0,49
Полный ответ	0	0		9 (23 %)	12 (32 %)	0,44
Частичный ответ	24 (62 %)	33 (89 %)	< 0,01*	28 (72 %)	25 (68 %)	0,80
Хирургическое лечение	0	0		2 (5 %)	0	0,49

* — значимые значения (p < 0,05).

Table 4. Treatment response according to RTOG/EORTC criteria at 6 and 12 months

RTOG/EORTC Toxicity Grade	After 6 Months			After 12 Months		
	Group 1 (n = 39)	Group2 (n = 37)	p-value	Group1 (n = 39)	Group2 (n = 37)	p-value
Grade 0	0 (0 %)	0 (0 %)		9 (23 %)	12 (32 %)	0.44
Grade 1	6 (15 %)	9 (24 %)	0.39	14 (36 %)	24 (65 %)	0.02*
Grade 2	18 (46 %)	24 (65 %)	0.11	14 (36 %)	1 (3 %)	< 0.01*
Grade 3	15 (39 %)	4 (11 %)	< 0.01*	2 (5 %)	0 (0 %)	0.49
Complete Response	0	0		9 (23 %)	12 (32 %)	0.44
Partial Response	24 (62 %)	33 (89 %)	< 0.01*	28 (72 %)	25 (68 %)	0.80
Surgical Intervention	0	0		2 (5 %)	0	0.49

* — significant values (p < 0.05).

Осложнений при ХКФ 2,5 % не наблюдалось за исключением нежелательной реакции у одного больного (3 %) в виде транзиторной гиперемии лица, которая не потребовала дополнительных назначений.

Обсуждение

Развитие ПРП представляет серьезную проблему для больных РПЖ, получавших лучевую терапию [4–8, 10–19]. Рецидивирующие кровотечения из прямой кишки, хроническая анемия, боль и в некоторых случаях недержание кала, существенно ухудшают качество жизни пациентов и требуют длительного лечения. Ранее пациентам с ПРП III степени токсичности выполнялось хирургическое лечение из-за невозможности удержать уровень гемоглобина при консервативной терапии. В связи с использованием комплексной консервативной терапии и с развитием эндоскопических методов лечения появилась возможность воздержаться от хирургического вмешательства.

По рекомендациям АОХ, консервативное лечение заключается в применении противороспалительных препаратов (системно и местно) и ректального сульфата, степень доказательности — 1С. В литературе также сообщается о разных препаратах для лечения ПРП: это

5-аминосалициловая кислота, глюкокортикостероиды, антибиотики, короткоцепочные жирные кислоты, антиоксиданты, иммуномодуляторы, гиалуроновая кислота, гидрогель — альгинат натрия, пентоксифиллин, депротеинизированный гемодериват крови телят, препараты на основе масляной кислоты и др. Эффективность консервативной терапии ПРП составляет 72–93 % [4, 6, 13]. Однако в статьях часто не уточняется степень тяжести геморрагического проктита, а включение пациентов с II степенью обуславливает более высокую эффективность. Кроме того, обычно представлены результаты применения какого-то одного или двух-трех групп препаратов без уточнения симптоматической терапии, что затрудняет объективное сравнение с полученными нами результатами.

Эндоскопическое лечение включает различные виды коагуляций (аргоноплазменная, химическая — формалином 4–10 %, радиочастотная абляция, YAG-лазером, криоабляция и биполярная). В рекомендациях АОХ химическая коагуляция и АПК считаются эффективными средствами лечения кровотечений у больных ПРП, степень доказательности — 1В. По данным разных авторов, их эффективность сопоставима и составляет 70–100 %. В большинстве случаев проводится несколько сеансов коагуляции (в среднем, два-три; при лечении формалином — один-три,

при АПК — от одного до пяти) [6, 14]. Однако осложнения при их применении могут достигать 35 % при АПК и 11–27 % при ХКФ 4–10 %. Остальные эндоскопические методы имеют уровень доказательности 1С и требуют дальнейшего изучения.

В нашем исследовании мы использовали комплексную терапию, включающую системную и местную (гемостатическую, антибактериальную, улучшающую трофику и регенерацию). Кроме того, проводилась коррекция анемии и симптоматическая терапия (анальгетики, снижение газообразования и др.). Во всех случаях мы начинали лечение с консервативного лечения, которое проводилось в стационарных условиях четыре раза в год.

У пациентов с более выраженными кровотечениями, которые не могли удержать уровень гемоглобина на фоне консервативной терапии, мы использовали формалин в концентрации 2,5 % и применяли его однократно в сочетании с консервативной терапией. Добавление ХКФ 2,5 % позволило более быстро остановить кровотечение, что улучшило физический статус больных. Через 6 мес. эффективность комбинированной и консервативной терапии составила, соответственно, 89 и 62 % ($p < 0,01$). Через 12 мес. эффективность комбинированной терапии составила 100 %, консервативной — 95 %, но при ХКФ 2,5 % значимо чаще удавалось достичь полного и практически ПО (97 против 59 %).

Осложнений ХКФ 2,5 % в нашем исследовании не было, что, возможно, связано с меньшей концентрацией формалина, а также с тем, что мы не проводили ХКФ пациентам с язвенно-некротическим проктитом (IV степень тяжести) и с осторожностью применяли ХКФ 2,5 % больным с сахарным диабетом (только двум пациентам на фоне эугликемии), у которых повышен риск развития свищей.

Преимуществом ХКФ 2,5 % является также то, что она может выполняться в амбулаторных условиях, не требует тщательной подготовки и дорогостоящих расходных материалов, безопасна при правильном отборе больных.

Заключение

Таким образом, комбинация консервативной терапии с ХКФ 2,5 % является эффективным и безопасным методом лечения геморрагического и эрозивно-геморрагического ПРП III степени и рекомендована к применению у пациентов, у которых не удастся сохранить уровень гемоглобина при консервативной терапии.

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

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All included patients received therapy in routine clinical practice after obtaining of informed consent for the therapy. Personal patient's data were not used in the study.

Участие авторов

Сычева И.В. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи;

Северская Н.В. — редактирование научной статьи с критическим пересмотром и внесением ценного интеллектуального содержания;

Иванов С.А., Каприн А.Д. — анализ научной работы, рецензирование.

Authors' contributions

Sycheva I.V.: conceptualization, data analysis, critical revision with intellectual input, and manuscript writing;

Severskaya N.V.: manuscript editing, critical revision, and intellectual input;

Ivanov S.A., Kaprin A.D.: data analysis and peer review.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Cancer over time. (23.05.2025).-URL: <https://gco.iarc.fr/en>.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: Federal State Institution: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow. 2024: 276 (In Rus)].
3. Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., et al. Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия рака предстательной железы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Онкоурология. 2023; 19(1): 76-84.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84>. [Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., et al. Combined radiotherapy and hormone therapy in unfavorable in intermediate risk prostate cancer. *Cancer Urology*. 2023; 19(1): 76-84.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84> (In Rus)].
4. Do N.L., Dray X., Battaglia G., Wengrower D. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroen-*

- terol Res Pract.* 2011; 2011: 917941.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/917941>.
5. Pui W.C., Chieng T.H., Siow S.L., et al. A randomized controlled trial of novel treatment for hemorrhagic radiation proctitis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020; 21(10): 2927-2934.-DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.10.2927>.
 6. Dahiya D.S., Kichloo A., Perisetti A., et al. Radiation proctitis: predictors of mortality and inpatient outcomes in the United States. *Ann Gastroenterol.* 2022; 35(1): 63-67.-DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0684>.
 7. Im C.M., Cho I.J., Yu H.J., et al. Clinical outcome and risk factors of chronic radiation proctitis following pelvic radiation therapy. *Anticancer Res.* 2022; 42(12): 5951-5959.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16105>.
 8. Сычева И.В., Каприн А.Д., Пасов В.В., Иванов С.А. Лечение поздних лучевых повреждений после брахитерапии и сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы. Вопросы урологии и андрологии. 2014; 3(3): 15-20.-URL: <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/133105/> [Sycheva I.V., Kaprin A.D., Pasov V.V., Ivanov S.A. Treatment of delayed radiation lesions after brachytherapy and combined radiotherapy for prostate cancer. *Issues of Urology and Andrology.* 2014; 3(3): 15-20.-URL: <https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/133105/> (In Rus)].
 9. Сычева И.В., Каприн А.Д., Иванов С.А. Сочетание поздних лучевых повреждений органов малого таза у больной после химиолучевого лечения рака шейки матки IIb ст. cT2bN0M0 и их лечение (клинический пример). Вопросы онкологии. 2022; 68(1): 90-105.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-99-105>. [Sycheva I.V., Kaprin A.D., Ivanov S.A. The combination of late radiation injuries of the pelvic organs in a patient after chemoradiotherapy of cervical cancer IIb (cT2bN0M0) and their treatment. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(1): 90-105.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-1-99-105> (In Rus)].
 10. Boyko I., Pasov V., Sycheva I., Kurpesheva A. Radiation injuries in patients with prostate cancer after interstitial radiation therapy with sealed I-125-sources and concurrent radiation therapy. *Annals of Oncology.* 2010; 21(8): 33.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq525>.
 11. Sauvage L.-M., Bentahila R., Tran Y., et al. Radiation proctitis in patients with locally advanced cervical cancer treated by chemoradiation: Analysis and predictive factors from a retrospective cohort. *Am J Clin Oncol.* 2024; 47(7): 311-316.-DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000001092>.
 12. Brian Y.H.Ng., Ellen L.M.Yu., Tracy T.S.Lau, et al. Associations of clinical and dosimetric parameters with late rectal toxicities after radical intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: a single-centre retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2019; 25(6): 460-467.-DOI: <https://doi.org/10.12809/hkmj198037>.
 13. Weiner J.P., Wong A.T., Schwartz D., et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(31): 6972-6986.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.6972>.
 14. Paquette I.M., Vogel J.D., Abbas M.A., et al. Clinical practice guidelines committee of the american society of colon and rectal surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Chronic Radiation Proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61(10): 1135-1140.-DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001209>.
 15. Chautems R.C., Delgadillo X., Rubbia-Brandt L., et al. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis: a clinical and histological study. *Colorectal Dis.* 2003; 5(1): 24-8.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00396.x>.
 16. Guo G.H., Yu F.Y., et al. A randomized controlled clinical trial of formalin for treatment of chronic hemorrhagic radiation proctopathy in cervical carcinoma patients. *Support Care Cancer.* 2015; 23(2): 441-446.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2401-2>.
 17. Phan J., Swanson D.A., Levy L.B., et al. Late rectal complications after prostate brachytherapy for localized prostate cancer: incidence and management. *Cancer.* 2009; 115(9): 1827-39.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24223>.
 18. Топчий Т.Б., Сычева И.В., Рухадзе Г.О., et al. Лучевые проктиты: пособие для врачей. М: Прима Принт. 2019: 36. [Topchiy T.B., Sycheva I.V., Rukhadze G.O., et al. Radiation proctitis: a manual for doctors. M: Prima Print. 2019: 36 (In Rus)].
 19. Сычева И.В. Интересные клинические случаи лучевых повреждений после брахитерапии и СЛТ рака предстательной железы и их лечение: свидетельство о регистрации базы данных RU 2019621494, 21.08.2019. Заявка № 2019621385 от 09.08.2019. М: ФИПС, 2019; 9. [Sycheva I.V. Interesting clinical cases of radiation injuries after brachytherapy and CRT of prostate cancer and their treatment: certificate of registration of the database RU 2019621494, 08/21/2019. Application No. 2019621385 dated 08.09.2019. Moscow: FIIP. 2019; 9 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 08.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 27.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Инна Владимировна Сычева / Inna V. Sycheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4330-7171>.

Наталья Викторовна Северская / Natalya V. Severskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-8459>.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergey A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.





© А.А. Медведева^{1,2}, В.И. Чернов^{1,2}, М.С. Ларькина^{2,3}, О.С. Зибзеева^{1,3},
 Р.В. Зельчан^{1,2}, А.Н. Рыбина^{1,2}, Р.Н. Варвашеня^{1,2,3}, Е.А. Безверхняя^{2,4}, В.М. Толмачев⁴,
 А.М. Орлова⁴

Новый ПСМА-направленный радиофармпрепарат для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Томск, Российская Федерация

⁴Уппсальский университет, г. Уппсала, Швеция

© Anna A. Medvedeva^{1,2}, Vladimir I. Chernov^{1,2}, Maria S. Larkina^{2,3}, Olga S. Zebzeeva^{1,3},
 Roman V. Zeltchan^{1,2}, Anastasiya N. Rybina^{1,2}, Ruslan N. Varvashenya^{1,2,3}, Ekaterina A. Bezvekhniaia^{2,4},
 Vladimir Tolmachev⁴, Anna Orlova⁴

A New PSMA-targeted Radiopharmaceutical for Single-Photon Emission Computed Tomography

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
Tomsk, the Russian Federation

²Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

³Siberian State Medical University, Tomsk, the Russian Federation

⁴Uppsala University, Uppsala, Sweden

Цель. Выполнение клинического исследования [^{99m}Tc] Tc-ПСМА-BQ (простат-специфического мембранного антигена) у больных раком предстательной железы (РПЖ) с оценкой переносимости и безопасности болюсного введения радиофармпрепарата, изучением биологического распределения меченого пептида, расчетом дозовых нагрузок.

Материалы и методы. В исследование включено 15 больных РПЖ. Все пациенты находились под динамическим наблюдением после введения радиофармпрепарата с контролем лабораторных и клинических данных. Планарная сцинтиграфия всего тела и однофотонная эмиссионная компьютерная томография с высокой анатомической детализацией многослойной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ) были выполнены через 2, 4, 6 и 24 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ в различных дозировках пептида — 50, 100 или 150 мкг (по пять человек в каждой группе), средняя введенная активность составила 680 ± 140 МБк. По данным постпроцессинговой обработки, анализировалось накопление радиофармпрепарата в органах, поглощенные дозы вычислялись программой OLINDA/EXM 1.1.

Результаты. Инъекция [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ хорошо переносится пациентами, каких-либо изменений клинических лабораторных анализов в период наблюдения зафиксировано не было. Выведение [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ происходит преимущественно через почки. Физиологическое поглощение радиофармпрепарата наблюдается в слезных и слюнных железах, печени, селезенке и почках для всех исследуемых дозировок вводимого пептида. Средние эффективные дозы составили 0,007 ± 0,001, 0,0049 ± 0,0003 и

Aim. To conduct a clinical trial of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ in patients with prostate cancer (PCa), evaluating the tolerability and safety of bolus radiopharmaceutical administration, assessing the biological distribution of the labeled peptide, and calculating radiation dose estimates.

Materials and Methods. The study included 15 patients with PCa. All patients underwent dynamic monitoring following radiopharmaceutical administration, with continuous assessment of laboratory and clinical parameters. Whole-body planar scintigraphy and SPECT/CT were performed at 2, 4, 6, and 24 hours after administration of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ at varying peptide doses — 50, 100, or 150 µg (5 patients per group). The mean administered activity was 680 ± 140 MBq. Radiopharmaceutical uptake in organs was analyzed through post-processing imaging data, and absorbed doses were calculated using OLINDA/EXM 1.1 software.

Results. [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ injections were well tolerated, with no clinically significant alterations in laboratory parameters observed during monitoring. The radiopharmaceutical was primarily eliminated via renal excretion. Physiological uptake was consistently demonstrated in lacrimal and salivary glands, liver, spleen, and kidneys across all peptide doses. Mean effective doses were 0.007 ± 0.001, 0.0049 ± 0.0003, and 0.0062 ± 0.0008 mSv/MBq for the 50, 100, and 150 µg doses, respectively. The total patient radiation burden per ex-

0,0062 ± 0,0008 мЗв/МБк для 50, 100 и 150 мкг/инъекц. Дозовая нагрузка на пациента, связанная с введением [^{99m}Tc] Тс-ПСМА-BQ, определяется в диапазоне от 4 до 7 мЗв/исследование. Накопление радиофармпрепарата в первичных опухолях выявлено у всех пациентов и усиливается с увеличением дозы вводимого пептида. Максимальная аккумуляция в лимфогенных и костных метастазах отмечается при использовании 100 мкг пептида. Наибольший показатель соотношения опухоли к интактному органу наблюдается через 6 ч после введения радиофармпрепарата в дозировке пептида 100 мкг.

Заключение. Результаты исследования показали, что инъекции [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ безопасны и связаны с низкими поглощенными дозами. Радионуклидная диагностика с применением [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ позволяет выявлять как первичные, так и метастатические опухоли ПСМА-позитивного РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы; простат-специфический мембранный антиген; ОФЭКТ

Для цитирования: Медведева А.А., Чернов В.И., Ларкина М.С., Зезбеева О.С., Зельчан Р.В., Рыбина А.Н., Варвашеня Р.Н., Безверхняя Е.А., Толмачев В.М., Орлов А.М. Новый ПСМА-направленный радиофармпрепарат для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1111-1123.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2438

✉ Контакты: Медведева Анна Александровна, medvedeva@mail.ru

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является второй диагностируемой формой злокачественной опухоли среди мужского населения во всем мире. По данным Международного агентства по изучению рака (подразделение Всемирной организации здравоохранения), к 2040 г. ожидается рост заболеваемости РПЖ до более чем 2 млн новых случаев в год [1]. При этом РПЖ занимает лишь седьмое место среди смертей, связанных с онкологическими заболеваниями [2], что связано с внедрением в широкую клиническую практику эффективных методов лечения данной патологии.

За последние 15 лет разработка лигандов на основе ингибиторов простат-специфического мембранного антигена (ПСМА) кардинально изменила тактику диагностики и стадирования РПЖ [3, 4, 5]. Визуализация рецепторов ПСМА при РПЖ с помощью ПЭТ является надежным диагностическим инструментом, обеспечивающим в 95 % случаев выявление опухолей у пациентов с уровнем ПСА более 2 нг/мл. Метод показан к выполнению у лиц с подозрением на наличие метастазов при прогрессировании заболевания, биохимическом рецидиве, а также и для первичного стадирования и планирования радиолигандной терапии [6, 7]. В то же время однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) по-прежнему остается более доступным методом [8, 9]. Согласно статистическим данным МАГАТЭ, на 1 млн населения приходится в пять раз больше ОФЭКТ-сканеров, чем ПЭТ [10].

amination ranged from 4 to 7 mSv. Primary tumor uptake was detected in all patients, demonstrating a dose-dependent increase. Maximum accumulation in lymph node and bone metastases was observed at the 100 µg peptide dose. The optimal tumor-to-background ratio was achieved 6 hours post-injection using the 100 µg formulation.

Conclusion. [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ demonstrates favorable safety profiles with low radiation exposure. This radiotracer enables effective detection of both primary and metastatic lesions in PSMA-positive PCa.

Keywords: prostate cancer; PSMA; SPECT

For Citation: Anna A. Medvedeva, Vladimir I. Chernov, Maria S. Larkina, Olga S. Zebzeeva, Roman V. Zeltchan, Anastasiya N. Rybina, Ruslan N. Varvashenya, Ekaterina A. Bezvekhniaia, Vladimir Tolmachev, Anna Orlova. A new PSMA-targeted radiopharmaceutical for single-photon emission computed tomography. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1111-1123.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2438

Разработка радиофармпрепаратов на основе ПСМА, пригодных для ОФЭКТ, меченных Тс-99m, I-123 или In-111, велась не так интенсивно по сравнению с трейсерами для ПЭТ-диагностики. На данный момент ни один радиофармпрепарат для ОФЭКТ-визуализации, нацеленный на ПСМА, не одобрен для клинического применения [5]. Внедренные в практику лиганды ПСМА-617 и ПСМА I&T могут быть мечены In-111, однако низкая доступность и длительный период полураспада этого нуклида снижают его привлекательность для клинического применения [11]. Также следует вспомнить, что одними из первых радиофармпрепаратов для ОФЭКТ, прошедших клинические исследования, были меченные йодом-123 MIP-1072 и MIP-1095 [12]. Радиойодирование позволяет реализовать тераностический подход: I-123 может использоваться для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), I-124 — для ПЭТ-диагностики, а I-131 — для системной терапии. Однако радиойодирование — сложный процесс, включающий несколько стадий синтеза и очистки.

Как известно, наиболее популярным изотопом для ОФЭКТ является Тс-99m, который широко доступен благодаря использованию ⁹⁹Mo-генераторов. На сегодняшний день хорошо разработана химия меченых диагностических радиофармпрепаратов этим радионуклидом [13, 14, 15, 16]. Около 80 % процедур радионуклидной диагностики выполняется с помощью радиофармпрепаратов, меченных Тс-99m, что составляет 30–40 млн исследований в мире ежегодно [17]. За последнее десятилетие на основе Тс-99m

было разработано и клинически испытано несколько радиофармпрепаратов для визуализации ПСМА-рецепторов [18, 19, 20, 21]. Сравнение диагностических возможностей ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ в выявлении ПСМА-позитивных поражений РПЖ показало отсутствие существенных различий между ними в первичном стадировании заболевания [22, 23]. Более того, визуализация экспрессии ПСМА с помощью ОФЭКТ/КТ увеличивает частоту обнаружения небольших метастазов, как было показано при прямом сравнении [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-I&S и радиофармпрепаратов для ПЭТ [24].

Группой ученых Уппсальского и Томского политехнического университетов был разработан радиофармпрепарат для ОФЭКТ-визуализации рецепторов ПСМА — [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ [29]. Соединение состоит из ПСМА-связывающей молекулы на основе лиганда EuK, 2-нафтил-L-аланина и линкера L-тирозина [30], а также отрицательно заряженного хелатора меркаптоацетил-три-глутамата для мечения технецием-99m (рис. 1). Доклинические исследования показали возможность его использования для визуализации ПСМА у мышей с ксенотрансплантатами РПЖ. Целью настоящей работы была оценка биораспределения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ у больных РПЖ, изучение безопасности и переносимости его применения в клинической практике, расчет дозиметрических показателей и анализ результатов ОФЭКТ-визуализации.

Материалы и методы

Одноцентровое клиническое исследование I фазы (ClinicalTrials.gov ID NCT05839990) выполнялось на базе НИИ онкологии Томского НИМЦ. Протокол исследования был одобрен Ученым советом института и локальным биоэтическим комитетом (протокол № 17, утвержден 21 июля 2023 г.). В исследование вошли 15 пациентов (55–75 лет, 66 ± 6 лет) с клинически и инструментально диагностированным и гистологически верифицированным кастрационно-резистентным ($n = 6$) или гормон-чувствительным ($n = 9$) РПЖ после получения письменного информированного согласия. Критериями включения явились: верифицированный рак предстательной железы, возможность прохождения плановых диагностических исследований, отсутствие гематологической, печеночной и почечной патологии. Критериями исключения были: наличие второй злокачественной опухоли, тяжелое соматическое состояние, вызванное сопутствующей патологией или основным заболеванием.

На момент включения в исследование у 14 больных имелась первичная опухоль про-

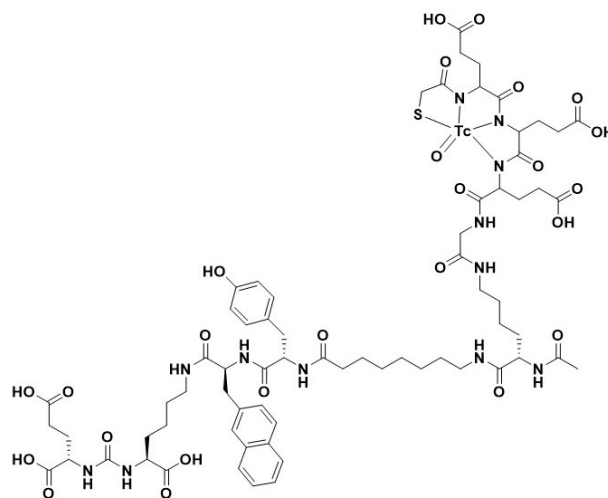


Рис. 1. Структура [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ
Fig. 1. Chemical structure of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ

статы, у одного пациента в анамнезе проведено оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии. У пяти пациентов не было клинических признаков метастатической болезни, у остальных имелись метастазы в лимфатические узлы и/или кости. Все пациенты на момент проведения ОФЭКТ получали терапию агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, девять пациентов с метастатической гормон-чувствительной формой болезни получали терапию антиандрогенами нового поколения, шесть пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ к моменту исследования прошли несколько различных линий терапий (антиандрогены, системная химиотерапия, радионуклидная терапия радием-223), а также шесть пациентов с костными метастазами получали терапию остеомодифицирующими агентами (бисфосфонатотерапия, моноклональные антитела). Средний уровень ПСА на момент исследования составил 6,67 нг/мл (от 0,006 до 5000).

Стандартное обследование пациентов включало в себя МРТ органов малого таза с контрастированием, КТ грудной клетки и сканирование костей с использованием ^{99m}Tc -пирофосфата. Показатели артериального давления, пульса, частоты дыхания, температуры и ЭКГ контролировали до и в течение 24 ч после введения радиофармпрепарата. Анализ крови и мочи проводили до инъекции и через один день после нее. Возможные побочные эффекты анализировали в течение трех-семи дней после внутривенного введения.

Радионуклидные исследования выполняли с помощью гибридной системы Symbia Intevo Bold (Siemens), оснащенной двухголовочной гамма-камерой и 16-срезовым компьютерным томографом. Для сцинтиграфического исследования использовали низкоэнергетический коллиматор высоко-

го разрешения. Пациентам проводили плоскостную визуализацию всего тела (передняя и задняя проекции, скорость сканирования — 12 см/мин, матрица — 1024×256 пикселей) через 2, 4, 6 и 24 ч после инъекции, ОФЭКТ/КТ (32 проекции, 30 с каждая, матрица — 128×128 пикселей с низкодозной КТ — 140 кВп, 20 мАс/срез, матрица — 512×512 пикселей) выполнялась через 2, 4 и 6 ч после введения радиофармпрепарата. Изображения передавались на рабочую станцию Syngo.via (Siemens) для анализа.

Радиофармпрепарат готовился согласно протоколу, описанному ранее [29]. Для приготовления использовалось три дозировки пептида ПСМА-BQ: 50, 100 и 150 мкг. Радиохимическую чистоту анализировали с помощью полосок для тонкослойной хроматографии (iTLC) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), элюированных ацетоном и PBS. Распределение радиоактивности по полоскам iTLC измеряли с помощью iTLC-сканера miniGITA Single (Elysia Raytest, Штраубенхардт, Германия). Радиохимическая чистота полученного радиофармпрепарата составляла более 95 %. После анализа [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ объем доводили до 10 мл с помощью физиологического раствора и стерилизовали путем фильтрации. Введение радиофармпрепарата осуществляли болюсно, по пять пациентов для каждой из доз пептида, вводимая активность составила 663 ± 167 МБк для 50 мкг ПСМА-BQ, 653 ± 93 МБк — для 100 мкг пептида, и 629 ± 89 МБк — для 150 мкг.

Оценка дозиметрии для отдельных органов, эффективные дозы и эквиваленты эффективных доз определяли с помощью программы OLINDA/EXM 1.1 (фантом взрослого мужчины). В передней и задней проекциях над органами и всем телом определяли зоны интереса (ROI), в которых для каждой временной точки рассчитывали среднее геометрическое значение импульсов. Концентрация активности в крови оценивалась с помощью ROI над областью левого желудочка. Распределение активности по времени в органах и тканях рассчитывали с помощью программы Prism 9.2.0 (GraphPad Software, LLC, Boston, MA, USA).

Полученные данные представлены в виде средних значений со стандартными отклонениями. Для представления непараметрических данных использовали медиану и интерквартильный интервал Me [Q1–Q3]. Значимость различий ($p < 0,05$) проверяли с помощью программы Prism 9.2.0.

Результаты

Исследование показало, что болюсное введение [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ хорошо переносилось

пациентами независимо от используемой дозировки пептида; инъекция радиофармпрепарата не вызывала побочных эффектов и патологических отклонений в результатах анализов крови и мочи, не наблюдалось изменения показателей артериального давления, пульса, частоты дыхания, температуры и данных ЭКГ.

Распределение [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ, приготовленного из разных доз пептида (50, 100 и 150 мкг), на плоскостных изображениях визуально не отличалось (рис. 2). Уже через 2 ч после введения радиофармпрепарата отмечалось его накопление в слезных и слюнных железах, печени, почках, селезенке, мочевом пузыре, фрагментарно в кишечнике и было стабильным с течением времени, с тенденцией к увеличению аккумуляции в слюнных железах и уменьшению в печени. Накопление в экскреторных органах и органах с эндогенной экспрессией ПСМА было значительно выше, чем в остальных органах и тканях.

Элиминация [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ происходила относительно медленно и в целом совпадала с показателями исследования [^{99m}Tc]Тс-MIP-1404 [26]. Около 75 % введенной активности (с поправкой на распад) оставалось в организме через 24 ч после введения радиофармпрепарата (рис. 3, А). Период полувыведения фазы элиминации был самым длительным для дозировки введенного пептида 150 мкг (12,9 ч), в то время как для меньших доз он был в три-шесть раз короче. Клиренс крови был сходным для всех вводимых доз пептида (рис. 3, В).

Поглощенные дозы для здоровых органов были рассчитаны по изображениям всего тела в четырех временных точках, результаты представлены в табл. 1. Поглощенная доза была самой низкой при введении 100 мкг пептида в большинстве здоровых органов, но самой высокой — в почках. В селезенке отмечалась тенденция к росту поглощенной дозы с увеличением количества пептида, а в легких и щитовидной железе — тенденция к уменьшению. Эффективная доза была самой низкой для 100 мкг введенного пептида. Дозовая нагрузка составила $4,4 \pm 1,1$, $3,2 \pm 0,5$ и $3,9 \pm 0,5$ мЗв за одно исследование для 50, 100 и 150 мкг пептида соответственно.

Результаты ОФЭКТ/КТ представлены в табл. 2 и на рис. 4. Все первичные опухоли предстательной железы визуализировались уже через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Тс-ПСМА-BQ.

При анализе полученных изображений отмечалась тенденция к увеличению показателя среднего стандартизированного поглощения радиофармпрепарата (SUVmean) в опухолевой ткани с ростом дозировки введенного пептида для всех трех временных точек. Из девяти пациентов с исходно диагностированными лимфогенными

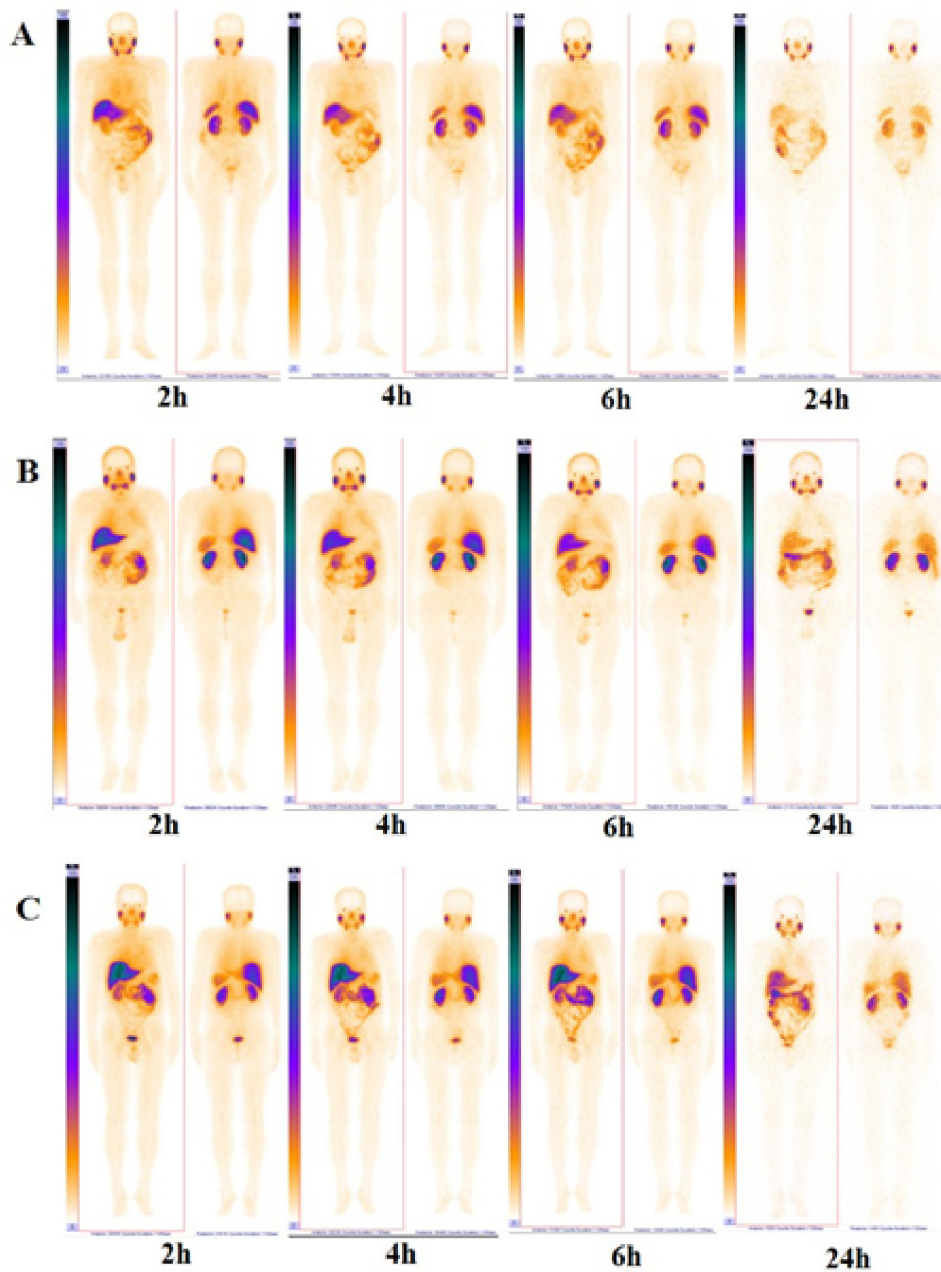


Рис. 2. Изображения пациентов в передней и задней проекциях, полученные через 2, 4, 6 и 24 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -ПСМА-BQ с различной дозировкой пептида. Рис. 2, А — 50 мкг; рис. 2, В — 100 мкг; рис. 2, С — 150 мкг
Fig. 2. Whole-body scintigraphy at 2, 4, 6, and 24 hours post-injection of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -PSMA-BQ: anterior and posterior projections following administration. Fig. 2, A — 50 µg, fig. 2, B — 100 µg; fig. 2, C — 150 µg peptide doses

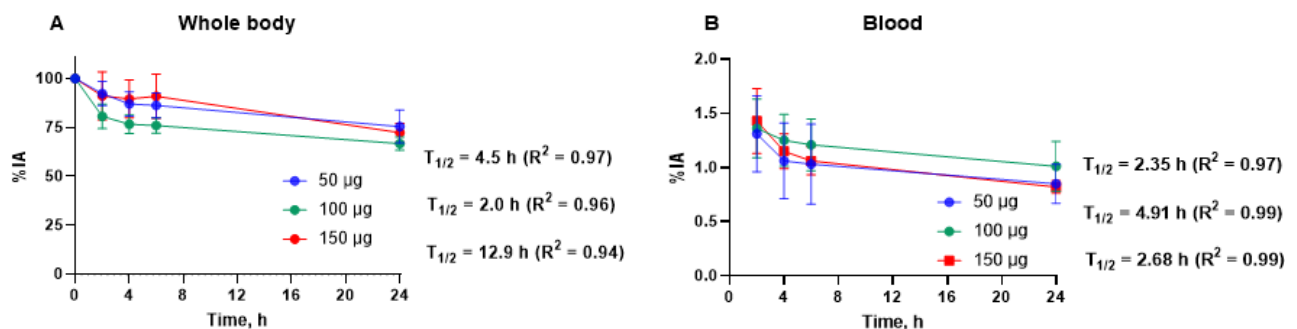


Рис. 3, А. Кинетика выведения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -ПСМА-BQ из организма. Рис. 3, В. Клиренс крови $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -ПСМА-BQ. Данные скорректированы на распад ^{99m}Tc

Fig. 3, A. Whole-body elimination kinetics. Fig. 3, B. Blood clearance of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc}$ -PSMA-BQ. Data are decay-corrected for ^{99m}Tc

Таблица 1. Поглощенные дозы (мЗв) после внутривенного введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ для разных дозировок пептида

Орган	50 мкг	100 мкг	150 мкг
Надпочечники	0,0166 ± 0,0102	0,0089 ± 0,0022	0,0113 ± 0,0027
Мозг	0,0017 ± 0,0006	0,0013 ± 0,0001	0,0016 ± 0,0002
Стенка желчного пузыря	0,0095 ± 0,0033	0,0063 ± 0,0004	0,0083 ± 0,0004
Стенка нижней части толстой кишки	0,0075 ± 0,0025	0,0046 ± 0,0017	0,0066 ± 0,0013
Тонкая кишка	0,0065 ± 0,0009	0,0051 ± 0,0005*	0,0067 ± 0,0008
Стенка желудка	0,0054 ± 0,0003**	0,0041 ± 0,0003***	0,0058 ± 0,0008
Стенка верхней части толстой кишки	0,0067 ± 0,0012*	0,0047 ± 0,0007*	0,0068 ± 0,0007
Стенка сердца	0,0075 ± 0,0009	0,0071 ± 0,0009	0,0075 ± 0,0007
Почки	0,0267 ± 0,0151	0,0321 ± 0,0094	0,0247 ± 0,0101
Печень	0,0147 ± 0,0020*	0,0108 ± 0,0007**	0,0160 ± 0,0029
Легкие	0,0078 ± 0,0044	0,0063 ± 0,0019	0,0056 ± 0,0014
Мышцы	0,0025 ± 0,0004	0,0020 ± 0,0001*	0,0026 ± 0,0002
Поджелудочная железа	0,0085 ± 0,0010*	0,0062 ± 0,0008*	0,0091 ± 0,0019
Красный костный мозг	0,0036 ± 0,0006	0,0029 ± 0,0002	0,0036 ± 0,0003
Кости	0,0085 ± 0,0017	0,0068 ± 0,0006	0,0088 ± 0,0010
Кожа	0,0020 ± 0,0004	0,0016 ± 0,0001	0,0020 ± 0,0002
Селезенка	0,0163 ± 0,0061	0,0168 ± 0,0060	0,0209 ± 0,0067
Яички	0,0048 ± 0,0021	0,0028 ± 0,0005	0,0053 ± 0,0019
Тимус	0,0104 ± 0,0045	0,0053 ± 0,0015	0,0080 ± 0,0030
Щитовидная железа	0,0135 ± 0,0090	0,0087 ± 0,0039	0,0094 ± 0,0024
Стенка мочевого пузыря	0,0061 ± 0,0012	0,0046 ± 0,0009	0,0073 ± 0,0036
Предстательная железа	0,0048 ± 0,0008	0,0034 ± 0,0006	0,0047 ± 0,0011
Эквивалент эффективной дозы (мЗв/МБк)	0,0088 ± 0,0015	0,0072 ± 0,0008	0,0083 ± 0,0008
Эффективная доза (мЗв/МБк)	0,0067 ± 0,0011*	0,0049 ± 0,0004	0,0062 ± 0,0008

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$. Статистически значимая разница между группами, которым вводили 50 и 150 мкг пептида, отмечена в колонке 50 мкг. Разница между группами, которым вводили 100 и 150 мкг пептида, отмечена в колонке 100 мкг.

Table 1. Absorbed organ doses (mSv) following intravenous injection of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ at different peptide doses

Organ/Tissue	50 µg	100 µg	150 µg
Adrenals	0.0166 ± 0.0102	0.0089 ± 0.0022	0.0113 ± 0.0027
Brain	0.0017 ± 0.0006	0.0013 ± 0.0001	0.0016 ± 0.0002
Gallbladder wall	0.0095 ± 0.0033	0.0063 ± 0.0004	0.0083 ± 0.0004
Lower large intestine wall	0.0075 ± 0.0025	0.0046 ± 0.0017	0.0066 ± 0.0013
Small intestine	0.0065 ± 0.0009	0.0051 ± 0.0005*	0.0067 ± 0.0008
Stomach wall	0.0054 ± 0.0003**	0.0041 ± 0.0003***	0.0058 ± 0.0008
Upper large intestine wall	0.0067 ± 0.0012*	0.0047 ± 0.0007*	0.0068 ± 0.0007
Heart wall	0.0075 ± 0.0009	0.0071 ± 0.0009	0.0075 ± 0.0007
Kidneys	0.0267 ± 0.0151	0.0321 ± 0.0094	0.0247 ± 0.0101
Liver	0.0147 ± 0.0020*	0.0108 ± 0.0007**	0.0160 ± 0.0029
Lungs	0.0078 ± 0.0044	0.0063 ± 0.0019	0.0056 ± 0.0014
Muscle	0.0025 ± 0.0004	0.0020 ± 0.0001*	0.0026 ± 0.0002
Pancreas	0.0085 ± 0.0010*	0.0062 ± 0.0008*	0.0091 ± 0.0019
Red marrow	0.0036 ± 0.0006	0.0029 ± 0.0002	0.0036 ± 0.0003
Osteogenic cells	0.0085 ± 0.0017	0.0068 ± 0.0006	0.0088 ± 0.0010
Skin	0.0020 ± 0.0004	0.0016 ± 0.0001	0.0020 ± 0.0002
Spleen	0.0163 ± 0.0061	0.0168 ± 0.0060	0.0209 ± 0.0067
Testes	0.0048 ± 0.0021	0.0028 ± 0.0005	0.0053 ± 0.0019
Thymus	0.0104 ± 0.0045	0.0053 ± 0.0015	0.0080 ± 0.0030
Thyroid	0.0135 ± 0.0090	0.0087 ± 0.0039	0.0094 ± 0.0024
Urinary bladder wall	0.0061 ± 0.0012	0.0046 ± 0.0009	0.0073 ± 0.0036
Prostate	0.0048 ± 0.0008	0.0034 ± 0.0006	0.0047 ± 0.0011
Effective dose equivalent (mSv/MBq)	0.0088 ± 0.0015	0.0072 ± 0.0008	0.0083 ± 0.0008
Effective dose (mSv/MBq)	0.0067 ± 0.0011*	0.0049 ± 0.0004	0.0062 ± 0.0008

Note: $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Statistical significance markers in the 50 µg column indicate differences from the 150 µg group; markers in the 100 µg column indicate differences from the 150 µg group.

Таблица 2. Средние стандартизированные значения поглощения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ (SUVmean) при разных дозировках пептида опухолью и метастазами

Доза пептида, мкг	SUV _{mean}			
	локализация	2 ч	4 ч	6 ч
50	Первичная опухоль	3,4 ± 1,4 [1,15–4,82]	3,2 ± 1,5 [1,07–5,36]	3,4 ± 1,6 [0,83–4,92]
	Метастатические лимфатические узлы	6,1 ± 4,1 [1,72–10,19]	6,2 ± 4,1 [1,87–11,1]	6,4 ± 4,0 [1,86–9,99]
	Костные метастазы	14 ± 16 [2,39–22,12]	12 ± 15 [1,83–22,36]	12 ± 14 [2,02–22,03]
100	Первичная опухоль	11,5 ± 15,6 [1,42–34,71]	11,3 ± 14,9 [1,43–33,3]	12,2 ± 17,2 [1,69–37,6]
	Метастатические лимфатические узлы	29,6 ± 28,9 [12,34–62,99]	31,5 ± 30,9 [11,87–67,16]	36,3 ± 37,2 [13,38–79,28]
	Костные метастазы	20,0 ± 12,3 [6,41–30,29]	21,6 ± 12,3 [7,67–30,91]	22,5 ± 13,4 [7,88–34,26]
150	Первичная опухоль	5,1 ± 1,2 [3,86–7,01]	5,1 ± 2,0 [3,4–8,16]	5,5 ± 3,0 [2,07–9,84]
	Метастатические лимфатические узлы	–	–	–
	Костные метастазы	0,88 ± 0,35 [0,63–1,12]	1,7 ± 1,0 [0,97–2,39]	1,2 ± 1,1 [0,41–1,96]

Table 2. Mean standardized uptake values of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ (SUVmean) at different peptide dosages by tumor and metastases

Peptide dose, µg	SUV _{mean}			
	Localization	2 h	4 h	6 h
50	Primary tumor	3.4 ± 1.4 [1.15–4.82]	3.2 ± 1.5 [1.07–5.36]	3.4 ± 1.6 [0.83–4.92]
	Metastatic lymph nodes	6.1 ± 4.1 [1.72–10.19]	6.2 ± 4.1 [1.87–11.1]	6.4 ± 4.0 [1.86–9.99]
	Bone metastases	14 ± 16 [2.39–22.12]	12 ± 15 [1.83–22.36]	12 ± 14 [2.02–22.03]
100	Primary tumor	11.5 ± 15.6 [1.42–34.71]	11.3 ± 14.9 [1.43–33.3]	12.2 ± 17.2 [1.69–37.6]
	Metastatic Lymph Nodes	29.6 ± 28.9 [12.34–62.99]	31.5 ± 30.9 [11.87–67.16]	36.3 ± 37.2 [13.38–79.28]
	Bone metastases	20.0 ± 12.3 [6.41–30.29]	21.6 ± 12.3 [7.67–30.91]	22.5 ± 13.4 [7.88–34.26]
150	Primary tumor	5.1 ± 1.2 [3.86–7.01]	5.1 ± 2.0 [3.4–8.16]	5.5 ± 3.0 [2.07–9.84]
	Metastatic lymph nodes	–	–	–
	Bone metastases	0.88 ± 0.35 [0.63–1.12]	1.7 ± 1.0 [0.97–2.39]	1.2 ± 1.1 [0.41–1.96]

метастазами накопление [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ в лимфатических узлах (ЛУ) визуализировалось у семи. У двух пациентов, которым ОФЭКТ/КТ выполнялось с использованием 150 мкг пептида, ранее выявленные метастазы в ЛУ не накапливали радиофармпрепарат. Значения SUVmean для метастатических ЛУ в группе больных с введением 100 мкг пептида были выше, чем в группе, получившей 50 мкг. Отдаленные метастазы в кости (КМ) визуализировались у семи из восьми пациентов с М1. Данные представлены в табл. 3.

Высококонтрастные изображения были получены уже через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ независимо от используемой дозировки пептида (рис. 5). Наиболее высокие значения SUVmean среди нормальных органов и тканей были обнаружены в почках, слюнных железах, печени и селезенке. Значения SUVmean

для слюнных желез увеличивались со временем, в то время как для других органов с высоким накоплением активности значения SUVmean существенно не менялись. Влияние дозировки введенного пептида на интенсивность накопления радиофармпрепарата наблюдалось только у пациентов, которым вводили 100 мкг пептида. В этой группе происходило более высокое поглощение активности в почках, и более низкое — в печени.

Для каждого пациента было рассчитано соотношение значений SUVmean для опухолевых очагов и нормальных тканей (первичная опухоль/мышца, ЛУ/мышцы, КМ/легкие, КМ/кости) (табл. 4). Значения этих показателей увеличивались с течением времени. Для первичных опухолей данное соотношение также увеличивалось с повышением дозировки используемого пептида. Значения показателей в группе пациентов, которым вводили 100 мкг пептида, были выше,

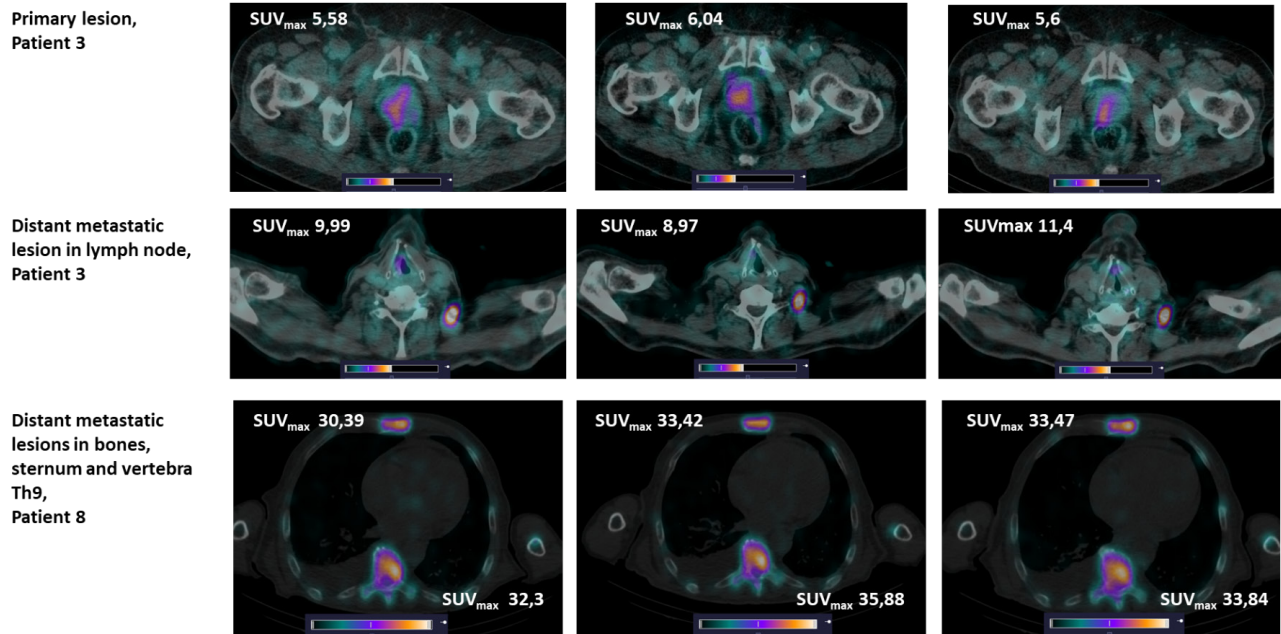


Рис. 4. ОФЭКТ/КТ-изображения первичной опухоли предстательной железы (верхний ряд), метастатических очагов в лимфатические узлы (средний ряд) и кости (нижний ряд) через 2, 4 и 6 ч (слева направо) после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PSMA-BQ}$

Fig. 4. SPECT/CT imaging of primary prostate tumor (top row), lymph node metastases (middle row) and bone metastases (bottom row) at 2, 4 and 6 h (left to right) following administration of $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PSMA-BQ}$

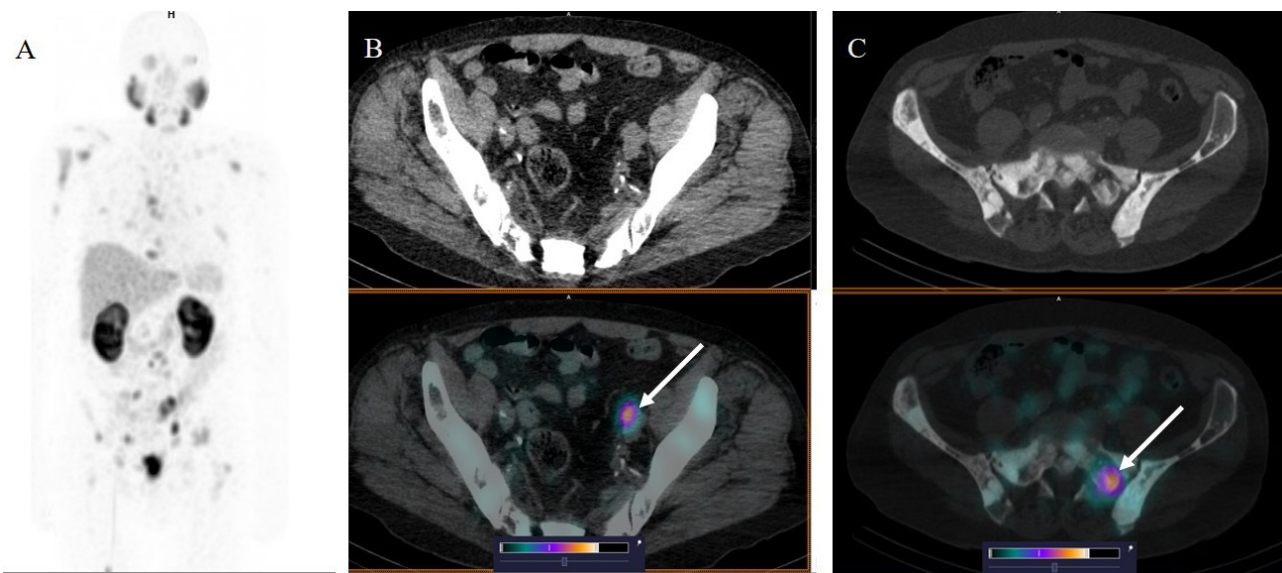


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ-исследование пациента с кастрационно-резистентным РПЖ с множественными метастазами в кости и лимфатические узлы через 2 ч после введения $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PSMA-BQ}$ в дозе 100 мкг: рис. 5, А — МIP-реконструкция, вид спереди; рис. 5, В — накопление радиофармпрепарата в левом подвздошном лимфатическом узле, $\text{SUV}_{\text{mean}} = 23,92$; рис. 5, С — накопление радиофармпрепарата в крестце слева, $\text{SUV}_{\text{mean}} = 24,47$

Fig. 5. SPECT/CT imaging in a patient with castration-resistant prostate cancer and multiple bone and lymph node metastases 2 hours after administration of 100 μg $[^{99m}\text{Tc}]\text{Tc-PSMA-BQ}$: fig. 5, A — Maximum intensity projection (MIP), anterior view; fig. 5, B — Radiopharmaceutical uptake in a left iliac lymph node ($\text{SUV}_{\text{mean}} = 23.92$); fig. 5, C — Radiopharmaceutical uptake in the left sacrum ($\text{SUV}_{\text{mean}} = 24.47$)

чем у лиц с 50 мкг пептида. При этом в данных группах соотношения для первичных опухолей были ниже, чем для ЛУ, а коэффициенты для ЛУ были ниже, чем для КМ. При введении 150 мкг препарата на ОФЭКТ/КТ-изображениях ранее диагностированные метастазы в ЛУ не визуализировались, а соотношения для КМ были низкими.

Обсуждение

При разработке радиофармпрепаратов для ОФЭКТ-визуализации рецепторов ПСМА использовались различные способы получения меченых Тс-99m соединений. Так, для синтеза радиофармпрепаратов на основе лигандов МIP-1404 и МIP-1405 использовался трикарбониль-

Таблица 3. Средние стандартизированные значения поглощения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ (SUVmean) при разных дозировках пептида для различных органов и тканей

Доза пептида, мкг	Орган	Время после инъекции		
		SUVmean 2 ч	SUVmean 4 ч	SUVmean 6 ч
50	Кости	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,1
	Мышцы	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,3
	Легкие	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,3
	Почки	21 ± 6	20 ± 6	21 ± 7
	Слюнные железы	16 ± 8	17 ± 7	20 ± 10
	Печень	13 ± 2	12 ± 3	11 ± 3
	Селезенка	11 ± 5	10 ± 5	10 ± 4
100	Кости	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
	Мышцы	0,8 ± 0,3	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,2
	Легкие	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3
	Почки	27 ± 2	29 ± 4	29 ± 6
	Слюнные железы	17 ± 7	19 ± 7	20 ± 9
	Печень	11 ± 2	10 ± 2	10 ± 2
	Селезенка	10 ± 4	10 ± 3	10 ± 3
150	Кости	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,6 ± 0,2
	Мышцы	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2
	Легкие	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,4	1,0 ± 0,1
	Почки	22 ± 3	22 ± 4	22 ± 4
	Слюнные железы	16 ± 7	18 ± 6	19 ± 6
	Печень	13 ± 3	13 ± 3	12 ± 2
	Селезенка	10 ± 3	11 ± 3	11 ± 3

Table 3. Mean standardized uptake values (SUVmean) of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ in selected organs and tissues at different peptide doses over time

Peptide dose, µg	Organ/Tissue	Time after administration		
		SUVmean (2 h)	SUVmean (4 h)	SUVmean (6 h)
50	Bone	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.4 ± 0.1
	Muscle	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.3
	Lung	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.4	1.3 ± 0.3
	Kidney	21 ± 6	20 ± 6	21 ± 7
	Salivary Gland	16 ± 8	17 ± 7	20 ± 10
	Liver	13 ± 2	12 ± 3	11 ± 3
	Spleen	11 ± 5	10 ± 5	10 ± 4
100	Bone	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.2
	Muscle	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.2
	Lung	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3
	Kidney	27 ± 2	29 ± 4	29 ± 6
	Salivary Gland	17 ± 7	19 ± 7	20 ± 9
	Liver	11 ± 2	10 ± 2	10 ± 2
	Spleen	10 ± 4	10 ± 3	10 ± 3
150	Bone	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.3	0.6 ± 0.2
	Muscle	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2
	Lung	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.1
	Kidney	22 ± 3	22 ± 4	22 ± 4
	Salivary Gland	16 ± 7	18 ± 6	19 ± 6
	Liver	13 ± 3	13 ± 3	12 ± 2
	Spleen	10 ± 3	11 ± 3	11 ± 3

Таблица 4. Соотношение значений SUVmean для опухолевых поражений и нормальных тканей после введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ в разных дозировках пептида

Масса пептида	50 мкг			100 мкг			150 мкг		
Время	2 ч	4 ч	6 ч	2 ч	4 ч	6 ч	2 ч	4 ч	6 ч
О/М	3,8 ± 1,4 [2,3–5,3]	4,6 ± 2,4 [2,2–8,0]	5,6 ± 1,9 [3,8–8,7]	15,3 ± 20,1 [1,2–45,1]	16,8 ± 22,3 [1,6–49,7]	20,6 ± 27,9 [2,0–62,1]	6,5 ± 2,6 [3,7–9,9]	6,7 ± 2,8 [4,0–10,9]	8,4 ± 4,6 [3,2–13,5]
ЛУ/М	8,8 ± 8,4 [2,6–20,4]	11,9 ± 12,7 [2,6–30,0]	18,5 ± 23,3 [3,5–53,0]	27,9 ± 20,2 [16,0–51,2]	38,7 ± 31,9 [17,7–75,5]	46,0 ± 41,2 [17,8–93,3]	-	-	-
ЛУ/Л	4,34 ± 3,13 [1,3–7,1]	5,3 ± 4,2 [1,5–9,1]	5,7 ± 4,6 [1,4–11,1]	20,5 ± 19,1 [8,6–42,6]	23,3 ± 19,4 [10,4–45,7]	30,2 ± 31,7 [9,1–66,6]	-	-	-
КМ/К	21,5 ± 2,56 [3,1–33,5]	23,7 ± 29,7 [2,7–44,7]	42,7 ± 55,0 [3,8–81,6]	42,8 ± 28,3 [10,5–62,9]	40,5 ± 35,9 [8,4–79,3]	122,5 ± 164,2 [15,2–311,5]	1,18 ± 0,01 [1,18–1,19]	2,4 ± 0,2 [2,2–2,5]	1,8 ± 1,5 [0,7–2,8]

Примечание: О/М — первичная опухоль предстательной железы/мышца; ЛУ/М — метастазы в лимфатические узлы/мышца; ЛУ/Л — метастазы в лимфатические узлы/легкие; КМ/К — метастазы в кости/кость.

Table 4. Tumor-to-background ratios (SUVmean) of [^{99m}Tc]Tc-PSMA-BQ at different peptide doses over time

Peptide ratio	50 µg			100 µg			150 µg		
Time	2 h	4 h	6 h	2 h	4 h	6 h	2 h	4 h	6 h
PT/M	3.8 ± 1.4 [2.3–5.3]	4.6 ± 2.4 [2.2–8.0]	5.6 ± 1.9 [3.8–8.7]	15.3 ± 20.1 [1.2–45.1]	16.8 ± 22.3 [1.6–49.7]	20.6 ± 27.9 [2.0–62.1]	6.5 ± 2.6 [3.7–9.9]	6.7 ± 2.8 [4.0–10.9]	8.4 ± 4.6 [3.2–13.5]
LNM/M	8.8 ± 8.4 [2.6–20.4]	11.9 ± 12.7 [2.6–30.0]	18.5 ± 23.3 [3.5–53.0]	27.9 ± 20.2 [16.0–51.2]	38.7 ± 31.9 [17.7–75.5]	46.0 ± 41.2 [17.8–93.3]	-	-	-
LNM/L	4.34 ± 3.13 [1.3–7.1]	5.3 ± 4.2 [1.5–9.1]	5.7 ± 4.6 [1.4–11.1]	20.5 ± 19.1 [8.6–42.6]	23.3 ± 19.4 [10.4–45.7]	30.2 ± 31.7 [9.1–66.6]	-	-	-
BM/B	21.5 ± 2.56 [3.1–33.5]	23.7 ± 29.7 [2.7–44.7]	42.7 ± 55.0 [3.8–81.6]	42.8 ± 28.3 [10.5–62.9]	40.5 ± 35.9 [8.4–79.3]	122.5 ± 164.2 [15.2–311.5]	1.18 ± 0.01 [1.18–1.19]	2.4 ± 0.2 [2.2–2.5]	1.8 ± 1.5 [0.7–2.8]

Note: PT/M — Prostate tumor-to-muscle ratio; LNM/M — Lymph node metastases-to-muscle ratio; LNM/L — Lymph node metastases-to-lung ratio; BM/B — Bone metastases-to-bone ratio.

ный путь введения радиоактивной метки [25, 26]. Однако этот способ мечения — достаточно трудоемкий, и в конечном итоге затрудняет широкое клиническое применение таких соединений. Дальнейшие исследования привели к разработке радиофармпрепаратов, содержащих в качестве хелатора HYNIC [18]. Клинические данные продемонстрировали высокую чувствительность [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА при выявлении опухолей простаты с более быстрым выведением радиофармпрепарата из крови и более низкой эффективной дозой облучения, чем у MIP-1404 и MIP-1405 [27, 28]. Использование такого хелатора позволяет проводить одностадийный синтез, однако конечные продукты часто подвержены значительной изомерии, а их стабильность зависит от со-лиганда и условий мечения. Таким образом, существующие ограничения разработанных ПСМА-направленных трейсеров для ОФЭКТ-визуализации оправдывают дальнейшие разработки подобных радиофармпрепаратов.

Заключение

Анализ результатов I фазы клинического исследования [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ показал, что введение радиофармпрепарата безопасно для пациента, не вызывает побочных эффектов и пато-

логических отклонений в результатах клинических анализов. После внутривенного введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ накапливается в органах с эндогенной экспрессией ПСМА — печени, селезенке, почках, слезных и слюнных железах. Выведение радиофармпрепарата осуществляется преимущественно почками. Поглощенные дозы для отдельных органов и эффективная доза схожи для всех трех исследуемых дозировок пептида, однако эффективная доза ниже при использовании 100 мкг пептида. Высококонтрастные изображения первичной опухоли и метастазов были получены уже через 2 ч после введения [^{99m}Tc]Tc-ПСМА-BQ независимо от используемой дозировки пептида; при этом наибольшее соотношение опухоли к фону наблюдалось через 6 ч после введения 100 мкг пептида (46,0 ± 41,2, от 17,72 до 93,27).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

Финансирование

Исследование было выполнено в рамках программы «Приоритет 2030» Министерства науки и выс-

шего образования Российской Федерации, Приоритет-2030-ИЗ-019-198-2025.

Funding

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of the "Priority 2030" program (Grant No. Priority-2030-IZ-019-198-2025).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Протокол исследования одобрен биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 17 от 21 июля 2023 г.). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures were carried out in accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights as amended in 2013. The study protocol was approved by the Bioethics Committee of the Tomsk National Research Medical Center Oncology Research Institute (Protocol No. 17, July 21, 2023). Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in the study.

Участие авторов

Медведева А.А. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных, участие в написании текста статьи;

Чернов В.И. — разработка концепции и дизайна исследования;

Ларькина М.С. — проведение исследований, анализ и интерпретация данных;

Зебзеева О.С. — набор и анализ материала, оформление статьи;

Зельчан Р.В. — организация исследований;

Рыбина А.Н. — проведение исследований;

Варвашеня Р.Н. — проведение исследований, оформление статьи;

Безверхняя Е.А. — проведение исследований, анализ материала;

Толмачев В.М. — разработка дизайна исследования, анализ материала;

Орлова А.М. — проведение исследований, анализ материала, участие в написании текста статьи.

Authors' Contributions

Medvedeva A.A.: research, data analysis and interpretation, manuscript writing;

Chernov V.I.: study conceptualization and design;

Larkina M.S.: research, data analysis and interpretation;

Zebzeeva O.S.: data collection and analysis, manuscript preparation;

Zelchan R.V.: project administration;

Rybina A.N.: research;

Varvashenya R.N.: research, manuscript preparation;

Bezverkhniia E.A.: research, analysis of material;

Tolmachev V.M.: design development, data analysis;

Orlova A.M.: research, data analysis, manuscript writing.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Today. Lyon, France: IARC.-URL: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jema A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73: 17-48.-DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
3. Alipour R., Azad A., Hofman M.S. Guiding management of therapy in prostate cancer: time to switch from conventional imaging to PSMA PET? *Ther Adv Med Oncol.* 2019; 11: 1758835919876828.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758835919876828>.
4. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Skelton WP. Prostate Cancer. 2024 Oct 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261872/>.
5. Li M., Zelchan R., Orlova A. The performance of FDA-approved PET imaging pseudos in the detection of prostate cancer. *Biomedicines.* 2022; 10: 2533.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102533>.
6. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Prostate Cancer: Diagnosis [Internet]. Alexandria, VA: ASCO.-URL: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/diagnosis>.
7. Игнатова М.В., Тлостанова М.С., Станжевский А.А. Первый опыт выполнения совмещенной позитронно-эмиссионной с компьютерной томографией с простатспецифическим мембранным антигеном, меченым галлием-68, у пациентов с минимальным уровнем простатспецифического антигена после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(4): 508-514. [Ignatova M.V., Tlostanova M.S., Stanzhevsky A.A. The first experience of performing combined positronemission with computed tomography with prostate-specific membrane antigen labeled with gallium-68 in patients with minimal level of prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(4): 508-514. (in Rus)].
8. Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Разработка радиофармпрепаратов для радионуклидной диагностики в онкологии. *Медицинская визуализация.* 2016; (2): 63-66. [Chernov V.I., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Development radiopharmaceuticals for nuclear medicine in oncology. *Medical Visualization.* 2016; (2): 63-66 (in Rus)].
9. Чернов В.И., Дудникова Е.А., Зельчан Р.В., et al. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-1-тио-D-глюкозой в диагностике и стадировании злокачественных лимфом: первый опыт использования. *Сибирский онкологический журнал.* 2018; 17(4): 81-87. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87>. [Chernov V.I., Dudnikova E.A., Zelchan R.V., et al. The first experience of using ^{99m}Tc-1-thio-D-glucose for single-photon emission computed tomography imaging of lymphomas. *Siberian Journal of Oncology.* 2018; 17(4): 81-87.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-4-81-87> (in Rus)].
10. International Atomic Energy Agency. Database & Statistics. Vienna: IAEA.-URL: <https://www.iaea.org/resources/databases>.
11. Robu S., Schottelius M., Eiber M., et al. Preclinical evaluation and first patient application of ^{99m}Tc-PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017; 58: 235-242.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178939>.
12. Barrett J.A., Coleman R.E., Goldsmith S.J. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013; 54: 380-387.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111203>.
13. Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J. Labelled Comp Radiopharm.* 2017; 60: 502-520.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3531>.
14. Chernov V., Rybina A., Zelchan R., et al. Phase I trial of [^{99m}Tc]Tc-masss-peg2-rm26, a bombesin analogue antag-

- onistic to gastrin-releasing peptide receptors (GRPRs), for SPECT imaging of GRPR expression in malignant tumors. *Cancers*. 2023; 15(6): 1631.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15061631>.
15. Зельчан Р.В., Медведева А.А., Синилкин И.Г., et al. Изучение функциональной пригодности туморотропного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-1-тио-6-глюкоза в эксперименте. *Молекулярная медицина*. 2018; 16(3): 54-57. [Zel'chan R.V., Medvedeva A.A., Sinilkin I.G., et al. Study of the functional suitability of the tumorotropic radiopharmaceutical ^{99m}Tc-1-thio-6-glucose in an experiment. *Molecular Medicine*. 2018; 16(3): 54-57 (in Rus)].
 16. Zelchan R., Chernov V., Medvedeva A., et al. Phase I clinical evaluation of designed ankyrin repeat protein [^{99m}Tc]Tc(CO)₃(HE)3-EC1 for visualization of EPCAM-expressing lung cancer. *Cancers*. 2024; 16(16): 2815.
 17. Nuclear Energy Agency. The supply of medical radioisotopes: 2018 medical isotope demand and capacity projection for the 2018-2023 period. Paris: OECD Publishing. 2018.
 18. Brunello S., Salvarese N., Carpanese D., et al. A review on the current state and future perspectives of [^{99m}Tc]Tc-housed PSMA-i in prostate cancer. *Molecules*. 2022; 27: 2617.-DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092617>.
 19. Wester H.J., Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med*. 2019; 49: 302-312.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008>.
 20. Duatti A. Review on ^{99m}Tc radiopharmaceuticals with emphasis on new advancements. *Nucl Med Biol*. 2021; 92: 202-216.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.05.005>.
 21. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., et al. Безопасность применения, фармакокинетика и дозиметрические характеристики радиофармацевтического препарата [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-ПСМА. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(1): 117-127.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175>. [Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zelchan R.V., et al. Safety of use, pharmacokinetics and dosimetric characteristics of the radiopharmaceutical [^{99m}Tc]Tc-HYNIC-PSMA. *Voprosy Oncologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(1): 117-127.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-1-OF-2175> (In Rus)].
 22. Vargas-Ahumada J.E., González-Rueda S.D., Sinistera-Solís F.A., et al. Diagnostic performance of ^{99m}Tc-iPSMA SPECT/CT in the initial staging of patients with unfavorable intermediate-, high-, and very high-risk prostate cancer: A comparative analysis with ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT. *Cancers (Basel)*. 2023; 15: 5824.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15245824>.
 23. Cook G.J.R., Wong W.-L., Sanghera B., et al. Eligibility for ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy depends on the choice of companion diagnostic tracer: A comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ^{99m}Tc-MIP-1404 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2023; 64: 227-231.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.264296>.
 24. Berliner C., Steinhilber L., Chantadisai M., et al. Delayed imaging improves lesion detectability in [^{99m}Tc]Tc-PSMA-I&S SPECT/CT in recurrent prostate cancer. *J Nucl Med*. 2023; 64: 1036-1042.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.265252>.
 25. Hillier S.M., Maresca K.P., Lu G., et al. ^{99m}Tc-Labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2013; 54: 1369-1376.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116624>.
 26. Vallabhajosula S., Nikolopoulou A., Babich J.W., et al. ^{99m}Tc-Labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med*. 2014; 55: 1791-1798.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426>.
 27. Ferro-Flores G., Luna-Gutiérrez M., Ocampo-García B., et al. Clinical translation of a PSMA inhibitor for ^{99m}Tc-based SPECT. *Nucl Med Biol*. 2017; 48: 36-44.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.01.012>.
 28. Santos-Cuevas C., Davanzo J., Ferro-Flores G., et al. ^{99m}Tc-labeled PSMA inhibitor: Biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients. *Nucl Med Biol*. 2017; 52: 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005>.
 29. Bezverkhniaia E., Kanellopoulos P., Abouzayed A., et al. Preclinical evaluation of a novel high-affinity PSMA-targeting radioligand [^{99m}Tc]Tc-BQ0413. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 17391.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242417391>.
 30. Lundmark F., Olanders G., Rinne S.S., et al. Design, synthesis, and evaluation of linker optimised PSMA-targeting radioligands. *Pharmaceutics*. 2022; 14: 1098.-DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051098>.

Поступила в редакцию / Received / 15.07.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Анна Александровна Медведева / Anna A. Medvedeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5840-3625>; SPIN-code: 9110-1730; Researcher ID (WOS) D-7455-2012; Author ID (Scopus) 57188995343.

Владимир Иванович Чернов / Vladimir I. Chernov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-9546>; SPIN-code: 6301-3612; Researcher ID (WOS) AAG-6392-2020; Author ID (Scopus) 7201429550.

Мария Сергеевна Ларькина / Mariia S. Larkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-2441>; SPIN-code: 2812-7907; Researcher ID (WOS): M-3821-2016; Author ID (Scopus): 57194542755.

Ольга Сергеевна Зебзеева / Olga S. Zebzeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-3876-459X>; SPIN-code: 6861-8199.

Роман Владимирович Зельчан / Roman V. Zeltchan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4568-1781>; SPIN-code: 2255-5282, Researcher ID (WOS): AAB-4884-2021 Author ID (Scopus): 56901332100.

Анастасия Николаевна Рыбина / Anastasiya N. Rybina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6488-0647>; SPIN-code: 4210-2711; Researcher ID (WOS): AAF-1249-2020; Author ID (Scopus): 56700070000.

Руслан Николаевич Варвашеня / Ruslan N. Varvashenya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0002-4282-3198>; SPIN-code: 6438-5169; Researcher ID (WOS): NRY-3096-2025; Author ID (Scopus): 58971621200.

Екатерина Александровна Безверхняя / Ekaterina A. Bezverkhniaia / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7699-5719>; SPIN-code: 8598-1141; Researcher ID (WOS): AIC-1206-2022; Author ID (Scopus): 57219339555.

Владимир Максимилианович Толмачев / Vladimir M. Tolmachev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6122-1734>; Researcher ID (WOS): U-3107-2019; Author ID (Scopus): 7006667631.

Анна Марковна Орлова / Anna M. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6120-2683>; Researcher ID (WOS): B-9643-2013; Author ID (Scopus): 7102642308.





© А.А. Иванова¹, Д.В. Рыжкова², А.А. Станжевский¹, К.Е. Санарова²,
Д.А. Вазенина¹, А.Д. Майстренко², М.В. Артемов¹, Д.Н. Майстренко¹

Сравнительный анализ информативности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 и ¹⁸F-ФДГ в идентификации злокачественных опухолей и их метастазов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna A. Ivanova¹, Dariya V. Ryzhkova², Andrey A. Stanzhevskiy¹, Kseniia E. Sanarova²,
Daria A. Vazhenina¹, Aleksey D. Maystrenko², Maksim V. Artemov¹, Dmitrii N. Maystrenko¹

Comparative Performance of ⁶⁸Ga-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG PET/CT for Detection of Malignant Tumors and Metastases

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Данные о диагностическом преимуществе радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) на основе ингибитора белка активации фибробластов (⁶⁸Ga-ФАПИ-04) над хорошо себя зарекомендовавшим в онкологии туморотропным РФЛП ¹⁸F-ФДГ (¹⁸F-фтордезоксиглюкозой) изучены недостаточно на небольших когортах пациентов, а доступные литературные сведения противоречивы.

Цель. Выполнить сравнительный анализ информативности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 и ¹⁸F-ФДГ в идентификации злокачественных опухолей и их метастазов.

Материалы и методы. В исследование включено 66 пациентов: 30 мужчин и 36 женщин, медиана возраста — 54 года (22–83 года), с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями (ЗНО) различных локализаций. ПЭТ/КТ с двумя РФЛП — ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 и ¹⁸F-ФДГ, выполнена до начала противоопухолевого лечения 34 (52 %) из 66 пациентов с целью стадирования опухолевого процесса, 32 (48 %) пациентам ПЭТ/КТ проводили с целью диагностики местного рецидива опухоли и метастазов. Интервал между исследованиями не превышал семь дней.

Результаты. Чувствительность ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 в выявлении как первичной опухоли, так и оценки распространенности заболевания была достоверно выше чувствительности ¹⁸F-ФДГ и составила 93,9 против 77,3 %, $p = 0,006$. У 33 (97,1 %) из 34 пациентов с первичными новообразованиями была выявлена патологическая гиперфиксация ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 в опухоли, при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ факт наличия первичной опухоли был установлен только в 24 случаях (70,6 %). Общий объем гиперэкспрессии белка активации фибробластов (*fibroblast activation protein*, FAP) был достоверно выше при исследовании с ⁶⁸Ga-ФАПИ-04, чем общий метаболический объем опухоли (*total metabolic tumor volume*, TMTV) при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ: 34,7 (11;75,66) против 11,07 (0; 49,5) ($p = 0,021$). Чувстви-

Introduction. The diagnostic advantage of the fibroblast activation protein inhibitor (FAPi) radiopharmaceutical ⁶⁸Ga-FAPI-04 over the well-established tumor-targeting agent ¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose) remains inadequately studied in small patient cohorts, with available literature data showing conflicting results.

Aim. To compare the diagnostic performance of ⁶⁸Ga-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for detecting malignant tumors and their metastases.

Materials and Methods. The study included 66 patients (30 men, 36 women; median age 54 years [range 22–83]) with histologically confirmed malignant neoplasms of various localizations. PET/CT with both tracers (⁶⁸Ga-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG PET/CT) was performed before antitumor therapy in 34 patients (52 %) for initial staging and in 32 patients (48 %) for suspected recurrence or metastatic disease. The interval between scans did not exceed seven days.

Results. ⁶⁸Ga-FAPI-04 demonstrated significantly higher sensitivity than ¹⁸F-FDG for detecting primary tumors and assessing disease extent (93.9 vs. 77.3 %; $p = 0.006$). Pathological ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake was identified in 33/34 primary tumors (97.1 %) compared to 24/34 (70.6 %) with ¹⁸F-FDG. Total FAP-expressing tumor volume was significantly larger than metabolic tumor volume measured by ¹⁸F-FDG PET/CT (34.7 [11–75.66] vs. 11.07 [0–49.5]; $p = 0.021$). ⁶⁸Ga-FAPI-04 showed superior sensitivity for detecting bone (92.6 vs. 85.2 %; $p = 0.046$) and liver metastases (90.2 vs. 68.3 %; $p = 0.014$). Although lymph node detection sensitivity was higher with ⁶⁸Ga-FAPI-04 (81.1 vs. 73 %; $p = 0.044$), it remained size-dependent.

тельность в выявлении костных метастазов и метастазов в печень была выше при исследовании с ^{68}Ga -ФАПИ-04 по сравнению с ^{18}F -ФДГ (92,6 против 85,2 %, $p = 0,046$; и 90,2 против 68,3 % соответственно, $p = 0,014$). Чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении метастазов в лимфатические узлы была выше для ^{68}Ga -ФАПИ-04 (81,1 против 73 % соответственно, $p = 0,044$), но зависела от размеров лимфатических узлов.

Выводы. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ в идентификации первичной и рецидивной опухоли, а также метастатической диссеминации и опухолевой нагрузки.

Ключевые слова: белок активации фибробластов; ПЭТ/КТ; ^{68}Ga -ФАПИ-04; ^{18}F -ФДГ

Для цитирования: Иванова А.А., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А., Санарова К.Е., Важенина Д.А., Майстренко А.Д., Артемов М.В., Майстренко Д.Н. Сравнительный анализ информативности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ в идентификации злокачественных опухолей и их метастазов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1124-1134. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2267

✉ Контакты: Иванова Анна Александровна, anna-radiol@mail.ru

В последние годы расширение показаний к проведению ПЭТ/КТ произошло в результате внедрения новых рецепторных радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), доказавших свою эффективность, в т. ч. меченых молекул на основе ингибиторов белка активации фибробластов (^{68}Ga -ФАПИ-04).

Гиперэкспрессия белка активации фибробластов (FAP) в окружающей опухоль строме наблюдается более чем в 90 % злокачественных новообразований (ЗНО) эпителиального происхождения, а также саркомах костей и мягких тканей. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали высокую экспрессию FAP на мембранах опухоль-ассоциированных фибробластов, являющихся важным компонентом микроокружения злокачественной неоплазии и способствующих прогрессированию опухоли посредством множества механизмов, включая пролиферацию, неоангиогенез, инвазию и подавление иммунитета [1, 2].

Данные метаанализа 15 исследований подтверждают, что высокая экспрессия FAP тесно ассоциирована с наличием метастазов и неблагоприятным прогнозом. Поэтому РФЛП на основе ингибиторов белка активации фибробластов за счет наличия DOTA-хелатора открывают широкие возможности для тераностики злокачественных новообразований [3]. Однако проблема отбора пациентов для данного вида терапии окончательно не решена.

Тем не менее, несмотря на накопленный мировой опыт, сведения о диагностическом преимуществе меченых ингибиторов FAP над хорошо зарекомендовавшей себя в онкологии ^{18}F -ФДГ изучены недостаточно, на небольших когортах пациентов, а доступные литературные сведения противоречивы.

Conclusions. ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT demonstrates superior sensitivity to ^{18}F -FDG PET/CT for identifying primary tumors, recurrences, metastatic dissemination, and quantifying total tumor burden.

Keywords: fibroblast activation protein; PET/CT; ^{68}Ga -FAPI-04; ^{18}F -FDG

For Citation: Anna A. Ivanova, Dariya V. Ryzhkova, Andrey A. Stanzhevskiy, Kseniia E. Sanarova, Daria A. Vazhenina, Aleksey D. Maystrenko, Maksim V. Artemov, Dmitrii N. Maystrenko. Comparative performance of ^{68}Ga -FAPI-04 and ^{18}F -FDG PET/CT for detection of malignant tumors and metastases. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1124-1134. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2267

Настоящее исследование выполнено с целью сравнительного анализа информативности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ в идентификации злокачественных опухолей и их метастазов.

Материалы и методы

За период с 2021 по 2024 гг. 66 пациентам (30 мужчинам и 36 женщинам, медиана — 54 года (22–83 года) с гистологически верифицированными ЗНО различных локализаций выполнена на ПЭТ/КТ с двумя РФЛП: ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ, на базе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. Исследование было одобрено этическим комитетом центра, протокол № #01-02/2021 от 11.02.2021. Информированное согласие на включение в исследование получено от каждого пациента.

На первичном этапе до начала противоопухолевого лечения ПЭТ/КТ с двумя РФЛП выполнена 34 (52 %) из 66 пациентов с целью стадирования опухолевого процесса. Остальным 32 (48 %) больным диагностические исследования назначали с целью выявления местного рецидива опухоли и метастазов.

Характеристики пациентов согласно морфологической верификации первичной опухоли представлены в табл. 1.

Всем пациентам ПЭТ/КТ-исследования с ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ были выполнены с интервалом не более семи дней. ^{68}Ga -ФАПИ-04 вводили внутривенно из расчета 1,5–2 МБк/кг, специальной подготовки к исследованию не требовалось. Исследование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ проводили строго натощак, расчетная активность РФЛП составила 220 МБк на 1 м² поверхности тела (в среднем, 300–550 МБк). Сбор ПЭТ/КТ-данных начинали через 60 мин

Таблица 1. Характеристика пациентов согласно гистологическому диагнозу
Table 1. Characteristics of patients according to histological diagnosis

Морфологический диагноз / Histological diagnosis	Число больных / Patients (n)
Рак толстой кишки / Colorectal cancer	7
Рак поджелудочной железы / Pancreatic cancer	11
Рак молочной железы / Breast cancer	13
Гепатоцеллюлярный рак / Liver cancer	9
Прочие эпителиальные злокачественные новообразования / Other epithelial cancers	11
Саркомы различных локализаций / Sarcomas of various localizations	8
Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта / Neuroendocrine tumors (NETs) of the gastrointestinal tract	5
Диффузно В-клеточная крупноклеточная лимфома / Diffuse large B-cell lymphoma	2
Всего / Total	66

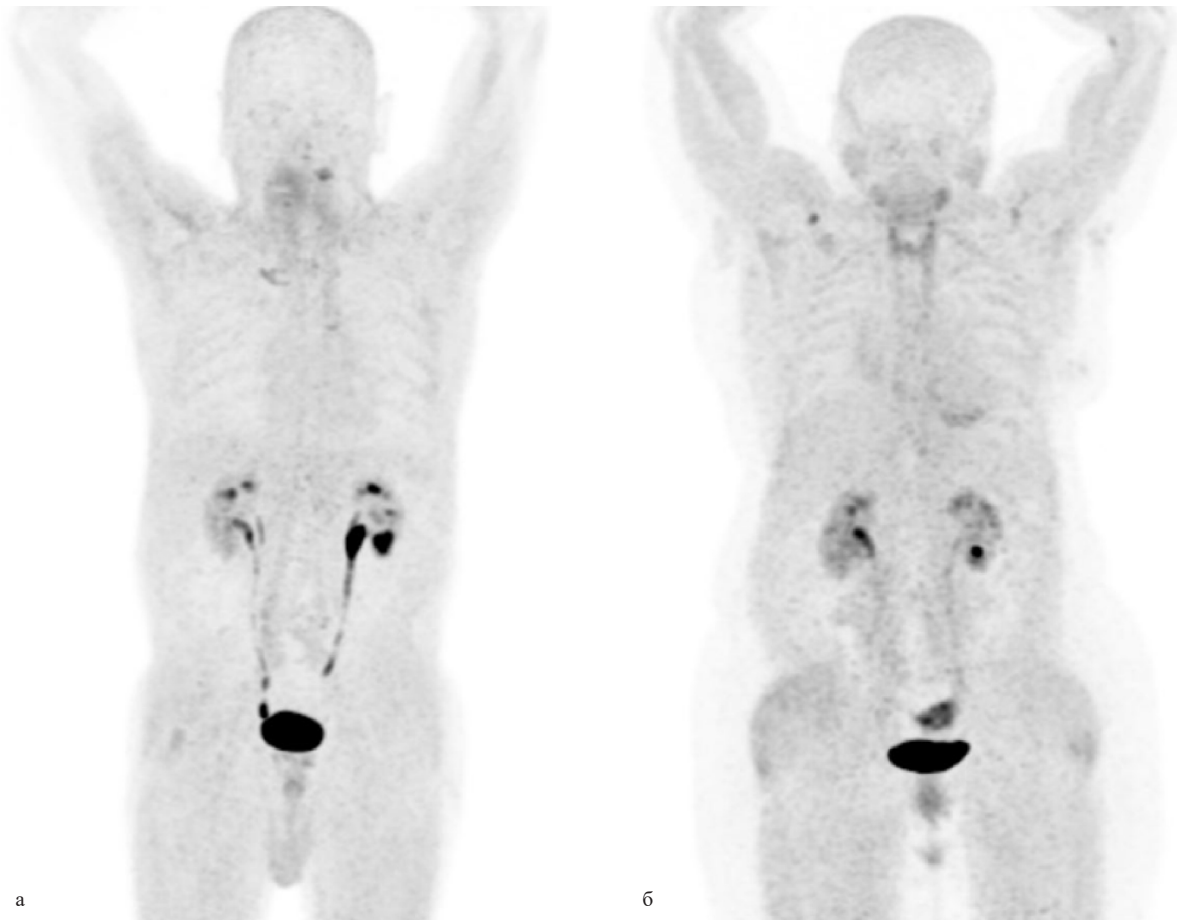


Рис. 1. На 3D MIP ПЭТ всего тела представлены варианты физиологического распределения РФЛП через 60 мин после введения: ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 у мужчины (рис. 1, а) и женщины (рис. 1, б)

Fig. 1. Physiological biodistribution of ⁶⁸Ga-FAPI-04 on whole-body 3D MIP PET imaging at 60 minutes post-injection: (fig. 1, a) male patients, (fig. 1, б) female patients

после инъекции обоих РФЛП и осуществляли по стандартному протоколу «все тело» (*Whole body*) на аппаратах ПЭТ/КТ Discovery 690 (General Electric, США), ПЭТ/КТ Biograph 40 (Siemens).

Итеративная реконструкция изображения осуществлялась в автоматическом режиме с помощью алгоритма OSEM (*ordered subset expectation maximization*). Постпроцессинговая обработка полученных результатов включала

визуальный анализ ПЭТ и КТ, а также совмещенных изображений с помощью программного обеспечения рабочей станции AW Volume Share 7 (AW4.7).

В норме физиологическое накопление ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 наблюдалось в органах мочевыделительной системы, мышцах и в теле матки у женщин. В некоторых случаях отмечалось диффузно повышенное накопление ⁶⁸Ga-ФАПИ-04 в поджелудочной железе (рис. 1).

Очаги патологического накопления ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ как области, представляющие интерес, обрисовывали вручную на трансаксиальных срезах ПЭТ/КТ под визуальным контролем с целью исключения из целевого объема участков с физиологическим накоплением РФЛП. ПЭТ-позитивными считали очаги, интенсивность накопления ^{68}Ga -ФАПИ-04 и ^{18}F -ФДГ в которых превышала фоновые значения в окружающих тканях или контралатеральных областях. Количественная оценка результатов ПЭТ/КТ с обоими РФЛП производилась путем измерения следующих показателей: «максимально стандартизированное значение поглощения РФЛП» (SUVmax), «метаболический объем опухоли» (*metabolic tumor volume*, MTV) для ^{18}F -ФДГ и «объем гиперэкспрессии FAP в опухоли» для ^{68}Ga -ФАПИ-04, представляющие собой объем очага с патологическим захватом РФЛП, а также «общий опухолевый объем». Если в одном органе выявлялось несколько позитивных очагов, учитывали средний SUVmax всех патологических очагов в органе. Общий опухолевый объем (TTV), отражающий опухолевую нагрузку, определяли как сумму метаболических объемов (MTV) всех очагов для ^{18}F -ФДГ или сумму объемов гиперэкспрессии FAP всех очагов при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04.

Результаты ПЭТ/КТ сравнивали с данными морфологического исследования операционного или биопсийного материала; в некоторых случаях, когда морфологическая верификация была невозможна, выполняли сопоставление с данными других лучевых методов исследования (УЗИ, КТ и/или МРТ с контрастным усилением, ангиографии, остеосцинтиграфии) в сочетании с клинико-диагностическими показателями в динамике, которые также принимались за эталонные. За ложноотрицательный результат принимали полное отсутствие гиперфиксации одного

из РФЛП в проекции структурных изменений, выявленных другими лучевыми методами или по данным морфологического исследования операционного или биопсийного материала. Чувствительность метода рассчитывали исходя из количества пациентов, у которых наблюдали либо ПЭТ-позитивный скан (наличие у пациента очагов патологического накопления РФЛП), или полностью ПЭТ-негативный скан (отсутствие у пациента очагов патологического накопления РФЛП).

Статистический анализ полученных данных был выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 29.0.2.0. Использовались непараметрические методы описания случайных величин, т. к. распределения исследуемых переменных не соответствовали нормальному закону. Результаты были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q0,25; Q0,75)). Для сравнения выборок был применен U-критерий Манна — Уитни. В качестве критического уровня значимости использовалось значение $p = 0,05$. Категориальные переменные представлены как абсолютные значения и проценты, их сравнение осуществлялось с помощью критерия «хи-квадрат Пирсона».

Результаты

Сравнительный анализ результатов ПЭТ/КТ с двумя РФЛП показал, что ^{68}Ga -ФАПИ-04 превосходит ^{18}F -ФДГ как по числу пациентов, у которых были выявлены патологические очаги 62 (93,9 %) против 51 (77,3 %) из 66 больных соответственно, так и по показателям общего объема опухоли (табл. 2).

У 33 (97,1 %) из 34 пациентов с подтвержденными гистологически первичными новообразованиями была выявлена патологическая гиперфиксация ^{68}Ga -ФАПИ-04 в опухоли.

Таблица 2. Сравнение значений общего количества ПЭТ-позитивных пациентов, SUVmax и общего опухолевого объема при исследовании с двумя РФЛП

Значение	Количество пациентов	Число ПЭТ-позитивных пациентов	SUVmax, медиана	Общий опухолевый объем (TTV), медиана, см ³	Чувствительность, %
^{18}F -ФДГ	66	51	7,45 (0,68; 11,63)	47,0 (0,9; 411,25)	77,3 %
^{68}Ga -ФАПИ-04	66	62 ($p = 0,006$)	6,9 (4,4; 10,85) ($p = 0,001$)	153,5 (25,75; 366) ($p = 0,003$)	93,9 % ($p = 0,006$)

Table 2. Comparison of the total numbers of PET-positive patients, SUVmax and total tumor volume in a study with two tracers

Parameter	Patients (n)	PET-Positive Patients	SUVmax, Median	Total Tumor Volume Median (cm ³)	Sensitivity (%)
^{18}F -FDG	66	51	7.45 (0.68; 11.63)	47.0 (0.9; 411.25)	77.3 %
^{68}Ga -FAPI-04	66	62 ($p = 0.006$)	6.9 (4.4; 10.85) ($p = 0.001$)	153.5 (25.75; 366) ($p = 0.003$)	93.9 % ($p = 0.006$)

При ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ факт наличия первичной опухоли был установлен только в 24 случаях (70,6 %) (табл. 3). Ложноотрицательные результаты при исследовании с ^{18}F -ФДГ были получены у пациентов с НЭО поджелудочной железы ($n = 3$), гастроинтестинальной стромальной опухолью ($n = 1$), гепатоцеллюлярным раком ($n = 1$), раком молочной железы ($n = 4$), раком мочевого пузыря ($n = 1$). У одной пациентки с метастазами в печень НЭО без первично выявленного очага и отсутствием по данным ИГХ гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов 2-го и 5-го подтипов только ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 смогла выявить не только первичную опухоль в поджелудочной железе, но и метастатическое поражение печени. Ложноотрицательные результаты с двумя РФЛП были полу-

чены у пациента с ЗНО мочевого пузыря из-за высокого физиологического накопления обоих РФЛП в мочевыводящих путях.

Показатель «общий опухолевый объем», определяющий степень тяжести опухолевой нагрузки, был достоверно выше при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04, чем с ^{18}F -ФДГ (табл. 3).

Дополнительно у четырех пациентов при помощи ПЭТ/КТ был диагностирован первично множественный рак. При этом вторые ЗНО были подтверждены гистологически: аденокарцинома желудка и рак предстательной железы были установлены у двух пациентов с двумя РФЛП; у двух пациенток с первично множественной неоплазией вторую опухоль — ЗНО молочной железы, удалось обнаружить только при исследовании с ^{68}Ga -ФАПИ-04 (рис. 2).

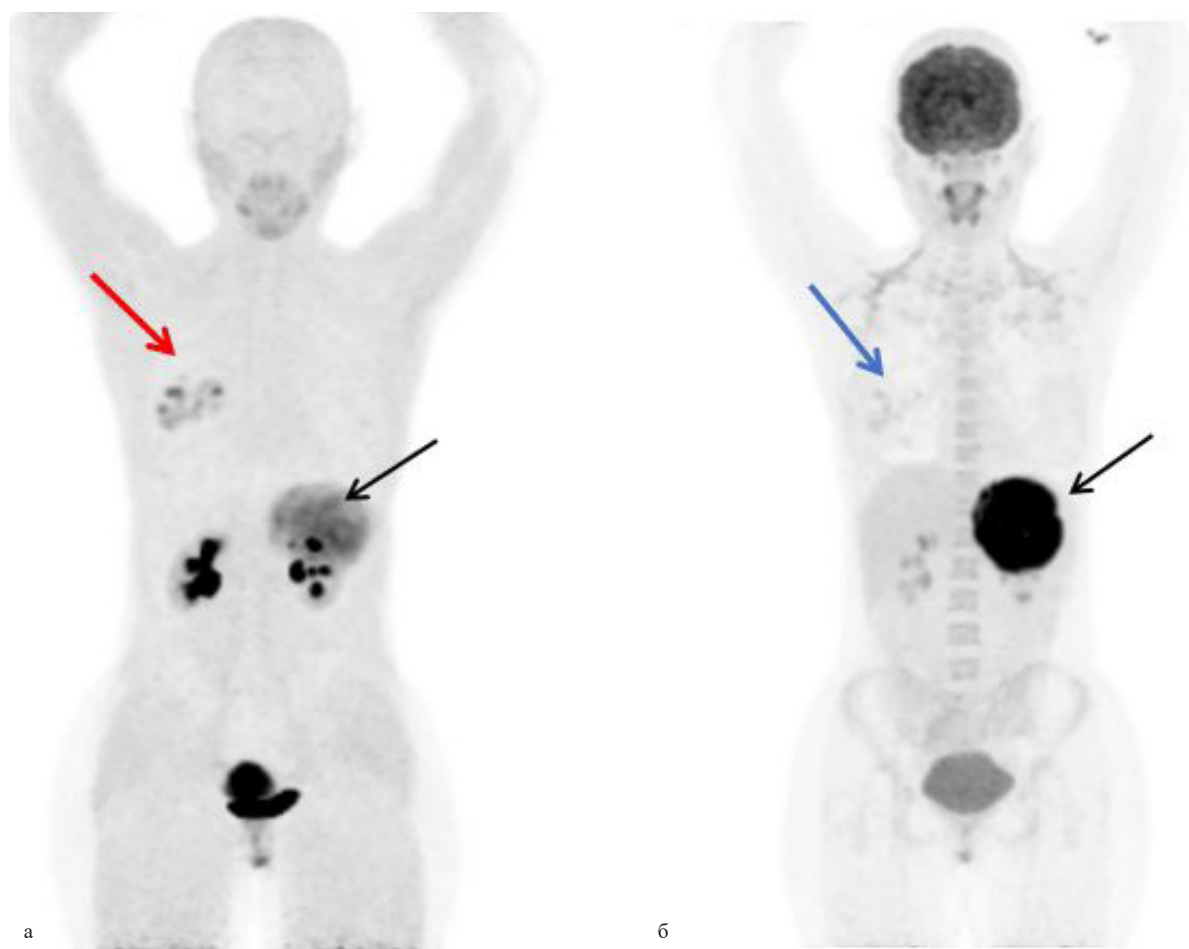


Рис. 2. Результаты ПЭТ/КТ с двумя РФЛП пациентки с НЭО печени, pT3N0M0, G3, Ki67-50 %, SSTR2-, SSTR5+. Дополнительно с ^{68}Ga -ФАПИ-04 выявлена опухоль правой молочной железы, cTisN0M0. Морф.: инвазивная аденокарцинома. При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 (рис. 2, а) и ^{18}F -ФДГ (рис. 2, б) на 3D MIP ПЭТ во фронтальной плоскости всего тела визуализируется опухоль печени (черные стрелки). Дополнительно в правой молочной железе при ПЭТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 определяются очаги патологической гиперфиксации РФЛП (рис. 2, а, красная стрелка). При ПЭТ с ^{18}F -ФДГ очагов патологической гиперфиксации РФЛП в правой молочной железе не выявлено — ложноотрицательный результат (рис. 2, б, синяя стрелка)

Fig. 2. Comparative PET/CT imaging in a patient with liver neuroendocrine tumor (pT3N0M0, G3, Ki67-50%, SSTR2-, SSTR5+) using ^{68}Ga -FAPI-04 and ^{18}F -FDG tracers. Additionally, a tumor of the right breast, cTisN0M0, was detected with ^{68}Ga -FAPI-04. Morphology: invasive adenocarcinoma. On ^{68}Ga -FAPI-04 PET (fig. 2, a) and ^{18}F -FDG (fig. 2, б) on 3D MIP PET in the frontal plane of the whole body, a liver tumor is visualized (black arrows). Additionally, foci of pathological uptake of tracers are determined in the right breast with ^{68}Ga -FAPI-04 (fig. 2, a, red arrow). ^{18}F -FDG PET did not show foci of pathological uptake in the right mammary gland — a false-negative result (fig. 2, б, blue arrow)

Таблица 3. Сравнение значений количества ПЭТ-позитивных пациентов, SUVmax и общего опухолевого объема с целью выявления первичной опухоли, а также костных и висцеральных метастазов

Область поражения	Число пациентов	¹⁸ F-ФДГ			⁶⁸ Ga-ФАПИ-04			Чувствительность %		Значение, р
		Общий опухолевый объем, Медiana, см³ (total tumor volumeMedian, cm³)	SUVmax Медiana	Число ПЭТ-позитивных пациентов	Общий опухолевый объем, Медiana, см³	SUVmax Медiana	Число ПЭТ-позитивных пациентов	¹⁸ F-ФДГ	⁶⁸ Ga-ФАПИ-04	
Первичная опухоль	34	11,07 (0; 49,5)	5,0 (0; 13,23)	24	34,7 (11; 75,68)	5,9 (3,84; 9,25)	33	70,6	97,1	0,003
Кости	27	24,2 (4,6; 181)	6,1 (2,78; 9,7)	23	37,0 (3,99; 172)	6,0 (2,78; 10)	25	85,2	92,6	0,046
Печень	41	27 (0; 432)	5,2 (0; 9,32)	28	60 (20,35; 357,6)	6,4 (3,9; 9)	37	68,3	90,2	0,014
Легкие	14	2,05 (0,19; 28,1)	4,5 (1,73; 7,9)	11	4,75 (1,18; 24,13)	3,0 (2; 3,78)	12	–	–	–

Table 3. Comparison of the numbers of PET-positive patients, SUVmax and TTV for primary tumor and bone and visceral metastasis detection

Lesion Type	Patients (n)	¹⁸ F-FDG			⁶⁸ Ga-FAPI			Sensitivity (%)		p-value
		total tumor volume, Median (cm ³)	SUVmax, Median	PET-Positive (n)	total tumor volume Median (cm ³)	SUVmax, Median	PET-Positive (n)	¹⁸ F-FDG	⁶⁸ Ga-FAPI	
Primary Tumor	34	11.07 (0; 49.5)	5.0 (0; 13.23)	24	34.7 (11; 75.68)	5.9 (3.84; 9.25)	33	70.6	97.1	0.003
Bone Metastases	27	24.2 (4.6; 181)	6.1 (2.78; 9.7)	23	37.0 (3.99; 172)	6.0 (2.78; 10)	25	85.2	92.6	0.046
Liver Metas- tases	41	27 (0; 432)	5.2 (0; 9.32)	28	60 (20.35; 357.6)	6.4 (3.9; 9)	37	68.3	90.2	0.014
Lung Metas- tases	14	2.05 (0.19; 28.1)	4.5 (1.73; 7.9)	11	4.75 (1.18; 24.13)	3.0 (2; 3.78)	12	—	—	—

Таблица 4. Сравнение между ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ФАПИ-04 в выявлении лимфатических узлов различных размеров

Размеры ЛУ	Общее число пораженных ЛУ	Число ПЭТ-позитивных ЛУ		Чувствительность %		Значение p
		^{18}F -ФДГ	^{68}Ga -ФАПИ-04	^{18}F -ФДГ	^{68}Ga -ФАПИ-04	
≤ 10 мм	44	28/44 (63,6 %)	36/44 (81,8 %)	63,6	81,8	0,04
> 10 мм	30	26/30 (86,7 %)	24/30 (80 %)	86,7	80,0	0,047
Все ЛУ	74	54/74 (73 %)	60/74 (81,1 %)	73,0	81,1	0,044

Table 4. Comparative performance of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT in detecting lymph node metastases by size

Lymph Node Size	Total Lesions (n)	PET-Positive Lesions n/N (%)		Sensitivity (%)		p-value
		^{18}F -FDG	^{68}Ga -FAPI-04	^{18}F -FDG	^{68}Ga -FAPI	
≤ 10 mm	44	28/44 (63.6 %)	36/44 (81.8 %)	63.6	81.8	0.04
> 10 mm	30	26/30 (86.7 %)	24/30 (80 %)	86.7	80.0	0.047
All Lymph Nodes	74	54/74 (73 %)	60/74 (81.1 %)	73.0	81.1	0.044

Из табл. 3 также следует, что при сравнении диагностических возможностей двух РФЛП в оценке распространенности опухолевого процесса сохраняется преимущество ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04. При оценке чувствительности в диагностике костных метастазов количество пациентов с ПЭТ-позитивными сканами с ^{68}Ga -ФАПИ-04 было выше, чем при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Не было получено существенных различий в количестве пациентов с выявленными патологическими очагами в легких. Чувствительности методов для данной группы не рассчитывались ввиду небольшой выборки. Наибольшие различия были получены при выявлении метастатического поражения печени. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 была выше, чем у ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Медианные значения общего опухолевого объема при исследовании с ^{68}Ga -ФАПИ-04 более чем в два раза превышали значения при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 превосходила по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в оценке первичной опухоли и распространенности опухолевого заболевания.

Поражение лимфатических узлов (ЛУ) выявлено у 55 из 66 пациентов. Наиболее часто затрагивались внутригрудные и подмышечные (38 % (21/55)), а также абдоминальные ЛУ (36 % (20/55)), что, вероятно, связано с преобладанием пациентов с ЗНО молочной железы и ЖКТ.

Поскольку у одного и того же пациента имело место поражение нескольких групп ЛУ, оценку чувствительности проводили исходя из размеров ЛУ (табл. 4). Морфологическая верификация, подтвердившая наличие метастатического поражения ФДГ-негативных/ФАПИ-позитивных ЛУ размерами менее 1 см, выполнена у четырех пациентов. У остальных больных оценка ЛУ проводилась на основании динамики изменения размеров по данным лучевых методов исследования в динамике.

Из табл. 4 следует, что при размерах ЛУ до 10 мм чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 была достоверно выше, чем при исследовании с ^{18}F -ФДГ. С увеличением размеров более 10 мм чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ несколько превосходила таковую при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04.

В немногочисленной группе сарком различной локализации были получены следующие результаты. При исследовании с ^{18}F -ФДГ в гистологически верифицированной гастроинтерстициальной стромальной опухоли (ГИСО) тонкой кишки метаболически активных очагов установлено не было. Однако при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 выявлена не только первичная опухоль (один пациент), но и метастатическое поражение брюшины и литическое поражение костей. Еще у четырех пациентов с ГИСО тонкой кишки и удаленной на момент исследования первичной опухолью при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 дополнительно были выявлены метастатические очаги в печени, подтвержденные гистологически. У остальных пациентов с саркомами ПЭТ/КТ с двумя РФЛП продемонстрировала одинаковую информативность.

Мы также не нашли различий в результатах ПЭТ/КТ с этими РФЛП у пациентов с лимфо-пролиферативными заболеваниями.

При ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 у трех пациентов дополнительно были выявлены метастазы в головной мозг, которые не определялись на фоне повышенного физиологического накопления ^{18}F -ФДГ в головном мозге.

Обсуждение

Несмотря на то, что различные виды новообразований имеют общие черты, они отличаются своими особенностями, связанными с локализацией, размером, стадией, степенью

злокачественности опухолевых клеток и распространенностью патологического процесса. По мере роста любое ЗНО нуждается в опухоли-ассоциированной строме для поддержки витальности. Учитывая, что объем стромы может превышать объем опухолевых клеток, ПЭТ/КТ с мечеными ^{68}Ga лигандами ингибитора фактора активации фибробластов — маркерами опухолевой стромы, имеет большую чувствительность при обнаружении образований малых размеров, очагов с низким или гетерогенным метаболизмом глюкозы, а также расположенных в непосредственной близости от органов с физиологическим накоплением ^{18}F -ФДГ [4].

В отличие от ^{18}F -ФДГ, низкое физиологическое накопление ^{68}Ga -ФАПИ-04 в головном мозге, печени, брюшной полости и высокое накопление в опухоли облегчает визуализацию патологических очагов в данных органах [5].

На основании накопленного мирового опыта можно утверждать, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 имеет преимущество перед ^{18}F -ФДГ в идентификации ЗНО различной локализации и гистологической структуры, особенно эпителиальных карцином [6]. По нашим данным, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 выявило большее количество патологических очагов по сравнению с ^{18}F -ФДГ. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 достоверно превышала чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (93,9 против 77,3 %, $p = 0,006$). Это согласуется с данными систематического обзора, включающего в себя 26 статей (925 пациентов), в котором отмечена более высокая диагностическая эффективность ^{68}Ga -ФАПИ-04 по сравнению с ^{18}F -ФДГ в выявлении как первичных, так и метастатических поражений при различных видах опухолей [7]. Результаты исследований зарубежных авторов также продемонстрировали значительно более высокую чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 в диагностике первичных новообразований (97,67–98,2 против 84,89–82,1 %) [8] и отдаленных метастазов (83,8–98,01 против 59,5–65,59 %), чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [10]. Исключение составили пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями и миеломой (50,65 против 96,75 %) [9].

Появление ложноотрицательных результатов зависит, в первую очередь, от гистологического типа ЗНО. В нашей работе у 10 из 34 пациентов с первичными новообразованиями при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ получены ложноотрицательные результаты: это были высокодифференцированные НЭО поджелудочной железы, люминальный подтип рака молочной железы (РМЖ), ГИСО, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) и рак мочевого пузыря, характеризующиеся низким уровнем гликолиза. Аналогичная тенденция отмечена в отношении метастазов этих опухо-

лей, поскольку ПЭТ/КТ с мечеными лигандами ФАПИ не зависит от гистологического подтипа опухоли, а высокая экспрессия белка активации фибробластов опухолевыми клетками может стать альтернативой в диагностике и оценке эффективности терапии РМЖ [10, 11, 12]. По данным литературы, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике ГЦР находится в диапазоне от 40 до 68 % [12]. По результатам нашего исследования, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 выявила большее количество метастатических очагов в печени (37 против 28, $p = 0,014$), достоверно превосходя по чувствительности (90,2 против 60 %, $p = 0,014$) и оценке опухолевой нагрузки исследования с ^{18}F -ФДГ (27,0 (0;432) против (60,0 (20,35; 357,6) $p = 0,048$). В отношении диагностики первичной опухоли и стадирования ГИСО ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 также обладает преимуществом перед ^{18}F -ФДГ [13], т. к. высокая аккумуляция меченых ингибиторов FAP не зависит от размеров, степени дифференцировки, типа мутаций и предшествующего лечения данного вида новообразований. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 может успешно использоваться как для первичной диагностики, так и оценки результатов лечения, что подтверждается нашими данными [14].

В настоящее время литературные сведения, касающиеся чувствительности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 в отношении диагностики метастатического поражения ЛУ, весьма противоречивы. С одной стороны, по данным Wu. Guiyou и соавт., ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 была более эффективной, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для обнаружения метастазов в ЛУ [15]. Данные результаты согласуются с другими исследованиями, в которых чувствительность ПЭТ/КТ с лигандами ФАПИ составила 79 против 54 % для ^{18}F -ФДГ [16]. С другой стороны, результаты недавнего метаанализа демонстрируют неожиданно низкую чувствительность ^{68}Ga -ФАПИ в оценке ЛУ (38,9–45,3 %) [17].

Известно, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает низкой чувствительностью в определении опухолей малых размеров (менее 10 мм). Мы отметили тенденцию в идентификации большего числа ЛУ малых размеров при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04. По мере увеличения размеров метастазов достоверного различия по чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и с ^{68}Ga -ФАПИ-04 установлено не было (86,7 против 80,0 %, $p = 0,047$). Наши предварительные результаты можно объяснить тем фактом, что экспрессия FAP динамически изменяется на разных стадиях прогрессирования метастазов в ЛУ: на ранних стадиях количество клеточных элементов стромы, экспрессирующих FAP, превышает количество опухолевых клеток, что проявляется

в большем количестве патологических очагов по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04, нежели с ^{18}F -ФДГ; при прогрессировании заболевания количество опухолевых клеток и клеток стромы, экспрессирующих FAP, изменяется, что приводит к снижению чувствительности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 и увеличению чувствительности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, что не противоречит данным литературы [18].

Сведения, касающиеся оценки информативности ПЭТ/КТ для выявления костных метастазов, также весьма противоречивы. Большинство авторов указывают на преимущество исследований с ^{68}Ga -ФАПИ-04 [19]. В то же время результаты метаанализа, проведенного китайскими специалистами, не выявили существенных различий между двумя РФЛП в обнаружении метастатического поражения скелета [15]. В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 продемонстрировала преимущество перед ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (92,6 против 85,2 %, $p = 0,046$).

Объемные параметры анализа изображений ПЭТ активно используются в оценке эффективности лечения и прогноза течения ЗНО различных гистологических типов [20]. Общий опухолевый объем является волюметрическим параметром, сегментируя объем поражения с более высоким поглощением ^{18}F -ФДГ и ^{68}Ga -ФАПИ-04 и отражающим опухолевую нагрузку. В недавней работе Z. Zhu и соавт. представлены доказательства в поддержку клинической значимости волюметрического показателя общего опухолевого объема, измеренного с помощью меченого лиганда к FAP ^{18}F -AIF-NOTA-FAP1-04 для оценки прогноза и эффективности противоопухолевого лечения при ЗНО поджелудочной железы [21].

Соотношение опухолевой ткани и стромы имеет важное прогностическое значение, а его оценка может повлиять на выбор тактики лечения различных ЗНО [22]. С одной стороны, микроокружение может способствовать развитию резистентности к противоопухолевой терапии и стимулировать ее рост; с другой, строма может служить потенциальной мишенью для радионуклидной терапии ингибиторами FAP различных видов онкологических заболеваний. В настоящий момент есть несколько сообщений об использовании данного вида лечения, показавшего эффективные результаты у пациентов на поздних стадиях заболевания [23].

В результате нашего исследования было установлено, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 более достоверно отражает общую опухолевую нагрузку, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. С учетом возможности создания тераностических пар эти данные могут быть полезными для отбора пациентов на радионуклидную терапию.

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04 превосходит по чувствительности ПЭТ/КТ ^{18}F -ФДГ в идентификации первичной и рецидивной опухоли, а также метастатической диссеминации. Оценка объема гиперэкспрессии FAP, по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ФАПИ-04, имеет важное значение в стратегии лечения пациента и требует дальнейшего изучения для возможного отбора пациентов на радиолигандную терапию, нацеленную на микроокружение опухоли.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проводимые методики одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, протокол № 01-02/2021 от 11.02.2021. Выполнение диагностических и лечебных процедур, сбор данных, материала и опрос проводили после добровольного письменного согласия больных.

Compliance with principles of bioethics

All procedures involving human subjects were performed in accordance with the Declaration of Helsinki (2013). The study was approved by the Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies Named after A.M. Granov of the Ministry of Health of Russia (Protocol No. 01-02/2021, dated February 11, 2021). All diagnostic, therapeutic procedures, data collection, and questionnaires were performed after obtaining voluntary written informed consent from the patients.

Участие авторов

Иванова А.А. — идея публикации, обработка материала, оценка результатов исследования, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;
Рыжкова Д.В., Станжевский А.А., Майстренко Д.Н. — общий дизайн исследования, рецензирование статьи;
Санарова К.Е. — статистический анализ;
Важенина Д.А., Майстренко А.Д., Артемов М.В. — анализ литературы.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Ivanova A.A.: Study conception, data processing, immunohistochemical results evaluation, manuscript drafting, data analysis and interpretation;
Ryzhkova D.V., Stanzhevskiy A. A., Maistrenko D.N.: study design, manuscript review and critical revision;

Sanarova K.E.: statistical analysis;
Vazhenina D.A., Maystrenko A.D., Artemov M.V.: literature review and analysis.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van den Hoven A.F., Keijsers R.G.M., Lam M.G.E.H., et al. Current research topics in FAPI theranostics: a bibliometric analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50: 1014-1027.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06052-9>.
- Franco O.E., Shaw A.K., Strand D.W., Hayward S.W. Cancer associated fibroblasts in cancer pathogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2010; 21(1): 33-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2009.10.010>.
- Liu F., Qi L., Liu B., et al. Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10(3): 1-18.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116683>.
- Shu Q., Deng M., Hu M., et al. The additional role of [68Ga] Ga FAPI 04 PET/CT in patients with unknown primary lesion with a negative or equivocal [18F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50: 1442-1452.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06095-y>.
- Calais J. FAP: The next billion dollar nuclear theranostics target? *Journal of Nucl Med*. 2020; 61(2): 163-165.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.241232>.
- Dendl K., Finck R., Giesel F.L., et al. FAP imaging in rare cancer entities-first clinical experience in a broad spectrum of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(2): 721-731.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05488-9>.
- Treglia G., Muoio B., Roustaei H., et al. Head-to-head comparison of fibroblast activation protein inhibitors (FAPI) radiotracers versus [18F]F-FDG in oncology: A systematic review. *Int Journal Mol Sci*. 2021; 22(20): 11192.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222011192>.
- Chen H., Pang Y., Wu J., et al. Comparison of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47(8): 1820-1832.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z>.
- Lan L., Liu H., Wang Y., et al. The potential utility of [68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [18F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(3): 963-979.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05522-w>.
- Sahin E., Kus T., Aytekin A., et al. 68Ga-FAPI PET/CT as an alternative to 18F-FDG PET/CT in the imaging of invasive lobular breast carcinoma. *J Nucl Med*. 2024; 65: 512-519.-DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.123.266798>.
- Wang H., Zhu W., Ren S., et al. 68Ga-FAPI-04 Versus 18F-FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol*. 2021; 11: 693640.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.693640>.
- Goh V., Sarker D., Osmany S., Cook G.J. Functional imaging techniques in hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012; 39(6): 1070-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2096-x>.
- Kamiyama Y., Aihara R., Nakabayashi T., et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: useful technique for predicting malignant potential of gastrointestinal stromal tumors. *World J Surg*. 2005; 29(11): 1429-35.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0045-6>.
- Wu C., Zhang X., Zeng Y., et al. [18F]FAPI-42 PET/CT versus [18F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 50(1): 194-204.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05955-x>.
- Guiyou W., Daofeng W., Wupeng Z., et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-FAPI PET and [18F]FDG PET in the detection of bone and lymph node metastasis in various cancers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2024; 171: 111302.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2024.111302>.
- Pang Y., Zhao L., Luo Z., et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers. *Radiology*. 2021; 298(2): 393-402.-DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203275>.
- Liu X., Liu H., Gao C., Zeng W. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023; 17(13): 1093861.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1093861>.
- Sollini M., Kirienko M., Gelardi F., et al. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021; 48: 4396-4414.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05475-0>.
- Wu J., Wang Y., Liao T., et al. Comparison of the relative diagnostic performance of [68Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F] FDG PET/CT for the detection of bone metastasis in patients with different cancers. *Front Oncol*. 2021; 11: 737827.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.737827>.
- Виноградова Ю.Н., Ильин Н.В., Тлостанова М.С., Иванова А.А. Метаболический объем опухоли при лимфомах. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021; 4(4): 40-45.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-4-40-45>. [Vinogradova Yu.N., Ilyin N.V., Tlostanova M.S., Ivanova A.A. Metabolic tumor volume for patients with lymphomas. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021; 4(4): 40-5.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-4-40-45> (In Rus)].
- Zhu Z., Cheng K., Yun Z., et al. [18F] AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT can predict treatment response and survival in patients receiving chemotherapy for inoperable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50: 3425-3438.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06271-8>.
- Almangush A., Heikkinen I., Bakhti N., et al. Prognostic impact of tumour-stroma ratio in early-stage oral tongue cancers. *Histopathology*. 2018; 72(7): 1128-1135.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13481>.
- Privé B.M., Boussihmad M.A., Timmermans B., et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023; 50(7): 1906-1918.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06144-0>.

Поступила в редакцию / Received / 06.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Анна Александровна Иванова / Anna A. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-4814>, SPIN-code: 6111-3095.

Дарья Викторовна Рыжкова / Darya V. Ryzhkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7086-9153>, SPIN-code: 7567-6920.

Андрей Алексеевич Станжевский / Andrey A. Stanzhevskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>, SPIN-code: 4025-4260.

Ксения Евгеньевна Санарова / Kseniia E. Sanarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2311-7338>, SPIN-code: 5186-6212.

Дарья Андреевна Важенина / Daria A. Vazhenina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>, SPIN-code: 2411-6704.

Алексей Дмитриевич Майстренко / Aleksey D. Maystrenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0335-4712>, SPIN-code: 4483-5356.

Максим Владимирович Артемов / Maksim V. Artemov / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-1229-1203>, SPIN-code: 1525-7663.

Дмитрий Николаевич Майстренко / Dmitrii N. Maystrenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>, SPIN-code: 707363-4840.





© А.А. Станжевский¹, О.Е. Молчанов¹, Д.Н. Майстренко¹, Д.А. Важеннина¹,
 М.В. Одинцова¹, Л.А. Чипига^{1,2}, А.А. Иванова¹, В.Б. Номоконова¹

Первый опыт проведения радионуклидной терапии с применением известных и инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Andrey A. Stanzhevskiy¹, Oleg E. Molchanov¹, Dmitriy N. Maistrenko¹, Daria A. Vazhenina¹,
 Maria V. Odintsova¹, Larisa A. Chipiga², Anna A. Ivanova¹, Valeria B. Nomokonova¹

Initial Clinical Experience with Established and Novel Radiopharmaceuticals for Radionuclide Therapy

¹Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A.M. Granov, St. Petersburg, the Russian Federation

²St. Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene named after Professor P.V. Ramzaev, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Основная идея персонализированной ядерной медицины заключается в разработке тераностических пар, позволяющих одновременно проводить диагностику состояния пациента и осуществлять целенаправленное лечебное воздействие.

Цель. Оценка эффективности пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРПЖ), нейроэндокринными опухолями (НЭО), а также генерализованными опухолями поджелудочной железы; определение частоты и степени выраженности нефротоксичности на фоне проводимой терапии; изучение возможностей радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) «Нанолут, Lu177» для персонализированного подхода к лечению пациентов с генерализованными опухолями почки и мочевого пузыря.

Материалы и методы. Проведено 130 курсов ПРРТ 33 пациентам с мКРПЖ и 18 пациентам с НЭО, а также 10 курсов ПРРТ четырем пациентам с генерализованными прогрессирующими опухолями поджелудочной железы и рецептор-негативной НЭО. Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЭТ/КТ с РФЛП ⁶⁸Ga-ПСМА, ⁶⁸Ga-ДОТА-ТАТЕ или ⁶⁸Ga-ФАПИ. Интервал между сканированиями составлял 12–14 нед. в процессе терапии и через 3–6–12 мес. после ее завершения. Оценка патологических очагов производилась по шкале RECIST 1.1 по КТ-составляющей метода и по факту отсутствия/появления новых очагов гиперфиксации РФЛП для ПЭТ-части. Радиофармацевтический препарат ¹⁷⁷Lu «Нанолут, Lu177» вводился в диапазоне доз от 500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк с применением у части пациентов нефропротективного протокола (альбумин + лазикс с последующей компенсацией утраченного объема физиологическим раствором и электролитами).

Результаты. По результатам ПЭТ/КТ, частота объективных ответов у пациентов со злокачественными ново-

Introduction. The core concept of personalized nuclear medicine lies in developing theranostic pairs that enable simultaneous patient diagnosis and targeted therapeutic intervention.

Aim. To evaluate the efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), neuroendocrine tumors (NETs), and advanced pancreatic tumors; to assess the incidence and severity of treatment-associated nephrotoxicity; and to explore the potential of the radiopharmaceutical agent Nanolute, Lu-177 for personalized treatment of patients with advanced renal and bladder cancers.

Materials and Methods. A total of 130 PRRT courses were administered to 33 patients with mCRPC and 18 patients with NETs, along with 10 PRRT courses administered to four patients with advanced progressive pancreatic tumors and receptor-negative NETs. Treatment response was assessed using PET/CT with the radiopharmaceuticals ⁶⁸Ga-PSMA, ⁶⁸Ga-DO-TA-TATE, or ⁶⁸Ga-FAPI. Imaging intervals were 12–14 weeks during therapy and 3, 6, and 12 months post-treatment. Lesions were evaluated according to RECIST 1.1 criteria based on the CT component, and by the absence or emergence of new radiopharmaceutical-avid foci on PET. The radiopharmaceutical ¹⁷⁷Lu-Nanolutewas administered at doses ranging from 500–700 MBq to 2.9–3.0 GBq. Select patients received a nephroprotective protocol (albumin + furosemide, followed by volume replacement with saline and electrolytes).

Results. Based on PET/CT assessments, the objective response rate was 24.2 % (8 patients) in those with prostate

образованиями предстательной железы составила 24,2 % (восемь пациентов), тогда как у пациентов с НЭО этот показатель достиг 44,4 % (восемь пациентов). У 18 % (шесть человек) пациентов с мККРПЖ пептидная рецепторная терапия оказалась неэффективной. Продолжительность жизни до прогрессирования у пациентов с мККРПЖ составила от 2 до 17 мес., в среднем — $10,0 \pm 4,8$ мес.; продолжительность наблюдения за пациентами с НЭО составляет от 4 до 30 мес., в среднем — $19,2 \pm 10,0$ мес. При оценке распределения РФЛП «Нанолут, Lu177» выявлена патологическая гиперфиксация РФЛП в опухолевой ткани, которая зависела от введенной активности, размеров и локализации очагов. Повреждения почечной паренхимы у пациентов, проходивших терапию с использованием всех РФЛП, установлено не было.

Заключение. ПРРТ пациентов с мККРПЖ и НЭО продемонстрировала высокую эффективность, сопоставимую с литературными данными относительно продолжительности жизни без прогрессирования, частоты объективных ответов и возникновения нежелательных эффектов. «Нанолут, Lu177» представляет собой перспективный РФЛП для терапевтического воздействия на генерализованные опухоли почки и мочевого пузыря.

Ключевые слова: онкология; тераностика; ядерная медицина; радионуклидная терапия

Для цитирования: Станжевский А.А., Молчанов О.Е., Майстренко Д.Н., Важенина Д.А., Одинцова М.В., Чипига Л.А., Иванова А.А., Номоконова В.Б. Первый опыт проведения радионуклидной терапии с применением известных и инновационных радиофармацевтических лекарственных препаратов. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1135-1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2250

✉ Контакты: Важенина Дарья Андреевна, dariavazhenina@mail.ru

Введение

Зарождение основ ядерной медицины произошло в конце 1940-х – начале 1950-х гг. и совпало с началом реализации советского атомного проекта. В этот период в СССР было налажено производство изотопов, применявшихся в промышленных и исследовательских целях [1]. История тераностики началась в начале XX в. с предположения Пауля Эрлиха о возможности создания лекарственного средства, избирательно уничтожающего опухолевые клетки, без нанесения существенного вреда организму человека в целом.

Первым тераностическим препаратом можно считать радиоактивный йод- ^{131}I [3, 4, 5]. В 1951 г. FDA (Food and Drug Administration) был зарегистрирован первый радиофармацевтический препарат (РФЛП) для лечения заболеваний щитовидной железы на основе ^{131}I , который активно применяется и по настоящее время [1]. Промышленное производство препарата ^{131}I , начатое с 2000 г., позволило практически полностью закрыть потребности российских клиник и даже осуществить экспортные поставки [1, 6].

В 1978 г. на базе лаборатории Института биофизики Минздрава СССР был впервые синтезирован радионуклид Фтор-18 (^{18}F). На сегодняшний день фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F (^{18}F -ФДГ), является самым востребованным

cancer malignancies, while patients with NETs demonstrated a response rate of 44.4 % (8 patients). Peptide receptor radionuclide therapy was ineffective in 18 % (6 patients) with mCRPC. Progression-free survival among mCRPC patients ranged from 2 to 17 months, with a mean of 10.0 ± 4.8 months. Follow-up duration for NET patients ranged from 4 to 30 months, with a mean of 19.2 ± 10.0 months. Evaluation of the radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177 revealed pathological tracer hyperaccumulation within tumor tissue, which correlated with administered activity, lesion size, and anatomical location. No renal parenchymal damage was observed in any patient undergoing therapy with these radiopharmaceutical agents.

Conclusion. PRRT demonstrated high efficacy in patients with mCRPC and NETs, with outcomes, including progression-free survival, objective response rates, and adverse event profiles, comparable to published literature. The radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177 represents a promising agent for the treatment of advanced renal and bladder cancers.

Keywords: oncology; theranostics; nuclear medicine; radionuclide therapy

For Citation: Andrey A. Stanzhevskiy, Oleg E. Molchanov, Dmitry N. Maistrenko, Daria A. Vazhenina, Maria V. Odintsova, Larisa A. Chipiga, Anna A. Ivanova, Valeria B. Nomokonova. Initial clinical experience with established and novel radiopharmaceuticals for radionuclide therapy. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1135-1143.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2250

диагностическим РФЛП для ПЭТ/КТ (позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией) в онкологии, кардиологии и неврологии [6].

С 2000 г. началось активное развитие ядерной медицины и молекулярной визуализации.

В эти же годы в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России введен в эксплуатацию один из первых ПЭТ-центров в стране. Проводились исследования возможностей ПЭТ/КТ в диагностике онкологических, кардиологических и психоневрологических заболеваний. За последние несколько лет были синтезированы и прошли регистрацию более 20 РФЛП. Зарегистрирован первый в России генератор для производства РФЛП «Рубидия хлорид, ^{82}Rb ».

На сегодняшний день приоритетными направлениями центра являются создание новых диагностических и лекарственных препаратов на основе биотехнологических методов, а также поиск, разработка и совершенствование существующих технологий в области ядерной медицины и тераностики.

С 2021 г. в центре проводится пептид-рецепторная терапия пациентам с метастатическим каstrationно-резистентным раком предстательной железы (мККРПЖ) и идет исследование РФЛП «Нанолут, Lu177», направленного на микроокружение опухоли. С марта 2022 г. применяются

меченные лиганды соматостатиновых рецепторов (^{225}Ac -DOTA-TATE) для лечения генерализованных нейроэндокринных опухолей (НЭО). С декабря 2023 г. начато лечение пациентов с новообразованиями различных гистологических типов, гиперэкспрессирующих белок активации фибробластов (FAP), ^{225}Ac -ФАПИ.

В то же время, несмотря на значительные успехи тераностики, в клинической практике остается ряд нерешенных проблем, включая необходимость стандартизации протоколов визуализации, лечения и валидации биомаркеров. Требуют усовершенствования радиозащитные протоколы, направленные на снижение негативного влияния терапевтических РФЛП на здоровые органы и системы.

Исходя из этого, целями настоящего исследования являются:

- оценка эффективности пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) у пациентов с мККРПЖ, НЭО и генерализованными опухолями поджелудочной железы;
- определение частоты и степени выраженности нефротоксичности на фоне проводимого лечения;
- исследование возможностей радиофармпрепарата «Нанолют, Lu177» для персонализированного лечебного подхода у пациентов с генерализованными опухолями почек и мочевого пузыря.

Материалы и методы

В ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России проведено 130 курсов ПРРТ 33 пациентам с мККРПЖ и 18 пациентам с НЭО (поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки), а также 10 курсов ПРРТ пациентам с генерализованными прогрессирующими опухолями поджелудочной железы (аденокарциномами) и рецептор-негативной НЭО. Характеристика пролеченных пациентов представлена в табл. 1

Таблица 1. Характеристика пролеченных пациентов

Диагноз	Мужчины (n = 38)	Женщины (n = 17)	Средний возраст (лет)	Терапевтический РФЛП
мККРПЖ	33 (86,8 %)	–	65,3 ± 6,8	^{225}Ac -ПСМА
НЭО поджелудочной железы и 12-перстной кишки	3 (7,9 %)	15 (88,2 %)	50,11 ± 14,72	^{225}Ac -ДОТА-TATE
Аденокарцинома поджелудочной железы и рецептор-негативная НЭО 12-перстной кишки	2 (5,3 %)	2 (11,8 %)	63,75 ± 12,4	^{225}Ac -ФАПИ

Table 1. Characteristics of treated patients

Diagnosis	Men (n = 38)	Women (n = 17)	Average Age (years)	Therapeutic Radiopharmaceutical
mCRPC	33 (86.8 %)	–	65.3 ± 6.8	^{225}Ac -PSMA
NET of Pancreas and Duodenum	3 (7.9 %)	15 (88.2 %)	50.11 ± 14.72	^{225}Ac -DOTA-TATE
Pancreatic Adenocarcinoma and Receptor-Negative Duodenal NET	2 (5.3 %)	2 (11.8 %)	63.75 ± 12.4	^{225}Ac -FAPI

В качестве терапевтических РФЛП использовались меченные ^{225}Ac простатспецифический мембранный антиген (^{225}Ac -ПСМА), лиганды соматостатиновых рецепторов, тропные к рецепторам 2 типа (^{225}Ac -ДОТА-TATE), и ингибиторы белка активации фибробластов (^{225}Ac -ФАПИ).

Показаниями для проведения ПРРТ являлись: неэффективность предыдущего лечения, с прогрессированием на всех линиях терапии; наличие молекулярно-биологических мишеней, подтвержденных данными ПЭТ/КТ со специфическими носителями, меченными ^{68}Ga .

Проведено от одного до шести курсов ПРРТ с интервалом в 6–8 нед. Терапевтическая активность рассчитывалась по весу пациента — 100 кБк/кг, общий объем препарата составлял 15–20 мл. Введение РФЛП осуществлялось в кабинете системной лучевой терапии через катетеризированную периферическую вену медленно струйно (~ 5 мин.) для ^{225}Ac -ПСМА и ^{225}Ac -ФАПИ и с помощью инфузомата (~ 30 мин.) для ^{225}Ac -ДОТА-TATE.

Оценка эффективности лечения проводилась по данным ПЭТ/КТ с РФЛП ^{68}Ga -ПСМА, ^{68}Ga -ДОТА-TATE или ^{68}Ga -ФАПИ. Интервал между сканированиями составлял 8–14 нед. в процессе терапии и через 3–6–12 мес. после ее завершения. Патологические очаги оценивались по шкале RECIST 1.1 для КТ-части, по данным ПЭТ оценивались динамика SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) и факт появления/отсутствия очагов *de novo*. Также проводился регулярный мониторинг динамики общего состояния пациента по шкале ECOG, клинических и биохимических показателей крови, значений простат-специфического антигена (ПСА), хромогранина А и серотонина. Сроки обследований не были четко фиксированными и, при необходимости, корректировались индивидуально в зависимости от клинической ситуации.

С 2021 г. в центре идет исследование РФЛП, меченного ^{177}Lu — «Нанолут, Lu177», направленного на микроокружение опухоли. Препарат представляет собой бифункциональные наноантитела, специфичные к онкологическим биомаркерам GITR и CTLA4, меченные радиоизотопом Lu177, для системной лучевой терапии диссеминированных форм почечно-клеточного рака и рака мочевого пузыря. Для оценки биораспределения вводимые диагностические активности составляли от 500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк.

Результаты

По результатам ПЭТ/КТ, частота объективных ответов у пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы составила 24,2 % (восемь пациентов), у пациентов с НЭО — 44,4 % (восемь пациентов). При терапии мККРПЖ полный ответ наблюдался в 13 % (один пациент), частичный ответ — в 74 % (шесть пациентов), и стабилизация — в 13 % (один пациент) случаев. У больных с НЭО на момент окончания лечения полный ответ не был зафиксирован ни в одном случае, частичный ответ регистрировался в 13 % (один пациент), стабилизация — в 87 % (семь пациентов). Достигнута стабилизация процесса у одного пациента с рецептор-негативной НЭО после четырех курсов ^{225}Ac -ФАПИ.

В 18 % (у шести пациентов) случаев у больных с мККРПЖ пептид-рецепторная терапия была не эффективна — после второго и третьего курсов отмечалось прогрессирование заболева-

ния за счет метастатического поражения печени и множественного поражения костей скелета. У пациентов с НЭО (на конец декабря 2024 г.) зафиксирован один случай прогрессирования заболевания на сроке 28 мес. после завершения терапии. У пациентов с ЗНО поджелудочной железы зафиксировано продолжающееся прогрессирование процесса после первого-второго и третьего курсов лечения.

При оценке распределения РФЛП «Нанолут, Lu177» в диагностических (500–700 МБк до 2,9–3,0 ГБк) активностях была отмечена зависимость от вводимой дозы, влияющая на визуализацию опухолевой ткани. Качество изображения также зависело от размера и локализации очагов. При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) в разные временные промежутки (3, 24, 72, 120 и 144 ч), при введении диагностической активности в диапазоне 500–700 МБк визуализации метастатических очагов не было получено ни в одной временной точке. При введении большей активности 2,9–3,0 ГБк в части случаев отмечалась визуализация наиболее крупных очагов поражения, располагающихся в костной ткани (преимущественно литические очаги с мягкотканым компонентом). Наиболее контрастное соотношение опухоль/фон было отмечено при сканировании через 3 ч (рис. 1, а) после введения РФЛП. Через 24 ч сохранялась визуализация очага, но с более низкой контрастностью ввиду повышенного накопления РФЛП в мягких тканях (рис. 1, б).

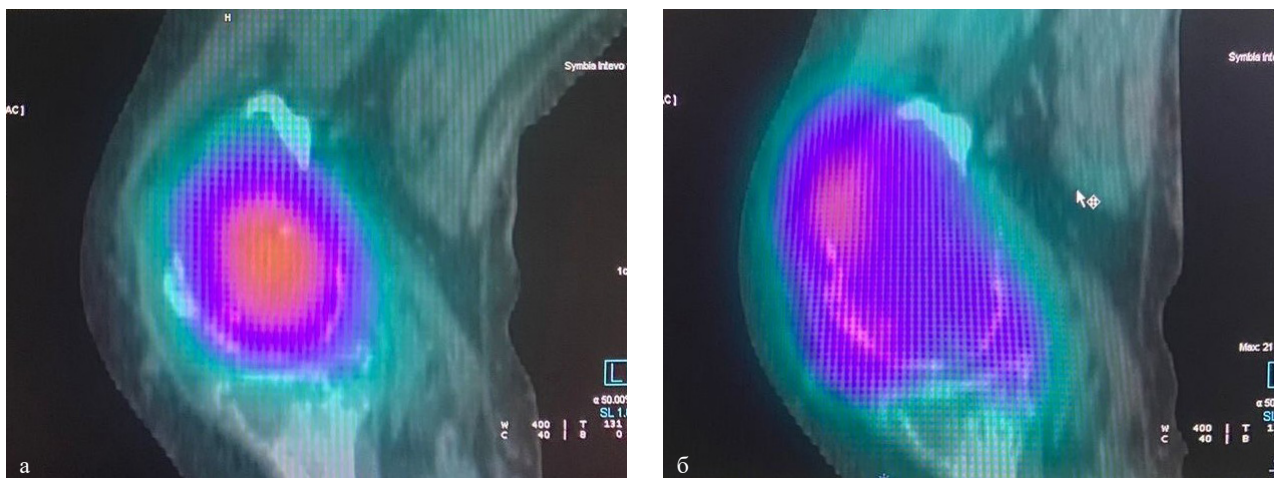


Рис. 1. Пациент с меланомой передней брюшной стенки pT2N0M0 IB. Оперативное лечение 2008. Прогрессирование 2019 — метастазы в подмышечные лимфатические узлы. Комплексное лечение в 2019 г. Прогрессирование от 01.2022. Иммунотерапия пембролизумабом с 03.2022. Стабилизация. Прогрессирование 2022 г. Терапия темозоломидом с 01.2023. Прогрессирование с 06.2023. Рис. 1, а — вторичное поражение левой бедренной кости ОФЭКТ/КТ через 3 ч после введения 2,9 ГБк РФЛП «Нанолут, Lu177».

Рис. 1, б — ОФЭКТ/КТ через 24 ч после введения 2,9 ГБк РФЛП «Нанолут, Lu177»

Fig. 1. A patient with stage pT2N0M0 IB melanoma of the anterior abdominal wall. Underwent surgical treatment in 2008. Disease progression in 2019 with metastases to axillary lymph nodes. Received comprehensive treatment in 2019. Further progression in January 2022. Initiated immunotherapy with pembrolizumab in March 2022, achieving disease stabilization. Subsequent progression in 2022. Treatment with temozolomide began in January 2023. Disease progression in June 2023 with secondary involvement of the left femur.

Fig. 1, a — SPECT/CT imaging 3 hours after administration of 2.9 GBq of the radiopharmaceutical Nanolute, Lu-177.

Fig. 1, b — SPECT/CT imaging 24 hours after administration of 2.9 GBq of Nanolute, Lu-177

Все участники исследования находились под медицинским наблюдением в течение нескольких дней после введения РФЛП. Контроль за их состоянием продолжался шесть и более месяцев и заключался в оценке общего самочувствия, а также клинико-биохимических показателей крови.

В связи с тем, что основным путем выведения РФЛП из организма является мочевыделительная система, нефротоксичность вызывает наибольшие опасения при проведении данного вида лечения.

По результатам, полученным в процессе наблюдения за пациентами вовремя и после

завершения курсов радионуклидной терапии ^{225}Ac -ПСМА и ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ, достоверных данных за повреждение почечной паренхимы получено не было. Оценку функции почек проводили по результатам ангионевросцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТПА перед каждым курсом и через 3–6 мес. после завершения полного цикла лечения, и расчетом клиренса креатинина. На рис. 2 и 3 приведены данные о скорости клубочковой фильтрации у пациентов с мКРПЖ в процессе терапии ^{225}Ac -ПСМА и у пациентов с НЭО в процессе терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ.

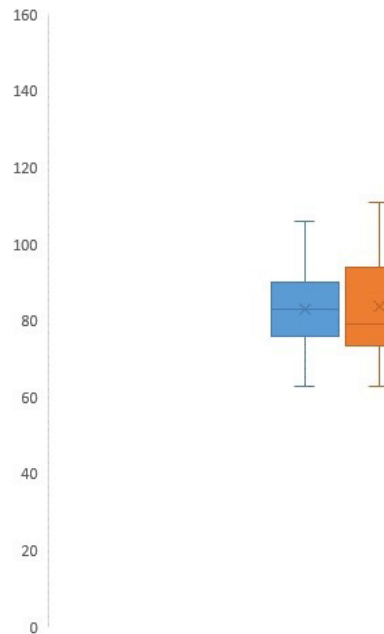


Рис. 2. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации у пациентов с мКРПЖ на фоне терапии ^{225}Ac -ПСМА и при динамическом наблюдении

Fig. 2. Glomerular filtration rate (GFR) dynamics in patients with mCRPC during ^{225}Ac -PSMA therapy and longitudinal follow-up

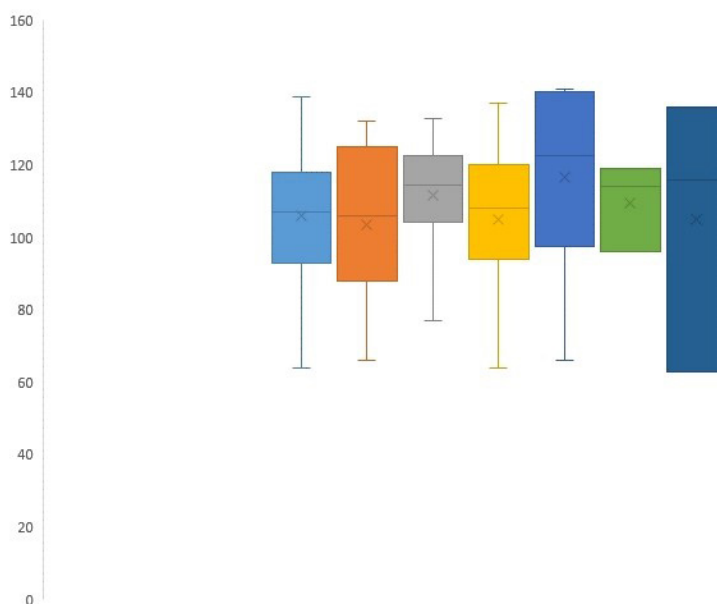


Рис. 3. Динамика показателей скорости клубочковой фильтрации у пациентов с НЭО на фоне терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ и при динамическом наблюдении

Fig. 3. GFR dynamics in patients with NETs during ^{225}Ac -DOTA-TATE therapy and longitudinal follow-up

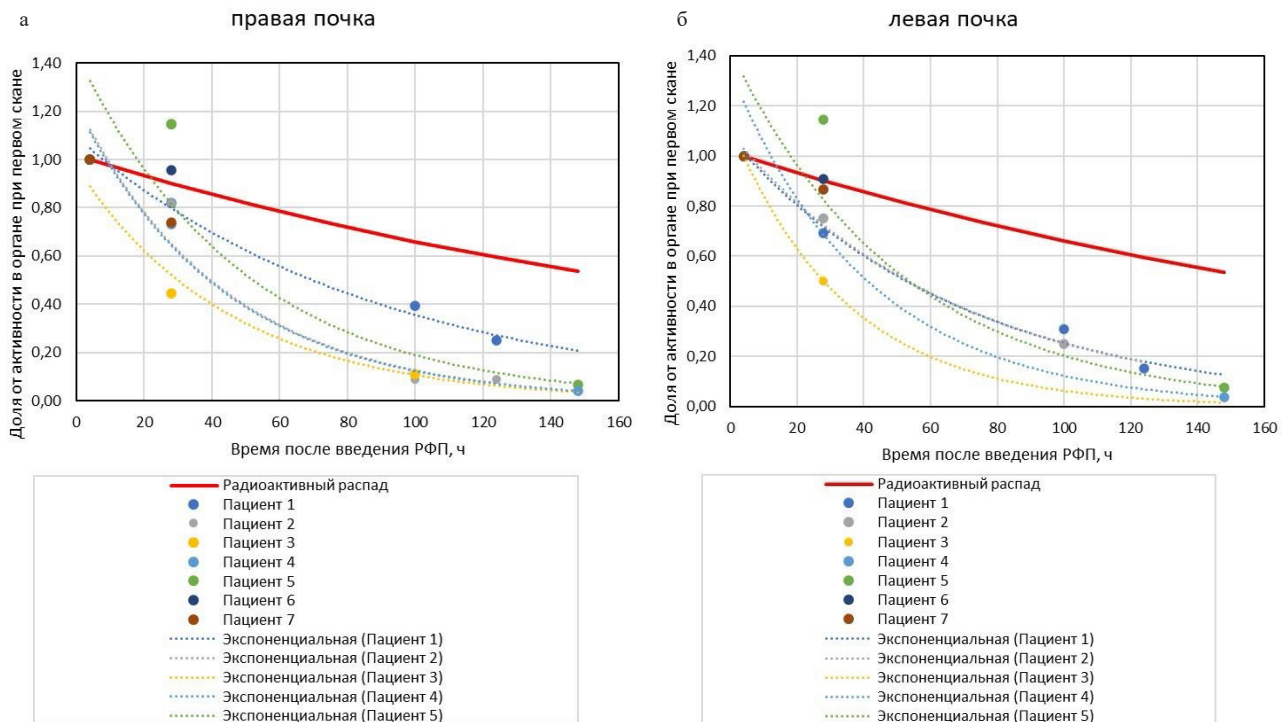


Рис. 4, а. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы правой почки.

Рис. 4, б. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы левой почки.

Fig. 4, а. Semi-quantitative assessment (in counts) of radiopharmaceutical clearance from the right renal parenchyma.

Fig. 4, б. Semi-quantitative assessment (in counts) of radiopharmaceutical clearance from the left renal parenchyma.

При проведении диагностических сканирований с РФЛП «Нанолют, Lu177» в нашем центре был апробирован протокол, включавший введение альбумина и лазикса, с последующим восполнением потерянного объема инфузией физиологического раствора и электролитов. Острых и отсроченных нежелательных реакций отмечено не было. Нефропротектор был применен к пациентам 2 и 3, пациенты 1, 4, 5, 6, 7 являлись контрольными. Полуколичественная оценка (в каунтах) выведения РФЛП из почечной паренхимы с применением нефропротекции и без нее приведены на рис. 4.

Отмечалось более быстрое выведение РФЛП из почечной паренхимы при использовании нефропротективного протокола, что позволило снизить дозу облучения почек у пациентов.

Обсуждение

Увеличение продолжительности жизни является одним из наиболее значимых показателей оценки эффективности проведенного лечения. По данным литературы, медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с мКРПЖ после лечения ^{225}Ac -ПСМА составляла 6 мес., объединенная медиана общей выживаемости (ОВ) — 12,75 мес. (8,1–17,5 мес.) [7, 8, 9, 10, 11]. По нашим данным, продолжительность жизни до прогрессирования у пациентов с мКРПЖ варьирует в диапазоне от 2 до 17 мес., составляя, в среднем, $10,0 \pm 4,8$ мес.

По данным L. Rubira, у пациентов с НЭО, получавших терапию аналогами соматостатина, меченными ^{225}Ac , при средней продолжительности наблюдения 24 мес. (5–41 мес.) медиана ОВ на момент анализа не была достигнута; таким образом, рассчитана 24-месячная вероятность выживания, составившая 70,8 % [12].

У пациентов с НЭО, проходивших ПРРТ в нашем центре, на конец декабря 2024 г. зафиксирован один случай прогрессирования заболевания через 28 мес. после завершения терапии, в остальных случаях прогрессирования процесса не выявлено. Продолжительность наблюдения составила от 4 до 30 мес., в среднем — $19,2 \pm 10,0$ мес. Хотелось отметить, что у пациентов с НЭО после завершения лечения сохраняется пролонгированное действие терапии с прогрессивным уменьшением размеров очагов по RECIST 1.1, без появления новых очагов патологической гиперфиксации по ПЭТ.

Наш небольшой опыт лечения пациентов с новообразованиями, гиперэкспрессирующими FAP, демонстрирует привлекательность ПРРТ за счет возможности воздействия на широкий спектр злокачественных новообразований, хорошей переносимостью процедуры, отсутствия выраженных гематологических осложнений и большого интервала между курсами. Несмотря на множество значимых плюсов, у данного вида лечения есть ряд ограничений. К ним относятся: объем метастатического поражения печени не

более 50 %, отсутствие воспалительных изменений в поджелудочной железе, высокая вероятность развития неконтролируемого опухолевого распада за счет быстрой гибели злокачественных клеток в хорошо васкуляризованных очагах, возможность оценки эффективности лечения только при помощи ПЭТ/КТ с соответствующим диагностическим РФП — ^{68}Ga -ФАПИ, который в настоящий момент является ограниченно доступным.

В ходе работы осуществлено создание терапевтической пары $\text{Ga}^{68}/\text{Lu}^{177}$ для возможности персонализированного подхода к ведению пациентов с генерализованными опухолями почки и мочевого пузыря. При исследованиях первых моделей диагностического РФП «Наногал, Ga^{68} » были отмечены отсутствие накопления в зонах интереса, ярко выраженная сосудистая фаза и быстрая кумуляция в почечной паренхиме. Однако после модификации химического соединения данные проблемы были устранены, и ПЭТ/КТ с «Наногал, Ga^{68} » показала высокую чувствительность в выявлении патологических очагов.

В процессе исследования «Нанолют, Lu^{177} » отмечено: при одинаковых дозах введенной активности, схожих очагах поражения (локализация, размеры, гистология) отмечалось избирательное накопление у одних пациентов и отсутствие такового у других.

С учетом нефротоксичности всех РФП, применяемых для ПРРТ, разработка нефропротективных протоколов становится одной из наиболее важных задач.

В большинстве зарубежных исследований ПРРТ с ^{225}Ac -ПСМА была выявлена низкая токсичность. Наиболее частым побочным эффектом являлась ксеростомия, которая наблюдалась у 73,9 % пациентов (95 % ДИ: 67,6–79,5 %) и проявлялась токсичностью I и II степени тяжести. Гематологическая токсичность и нефротоксичность отмечались лишь в 3,76 % случаев (95 % ДИ: 1,5–7,6) [8–11, 13–15].

В публикациях, посвященных терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ, отмечалось отсутствие гематологической или почечной токсичности 4–5-й степени по критериям STCAE v5.0 у всех пациентов. ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ обладает достаточной стабильностью *in vivo* и высокой способностью проникать в опухоль, а его основное токсическое действие сопоставимо с аналогами, меченными ^{177}Lu . При терапии ^{225}Ac -ДОТА-ТАТЕ наблюдалось более выраженное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в год по сравнению с ^{177}Lu -ДОТА-ТАТЕ на 11–15 и 6–10 % соответственно [16].

У наших пациентов, прошедших ПРРТ, отмечалось значительное колебание СКФ в пределах

3–27 % от исходного уровня как в сторону снижения, так и сторону увеличения значений. Ни у одного пациента СКФ на всех этапах наблюдения не была ниже 60 мл/мин.

При оценке нефротоксичности у РФЛП «Нанолют, Lu^{177} » острого поражения почек выявлено не было. У одного пациента после однократного введения препарата в период от 4 до 10 мес. отмечалось нарастание креатинина в сыворотке крови до 237 мкмоль/л и мочевины до 19,55 ммоль/л. Такие показатели, вероятно, были обусловлены обострением хронической сердечно-сосудистой патологии.

Опираясь на литературные данные по применению способов защиты почек от нежелательного воздействия ПРРТ, мы использовали у пациентов с мККРПЖ и аденокарциномами поджелудочной железы инфузионное введение 1,5–2 л физиологического раствора после инъекции лекарственного препарата. У пациентов с НЭО в день проведения терапии в течение 8–10 ч применялись инфузии раствора аминокислот.

Одним из путей снижения нежелательного воздействия на почки также может стать изменение технологии синтеза РФЛП. Однако снижение нефротоксичности, которое достигается изменением размеров молекулы РФЛП, приводит к его захвату клетками ретикуло-эндотелиальной системы, что диктует необходимость разработки эффективных модификаций наночастиц путем пегилирования.

Таким образом, разработка новых РФЛП сопряжена с определенными проблемами, которые могут проявиться только на клиническом этапе. Отсутствие возможности предсказать факт развития и степень выраженности побочных явлений требуют совершенствования способов защиты нетаргетных органов на разных уровнях производства и клинического применения.

Заключение

ПРРТ пациентов с мККРПЖ и НЭО продемонстрировала высокую эффективность, сопоставимую с литературными данными, относительно продолжительности жизни без прогрессирования, частоты объективных ответов и возникновения нежелательных эффектов.

«Нанолют, Lu^{177} » представляет собой перспективный РФЛП для терапевтического воздействия на диссеминированные опухоли почки и мочевого пузыря.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке МЗ РФ в рамках государственного задания 124021900104-8 «Клинические исследования (I–II фаз) радиофармацевтического лекарственного препарата на основе бифункциональных наноантител, специфичных к онкологическим биомаркерам GTR и CTLA4, для системной лучевой терапии распространенных форм рака почки и мочевого пузыря»

Funding

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation within the framework of state task 124021900104-8 Clinical trial (phases I-II) of a radiopharmaceutical drug based on bifunctional nanoantibodies specific to oncological biomarkers GTR and CTLA4 for systemic radiation therapy of common forms of kidney and bladder cancer.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках рутинной практики после подписания информированного согласия на лечение. Персональные данные пациентов не использовались при проведении исследования. Использование всех РФЛП были одобрены на заседаниях ЛЭК № 02-02/2021 от 19.02.2021, № 03-04/2021 от 30.04.2021, № 02-06/2021 г. и № 01-01/2023 от 26.01.2023.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All patients included in the study received treatment within routine clinical practice after providing written informed consent for therapy. No personal patient data were used in this study. The use of all radiopharmaceuticals was approved by the Local Ethics Committee (Protocols No. 02-02/2021 dated 19 February 2021; No. 03-04/2021 dated 30 April 2021; No. 02-06/2021; and No. 01-01/2023 dated 26 January 2023).

Участие авторов

Станжевский А.А. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение публикуемой версии; Молчанов О.Е. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных; Майстренко Д.Н. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение публикуемой версии; Важенина Д.А., Одинцова М.В., Чипига Л.А., Иванова А.А. — существенный вклад в разработку концепции научной работы, анализ и интерпретация данных, составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; Номоконова В.Б. — составление черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Author Contributions

Stanzhevskiy A.A.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript;
Molchanov O.E.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation;
Maistrenko D.N.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, final approval of the manuscript;
Vazhenina D.A., Odintsova M.V., Chipiga L.A., Ivanova A.A.: substantial contribution to study conception, data analysis and interpretation, manuscript drafting with valuable intellectual input;
Nomokonova V.B.: manuscript drafting with valuable intellectual input.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Петров С. Лечение излучением. Вестник Атомпрома: информационно-аналитическое издание. Медицина и биотехнологии. 2020; 10: 8-10. [Petrov S. Radiation treatment. Bulletin of Atomprom: information and analytical publication. *Medicine and Biotechnology*. 2020; 10: 8-10 (In Rus)]. <https://atomvestnik.ru/2020/10/01/lechenie-izlucheniem/>
2. Куриленко Т.С., Литвинов А.В. «Магическая пуля» Пауля Эрлиха (К 100-летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата Нобелевской премии Пауля Эрлиха). Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия. 2015; 17(4): 291-296. [Kurylenko T.S., Litvinov A.V. "The Magic Bullet" by Paul Ehrlich (On the 100th anniversary of the death of the founder of chemotherapy, Nobel Prize winner Paul Ehrlich). *Clinical Microbiology, Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 17(4): 291-296 (In Rus)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/volshebnyaya-pulya-ili-rozhdenie-himioterapii>
3. Keston A., Ball R., Frantz V., Palmer W. Storage of radioactive iodine in a metastasis from thyroid carcinoma. *Science*. 1942; 95(2466): 362-363.-DOI: 10.1126/science.95.2466.362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17745299/>
4. Leiter L., Seidlin S., Marinelli L., Baumann E. Adenocarcinoma of the thyroid with hyperthyroidism and functional metastases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1946; 6(3): 247-261.-DOI: 10.1210/jcem-6-3-247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21025117/>
5. Seidlin S., Rossman I., Oshry E., Siegel E. Radioiodine therapy of metastases from carcinoma of the thyroid: A six-year progress report. *J Clin Endocrinol Metab*. 1949; 9: 1122-1137.-DOI: 10.1210/jcem-9-11-1122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15395978/>
6. Omer A., Cetin D., Harikrishna K., et al. [¹⁸F]-PET and fluorescence imaging agent targeting prostate-specific membrane antigen: First-in-human study. *Clin Genitourin Cancer*. 2021; 19(5): 405-416.-DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33879400/>
7. Kratochwil C., Bruchertseifer F., Rathke H., et al. Targeted α-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control. *J Nucl Med*. 2018; 59(5): 795-802.-DOI: 10.2967/jnumed.117.203539. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326358/>
8. Sathekge M., Bruchertseifer F., Vorster M., et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ²²⁵Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med*. 2020; 61(1): 62-9.-DOI: 10.2967/jnumed.119.229229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101746/>
9. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Theranostics*. 2020; 10(20): 9364-77.-DOI: 10.7150/thno.48107. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802197/>
10. Feurecker B., Tauber R., Knorr K., et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*. 2021; 79(3): 343-50.-DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293081/>
11. van der Doelen M.J., Mehra N., van Oort I.M., et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation

- therapy. *Urol Oncol.* 2021; 39(10): e7-729.e16.-DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.12.002. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33353867/>
12. Rubira L., Deshayes E., Santoro L., et al. ²²⁵Ac-Labeled somatostatin analogs in the management of neuroendocrine tumors: From radiochemistry to clinic. *Pharmaceutics.* 2023; 15(4): 1051.-DOI: 10.3390/pharmaceutics15041051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111537/>
 13. Sathekge M., Bruchertseifer F., Knoesen O., et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46(1): 129-38.-DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30232539/>
 14. Zacherl M.J., Gildehaus F.J., Mittlmeier L., et al. First clinical results for PSMA-targeted α -therapy using ²²⁵Ac-PSMA-I&T in advanced-mCRPC patients. *J Nucl Med.* 2021; 62(5): 669-74.-DOI: 10.2967/jnumed.120.251017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008928/>
 15. Satapathy S., Mittal B.R., Sood A., et al. Health-related quality-of-life outcomes with actinium-225-prostate specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Indian J Nucl Med.* 2020; 35(4): 299-304.-DOI: 10.4103/ijnm.IJNM_130_20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33642753/>
 16. Rolleman E.J., Krenning E.P., Bernard B.F., et al. Long-term toxicity of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 219-227.-DOI: 10.1007/s00259-006-0232-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17021812/>

Поступила в редакцию / Received / 16.01.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 28.02.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author Information/ ORCID

Андрей Алексеевич Станжевский / Andrey A. Stanzhevskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>; eLibrary SPIN: 4025-4260.

Олег Евгеньевич Молчанов / Oleg E. Molchanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3882-1720>; eLibrary SPIN: 5557-6484.

Дмитрий Николаевич Майстренко / Dmitriy N. Maistrenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>; eLibrary SPIN: 7363-4840.

Дарья Андреевна Важенина / Daria A. Vazhenina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6236-709X>; eLibrary SPIN: 2411-6704.

Мария Викторовна Одинцова / Maria V. Odintsova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1795-6933>; eLibrary SPIN: 4696-4948.

Лариса Александровна Чипига / Larisa A. Chipiga / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9153-3061>; eLibrary SPIN: 3920-7798.

Анна Александровна Иванова / Anna A. Ivanova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9239-4814>; eLibrary SPIN: 6111-3095.

Валерия Борисовна Номоконова / Valeria B. Nomokonova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5336-8341>; eLibrary SPIN: 3614-6669.





© Т.Ю. Кочетова¹, В.В. Крылов¹, В.Ф. Степаненко¹, И.Э. Мусабаев¹,
С.А. Иванов^{1,2}, А.Д. Каприн^{2,3,4}

Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы

¹Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Tatiana Yu. Kochetova¹, Valeriy V. Krylov¹, Valeriy F. Stepanenko¹,
Iskander E. Musabaev¹, Sergei A. Ivanov^{1,2}, Andrey D. Kaprin^{2,3,4}

Safety Assessment of Dose-Escalated 225Ac-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Following Standard Treatment Failure

¹A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

²Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

³National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, the Russian Federation

⁴P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Введение. 225Ac-ПСМА активно применяется в России и мире, но систематических данных о его безопасности недостаточно. Большая часть опубликованных исследований являются ретроспективными или описывают отдельные клинические случаи.

Цель. Оценить безопасность и определить максимально переносимую вводимую активность (МПА) радиофармацевтического лекарственного препарата (РФЛП) 225Ac-ПСМА-617 у пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы (мКРРПЖ).

Материалы и методы. Проведен первый этап одноцентрового открытого нерандомизированного клинического исследования с эскалацией вводимых активностей по алгоритму «3 + 3». По три пациента в каждой когорте с прогрессирующим после стандартных методов терапии мКРРПЖ получили однократно внутривенно 225Ac-ПСМА-617 с активностью 6,0 ± 10, 9,0 ± 10 и 12,0 ± 10 % МБк соответственно. После оценки безопасности произведен дополнительный набор трех пациентов в группу 12 МБк. Период наблюдения длился 6 недель.

Результаты. В ходе исследования зарегистрировано 140 нежелательных явлений (НЯ) у всех 12 пациентов (100 %), из которых 133 НЯ были легкой степени тяжести и шесть

Introduction. 225Ac-PSMA is actively used in Russia and worldwide; however, systematic safety data remain limited. Most published studies are retrospective or consist of individual case reports.

Aim. To evaluate the safety and determine the maximum tolerated injected activity of the radiopharmaceutical 225Ac-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC).

Materials and Methods. We conducted a phase I, single-center, open-label, non-randomized clinical trial using a 3 + 3 dose-escalation design. Three patients per cohort with mCRPC progressing after standard therapies received a single intravenous administration of 225Ac-PSMA-617 at activities of 6.0 ± 10, 9.0 ± 10 and 12.0 ± 10 % MBq, respectively. Following safety evaluation, three additional patients were enrolled at the 12 MBq dose level. Dose-limiting toxicity (DLT) was assessed during a 6-week observation period.

Results. A total of 140 adverse events (AEs) were recorded in all 12 patients (100 %), including 133 mild and 6 moderate AEs. One serious AE (SAE) was unrelated to treatment and

НЯ — умеренной степени тяжести, а также одно серьезное нежелательное явление (СНЯ), не связанное с введением РФЛП и не являющееся лимитирующей токсичностью. Не было зарегистрировано НЯ тяжелой степени или жизнеугрожающих НЯ, связанных с введением препарата. Наиболее частыми НЯ были лимфопения (75 % пациентов), сухость во рту (83,3 %) и лейкопения (66,7 %). Поглощенные дозы внутреннего облучения критических органов не превысили общепринятые дозовые ограничения (*commonly applied dose constraints*), принятые в радиотерапии.

Выводы. РФЛП 225Ac-ПСМА-617 продемонстрировал благоприятный профиль безопасности в диапазоне вводимых активностей от 6 до 12 МБк у пациентов с мКРРПЖ. МПА, по результатам клинического наблюдения, не была достигнута ни в одной из когорт, ранжированных по вводимой активности РФЛП; активность вводимого РФЛП (12 МБк) была признана рекомендуемой для дальнейшего изучения эффективности препарата во втором этапе клинического исследования, зарегистрированного в Реестре решений на проведение клинических исследований (РКИ) № 530 от 07.11.2024.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы; радиолигандная терапия; 225Ac-ПСМА

Для цитирования: Кочетова Т.Ю., Крылов В.В., Степаненко В.Ф., Мусабаев И.Э., Иванов С.А., Каприн А.Д. Оценка безопасности возрастающих активностей РФЛП 225Ac-ПСМА-617 для лечения пациентов с прогрессирующим после стандартных линий терапии метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1144-1151.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2520

✉ Контакты: Кочетова Татьяна Юрьевна, tat_mail@inbox.ru

did not constitute a DLT. No severe or life-threatening treatment-related AEs were observed. The most frequent drug-related AEs were lymphopenia (75 %), xerostomia (83.3 %), and leukopenia (66.7 %). Absorbed radiation doses to critical organs remained within commonly applied in radiotherapy dose constraints.

Conclusion. 225Ac-PSMA-617 demonstrated a favorable safety profile at doses of 6–12 MBq in patients with mCRPC. The maximum tolerated dose was not reached in any cohort, establishing 12 MBq as the recommended dose for phase II efficacy evaluation. Trial Registration: Registered in the Clinical Trials Permission Registry (No. 530, November 7, 2024).

Keywords: castration-resistant prostate cancer; radioligand therapy; 225Ac-PSMA-617

For Citation: Tatiana Yu. Kochetova, Valeriy V. Krylov, Valeriy F. Stepanenko, Iskander E. Musabaev, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin. Safety assessment of dose-escalated 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy in patients with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer following standard treatment failure. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1144-1151.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2520

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности и шестой по значимости причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин в мире. В России доля злокачественных новообразований простаты в структуре общей онкологической заболеваемости мужского населения занимает первое место [1]. Стандартная терапия пациентов с локализованным РПЖ характеризуется благоприятными показателями пятилетней выживаемости, близкой к 100 % [2]. При рецидиве заболевания или выявлении метастазов основой лечения РПЖ становится андрогендепривационная терапия (АДТ) [3]. У большинства таких пациентов в течение нескольких лет развивается резистентность к АДТ, что сопровождается ростом уровня простатспецифического антигена (ПСА) в сыворотке крови, появлением новых метастатических очагов, увеличением размеров старых очагов, симптомами заболевания. Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы (мКРРПЖ) имеет неблагоприятный прогноз с пятилетней выживаемостью около 30 % [4], что обуславливает необходимость поиска новых методов лечения данной патологии для снижения смертности и улучшения качества жизни пациентов. Таким многообещающим методом

стала радиолигандная терапия (РЛТ), нацеленная на простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), с использованием высокоаффинных к ПСМА радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП). ПСМА представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, экспрессирующийся преимущественно в предстательной железе [5]. При РПЖ в опухолевых клетках уровень экспрессии ПСМА увеличивается в 100–1000 раз, коррелируя со степенью злокачественности опухоли [6]. Помимо предстательной железы, ПСМА экспрессируется в слюнных и слезных железах, проксимальных канальцах почек, тонкой кишке. Накопление ПСМА-специфичных лигандов в этих органах может приводить к возникновению токсических реакций, снижающих качество жизни пациентов вплоть до отказа от лечения [7]. РЛТ проводится с использованием низкомолекулярных ПСМА-специфичных лигандов на основе производных мочевины, образующих стабильные комплексы с бета-излучающим радионуклидом ¹⁷⁷Lu. Безопасность и эффективность РЛТ с ¹⁷⁷Lu-ПСМА-617 и ¹⁷⁷Lu-ПСМА-I&T была показана во многих исследованиях [8]. Альфа-излучающие радионуклиды имеют ряд преимуществ по сравнению с бета-излучателями. Альфа-частицы обладают высокой линейной передачей энергии и коротким пробегом в тканях (< 0,1 мм), что соответствует

нескольким диаметрам клеток. Эта комбинация обеспечивает высокую относительную биологическую эффективность альфа-излучения, приводит к уничтожению клеток мишеней за счет индукции летальных двуцепочечных разрывов ДНК с минимальным повреждением окружающих тканей [9]. В настоящее время в мире проводится несколько клинических исследований по изучению эффективности и безопасности РФЛП на основе 225Ac и ПСМА-лигандов. РЛТ с использованием низкомолекулярных ПСМА-лигандов, меченных актинием-225 (225Ac-ПСМА-617 или 225Ac-ПСМА-I&T), является эффективной и безопасной терапевтической стратегией лечения мКРРПЖ даже при резистентности к 177Lu-ПСМА [10]. В России препарат изготавливается и применяется в соответствии с приказами Минздрава России № 1218н от 12.11.2020¹, № 780н от 31.07.2020² и № 249н от 22.05.2023³, т. к. он не зарегистрирован как лекарственное средство. Для получения данных по применению 225Ac-ПСМА достаточного уровня доказательности необходимо проведение клинических исследований в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP).

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба выполняется «Одноцентровое, открытое, нерандомизированное исследование: проведение исследований безопасности и терапевтической эффективности альфа-излучающего радиофармпрепарата 225Ac-ПСМА-617 при проведении радионуклидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы». Дизайн исследования состоит из двух этапов. После оценки безопасности и подбора рекомендованной терапевтической дозировки на первом этапе планируется оценка эффективности повторных введений на втором этапе исследования. Согласно дизайну исследования, на первом этапе предполагается включение в исследование до 18 пациентов (по три–шесть в каждую из трех когорт). Каждому из них запланировано однократное введение 225Ac-ПСМА-617 активностью 6, 9 или 12 МБк в зависимости от когорты. Набор пациентов в когорту большей активности производится только после завершения шестинедельной оценки безопасности в предыдущей когорте.

Основная цель первого этапа исследования: определение безопасности и подбор максимальной переносимой вводимой активности РФЛП (МПА) исследуемого препарата или рекомендованной терапевтической дозировки. Допол-

нительные цели: оценка фармакокинетических параметров РФЛП 225Ac-ПСМА-617 и предварительная оценка эффективности.

Задачи исследования: контроль за состоянием пациентов после введения РФЛП, учет всех нежелательных явлений (НЯ), выявление и клиническая оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ), определение МПА, проведение радиометрии образцов мочи и крови с целью оценки фармакокинетических параметров, дозиметрическое исследование для оценки поглощенных доз в очагах и органах риска для контроля общепринятых доз облучения (*commonly applied dose constraints*), рекомендованных для терапии доз внутреннего облучения, контроль уровня ПСА для предварительной оценки эффективности.

Материалы и методы

Основными критериями включения в исследование являются наличие гистологически верифицированной аденокарциномы предстательной железы, мКРРПЖ, прогрессирующий на фоне АДТ и/или после хирургической кастрации, с историей терапии антиандрогенами второго поколения (энзалутамидом, апалутамидом, абиратерона ацетатом и др.) и химиотерапии таксанами (при отсутствии противопоказаний к химиотерапии). Прогрессирование оценивается согласно рекомендациям Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) на основании роста уровня ПСА или радиологического прогрессирования по критериям RECIST 1.1 [11]. У всех пациентов должны быть множественные метастазы (два и более) с высоким накоплением ПСМА по данным ПЭТ/КТ с 18F-ПСМА или 68Ga-ПСМА. Все пациенты должны иметь удовлетворительные лабораторные показатели: гемоглобин — 90 г/л и более, тромбоциты — 50 тыс./мкл и более, абсолютное число нейтрофилов — 1,5 тыс./мл и более, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза — не более чем в полтора раза выше верхней границы нормы, общий билирубин — не выше чем в два с половиной раза от верхней границы нормы, скорость клубочковой фильтрации не должна быть ниже 30 мл/мин. Не допускается включение пациентов с терапией РФЛП 177Lu-ПСМА в анамнезе, пациентов со сменой линии терапии менее чем за месяц до скрининга. Химиотерапия должна была быть завершена не менее чем за четыре недели до скрининга, терапия радия хлоридом [²²³Ra] — за четыре недели до скрининга; самарием, ¹⁵³Sm оксалифором — за восемь недель до скрининга.

Этап I клинического исследования состоял из трех периодов: скрининг в течение одной недели до начала терапии РФЛП, терапия препаратом

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2020 г. № 1218н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

² Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 780н «Об утверждении видов аптечных организаций».

³ Приказ МЗ РФ № 249н от 22.05.2023 «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

225Ac-ПСМА-617 (один курс длительностью шесть недель). Во время скрининга пациенты проходили обследование с целью подтверждения соответствия критериям включения и оценки состояния перед введением РФЛП, которое включало в себя клинический анализ крови, биохимический анализ крови, клинический анализ мочи, коагулограмму, электрокардиографию, динамическую сцинтиграфию почек, сцинтиграфию слюнных желез, определение уровня ПСА и тестостерона в сыворотке крови, оценку жизненно важных функций, степень выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценку функционального статуса по шкале ECOG.

Во время терапии пациентам устанавливался периферический внутривенный катетер, проводилась инфузия не менее 250 мл физиологического раствора, далее выполнялось введение исследуемого препарата внутривенно струйно, после чего возобновлялась инфузия физиологического раствора до суммарного объема не менее 500 мл, но не более 2 000 мл. Оценка места введения РФЛП осуществлялась непосредственно во время процедуры, через 30 мин и 24 ч после введения РФЛП для предотвращения и выявления экстравазации и местных реакций. Также проводился контроль основных жизненных показателей (артериальное давление, пульс, температура, частота дыхательных движений) до введения РФЛП и через 1, 3, 6, 9 и 24 ч (± 15 мин) после введения РФЛП. Для оценки фармакокинетики всем пациентам выполнялся забор крови для радиометрии (по 1 мл) после введения РФЛП: через 5 мин, через 1, 3, 6, 9 и 24 ч. В течение 48 ч после введения проводился сбор проб мочи для радиометрии с фиксацией в журнале сбора мочи общего объема порции мочи и времени мочеиспускания. Всем пациентам для оценки визуализации и последующей оценки доз внутреннего облучения очагов и органов риска выполнялась ОФЭКТ-КТ всего тела в интервале (3 ± 2 , 72 ± 4 , 96 ± 6 ч). Всего проведено три исследования в течение первых 96 ч после введения РФЛП. Методика дозиметрического исследования и результаты определения эквивалентных доз облучения очагов и органов риска при проведении терапии РФЛП 225Ac-ПСМА-617 опубликованы В.Ф. Степаненко и соавт. [12].

Во время периода наблюдения были предусмотрены еженедельные визиты в центр, во время которых проводилась оценка жалоб, болевого синдрома по шкале ВАШ, общего состояния по шкале ECOG, оценка жизненно важных функций и клинический анализ крови. При визите завершения исследования, помимо этого, проводились ЭКГ, биохимический анализ крови,

коагулограмма, клинический анализ мочи, сцинтиграфия почек и слюнных желез. Курс терапии препаратом 225Ac-ПСМА-617 составлял шесть недель.

Дизайн на первом этапе представляет собой широко распространенное «3 + 3» исследование возрастающих активностей [13], которое предусматривает последовательный набор трех когорт пациентов. После периода оценки безопасности в первой когорте из трех пациентов, при отсутствии дозолимитирующей токсичности (ДЛТ), проводится набор пациентов в следующую когорту. При выявлении одного случая ДЛТ выполняется дополнительный набор трех пациентов в ту же когорту, при выявлении двух случаев ДЛТ в одной когорте активность (дозировка) препарата в этой когорте определяется как непереносимая, а активность в предыдущей когорте как МПА.

Всего на первом этапе было скринировано 13 пациентов, из них в исследование было включено 12 человек (три пациента в Группу 1 — дозировка 6 МБк, три пациента в Группу 2 — дозировка 9 МБк, шесть пациентов в Группу 3 — 12 МБк). Все завершили исследование по протоколу. Средний возраст включенных в анализ пациентов составил $67,08 \pm 6,40$, от 57 до 78 лет. В когорте 6 МБк — $65,00 \pm 3$ лет, в когорте 9 МБк — $67,33 \pm 9,29$ года, и в когорте 12 МБк — $68,00 \pm 6,96$ года. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) составило $27,55 \pm 3,97$ кг/м², от 19,96 до 32,30 кг/м². В когорте 6 МБк этот показатель равнялся $25,55 \pm 5,50$ кг/м², в когорте 9 МБк — $25,79 \pm 5,08$ кг/м², и в когорте 12 МБк — $29,43 \pm 1,93$ кг/м². У всех пациентов, включенных в исследование, было множественное поражение скелета, кроме одного больного из когорты 12 МБк, у которого были лишь единичные метастазы в кости. У четырех пациентов наблюдались висцеральные очаги, в т. ч. метастазы в печень у двух пациентов, по одному из когорты 6 и 9 МБк, у одного пациента из когорты 9 МБк были метастазы в легкие и у одного пациента из той же когорты — метастазы в надпочечниках. У пациентов из когорты 12 МБк отсутствовали висцеральные метастатические очаги, у пяти из них было распространенное поражение скелета (более 20 очагов), у одного основным проявлением заболевания стало массивное поражение лимфатических узлов с образованием конгломератов. Один пациент из когорты 9 МБк имел хроническую макрогематурию и переливание эритроцитарной взвеси за неделю до скрининга.

Первичной конечной точкой безопасности исследования являлась доля пациентов, у которых наблюдалось развитие ДЛТ в течение курса терапии. Также оценивались следующие параметры:

– Частота и степень тяжести НЯ, зарегистрированных в течение всего периода терапии РФЛП и последующего наблюдения.

– Показатели клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы, общего анализа мочи, показатели жизненно важных функций (включая данные инструментальных методов обследования) и результаты физикального осмотра.

Параметры безопасности были проанализированы при помощи описательной статистики. Результаты статистической обработки данных были представлены в виде таблиц. Все НЯ были классифицированы в соответствии с терминологией MedDRA. Число НЯ и СНЯ, а также число и процент пациентов с НЯ и СНЯ были представлены в виде таблиц по классу систем органов и предпочтительному термину, по связи с РФЛП и степени тяжести.

Проанализированы результаты лабораторных исследований, включая любые изменения, по сравнению с исходными. Отклонения от нормальных значений обобщены в виде частотных таблиц. Сводные таблицы динамики лабораторных показателей были представлены по группам в соответствии с результатами, полученными на визитах, и сдвигом относительно исходного значения. Выполнен анализ жизненных показателей и данных инструментальных методов обследования, включая клинически значимые изменения, по сравнению с исходными. Отклонения от нормы были обобщены в виде частотных таблиц. Непрерывные показатели представлены средним значением, стандартным отклонением, медианой, минимальным и максимальным значением, 95 %-ным доверительным интервалом. Дискретные показатели — числом и процентом пациентов.

Исследование зарегистрировано в Реестре разрешений на проведение клинических исследований (РКИ) № 530 от 07.11.2024.

Результаты

Оценка безопасности. Всего на первом этапе исследования по всем когортам, ранжированным в соответствии с вводимой активностью РФЛП, было зарегистрировано 140 НЯ у 12 (100 %) пациентов, из них наибольшее число, 133 НЯ, у 12 (100 %) пациентов были легкой степени тяжести. Не было зарегистрировано ни одного случая НЯ, связанного с введением 225Ac-ПСМА-617, тяжелой степени, жизнеугрожающего или с летальным исходом. Среди НЯ по органам и системам наиболее часто регистрировались отклонения лабораторных и инструментальных данных — всего 48 НЯ у 12 (100 %) пациентов, желудочно-кишечные нарушения — всего

36 НЯ у 11 (91,67 %) пациентов, и нарушения со стороны крови и лимфатической системы — всего 16 НЯ у 11 (91,67 %) пациентов. Наиболее распространенными НЯ, связанными с введением препарата 225Ac-ПСМА-617, были снижение числа лимфоцитов — всего девять НЯ у девяти (75,00 %) пациентов, сухость во рту — 12 НЯ у 10 (83,33 %) пациентов, лейкопения — девять НЯ у восьми (66,67 %) пациентов. Был зарегистрирован один случай СНЯ — полный вывих бедренного компонента эндопротеза левого тазобедренного сустава (смещение изделия) тяжелой степени, потребовавший госпитализации, не связанный с введением 225Ac-ПСМА-617, у одного (16,67 %) пациента из когорты 12 МБк, завершившийся выздоровлением.

Во время периода наблюдения изменения данных клинического и биохимического анализа крови показатели коагулограммы в большинстве случаев не сопровождалась выходом медиан и средних значений за пределы нормы, а также не имели клинических проявлений и не влияли на самочувствие пациентов. Анализ значений жизненно важных показателей, параметров ЭКГ между визитами не обнаружил значимых тенденций к однонаправленному изменению во всех когортах. Медианы и средние значения оставались в пределах диапазона нормальных значений. Все пациенты на протяжении исследования соответствовали ECOG 0 (без функциональных нарушений) и EGOG 1 (с незначительными ограничениями активности). Анализ выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ обнаружил статистически значимые различия между когортами 6 и 12 МБк ($p = 0,006$) и когортами 9 и 12 МБк ($p = 0,040$). Возможно, это связано с тем, что в дозовую когорту 12 МБк попали более тяжелые пациенты с распространенным поражением скелета. Реакций в месте введения препарата 225Ac-ПСМА-617 не было.

Так как за время наблюдения за девятью пациентами из всех трех когорт не зарегистрировано лимитирующей токсичности, а дальнейшая эскалация вводимой активности не предусмотрена протоколом клинического исследования, было принято решение увеличить когорту 12 МБк до шести пациентов.

Результаты исследования фармакокинетических параметров. По данным радиометрии крови и мочи, различий в фармакокинетике в зависимости от вводимой активности выявлено не было. Во всех случаях максимальная концентрация в крови регистрировалась через 5 мин. после введения РФЛП, при этом в крови определялось около половины от введенной активности, что свидетельствует о быстром перераспределении РФЛП после введения. По данным радиометрии

мочи, около трети введенной активности РФЛП выводится из организма в течение 48 ч.

Результаты дозиметрического исследования. Дозы внутреннего облучения были рассчитаны для критических органов/органов риска и для очагов.

В когорте 6 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 0,17 Гр, левая околоушная слюнная железа — 0,27 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,03 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 0 Гр (не визуализируется), правая почка — 2,31 Гр, левая почка — 1,98 Гр, селезенка — 0,30 Гр, печень — 0,32 Гр.

В когорте 9 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 0,83 Гр, левая околоушная слюнная железа — 1,04 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,59 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 0,61 Гр, правая почка — 6,80 Гр, левая почка — 5,20 Гр, селезенка — 2,13 Гр, печень — 2,93 Гр.

В когорте 12 МБк средние величины доз внутреннего облучения критических органов составили: правая околоушная слюнная железа — 1,32 Гр, левая околоушная слюнная железа — 1,21 Гр, правая поднижнечелюстная слюнная железа — 3,79 Гр, левая поднижнечелюстная слюнная железа — 3,23 Гр, правая почка — 8,52 Гр, левая почка — 9,17 Гр, селезенка — 2,99 Гр, печень — 7,73 Гр.

Ни одного случая превышения общепринятых в радиотерапии дозовых ограничений (*commonly applied dose constraints*) не зарегистрировано.

При этом средние значения доз облучения метастатических очагов существенно превышали средние величины доз облучения критиче-

ских органов. В когорте 6 МБк средние значения доз внутреннего облучения очагов составили: очаг в печени — 19 Гр, очаг в лимфатических узлах — 33 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 15 Гр, очаг в грудине — 12 Гр, очаг в грудном отделе позвоночника — 7 Гр, очаг в тазовой кости — 12 Гр.

В когорте 9 МБк средние значения доз облучения очагов составили: очаг в лимфатических узлах — 27,1 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 32,3 Гр, очаг в тазовой кости — 9,20 Гр, очаг в подвздошной кости — 6,40 Гр.

В когорте 12 МБк средние значения доз облучения очагов составили: очаг в лимфатических узлах — 66,5 Гр, очаг в поясничном отделе позвоночника — 54,5 Гр, очаг в грудном отделе позвоночника — 47,0 Гр, очаг в подвздошной кости — 69,3 Гр, очаг в лопатке — 74,0 Гр, очаг в бедренной кости — 65,0 Гр, очаг в крестце — 67,0 Гр.

Предварительная оценка эффективности. При анализе уровня ПСА было выявлено его снижение на девятом визите в сравнении с исходным уровнем у всех пациентов, кроме одного. В когорте 12 МБк эти изменения показали статистическую значимость, что может свидетельствовать о позитивном ответе на проводимую терапию. Величина изменения уровня ПСА (%), по сравнению с исходным, приведена на рис. 1.

Обсуждение

Профиль безопасности исследуемого препарата 225Ac-ПСМА-617, по результатам проведенного промежуточного анализа данных, можно охарактеризовать как благоприятный.

Наблюдавшиеся НЯ согласуются с механизмом действия радиофармацевтического лекарственного препарата, являются ожидаемыми и

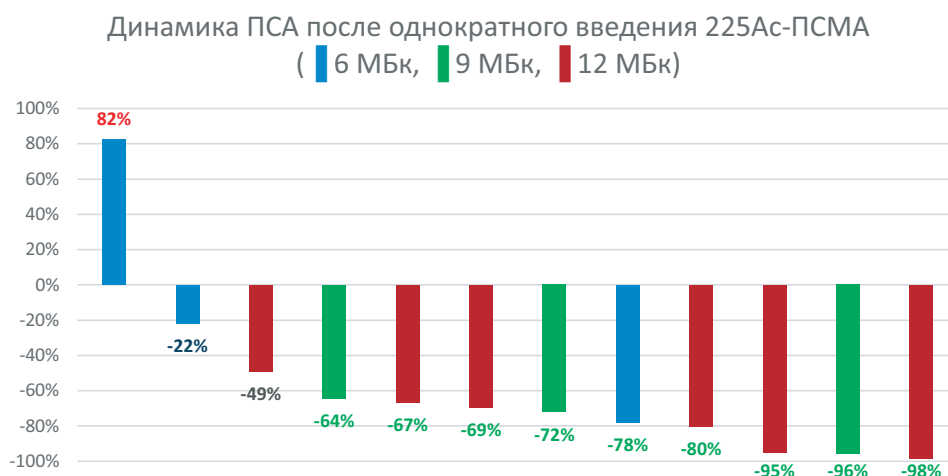


Рис. 1. Изменение уровня ПСА (%) по сравнению с исходным после однократного введения 225Ac-ПСМА-617

Fig. 1. Percent change in PSA from baseline following single-dose 225Ac-PSMA-617 administration

соответствуют данным международных исследований. Метаанализ 17 исследований (1042 пациента) подтвердил, что ксеростомия остается наиболее распространенным НЯ (63,5 %); за ней следовали анемия (54,3 %), лейкопения (30,4 %), тромбоцитопения (31,8 %) и нефротоксичность (32,0 %). При этом НЯ G3-G4, по данным исследований, встречались относительно редко, только анемия регистрировалась в 12 % случаев; доля других НЯ тяжелой степени регистрировалась у менее 10 % пациентов [14].

Благоприятный профиль токсичности РФЛП в текущем исследовании может быть связан с тем, что согласно дизайну исследования, проводилась оценка безопасности однократных введений ²²⁵Ac-ПСМА, в отличие от других исследований, в который РФЛП вводился многократно, а также с отсутствием терапии ¹⁷⁷Lu-ПСМА в анамнезе у исследуемой популяции пациентов. Кроме того, отсутствие НЯ G3-G4 может быть связано с размером выборки. При этом следует учесть, что и в международных исследованиях НЯ тяжелой степени встречались относительно редко. На втором этапе исследования, который подразумевает двукратное введение ²²⁵Ac-ПСМА, наряду с оценкой эффективности планируется продолжение оценки безопасности.

Заключение

РФЛП ²²⁵Ac-ПСМА-617 показал благоприятный профиль безопасности в диапазоне вводимых активностей РФЛП от 6 до 12 МБк.

Использование активности РФЛП 12 МБк признано рекомендованным у пациентов с мКРРПЖ для дальнейшего изучения во II этапе исследования для оценки его эффективности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа была выполнена в рамках Государственного задания Минздрава России.

Funding

The work was carried out within the framework of the State Assignment of the Ministry of Health of Russia.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено локальным этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба (протокол № 937 от 20.11.2024). Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical principles of the

Declaration of Helsinki (2013 version). The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center (Protocol No. 937, November 20, 2024). Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8 (In Rus)].
- Raychaudhuri R., Lin D.W., Montgomery R.B. Prostate cancer: a review. *JAMA*. 2025; 333(16): 1433-1446.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2025.0228>.
- Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Гафанов Р.А., et al. Эпидемиология и естественное течение неметастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы в российской популяции. *Онкоурология*. 2022; 18(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122>. [Alekseev B.Ya., Niushko K.M., Gafanov R.A., et al. Epidemiology and natural course of non-metastatic castration-resistant prostate cancer in the Russian population. *Oncourology*. 2022; 18(2): 111-122.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2022-18-2-111-122> (In Rus)].
- Huo X., Kohli M., Finkelstein J. Predicting survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: development of a prognostic nomogram. *Stud Health Technol Inform*. 2025; 323: 164-168.-DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI250070>.
- Barve A., Jin W., Cheng K. Prostate cancer relevant antigens and enzymes for targeted drug delivery. *J Control Release*. 2014; 187: 118-132.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.05.035>.
- Silver D.A., Pellicer I., Fair W.R., et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997; 3(1): 81-85.
- Jeitner T.M., Babich J.W., Kelly J.M. Advances in PSMA theranostics. *Transl Oncol*. 2022; 22: 101450.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101450>.

8. Yadav M.P., Ballal S., Sahoo R.K., et al. Radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 213(2): 275-285.-DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.18.20845>.
9. Wulbrand C., Seidl C., Gaertner F.C., et al. Alpha particle emitting ²¹³Bi-anti-EGFR immunoconjugates eradicate tumor cells independent of oxygenation. *PLoS ONE.* 2013; 8(5): e64730.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064730>.
10. Ninatti G., Scilipoti P., Pini C., et al. Time for action: actinium-225 PSMA-targeted alpha therapy for metastatic prostate cancer — a systematic review and meta-analysis. *Theranostics.* 2025; 15(8): 3386-3399.-DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.106574>.
11. Scher H.I., Morris M.J., Stadler W.M., et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016; 34(12): 1402-1418.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>.
12. Степаненко В.Ф., Богачева В.В., Петухов А.Д., et al. Дозиметрическое обеспечение клинических исследований альфа-излучающего радиофармпрепарата Ac225-ПСМА-617 при проведении радионуклидной терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. *Радиация и риск.* 2025; 34(3): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-3-30-42>. [Stepanenko V.F., Bogacheva V.V., Petukhov A.D., et al. Dosimetric support for clinical trials of the alpha-emitting radiopharmaceutical Ac-225-PSMA-617 at radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Radiation and Risk.* 2025; 34(3): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2025-34-3-30-42> (In Rus)].
13. Liu S., Cai C., Ning J. Up-and-down designs for phase I clinical trials. *Contemp Clin Trials.* 2013; 36(1): 218-227.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.07.002>.
14. Liu H., Jiao M., Wang J., Zhang C. The efficacy and safety of ²²⁵Ac-PSMA RLT targeted therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Nucl Med.* 2025; 28(2): 149-167.-DOI: <https://doi.org/10.1967/s002449912806>.

Поступила в редакцию / Received / 13.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.10.2025

Сведения об авторах / Authors' Information / ORCID

Татьяна Юрьевна Кочетова / Tatyana Yu. Kochetova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7809-1059>; eLibrary SPIN: 7542-9537; Researcher ID (WOS): U-8132-2019; Author ID (Scopus): 7004401163.

Валерий Васильевич Крылов / Valeriy V. Krylov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6655-5592>; eLibrary SPIN: 2555-1790; Researcher ID (WOS): I-6177-2017.

Валерий Федорович Степаненко / Valeriy F. Stepanenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6761-378X>; e-library SPIN: 1047-2098; Researcher ID (WOS): O-4230-2014; Author ID (Scopus): 7102129550.

Искандер Эркинович Мусабаев / Iskander E. Musabaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-0204-0438>; eLibrary SPIN: 3841-6000; Researcher ID (WOS): OLQ-4666-2025.

Сергей Анатольевич Иванов / Sergei A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2079-4157>; eLibrary SPIN: 1244-5118; Researcher ID (WOS): OLQ-4666-2025; Author ID (Scopus): 7001101145.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>; eLibrary SPIN: 1759-8101; Researcher ID (WOS): K-1445-2014.





Seyede Nasrin Hosseinimotlagh, Abuzar Shakeri

Carbon Radiotherapy of Breast Tumor with Adding High-Z Metal Nanoparticles using GEANT4 Simulation Code

Department of Physics, Shi.C., Islamic Azad University, Shiraz, Iran

С.Н. Хоссейнимотлаг, А. Шахери

Лучевая терапия при раке молочной железы пучками углеродных ионов с применением наночастиц тяжелых металлов: моделирование в среде GEANT4

Кафедра физики, филиал в Ширазе, Исламский университет Азад, г. Шираз, Исламская Республика Иран

Radiotherapy (RT) is a vital approach in treating tumors, especially as a follow-up to surgical procedures in cancer therapy. In this article, we explored the advancements in treating breast tumors using carbon beams combined with varying concentrations of gold nanoparticles (GNPs). Our simulations, conducted with the GEANT4 code, indicate that as we increase the energy of the carbon beam and its distance from the starting point of the breast phantom, the absorbed dose tends to decrease. This is accompanied by a shift in the location of the Bragg peak (BP) to higher values of x as the incident carbon beam energy rises. Interestingly, we found that the lowest absorbed dose occurs in the absence of GNPs; however, as the injection rate of GNPs increases alongside the carbon beam irradiation, the absorbed dose rises compared to cases without GNP injection. This increase can be attributed to the presence of high-Z nanoparticles, like GNPs, which generate secondary electrons that enhance the dose deposited in both the tumor and its surrounding environment. Our findings suggest that for the studied phantom with the given geometry, a carbon beam energy range of 70 to 110 MeV/u is optimal, with the best results achieved at a Bragg's energy of 110 MeV/u.

Keywords: treatment; carbon; nanoparticles; absorbed dose; breast

For Citation: Seyede Nasrin Hosseinimotlagh, Abuzar Shakeri. Carbon radiotherapy of breast tumor with adding high-Z metal nanoparticles using GEANT4 simulation cod. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1152-1161.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2470

Лучевая терапия (ЛТ) — основной метод лечения рака, особенно в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства. В данной работе исследованы перспективы лечения рака молочной железы с использованием пучков углеродных ионов в комбинации с золотыми наночастицами в различных концентрациях. Проведенное нами моделирование в среде GEANT4 показало, что с увеличением энергии пучка углеродных ионов и расстояния от точки входа в фантом молочной железы поглощенная доза имеет тенденцию к снижению. Одновременно наблюдается смещение пика Брэгга в область больших значений глубины по мере роста энергии пучка. Примечательно, что минимальная поглощенная доза зарегистрирована в отсутствие золотых наночастиц; однако при совместном увеличении концентрации наночастиц и дозы облучения пучком углерода поглощенная доза возрастает по сравнению с контрольными условиями. Данный эффект объясняется присутствием наночастиц с высоким атомным номером, генерирующих вторичные электроны, которые усиливают дозу поглощенного излучения как в опухоли, так и в перитуморальной области. Результаты исследования свидетельствуют, что для использованной геометрии фантома оптимальный диапазон энергий пучка углеродных ионов составляет 70–110 МэВ/нуклон, с максимальной эффективностью при энергии Брэгга 110 МэВ/нуклон.

Ключевые слова: лучевая терапия; углеродные ионы; наночастицы; поглощенная доза; рак молочной железы

✉ Contact: Abuzar Shakeri, abuzar.shakeri6845@gmail.com

Introduction

For many years, various cancers, including breast cancer, have remained significant causes of death and challenges for society. At the early stages of breast cancer development, different imaging techniques and clinical tests can help with detection. Recently, efforts have concentrated on reducing

breast cancer incidence through prevention, early detection, and treatment strategies [1]. The choice of treatment largely depends on the cancer type, as well as the tumor's size and progression. The primary treatment modalities currently employed include chemotherapy, surgery, hormone therapy, and radiation therapy [2–4]. Although patients with breast tumors generally have a better life expectan-

cy compared to those with other cancer types, existing treatments still struggle to completely eliminate these tumors and can also harm be surrounding healthy tissues [5–7].

Radiation therapy must be administered in a manner that accurately determines the dose delivered to the target area while minimizing harm to normal tissues, as this significantly improves treatment outcomes. The introduction of advanced high-energy accelerators in clinical settings during the 1950s marked a pivotal development in modern radiation therapy. The use of high linear energy transfer (LET) charged particles in radiation therapy has a storied history, beginning with carbon beams. Although heavier ion beams like neon, silicon, and argon have been explored in phase one clinical trials, only carbon ion beams are presently utilized in this form of treatment. The radiation characteristics of particle beams differ from those of conventional photons, leading to increased scientific interest in the radiobiological effects of high-LET therapies.

Among various ion beams, carbon ion radiotherapy (CIRT) has garnered significant attention due to its ability to deliver precise doses within the body while sparing surrounding tissues. This is largely made possible by the Bragg peaks that carbon beams produce, allowing effective target volume dosing. Given that protons are lighter than carbon ions, the radiobiological effectiveness (RBE) of carbon ions is higher, particularly as penetration depth increases, reaching its peak at the end of the beam range [8–9]. This characteristic is particularly advantageous for therapy, as the RBE of carbon ion beams increases with greater penetration depth within tumor regions. One of the notable benefits of CIRT is the substantial reduction in side effects, as critical organs near the tumor are well protected from excessive radiation exposure.

Carbon ion therapy, including research at GSI at 1000 MeV/u, is a form of radiation treatment that uses carbon ions to target and destroy cancerous tumors. This approach is particularly effective due to the precise and well-localized dose deposition of carbon ions, which can be more effective than traditional radiation therapy for certain tumors and locations. The GSI facility, with its high beam intensity, enables FLASH irradiation for carbon ions, which is a very rapid delivery of radiation that can be beneficial in certain situations. Also in the Ref. [10] different beam energies of 400, 700, and 1,000 MeV/u were used.

Patients considered for carbon ion radiation therapy are typically evaluated based on four key clinical principles: 1) Local growth of cancerous tumors; 2) Tumors vary in their tendency to metastasize; 3) Some tumors display resistance to conventional treatments; and 4) The duration of treatment

is often short, or side effects may be unacceptable with standard therapies [10]. In summary, the key factor in utilizing heavy ion particles in radiation therapy (RT) is the Bragg curve. Unlike photons, the trajectories of carbon ions are characterized by a Bragg peak (BP) at the end of their path [11]. By adjusting the kinetic energy of the incident ions, the BP can be precisely positioned at the desired depth within the cancerous tissue. Carbon ions and heavier ions exhibit two distinctive features: 1) Carbon ions have a similar RBE to photons at the same absorbed dose, while heavy ions possess a higher RBE; and 2) Heavy ions (unlike carbon ions) deliver a specific dose at the end of the BP, generating secondary fragmentation due to a complex radiation field [12].

Another promising approach to enhance RT involves the use of nanoparticles. Since 2004, notable results have emerged from employing high atomic number nanoparticles alongside radiation therapy. Experiments utilizing high-energy ions have also shown significant radiobiological efficiency improvements [13–18]. Gold nanoparticles (GNPs) have gained attention for their unique advantages: they are biocompatible, can be synthesized in various sizes, and their surfaces can be coated with diverse molecules to modulate surface charge and interactions with proteins [19–25]. The rationale behind using GNPs is that their combined application with radiation therapy stimulates the plasmons within these nanoparticles, leading to an increased yield of secondary electrons compared to pure water. Plasmons arise from nonlocalized electron excitations in materials.

The application of nanotechnology in the treatment of breast tumors has recently gained significant attention. Advances in this field have demonstrated that nanotechnology can improve breast cancer treatment outcomes [26–30]. It is evident that nanotechnology is crucial for the advancement of public health. Recent studies reveal that nanomaterials possess diverse physical, chemical, and biological properties that are intrinsically linked to their structural characteristics, making them valuable for developing innovative treatment systems for breast tumors [11–23]. A variety of nanomaterials have been synthesized, showcasing remarkable efficacy across multiple scientific disciplines, particularly in medicine. Researchers are currently exploring the potential of these nanomaterials in formulating anti-cancer medications, specifically targeting breast tumors. Their investigations focus on the effectiveness of nanomaterials in drug delivery systems, aiming to enhance therapeutic efficacy while minimizing toxicity to patients. However, despite the benefits associated with nanomaterials, challenges such as poor solubility and low reproducibility persist [14–16]. Additionally, the potential

toxicity of these materials necessitates careful consideration in their therapeutic applications. Another approach to improve radiation therapy involves the use of nanoparticles. In this context, the simultaneous administration of GNPs alongside carbon ion radiation is proposed for breast tumor treatment. GNPs are currently under extensive research for their potential in cancer therapy, demonstrating various clinical applications. This article examines feasibility of utilizing GNPs in breast cancer treatment to enhance diagnostic accuracy and radiation therapy. A quantitative assessment of dose enhancement in tumors enriched with GNPs, compared to adjacent healthy tissues, is conducted, highlighting their accessibility and compatibility with various chemical synthesis methods [17].

Research indicates that the injection of GNPs into tumor tissues can selectively enhance the efficacy of RT, resulting in a greater destruction of cancer cells. Notably, studies have demonstrated that the application of proton RT on tumors containing GNPs significantly improves the treatment's effectiveness against tumor cells. The potential of GNPs for both the treatment and diagnosis of tumors is expanding [28–30]. These biocompatible nanoparticles can be engineered to specific sizes and functionalized with various biological materials. It is important to highlight that the anticancer properties of GNPs, along with the safety and biological compatibility of gold, stem from their unique physical and chemical properties. The high atomic number of gold facilitates the absorption and enhancement of ionizing radiation.

Thus, introducing nanoparticles into tumors boosts the generation of free radicals, ultimately contributing to the destruction of cancer cells during treatment. Overall, research indicates that CIRT is more effective than proton beam therapy, allowing for treatment of a greater number of patients in the same timeframe. In the future, shortening treatment durations will reduce costs and enhance recovery efficiency for patients, making CIRT more accessible for both individuals and treatment facilities. The objective of this study is to investigate the effects of carbon therapy on breast tumors, both with and without the injection of GNPs into the cancerous tissue, utilizing the GEANT4 code.

Materials and Methods

Deposited Energy and Dose

A critical aspect of radiation therapy involves the estimation of the dose deposited within the tissue. This parameter is defined by the equation [21]:

$D = dE/dm$, where dE represents the average energy deposited by the ionizing beam and dm denotes the mass element. In radiation therapy, water serves

as the standard reference for tissue. The deposited dose in a target with a mass density ρ is expressed as follows [22]:

$$D[Gy] = 1.6 \times 10^{-6} \times \frac{dE}{dx} \left[\frac{keV}{\mu m} \right] \times F[cm^{-2}] \times \frac{1}{\rho} \left[\frac{cm^3}{g} \right] \quad (1).$$

In this equation, dE/dx refers to the energy lost by a particle per unit length, commonly referred to as “stopping power” and F is flux. Recent studies indicate that for treatments involving a ^{12}C ion beam, the “RBE weighting dose” should be applied. Similar research is currently being conducted in the field of heavy ion therapy [23].

The process of halting energetic ions involves a review of fundamental equations pertinent to ion stopping within a dense adsorbent medium. The theoretical framework regarding the stopping power and range of ions in matter has been extensively examined in references [24–27]. The energy loss rate, denoted as dE/dx , is primarily influenced by inelastic scattering interactions with the target's electrons, a phenomenon that can be articulated through the Bethe-Bloch equation [28–30]. This equation incorporates terms for shell correction ($\frac{C}{Z_t}$) and effective density correction (δ) [30]:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_t Z_p^2}{m_e v^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_t} - \frac{\delta}{2} \right] \quad (2).$$

In this equation, β represents the ratio of velocity to the speed of light (v/c), while Z_p and Z_t signify the atomic numbers of the projectile and target, respectively. Additionally, e and m_e refer to the charge and mass of the electron, respectively, and $\langle I \rangle$ denotes the average ionization energy of the target atom or molecule. The energy dissipation is observed to increase as the particle energy decreases, due to the dependence on $1/v^2$. At elevated velocities, atomic electrons are entirely stripped away, resulting in the projectile charge being equivalent to Z_p . Conversely, at lower velocities, the average charge diminishes due to the interplay between ionization and recombination, necessitating the substitution of Z_{eff} in Equation (2) with Z_p , as described by the Barkas equation [30]:

$$Z_{eff} = Z_p \left[1 - \exp \left(-125 \beta Z_p^{-2/3} \right) \right] \quad (2).$$

Lower-energy projectiles play a significant role in energy dissipation through elastic collisions with nuclei, which predominantly governs the particle stopping mechanism towards the end of their trajectory. Given that the associated dose is minimal, it is often disregarded in beam therapy applications [31].

GNPs

GNPs studies utilize varying formulations in size, shape and surface moieties which have all

demonstrated noteworthy effects on sensitization. In proton therapy using GNPs, the distribution of the nanoparticles can be modeled as either homogeneous (uniformly dispersed) or heterogeneous (localized in specific areas). The density range of GNPs in this context usually refers to the concentration of nanoparticles within a given volume, often measured in mg/mL. The choice of model and density range significantly impacts dose enhancement and the potential for targeting tumor cells while sparing healthy tissue. In the homogeneous model, nanoparticles are assumed to be evenly distributed throughout the target volume. This is a simplified model that can be useful for initial studies or when the exact location of nanoparticles is unknown. In contrast, the heterogeneous model assumes that nanoparticles are localized in specific areas, such as within the tumor cell nuclei or on the cell surface. This model more closely reflects the actual behavior of nanoparticles *in vivo*, where they tend to accumulate in certain areas due to factors like enhanced permeability and retention (EPR) effect. The density range of GNPs used in proton therapy typically ranges from a few mg/L to several tens of mg/L. The specific density range depends on the target volume, the intended therapeutic effect, and the specific synthesis and functionalization of the nanoparticles. It should be noted that in this article we have investigated the heterogeneous distribution of GNPs at the density range of 10 to 75 mg/mL.

Modeling and simulation of GNPs distribution in tumor

Three kinds of spatial distributions can be considered for gold nanoparticles inside the tumor as below:

- (i) Uniform distribution
- (ii) Non-uniform distribution without any penetration margin
- (iii) Non-uniform distribution with a margin for nanoparticles for penetration into healthy tissue.

Uniform distribution

This is the ideal case for distribution of nanoparticles. In this model, it was assumed that nanoparticles were uniformly distributed all over the tumor volume and there were no nanoparticles outside the tumor and therefore:

In this equation, a is the side of the cube and r is the distance of an arbitrary point from the tumor center. C is the concentration of GNPs. The calculations were carried out by Geant4, a general-purpose code for simulating the transport of particles through matter using Monte Carlo techniques. The version of Geant4.10.05.p01 was utilized and the simulations were performed for 10^8 histories for maximum accuracy and errors less than 5%. The tumor was modeled as a $1 \times 1 \times 1$ cm cube in 2 cm depth (fig. 1). This volume was divided into $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ smaller cubes and the source was

simulated as a point source. In each of such cubes, enough numbers of GNPs were defined according to the concentration of 10, 25, 50 and 75 mg/mL and size of 50 nm of GNPs. The average dose in the 1 mm^3 voxel was computed with and without the presence of GNPs. Then the absorbed dose was obtained.

This study employs the GEANT4 code for calculations. The GEANT4 methodology is applicable across all domains of medical physics and nuclear engineering, including radiation protection, radiotherapy, and nuclear medicine, and is noted for its high statistical accuracy. In this research, we present a hemispherical breast phantom with a radius of 8 cm, which encompasses adipose tissue and skin [44–46]. Within this phantom, a cube-shaped tumor measuring 2 cm is positioned 2 cm deep at the anterior aspect of the breast. Subsequently, a ^{12}C ion beam is directed towards the breast phantom from a distance of 15 cm, with an energy range of $70 \leq E \text{ (MeV/u)} \leq 1000$, to evaluate the beam's impact on the designated breast tumor. The phantom is then subjected to proton beam irradiation, incorporating GNPs into the cancerous tissue, and the absorbed dose results for both scenarios are compared.

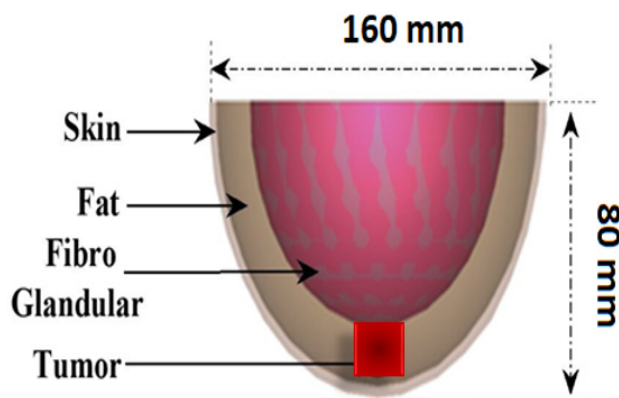


Fig. 1. Selected breast phantom

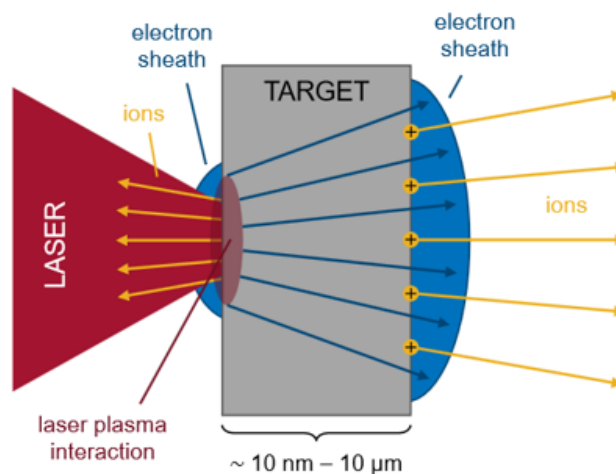


Fig. 2. Schematic of TNSA [31]

Target normal sheath acceleration (TNSA)

The acceleration of carbon and proton ions through the target normal sheath acceleration (TNSA) mechanism requires the presence of electrons to facilitate energy transfer from the laser to the ions. This ion acceleration occurs as a result of the interaction between an intense laser and a target, which generates high energy electrons. These electrons play a crucial role in the TNSA process, which will be elaborated upon further [31]. The TNSA mechanism was first introduced in 2001. As illustrated in fig. 2, this concept involves directing a high-intensity laser pulse onto a solid foil target, typically ranging in thickness from nanometers to micrometers.

The incident laser beam interacts solely with the surface of the foil, as the solid target foil possesses ultra-dense properties, leading to the formation of plasma following the laser radiation. The electrons within this plasma are energized by the laser pulse, acquiring kinetic energy and subsequently departing from the rear area where the interaction occurred. A portion of these energized electrons traverses the target and exits from the back. The electric fields generated ionize the atoms located behind the target, resulting in a charge separation field and the establishment of an electron shell with a thickness that corresponds to the Debye length: $\lambda_D = \sqrt{T_e / 4\pi n_e e^2}$,

where T_e , n_e , and e represent electron temperature, electron density, and electron charge, respectively. A continuous accumulation of electrons occurs due to the charge separation field surrounding the target, while the sheath is safeguarded by the influx of new electrons generated from laser-plasma interactions at the front surface of the heated target. Consequently, this electron sheath produces a robust quasi-static electric field that influences the ions on the rear surface of the target, resulting in their acceleration predominantly in a direction normal to the target. As illustrated in Fig. 2, an electron shell emerges at the front side of the target, leading to the acceleration of lower energy ion particles in a direction opposite to that of the ions in the rear region of the target. The mechanism of TNSA fundamentally differs from the functioning of traditional particle accelerators. Notably, the ions that are accelerated exhibit a broad spectrum of kinetic energy.

Results

In this study, the effect of uniform distribution of GNPs in the tumor, with 50 nm nanoparticle size, the effect of energy on the tumor dose enhancement into healthy tissues around the tumor were taken into consideration. In human tissues, the total stopping power of charged particles, like protons or electrons, is the sum of electronic and

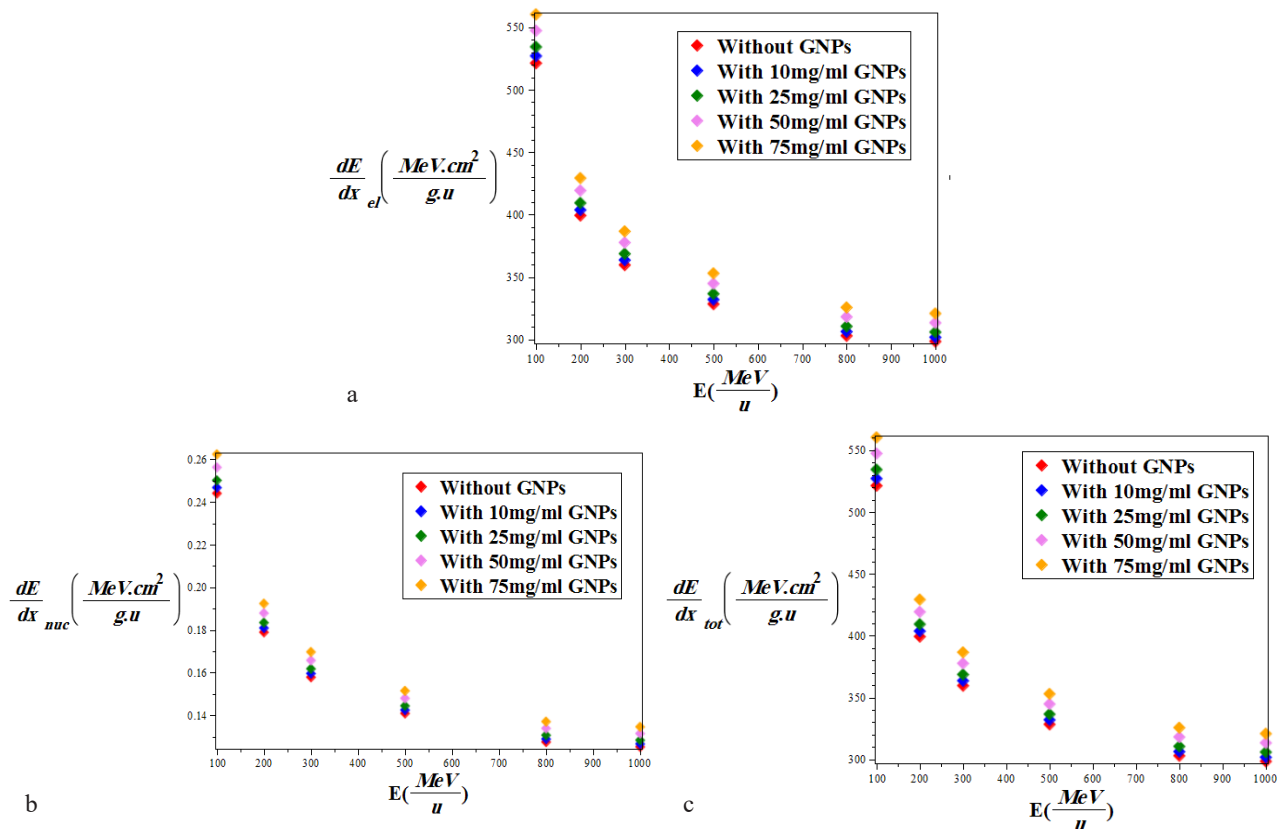


Fig. 3: (a) electron, (b) nuclear and (c) total mass stopping power of ^{12}C ion with and without injecting of GNPs for different concentrations in breast phantom

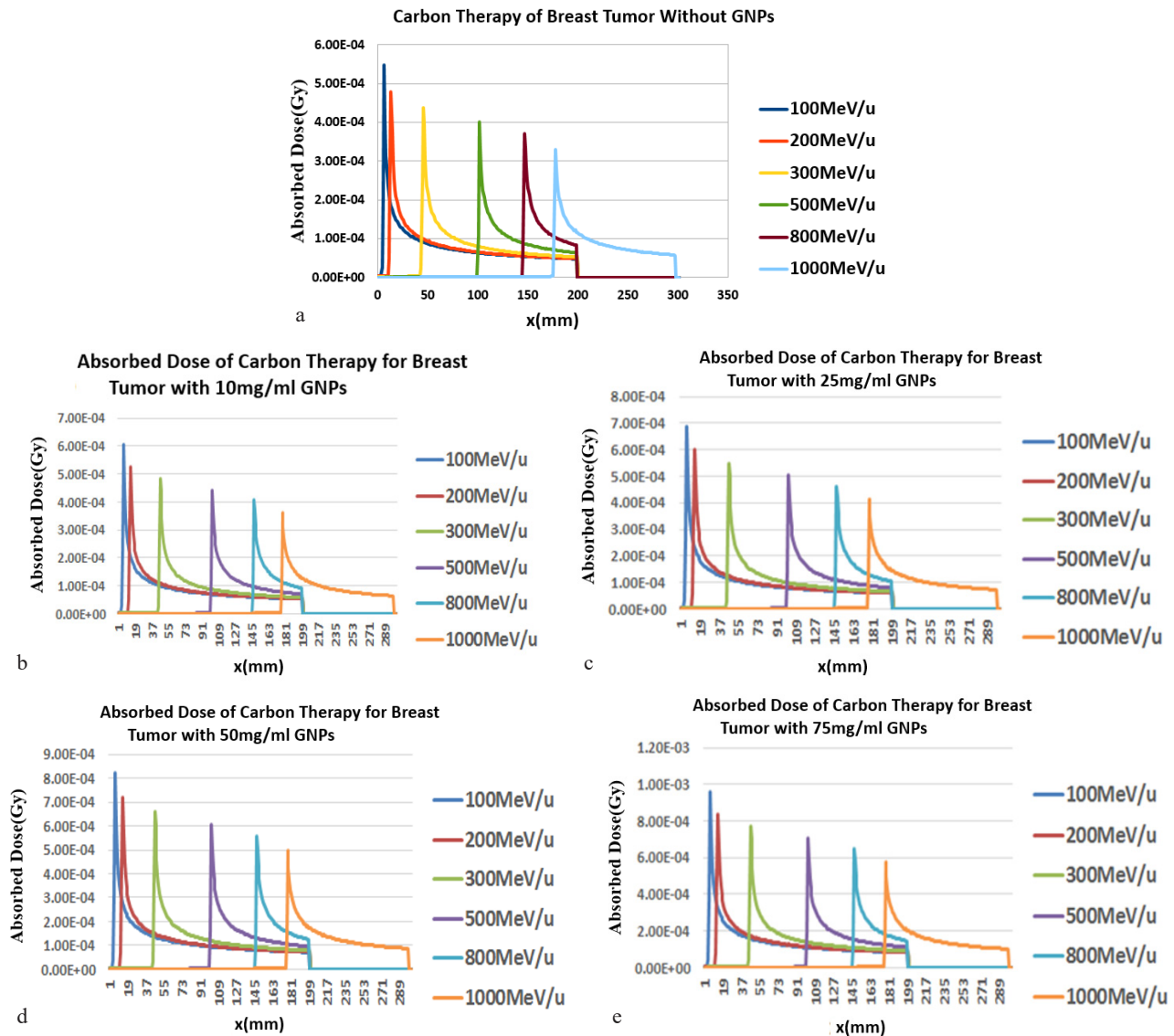


Fig. 4. Simulated absorbed dose with GEANT4 code in the breast phantom using different injection rate of GNPs versus penetration depth for different carbon energies (note: we used as spherical GNPs with diameter= 50 nm)

nuclear stopping power. Electronic stopping power, which is the primary component at higher energies, arises from inelastic collisions with the target's electrons, leading to ionization and excitation. Nuclear stopping power, on the other hand, results from elastic collisions with the target's nuclei, and it is significant only at low energies.

This section presents a classification of the findings related to stopping power and absorbed dose, derived from the GEANT4 simulations [17]. In fig. 3 and 4, the results illustrating the variations in the determination of electron, nuclear, and total mass stopping power, as well as the absorbed dose, are presented in relation to carbon ion energy within the energy range of $70 \leq E \text{ (MeV/u)} \leq 1000$. This analysis was conducted in breast tissue using GEANT4 simulation for two scenarios: (i) with the injection of GNPs and (ii) without the injection of GNPs in the proposed phantom.

The calculations were carried out by Geant4, a general-purpose code for simulating the transport of particles through matter using Monte Carlo techniques. The version of Geant4.10.05.p01 was utilized and the simulations were performed for 10^8 histories for maximum accuracy and errors less than 5 %.

The tumor, measuring 2 cm in depth and 2 cm in width, indicates that the optimal energy of BP, in the absence of GNPs injection, is 110 MeV/u, as illustrated in Fig. 5(a), 5(b), 5(c), 5(d) and 5(e).

According to different studies, when the ions passing through the matter will suffer the multiple scattering and lose their kinetic energies partially. The mechanism of ion energy loss is strongly the function of medium's density. Hence, the high-Z materials like gold not only will cause the highest rate of interactions with the incident ions and releas-

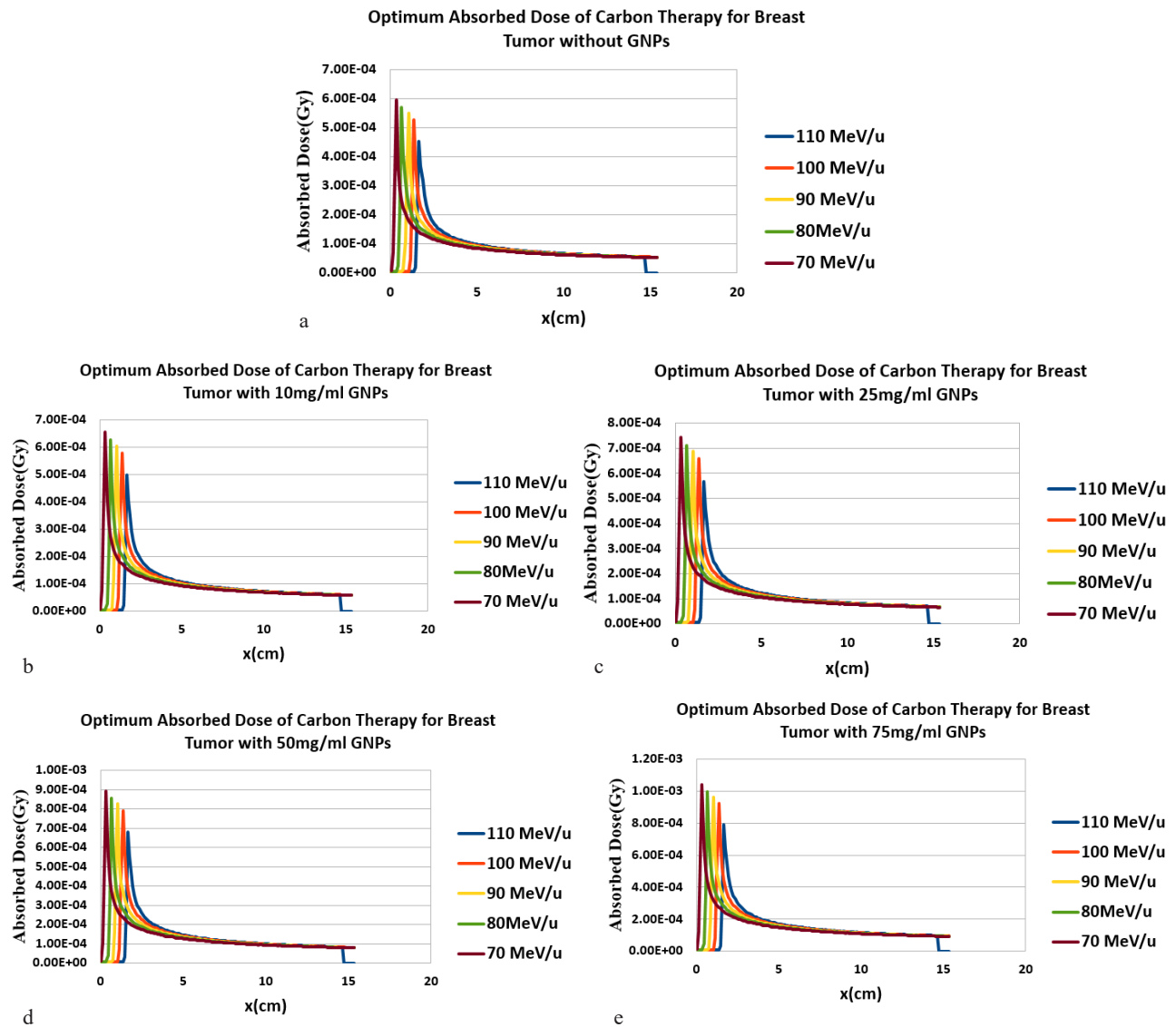


Fig. 5. Simulated absorbed dose with GEANT4 code in the optimal energy range of BP of breast phantom using different injection rate of GNPs versus penetration depth for different carbon energies (note: we used as spherical GNPs with diameter = 50 nm)

ing a large number of secondary electrons through the ionization of gold atoms also cause that, ions lose their energies when traversing the nanoparticles. Also, the biological effectiveness of ions as the function of LET is strongly depending on their kinetic energies [26]. Hence, when ions lose their kinetic after leaving the GNP, it is expected that, their biological impact increase when their kinetic energies have reduced. In this work, we showed that, the ion after exiting the GNPs will perform the greater effects than of the released electrons. In carbon therapy, the secondary electron spectrum, produced by the interaction of carbon ions with target material, is a key factor in the therapy's effectiveness. These electrons play a significant role in the energy deposition and subsequent biological effects. The peak of the secondary electron energy distribution is generally found between 12 and 15 keV (fig. 6).

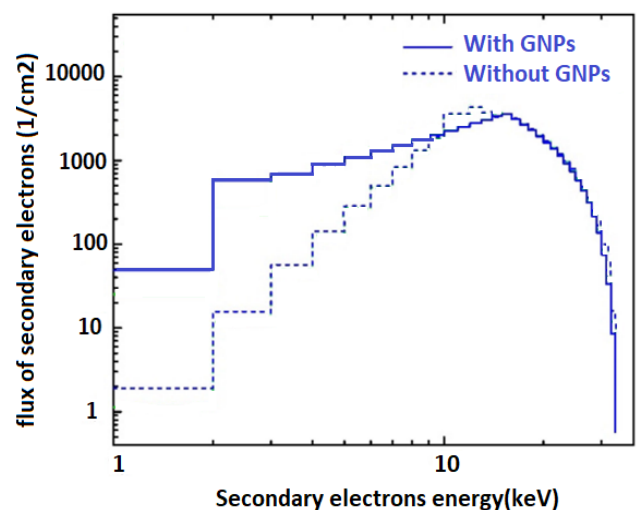


Fig. 6. The flux of the secondary electrons per incident carbon beam for with (75mg/mL) and without GNPs injection

Discussion

The analysis of fig. 3(a), 3(b), and 3(c) reveals that as the energy of the ^{12}C ion increases, the results of the mass stopping power exhibit a density effect and an increase in the production of secondary electrons. This indicates that the interactions between electrons and charged particles are influenced by atomic interference. As the frequency of collisions between atoms and electrons within the electric field of polarized charged particles diminishes, the MSP correspondingly decreases. Furthermore, relativistic effects amplify the significance of these collisions, leading to an increase in this effect at higher energy levels, a phenomenon referred to as the density effect. Typically, the mass stopping power ratio between two distinct materials—one solid and the other either liquid or gaseous—exhibits a gradual variation with respect to particle energy. This ratio diverges due to the reduction of solid mass stopping power as the particle energy approaches relativistic thresholds. Fig. 4(a), 4(b), 4(c), 4(d) and 4(e) illustrate that as both distance and energy increase from the initial point within the breast phantom, the dose within the breast phantoms diminishes, and the position of the breast phantom shifts towards larger x-values with the escalation of ^{12}C ion energy. Our simulations indicate that the minimum absorbed dose occurs in the absence of GNP, while an increase in the injection rate of GNP at 10, 25, 50, and 75 mg/ml results in a higher absorbed dose compared to the scenario without GNP. This outcome can be attributed to the presence of high atomic number nanoparticles, such as GNP, which enhance the deposited dose in the tumor or surrounding tissue through the increased generation of secondary electrons. Notice that using nanoparticles with a higher atomic number can lead to greater damage to surrounding healthy tissues. This is because high-Z nanoparticles increase the number of secondary electrons generated during irradiation, which can deposit more energy in the surrounding medium and thus increase the overall radiation dose and damage to the tissue.

The corresponding absorbed dose is calculated to be per 5 million carbon atoms in the beam. In scenarios where GNP are injected at concentrations of 10, 25, 50, and 75 mg/ml, the optimal energy of BP remains at 110 MeV/u. However, the absorbed dose at this optimal energy increases with higher concentrations of gold, yielding absorbed dose values of , , and , respectively, for the specified concentrations. Based on the current study with GEANT4 simulation code, it is shown that in a certain concentration, GNP with higher dimensions contribute more dose to the tumor volume; while in a uniform distribution of GNP causes a remarkable increase in the absorbed dose.

This work gives an opportunity to calculate the energy spectra of secondary electrons produced by energetic ions incident on breast tissue. In order to report these electron energy distributions with the best possible accuracy for each ion energy range, we consider EM_Livermore model in this simulation [fig. 6]. Fig. 6 shows that injection of GNP simultaneously with carbon beam irradiation increases the flux of secondary electrons produced in breast tissue. The error caused by induced secondary electrons is significant, and can vary depending on the material, the energy of the incident beam, and the experimental setup. While the exact percentage of error is not a single, universal value, studies suggest it can range from 5-10 % to potentially 20 % or more, depending on the specific code.

Conclusion

High-energy ^{12}C ion beams present significant advantages in the treatment of deep localized tumors when compared to traditional MV photon therapy. The biological effects of ^{12}C ions in the Bragg Peak (BP) region are particularly beneficial, making them a promising option for addressing radio-resistant tumors located near sensitive organs. This study introduces a flexible model capable of simulating the concentrations of GNP utilized in treatment, which can be established with a relatively low-cost setup. Unlike other models that focus on a single nanoparticle, this model effectively demonstrates large-scale effects and analyzes variations in BPs for different nanoparticle concentrations. In this research, the GEANT4 simulation code was employed for tumor therapy involving a 2 cm thick tumor located 2 cm deep from the surface of the selected phantom. Our findings indicate that for the proposed phantom with the specified geometry, a carbon beam energy range of 70 to 110 MeV/u is optimal, with the ideal Bragg peak energy being 110 MeV/u. The plotted Fig.s illustrate that as carbon energy increases; the penetration power of the particles also rises. Consequently, with greater particle penetration depth, the frequency of inelastic collisions with the nuclei of the target material increases, leading to a reduction in BP height and transverse broadening. This study highlights those advancements in simulations for carbon therapy reveal that various factors, such as total mean square pressure, absorbed dose, the concentration of injected GNP, the type and thickness of the target material, and the energy of carbon radiation, are inter-related. GNP due to their high atomic number (Z) provide remarkable effects lead to enhancement of absorbed radiation dose in a tumor. This is due to a wide range of produced secondary electrons inside and in the vicinity of the tumor. The observations and results confirmed that GNP can increase the

dose of the tumor during radiotherapy. Furthermore, the injection and increased concentration of GNPs into breast tissue result in an enhanced absorbed dose, attributed to the effects of density and the amplification of secondary electrons.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

REFERENCES

1. Sulaiman N.S., Demizu Y., Koto M., et al. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck: subanalysis of the Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS) study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018; 100: 639–46.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.11.010>.
2. Koto M., Demizu Y., Saitoh J.I., et al. Multicenter study of carbon-ion radiation therapy for mucosal melanoma of the head and neck: subanalysis of the Japan carbon-ion radiation oncology study group (J-CROS) study (1402 HN). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 97: 1054–60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.12.028>.
3. Bhattacharyya T., Koto M., Ikawa H., et al. First prospective feasibility study of carbon-ion radiotherapy using compact superconducting rotating gantry. *Br J Radiol.* 2019; 92: 20190370.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20190370>.
4. Sokol O., Durante M. Carbon ions for hypoxic tumors: are we making the most of them? *Cancers (Basel)* 15:4494.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15184494>.
5. Hagiwara Y., Bhattacharyya T., Matsufuji N., et al. Influence of dose-averaged linear energy transfer on tumour control after carbon-ion radiation therapy for pancreatic cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020; 21: 19–24.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.11.002>.
6. Matsumoto S., Lee S.H., Imai R., et al. Unresectable chondrosarcomas treated with carbon ion radiotherapy: relationship between dose-averaged linear energy transfer and local recurrence. *Anticancer Res.* 2020; 40: 6429–35.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14664>.
7. Morelli L., Parrella G., Molinelli S., et al. A dosiomics analysis based on linear energy transfer and biological dose maps to predict local recurrence in sacral chordomas after carbon-ion radiotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 15: 33.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010033>.
8. Okonogi N., Matsumoto S., Fukahori M., et al. Dose-averaged linear energy transfer per se does not correlate with late rectal complications in carbon-ion radiotherapy. *Radiation Oncol.* 2020; 153: 272–8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.029>.
9. Mori Y., Okonogi N., Matsumoto S., et al. Effects of dose and dose-averaged linear energy transfer on pelvic insufficiency fractures after carbon-ion radiotherapy for uterine carcinoma. *Radiation Oncol.* 2022; 177: 33–9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.10.008>.
10. Guardiola C., Prezado Y. High-energy charged particles for spatially fractionated radiation therapy. *Front Phys.* 2020; 8: 299.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00299>.
11. Kohno R., Koto M., Ikawa H., et al. High-linear energy transfer irradiation in clinical carbon-ion beam with the linear energy transfer painting technique for patients with head and neck cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2023.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101317>.
12. Das S., Dey M.K., Devireddy R., Gartia M.R. Biomarkers in cancer detection, diagnosis, and prognosis. *Sensors.* 2024; 24(1): 37.-DOI: <https://doi.org/10.3390/s24010037>.
13. Pillai G. Nanotechnology toward treating cancer. Applications of targeted nano drugs and delivery systems. 2019; 221–56.-DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814029-1.00009-0>.
14. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer version.* 2009; 228–47; 1: 45.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
15. Koto M., Hasegawa A., Takagi R., et al. Feasibility of carbon ion radiotherapy for locally advanced sinonasal adenocarcinoma. *Radiation Oncol.* 2014; 113: 60–5.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.09.009>.
16. Inaniwa T., Kanematsu N., Matsufuji N., et al. Reformulation of a clinical-dose system for carbon-ion radiotherapy treatment planning at the National Institute of Radiological Sciences. *Japan Phys Med Biol.* 2015; 60: 3271–86.-DOI: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/8/3271>.
17. Rosenfeld A.B. Novel detectors for silicon based microdosimetry, their concepts and applications. *Nucl Instrum Methods Phys Res A.* 2016; 809: 156–70.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nima.2015.08.059>.
18. Lee S.H., Mizushima K., Kohno R., et al. Estimating the biological effects of helium, carbon, oxygen, and neon ion beams using 3d silicon microdosimeters. *Phys Med Biol.* 2021; 66: 045017.-DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/abd66f>.
19. Mizoe J.E., Hasegawa A., Jingu K., et al. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiation Oncol.* 2012; 103: 32–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.12.013>.
20. Kopp B., Mein S., Dokic I., et al. Development and validation of single field multi-ion particle therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106: 194–205.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.008>.
21. Ebner D.K., Frank S.J., Inaniwa T., et al. The emerging potential of multi-ion radiotherapy. *Front Oncol.* 2021; 11: 624786.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.624786>.
22. Inaniwa T., Suzuki M., Hyun Lee S.H., et al. Experimental validation of stochastic microdosimetric kinetic model for multi-ion therapy treatment planning with helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams. *Phys Med Biol.* 2020; 65: 045005.-DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab6eba>.
23. Pompos A., Foote R.L., Koong A.C., et al. National effort to re-establish heavy ion cancer therapy in the United States. *Front Oncol.* 2022; 12: 880712.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.880712>.
24. Bag N., Bardhan S., Roy S., et al. Nanoparticle-mediated stimulus-responsive antibacterial therapy. *Biomater Sci.* 2023; 11(6): 1994–2019.-DOI: <https://doi.org/10.1039/d2bm01941h>.
25. Baghirov H. Receptor-mediated transcytosis of macromolecules across the blood-brain barrier. *Expert Opin Drug Deliv.* 2023; 20(12): 1699–711.-DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2255138>.
26. Ezhilarasan D., Shree Harini K. Nanodrug delivery: Strategies to circumvent nanoparticle trafficking by Kupffer cells in

- the liver. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023; 86: 104731.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104731>
27. Campos B., Olsen L.R., Urup T., Poulsen H.S. A comprehensive profile of recurrent glioblastoma. *Oncogene.* 2016; 35(45): 5819–25.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.85>.
 28. Chang C., Wang C., Zhang C., et al. Albumin-encapsulated platinum nanoparticles for targeted photothermal treatment of glioma. *J Biomed Nanotechnol.* 2019; 15(8): 1744–53.-DOI: <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2803>.
 29. Chen X., Momin A., Wanggou S., et al. Mechanosensitive brain tumor cells construct blood-tumor barrier to mask chemosensitivity. *Neuron.* 2023; 111(1): 30-48.e14.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.007>.
 30. Chester C., Sanmamed M.F., Wang J., Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. *Blood.* 2018 Jan 4; 131(1): 49–57.-DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741041>.
 31. Reddy S., Tatiparti K., Sau S., Iyer A.K. Recent advances in nano delivery systems for blood-brain barrier (BBB) penetration and targeting of brain tumors. *Drug Discovery Today.* 2021; 26(8): 1944–52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.04.008>.

Received / 14.08.2025

Reviewed / 24.10.2025

Accepted for publication / 29.10.2025

Author Information / ORCID

Seyede Nasrin Hosseinimotlagh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2449>

Abuzar Shakeri / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-8075-6711>.





© С.Ю. Альметева¹, О.А. Титова¹, Е.В. Хмелевский¹, А.Д. Каприн^{1,2}

Дезэскалация лучевой терапии у больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом в лимфатических узлах: систематический обзор

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

© Sofia Y. Almeteva¹, Olga A. Titova¹, Evgeny V. Khmelevskiy¹, Andrey D. Kaprin^{1,2}

De-escalation of Radiotherapy in Breast Cancer Patients with Nodal pCR: A Systematic Review of the Literature

¹P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute (MORI) — the branch of the FSBI National Medical Research Radiological Centre (NMRRC) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, the Russian Federation

Введение. Облучение регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы сопряжено с высоким риском нежелательных явлений, таких как лимфедема, и «перелечивание» может повлечь за собой значительные последствия без улучшения онкологических результатов. Предварительные пятилетние данные недавнего проспективного исследования указывают на безопасность дезэскалации лучевой терапии в отношении выживаемости, однако другие исследования менее утешительны и международный консенсус по данному вопросу не достигнут.

Цель. Обозначить когорту больных, в которой дезэскалация лучевой терапии при раке молочной железы после неoadъювантной полихимиотерапии и полного патоморфологического ответа в регионарных лимфатических узлах может быть безопасной с точки зрения онкологических результатов.

Материалы и методы. Нами проанализированы ретроспективные и проспективные исследования, посвященные сравнению групп пациентов, получающих и не получающих облучение регионарных зон после неoadъювантной химиотерапии с полным патоморфологическим ответом в лимфатических узлах. Для поиска публикации использована база данных PubMed и следующие термины: *breast cancer, regional lymph node irradiation, pathological complete response, radiotherapy deescalation*.

Результаты. В обзор включены 28 публикаций. Преимущество в отношении общей выживаемости и/или локорегионального контроля в большинстве исследований получено только в случае наличия дополнительных факторов риска: распространенная клиническая стадия, отрицательный рецепторный статус. В одном исследовании преимущество для локорегионального контроля получено у пациентов с люминальным подтипом, в другой публикации сообщается о достоверном улучшении общей выживаемости от облучения регионарных зон после полного патоморфологического ответа в них при отсутствии полного ответа в ткани первичной опухоли. По данным предварительных результатов проспективного исследования NSABP B-51, пациентки с исходно ограниченным поражением лимфатических узлов с последующим полным

Introduction. Regional nodal irradiation in breast cancer carries a significant risk of adverse effects, including lymphedema, while overtreatment may lead to substantial morbidity without demonstrable improvement in oncologic outcomes. Although preliminary 5-year data from recent prospective trials suggest radiotherapy de-escalation maintains oncologic safety, conflicting evidence from other studies has prevented the establishment of international consensus on this therapeutic approach.

Aim. To identify breast cancer patient cohorts for whom radiotherapy de-escalation may represent an oncologically safe approach following neoadjuvant chemotherapy and achievement of pathological complete response (pCR) in regional lymph nodes.

Materials and Methods. We conducted a systematic analysis of both retrospective and prospective studies comparing outcomes between breast cancer patients who did or did not receive regional nodal irradiation following neoadjuvant chemotherapy with subsequent pCR in lymph nodes. The literature search was performed using PubMed database with the following keywords: *breast cancer, regional lymph node irradiation, pathological complete response, and radiotherapy de-escalation*.

Results. Our systematic review incorporated data from 28 published studies. In most studies, an improvement in overall survival and/or locoregional control was found only in the presence of additional risk factors: advanced clinical stage, hormone receptor negativity. Notably, one study reported enhanced locoregional control specifically in patients with luminal subtypes, while another publication documented a significant overall survival benefit from regional nodal irradiation in cases demonstrating pCR in the lymph nodes without concurrent pCR in the primary tumor. Preliminary findings from the prospective NSABP B-51 prospective study indicate no survival benefit from regional nodal irradiation in patients who initially presented with limited nodal involvement and subsequently achieved nodal pCR.

патоморфологическом ответом в них не выигрывают от проведения лучевой терапии.

Выводы. Учитывая отсутствие окончательных результатов проспективного исследования NSABP B-51, противоречивость результатов ретроспективных исследований, представляется разумным проведение лучевой терапии на основании исходной клинической стадии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Ключевые слова: рак молочной железы; радиотерапия; лучевая терапия; облучение регионарных лимфатических узлов; полный патоморфологический ответ; деэскалация

Для цитирования: Альметева С.Ю., Титова О.А., Хмелевский Е.В., Каприн А.Д. Деэскалация лучевой терапии у больных раком молочной железы с полным патоморфологическим ответом в лимфатических узлах: систематический обзор. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 1162-1172.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2281

✉ Контакты: Альметева София Юрьевна, sofialmeteva@gmail.com

Введение

Деэскалация лучевой терапии (ЛТ) после неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) и последующего полного патоморфологического ответа (pCR — *pathological complete response*) при раке молочной железы (РМЖ) является в настоящее время широко обсуждаемой темой [1, 2]. Особый интерес представляет необходимость ЛТ после мастэктомии (ПМЛТ — постмастэктомическая лучевая терапия) или облучения регионарных зон после органосохраняющей операции (ОСО) в условиях конверсии клинически пораженных лимфатических узлов (ЛУ) в патоморфологически отрицательные (ypN0) после неoadъювантного лечения.

По данной теме проведено множество ретроспективных исследований [3], однако их итоги часто оказываются противоречивыми. Недавно опубликованные предварительные данные рандомизированного клинического исследования (РКИ) NSABP B-51 (National Surgical Breast and Bowel Project B-51) могут быть значимыми, однако исследование еще продолжается и результаты на данный момент не включены в рекомендации. Решение об облучении регионарных ЛУ при pCR зачастую сводится к индивидуальному выбору клинициста и пациента.

В настоящее время существует «серая зона» среди групп пациентов, которые могут считаться подходящими для деэскалации ЛТ на регионарные зоны. Если пациентам с обширным поражением ЛУ на момент установки диагноза, таким как cN2 и cN3, конвертировавшим в ypN0, все равно будет проводиться ЛТ на регионарные зоны в большинстве клиник, решение будет менее однозначным в случае cN1/ypN0. Однако даже при отсутствии известных дополнительных факторов риска у пациентов с cN1/ypN0-статусом, избежавших облучения регионарных зон, вероятность рецидива остается. В подобной ситуации невозможно сказать, был бы рецидив

Conclusion. Given the pending long-term results from the NSABP B-51 prospective study and conflicting retrospective data, radiation therapy should currently be administered according to the initial clinical stage and current clinical guidelines.

Keywords: breast cancer; radiotherapy; regional nodal irradiation; pathological complete response (pCR); de-escalation

For Citation: Sofia Y. Almeteva, Olga A. Titova, Evgeny V. Khmelevskiy, Andrey D. Kaprin. De-escalation of radiotherapy in breast cancer patients with nodal pCR: a systematic review of the literature. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 1162-1172.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2281

неизбежен или его можно было предотвратить с помощью ЛТ. Это свидетельствует о том, что на данный момент не все факторы риска рецидива известны. Наша цель — опираясь на данные мировой литературы, выделить когорту пациентов с диагнозом РМЖ с конверсией cN+ в ypN0-статус после НАПХТ, у которых исключение регионарных зон из объемов облучения было бы безопасно и оправданно.

Материалы и методы

Нами проанализированы ретроспективные и проспективные исследования, посвященные сравнению групп пациентов, получающих и не получающих облучение регионарных зон после неoadъювантной химиотерапии с полным патоморфологическим ответом в ЛУ. Поиск публикаций произведен в январе 2025 г. в базе данных PubMed с использованием следующих терминов: *breast cancer; regional lymph node irradiation, pathological complete response, radiotherapy deescalation*.

Значимость полного патоморфологического ответа и актуальные рекомендации

Полный патоморфологический ответ (pCR) в литературе определяется как отсутствие опухолевых клеток в исследуемом материале после неoadъювантного лечения [1, 2]. По данным исследований, частота pCR в ЛУ достигает 16–60 % в зависимости от молекулярного подтипа опухоли и степени дифференцировки [1, 4]. Достижение pCR при РМЖ после НАПХТ коррелирует с лучшим прогнозом в отношении выживаемости [1, 5, 6, 7, 8]. Это справедливо даже в тех случаях, когда pCR ограничивается только первичной опухолью МЖ (ypT0) или ЛУ (ypN0), однако исследование [9] показало, что это верно только для тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Rouzier и соавт. пришли к выводу, что достижение pCR только в ЛУ является более прогностически благоприятным

ятым, чем pCR только в первичной опухоли, с разницей около 25 % в пятилетней выживаемости без отдаленного прогрессирования (ВБОП при сравнении данных групп пациентов [10].

В недавнем исследовании Zetterlund и соавт. авторы пришли к выводу о том, что улучшение показателей выживаемости (ОВ, БРВ, РМЖ-специфичная выживаемость) связано с патоморфологической степенью поражения ЛУ (pN-статусом) после неoadъювантного лечения, но не с cN-статусом [11]. Аналогичным образом Choi и соавт. показали, что pCR после НАПХТ может быть более прогностически важным, чем исходный клинический статус и молекулярный подтип [12]. Однако в метаанализе van Mackelenbergh и соавт. было продемонстрировано, что факторы высокого риска рецидива сохраняют свою значимость даже в условиях pCR [8].

В настоящее время показания к ПМЛТ у пациенток с РМЖ включают: местнораспространенный процесс (pT3+ и/или pN2+), а также случаи локализованного заболевания в сочетании с известными факторами риска рецидива (такими как гормон-рецептор-негативность, низкая степень дифференцировки, лимфоваскулярная инвазия (ЛВИ), исследование менее 10 ЛУ, близкие или положительные края резекции) [13]. ПМЛТ в случае наличия метастазов в 1–3 подмышечных узлах (pN1), а также ПМЛТ после НАПХТ остается предметом дискуссий. Метаанализ EBCTCG (The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) показал, что ПМЛТ в сочетании с аксиллярной лимфодиссекцией (АЛД) снижают как частоту рецидивов, так и смертность от РМЖ у пациенток с pN1 [14]. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендуют ПМЛТ с включением регионарных зон в объемы облучения во всех случаях патоморфологически пораженных ЛУ [13] в соответствии с результатами рандомизированного клинического исследования EORTC 22922/10925 [16].

В случае же органосохраняющего лечения всем пациентам показано облучение резидуальной ткани МЖ вне зависимости от характеристик опухоли и ответа на НАПХТ [13]. Показания к облучению регионарных зон при ОСО не столь однозначны. По данным проспективных исследований MA.20 и EORTC 22922/10925, облучение регионарных зон снижает риски локального рецидивирования (ЛРР) и отдаленного метастазирования [15–17]. В случае pN0 и pN2+ рекомендации NCCN по включению регионарных зон в объемы облучения достаточно ясны, однако при pN1 и при отсутствии известных факторов риска облучение ЛУ может быть оставлено на усмотрение радиотерапевта [13].

Столь же неоднозначным является облучение ЛУ при конверсии в ypN0-статус, т. е. при pCR в ЛУ. Согласно рекомендациям NCCN, такие пациенты являются кандидатами на участие в проспективном РКИ NSABP B-51/RTOG 1304 [18]. Особенность этого исследования заключается в том, что в него включены только пациентки с исходно ограниченным процессом в ЛУ (cN1). Предварительные пятилетние результаты показали, что исключение регионарных зон из объемов облучения у пациенток с cN1/ypN0 не приводило к ухудшению результатов в отношении как локального рецидивирования, так и отдаленного метастазирования [19]. Эти результаты оказались справедливыми вне зависимости от рецепторного статуса опухоли и вида хирургического вмешательства. Однако для объективной оценки данных необходим более длительный период наблюдения. На данный момент NCCN рекомендует облучать регионарные зоны в соответствии с исходной стадией заболевания без учета ответа на НАПХТ [13].

Результаты и обсуждение

Постмастэктомическая лучевая терапия

Многие ретроспективные исследования изучали возможность исключения ПМЛТ после pCR. В исследование Naqee и соавт. включено более 14 тыс. пациентов из Национальной онкологической базы данных США (NCDB — National Cancer Database), в т. ч. пациенты с cN2 и cN3 (в отличие от NSABP B-51), у которых произошла конверсия в ypN0 после НАПХТ. Оказалось, что адъювантная ЛТ у подгруппы пациентов, соответствующих критериям включения в NSABP B-51, не привела к достоверному улучшению ОВ (82,6 против 80 %, $p = 0,25$). Однако ОВ была улучшена у пациентов с более высокими стадиями (cT3–T4, cN3) (73,4 против 66,1 %, $p = 0,001$) [20]. В исследовании Huang и соавт. ПМЛТ после pCR снизила частоту ЛРР на 30 % (33 против 3 %, $p = 0,006$). Однако это оказалось справедливо только для пациентов с клинической стадией III–IV, в то время как пациенты с более ранними стадиями, достигшие pCR, не получили преимуществ от ПМЛТ [21]. В исследовании McGuire и соавт. единственной группой, где достигнуто преимущество от ПМЛТ в случае pCR, были пациенты с клинической стадией III на момент постановки диагноза. Преимущество наблюдалось в отношении локального рецидивирования, о чем свидетельствуют показатели ЛРР: $7,3 \pm 3,5$ % с ПМЛТ по сравнению с $33,3 \pm 15,7$ % без ПМЛТ; $p = 0,040$, что схоже с данными Huang и соавт., а также в отношении ВБОП — $87,9 \pm 4,6$ % с ПМЛТ, $40,7 \pm 15,5$ %

без ПМЛТ; $p = 0,0006$, и ОВ — $77,3 \pm 6 \%$ с ПМЛТ, $33,3 \pm 14 \%$ без ПМЛТ ($p = 0,0016$). Также в соответствии с результатами Нагге и соавт., у пациентов с I–II клинической стадией заболевания с последующим pCR ПМЛТ не влияла на результаты лечения [22]. В обоих исследованиях абсолютная польза от ПМЛТ для показателей локорегионарного контроля и выживаемости была достаточно высокой (26–30, 47 и 44 % в отношении локорегионарного контроля, ВОПБ и ОВ соответственно) для пациентов с III клинической стадией РМЖ, которые достигли pCR после НАПХТ. Это указывает на вероятность того, что деэскалация адъювантной ЛТ в данной когорте больных может оказаться весьма небезопасной.

Аналогичным образом ПМЛТ показала преимущество с точки зрения выживаемости в исследовании Rusthoven и соавт., в котором было обнаружено улучшение ОВ в когорте из 3 040 пациентов, достигших ypN0 после НАПХТ (HR 0,695, 95 % CI 0,518–0,929, $p = 0,014$). Это также оказалось справедливым для пациентов, не достигших pCR в ЛУ (ypN+) (HR = 0,845, 95 % CI 0,738–0,968, $p = 0,015$), что означает, что ПМЛТ улучшила результаты независимо от патоморфологического ответа. Ассоциация с клинической стадией (а именно при cT3+ стадии отмечено большее преимущество, чем при cT1–T2) выявлена только в случае ypN+, но не при ypN0. Наряду с этим, авторы обнаружили, что добавление ЛУ в объемы ПМЛТ не привело к улучшению выживаемости (HR 1,113, CI 0,794–1,559, $p = 0,534$) [23]. Схожие результаты показали Liu и соавт., в чьем исследовании ПМЛТ после pCR в ЛУ привела к улучшению ОВ только при клинической стадии IIIВ–IIС (71,2 без ПМЛТ против 79,2 % с ПМЛТ, $p = 0,027$), cT3–4 (76,6 без ПМЛТ против 82,8 % с ПМЛТ, $p = 0,0025$) или с неполным патоморфологическим ответом в первичной опухоли (78 без ПМЛТ против 83,6 % с ПМЛТ, $p = 0,041$) [24]. Обращает на себя внимание значение резидуальной опухолевой ткани в МЖ. Даже в условиях pCR в ЛУ отсутствие достижения pCR в МЖ позволяет выделить группу пациентов, методы локорегионарного лечения у которых все же приводят к улучшению результатов. Этот вывод также подтверждается метаанализом Krug и соавт.: хотя ПМЛТ не улучшила выживаемость у пациентов с конверсией cN+ в ypN0, она снизила частоту ЛРР с пограничной достоверностью (HR 0,19, 95 % CI 0,04–0,97; $p = 0,05$). При этом пациенты в подгруппе «тотального» pCR (отсутствие инвазивного заболевания как в МЖ, так и в ЛУ, т. е. ypT0N0) не выиграли от ПМЛТ даже с точки зрения ЛРР (HR 0,2, 95 % CI 0,02–2,39;

$p = 0,21$) [25]. Учитывая, что более низкий уровень ЛРР был очень близок к достоверности у пациентов с pCR только в ЛУ, в то время как в подгруппе с «тотальным» pCR он не был достоверным, можно сделать вывод, что отсутствие pCR в первичной опухоли действительно является важным прогностически неблагоприятным фактором, который заставляет быть предельно осторожным при попытке исключения ПМЛТ.

В противопоставление к вышеизложенным результатам, несколько исследований показали преимущество от ПМЛТ при более благоприятном прогнозе заболевания. Так, в работе Сао и соавт. пациенты с ранними клиническими стадиями и гормон-позитивными опухолями, достигшие ypN0 после НАПХТ, выигрывали от облучения регионарных зон с точки зрения ВОПБ (76,9 без ЛТ против 95 % с ЛТ, $p = 0,002$), БРВ (76,9 против 97 %, $p = 0,007$) и ОВ (89,2 против 100 %, $p = 0,005$) [26]. Схожие результаты получены в исследовании Датской кооперативной группы (DBCG *protocol 82b and c trials*), в котором пациенты с более благоприятным прогнозом (гормон-рецептор-положительные, HER2-отрицательные) получили преимущество от ЛТ с точки зрения ОВ и ЛРР, а пациенты с более неблагоприятным прогнозом — нет [27].

Опираясь на вышеизложенные данные, можно предположить, что ЛТ способна контролировать опухоли более низкого риска, которые, как правило, имеют лучший прогноз, в то время как опухоли с более высоким метастатическим потенциалом не могут быть в достаточной степени контролируемы локальными методами лечения. Дополнительные доказательства данной гипотезы получены в таких исследованиях, как, например, Cho и соавт., в котором авторы показали, что ПМЛТ в условиях ypN0 после НАПХТ была полезна только в случаях люминального А подтипа опухоли и только для локорегионарного контроля (ЛРР — HR 0,120, 95 % CI 0,015–0,960, $p = 0,046$), без влияния на выживаемость [3]. Другие исследователи также продемонстрировали аналогичные выводы [28].

Приведенные результаты противоречат итогам других исследований, где ПМЛТ повысила эффективность лечения только у пациентов с более неблагоприятным молекулярным профилем. Так, Haffty и соавт. обнаружили, что единственной подгруппой пациентов с ypN0, которые выиграли от ПМЛТ, были пациенты с ТНРМЖ, но только с точки зрения локорегионарного контроля (частота отсутствия ЛРР — 91 % с ПМЛТ, 77,9 % без ПМЛТ). В других подгруппах, независимо от клинической стадии, ПМЛТ не улучшила показатели локорегионарного контроля и выживаемости [4]. Аналогичные результаты были получены Kim и соавт. [29]. Однако

в исследовании Kantor и соавт. было отмечено улучшение даже показателей ОБ. Только у пациентов с ypN0 с гормон-рецептор-отрицательным заболеванием ПМЛТ имела положительный эффект в отношении ОБ (HR 0,65, CI 0,48–0,88, $p < 0,001$) [30]. В исследовании Ren и соавт. значение имел индекс пролиферации: большее количество пациентов с Ki67 > 15 % достигли pCR в ЛУ, нежели в группе больных с Ki67 < 15 % ($p = 0,019$). Именно у пациентов с Ki67 > 15 % и cN+/ypN0 ПМЛТ улучшила показатели БРВ ($p = 0,00252$) [31]. Это может указывать на то, что, хотя pCR и связан с лучшим прогнозом, он также может являться индикатором высокой пролиферативной активности опухоли, что требует более агрессивного адъювантного лечения. Учитывая эти результаты, ПМЛТ не следует исключать у пациентов с агрессивными молекулярными подтипами, даже если у них достигается pCR.

Другие исследования не обнаружили разницы в показателях выживаемости между группами с ПМЛТ и без нее. Даже при исходно поздних клинических стадиях в исследованиях Le Scodan и соавт., KROG 12-05, Dai и соавт. ПМЛТ не улучшила локорегионарный контроль и выживаемость пациентов с ypN0 после НАПХТ [32–34]. Miyashita и соавт. обнаружили, что ПМЛТ не привела к улучшению результатов у пациентов с ypN0 и ypN1 в отличие от ypN2+ [35].

В метаанализе Wang и соавт., включившем более 17 тыс. пациентов, ПМЛТ достоверно снижала риск ЛРР (HR, 0,38; 95 % CI 0,19–0,77, $p = 0,007$) у пациентов с ypN0, однако не оказывала влияния на БРВ (HR, 0,70; 95 % CI 0,21–2,27, $p = 0,55$) или ОБ (HR, 0,81; 95 % CI 0,64–1,04, $p = 0,10$) [36]. Однако в данный метаанализ также были включены пациенты с cN0/ypN0, и результаты не разграничивались в зависимости от исходной N-стадии.

В метаанализе Marino и соавт., включавшем три вышеупомянутых исследования [24, 30, 33], а также исследовании, изучавшем облучение ЛУ вдобавок к МЖ после ОСО [37], не было обнаружено корреляции между ПМЛТ и ЛРР, БРВ и ОБ у пациентов с cN2/ypN0. Однако авторы приходят к выводу, что из-за гетерогенности популяций и возможности систематической ошибки отбора итоговая общая достоверность результатов оказалась очень низкой. Поэтому они полагают, что решение о назначении ПМЛТ у пациентов с cN2 и конверсией в ypN0 следует оставлять на усмотрение пациента и врача, предпочтительно после обсуждения междисциплинарным консилиумом [38]. Nikyar и соавт. в более позднем метаанализе попытались уменьшить ошибку, касающуюся выбора показаний и длительности наблюдения, которые могли

присутствовать в предыдущих метаанализах, и обнаружили, что пациенты, которым проводилась ПМЛТ после достижения ypN0, имеют значительно меньший риск ЛРР (HR 0,59; 95 % CI 0,42–0,81; $p = 0,001$) без какой-либо пользы для БРВ или ОБ. Однако даже несмотря на упомянутую попытку нивелировать возможные ошибки, авторы заявляют, что уровень достоверности доказательств может быть не таким высоким, как требуется для безопасного внедрения в клиническую практику [39].

На 16-й традиционной конференции в Санкт-Галлене в 2019 г. были затронуты наиболее спорные темы в лечении РМЖ, среди которых был и вопрос облучения регионарных зон в условиях pCR. Только 29 % участников консенсуса считали, что облучение ЛУ показано всем пациентам с ypN1, а большинство (56 %) согласились с тем, что включать регионарные зоны в объемы облучения следует только при наличии факторов неблагоприятного прогноза (ТНРМЖ, резидуальная опухоль МЖ). В условиях конверсии cN1 в ypN0 44 % все равно облучали бы регионарные ЛУ независимо от других факторов, 23 % — только при наличии факторов риска, а 17 % не считали облучение регионарных зон в этом случае стандартом [40]. На 17-й конференции в 2021 г. группа экспертов согласилась, что облучение регионарных зон должно быть стандартом даже при pCR в ЛУ [41]. Однако о проценте разделивших это мнение участников дискуссии и о разделении статуса cN по подгруппам не сообщалось. На конференции в Санкт-Галлене в 2023 г. данная тема не поднималась [42].

Органосохраняющие операции

Органосохраняющая операция на молочной железе является прямым показанием к адъювантной лучевой терапии резецированной МЖ независимо от ответа на неоадъювантную терапию [13]. Однако необходимость добавления регионарных зон в объемы облучения после pCR в ЛУ все еще обсуждается. Daveau и соавт. показали, что у пациентов с cN1–N2 ОБ в целом оказалась ниже, чем при cN0, однако не было существенных различий в ЛРР или ОБ между пациентами с cN+/ypN0, у которых регионарные зоны были или не были включены в объемы облучения [43]. Таким образом, пациенты с более высокой степенью поражения ЛУ на момент постановки диагноза, как правило, имеют худший прогноз, нежели без поражения регионарных зон, но даже в этом случае отказ от облучения ЛУ не усугубляет результаты лечения. Однако стоит отметить, что в исследовании Daveau и соавт. из 84 пациентов с cN1–N2 только у 15,7 % не было проведено облучение ЛУ, и все эти пациенты относились к подгруп-

пе cN1. Вопрос о том, можно ли применить тот же вывод о возможности исключения регионарных зон к пациентам с cN2, остается открытым ввиду малочисленности этой подгруппы.

Аналогичные результаты получили Rusthoven и соавт., Cho и соавт. (KROG 16-16), Noh и соавт. (KROG 12-05), Schlafstein и соавт., в чьих работах добавление регионарных зон в объемы облучения не оказало существенного влияния на локорегионарный контроль, БРВ или ОВ, даже у пациентов, которые не достигли pCR, независимо от клинической стадии, подтипа опухоли и объема лимфодиссекции [23, 37, 44, 45].

В исследовании Fayanjü и соавт. облучение как резецированной МЖ, так и регионарных зон вдобавок к МЖ после ОСО привело к увеличению ОВ (HR 0,42 (0,31–0,57), $p < 0,001$ для облучения только МЖ, HR 0,34 (0,24–0,47), $p < 0,001$ для облучения МЖ + регионарных зон) [9]. Добавление регионарных зон в объемы облучения не внесло существенного вклада в повышение ОВ сверх того, что уже было достигнуто путем облучения МЖ, а это означает, что основной мишенью облучения у таких пациентов является остаточная ткань МЖ.

В целом создается впечатление, что у пациентов с cN+/ypN0 включение регионарных зон в объемы облучения после ОСО не улучшает локорегионарный контроль или выживаемость сверх того, что уже обеспечивается облучением резецированной МЖ. Нельзя не отметить, что эти выводы сделаны на основе ретроспективных исследований на относительно небольших группах пациентов и могут быть недостаточно убедительными для внедрения в клиническую практику. В ожидании окончательных результатов проспективных исследований может быть небезопасно исключать регионарные зоны из объемов облучения после ОСО только на основании pCR в ЛУ.

Данные об эффективности лучевой терапии с включением или без включения регионарных зон в зависимости от прогноза для пациенток с РМЖ после НАПХТ и последующим pCR в ЛУ представлены в табл. 1, 2.

Адекватность стадирования лимфатических узлов

Чтобы безопасно исключить регионарные зоны из объема облучения, крайне важно убедиться, что статус ypN0 не является ложноотрицательным. Относительно оптимального количества удаленных ЛУ проводилось множество дискуссий: NCCN рекомендуют диссекцию и морфологическую оценку как минимум 10 ЛУ для установления правильной патологической стадии [13]. Анализ более 300 000 гистологических препаратов РМЖ показал, что необходимо исследование как минимум 21 ЛУ, чтобы сни-

зить уровень ложноотрицательных результатов до менее 10 % [46]. Установлено, что у пациентов с клинически непораженными ЛУ БСЛУ не проигрывает АД с точки зрения регионарного контроля и выживаемости [47]. Однако в случае клинически пораженных ЛУ с последующей НАПХТ частота ложноотрицательных результатов БСЛУ в некоторых исследованиях достигала 20 %, при этом максимально приемлемой величиной считается 10–12 % [48–51]. Даже 10 % ложноотрицательных результатов БСЛУ могут вызвать катастрофические последствия, если ложный статус ypN0 приведет к отказу от облучения регионарных зон и, следовательно, к ухудшению выживаемости. Исследование ACOSOG Z1071, направленное на оценку чувствительности БСЛУ у больных РМЖ с клиническими стадиями T0-4N1-2, показало частоту ложноотрицательных результатов (при исследовании не менее 2 СЛУ) — 12,6 %, что превышает пороговое значение 10 % [49]. На основании этого авторы делают вывод, что БСЛУ может не подходить для пациентов с клиническим поражением ЛУ или остаточными изменениями ЛУ после НАПХТ.

Тем не менее, в исследовании KROG 12-05 у пациентов с pCR в ЛУ после НАПХТ и ОСО облучение регионарных зон не улучшило результаты лечения даже в подгруппе пациентов с малым количеством исследованных ЛУ, включая тех, кому была выполнена БСЛУ. Вне зависимости от облучения регионарных зон, исследование менее чем 13 ЛУ приводило к худшей БРВ ($p = 0,0099$) по сравнению с исследованием более чем 13 ЛУ [44]. В одноименном исследовании KROG 12-05, посвященном ПМЛТ, медиана исследованных ЛУ составляла 15, однако по данному критерию не было обнаружено различий в выживаемости [33]. Другие исследования со средним количеством исследованных ЛУ 12–16 подтвердили этот вывод [21, 26, 29, 32, 34]. В работе Fayanjü и соавт. при удалении 1–9 ЛУ была отмечена достоверно более низкая ОВ [9]. Очередное подтверждение необходимости адекватного патологического стадирования получено в исследовании Zetterlund и соавт., где только патологический статус ЛУ после НАПХТ оказался ассоциирован с ОВ, но не исходная степень поражения. АД выполнялась всем пациентам и оказалась необходимой для адекватного определения стадии [11].

Таким образом, количество исследованных ЛУ, необходимое для нивелирования риска ложноотрицательного статуса ypN, остается спорным и в некоторых исследованиях не достигает рекомендуемого NCCN показателя, что может являться причиной ухудшения онкологических результатов.

Таблица 1. Эффективность облучения регионарных зон после pCR в ЛУ у пациентов с «благоприятным» прогнозом (HR+, стадия I–II)

№	Авторы, год	Медиана наблюдения	Объем облучения	Преимущество для локорегионарного контроля	Преимущество для выживаемости
1	Cho и соавт. (KROG 16-16) (2019)	79 мес. (16–141)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
2	Сао и соавт. (2019)	59,4 мес.	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
3	Rusthoven и соавт. (2016)	39 мес. (1–132)	МЖ + регионарные зоны	N/R	Нет
			Только МЖ		
4	Rusthoven и соавт. (2016)	39 мес. (1–132)	Грудная стенка + регионарные зоны	N/R	Преимущество для ОВ — HR = 0,729, 95 % CI 0,566–0,939, p = 0,015 (независимо от добавления регионарных зон)
			Только грудная стенка		
5	Daveau и соавт. (2010)	88 мес. (15–218)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
6	Noh и соавт. (KROG 12-05) (2014)	66,2 мес. (15,6–127,4)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
7	Haffty и соавт. (2019)	N/R	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		

Table 1. Efficacy of regional nodal irradiation following pCR in lymph nodes among favorable prognosis patients (HR+, Stage I–II)

#	Authors, Year (Study)	Median Follow-up	Radiation Volume	Locoregional Control Benefit	Survival Benefit
1	Cho et al. (KROG 16-16) (2019)	79 mo (16–141)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
2	Cao et al. (2019)	59.4 mo	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
3	Rusthoven et al. (2016)	39 mo (1–132)	Breast + RNI	N/R	None
			Breast only		
4	Rusthoven et al. (2016)	39 mo (1–132)	Chest wall + RNI	N/R	OS benefit — HR = 0.729, 95 % CI 0.566–0.939, p = 0.015 (independent of RNI)
			Chest wall only		
5	Daveau et al. (2010)	88 mo (15–218)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
6	Noh et al. (KROG 12-05) (2014)	66.2 mo (15.6–127.4)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
7	Haffty et al. (2019)	N/R	Breast + RNI	None	None
			Breast only		

Таблица 2. Эффективность дополнительного облучения регионарных зон после pCR в ЛУ у пациентов с «неблагоприятным» прогнозом (HR-, стадия III+)

№	Авторы, год	Медиана наблюдения	Объем облучения	Преимущество для локорегионарного контроля	Преимущество для выживаемости
1	Cho и соавт. (KROG 16-16) (2019)	79 мес. (16–141)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
2	Cao и соавт. (2019)	59,4 мес.	МЖ + регионарные зоны	Нет	Преимущество для ОБ, БРВ, ВБОП — только при cT3+, IIIA–IIIB стадии
			Только МЖ		
3	Rusthoven и соавт. (2016)	39 мес. (1–132)	МЖ + регионарные зоны	N/R	Нет
			Только МЖ		
4	Rusthoven и соавт. (2016)	39 мес. (1–132)	Грудная стенка + регионарные зоны	N/R	Преимущество для ОБ — HR = 0,729, 95 % CI 0,566–0,939, p = 0,015 (независимо от добавления регионарных зон)
			Только грудная стенка		
5	Daveau и соавт. (2010)	88 мес. (15–218)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
6	Noh и соавт. (KROG 12-05) (2014)	66,2 мес. (15,6–127,4)	МЖ + регионарные зоны	Нет	Нет
			Только МЖ		
7	Haffty и соавт. (2019)	N/R	МЖ + регионарные зоны	Да: только при ТНРМЖ (90,2 % с ЛТ на регионарные зоны, 85,8 % без ЛТ на регионарные зоны)	Нет
			Только МЖ		

Table 2. Efficacy of additional regional nodal irradiation following pCR in lymph nodes among unfavorable prognosis patients (HR-, Stage III+)

#	Authors, Year (Study)	Median Follow-up	Radiation Volume	Locoregional Control Benefit	Survival Benefit
1	Cho et al. (KROG 16-16) (2019)	79 mo (16–141)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
2	Cao et al. (2019)	59.4 mo	Breast + RNI	None	OS, DFS, DMFS benefit only in cT3+, IIIA–IIIB stages
			Breast only		
3	Rusthoven et al. (2016)	39 mo (1–132)	Breast + RNI	N/R	None
			Breast only		
4	Rusthoven et al. (2016)	39 mo (1–132)	Chest wall + RNI	N/R	OS benefit — HR = 0.729, 95 % CI 0.566–0.939, p = 0.015 (independent of RNI)
			Chest wall only		
5	Daveau et al. (2010)	88 mo (15–218)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
6	Noh et al. (KROG 12-05) (2014)	66.2 mo (15.6–127.4)	Breast + RNI	None	None
			Breast only		
7	Haffty et al. (2019)	N/R	Breast + RNI	Yes: Only in TNBC (90.2 % with RNI vs 85.8 % without RNI)	None
			Breast only		

Примечание: БРВ — безрецидивная выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; CI — доверительный интервал; ВБОП — выживаемость без отдаленного прогрессирования; HR — hazard ratio; ЛУ — лимфатические узлы; ЛРР — локорегионарный рецидив; ЛТ — лучевая терапия; N/R — нет данных; ОБ — общая выживаемость; ОСО — органосохраняющая операция; pCR — pathological complete response (полный патоморфологический ответ); ПМЛТ — постмастэктомическая лучевая терапия; ТНРМЖ — тройной негативный рак молочной железы.

Notes: DFS — Disease-free survival; EFS — Event-free survival; CI — Confidence interval; DMFS — Distant metastasis-free survival; HR — Hazard ratio; LN — Lymph nodes; LRR — Locoregional recurrence; RT — Radiation therapy; N/R — Not reported; OS — Overall survival; BCS — Breast-conserving surgery; pCR — Pathological complete response; PMRT — Postmastectomy radiation therapy; TNBC — Triple-negative breast cancer.

Заключение

На основании анализа литературных данных можно сделать вывод, что ПМЛТ, независимо от pCR в ЛУ, показана пациентам со следующими факторами риска: более высокие клинические Т- и N-стадии при постановке диагноза (Т3+ и N2-3), отсутствие pCR в первичной опухоли после НАПХТ, гормон-рецептор-отрицательные опухоли, включая ТНРМЖ, а также недостаточное количество исследованных ЛУ (менее 10). Тем не менее, как показывают результаты исследований с более длительной медианой наблюдения, пациенты с формально благоприятным прогнозом все же могут получить пользу от ПМЛТ. Это может быть связано с тем, что отсутствие известных факторов риска обуславливает эффективность контроля заболевания с помощью локорегионарных методов лечения. Пациенты с cN+/ypN0, у которых была проведена ОСО, могут не выигрывать от дополнительного облучения регионарных зон за исключением пациентов с ТНРМЖ. Существующие аргументы в пользу отказа от ПМЛТ и/или ЛТ на регионарные зоны у пациентов с pCR пока недостаточно убедительны, и в отсутствие окончательных результатов проспективного исследования NSABP B-51 представляется разумным проводить ЛТ на основании исходной стадии, как указано в действующих клинических рекомендациях. Решение о проведении или отказе от облучения должно приниматься на основе комплексного и индивидуального подхода с учетом всех известных факторов риска рецидива у пациента и взвешивания рисков ухудшения исхода по сравнению с рисками постлучевой токсичности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Samiei S., Simons J.M., Engelen S.M.E., et al. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021; 156(6): e210891.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.0891>
- Conforti F., Pala L., Sala I., et al. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2021; 375: e066381.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066381>
- Cho W.K., Park W., Choi D.H., et al. The Benefit of post-mastectomy radiotherapy in ypN0 patients after neoadjuvant chemotherapy according to molecular subtypes. *J Breast Cancer.* 2019; 22(2): 285-296.-DOI: <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e25>
- Haffty B.G., McCall L.M., Ballman K.V., et al. Patterns of local-regional management following neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 94: 493-502.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.11.005>
- Spring L.M., Fell G., Arfe A., et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020; 26(12): 2838-2848.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3492>
- Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164-172.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- Glaeser A., Sinn H.P., Garcia-Etienne C., et al. Heterogeneous responses of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy are common and depend on breast cancer subtype. *Ann surg onc.* 2019; 26(13): 4381-4389.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07915-6>
- van Mackelenbergh M.T., Loibl S., Untch M., et al. Pathologic complete response and individual patient prognosis after neoadjuvant chemotherapy plus anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2023; 41(16): 2998-3008.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02241>
- Fayanju O.M., Ren Y., Suneja G., et al. Nodal response to neoadjuvant chemotherapy predicts receipt of radiation therapy after breast cancer diagnosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 106(2): 377-389.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.039>
- Rouzier R., Extra J.M., Klijanienko J., et al. Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumors and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5): 1304-1310.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.5.1304>
- Zetterlund L., Celebioglu F., Hatschek T., et al. Long-term prognosis in breast cancer is associated with residual disease after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status. *Br J Surg.* 2021; 108(5): 583-589.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.11963>
- Choi J.Y., Woen D., Jang S.Y., et al. Risk factors of breast cancer recurrence in pathologic complete response achieved by patients following neoadjuvant chemotherapy: a single-center retrospective study. *Front Oncol.* 2023; 13: 1230310.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1230310>
- National Comprehensive Cancer Network 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Breast Cancer.* 2024; 2.-URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

14. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P., Taylor C., et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2127-2135.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8)
15. Poortmans P.M., Weltens C., Fortpied C., et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(12): 1602-1610.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30472-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30472-1)
16. Whelan T.J., Olivetto I.A., Parulekar W.R., et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 307-316.-URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26200977>
17. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C., et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373: 317-327.-URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1415369>
18. Mamounas E.P., Bandos H., White J.R., et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: Phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy (CWRNRT) post mastectomy (Mx) or the addition of RNRT to whole breast RT post breast-conserving surgery (BCS) reduces invasive breast cancer recurrence-free interval (IBCR-FI) in patients (pts) with pathologically positive axillary (PPAx) nodes who are ypN0 after neoadjuvant chemotherapy (NC). *J Clin Oncol*. 2019; 37: TPS600-TPS600.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS600
19. Mamounas E., Bandos H., White J., et al. Abstract GS02-07: Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. *Cancer Res*. 2024; 84(9 Suppl): Abstract nr GS02-07.-DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS23-GS02-07
20. Haque W., Singh A., Verma V., et al. Postmastectomy radiation therapy following pathologic complete nodal response to neoadjuvant chemotherapy: A prelude to NSABP B-51? *Radiother Oncol*. 2021; 162: 52-59.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.06.032>
21. Huang E.H., Tucker S.L., Strom E.A., et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004; 22(23): 4691-4699.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.11.129>
22. McGuire S.E., Gonzalez-Angulo A.M., Huang E.H., et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68(4): 1004-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.023>
23. Rusthoven C.G., Rabinovitch R.A., Jones B.L., et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy for clinically lymph node-positive breast cancer: a National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol*. 2016; 27(5): 818-827.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw046>
24. Liu J., Mao K., Jiang S., et al. The role of postmastectomy radiotherapy in clinically node-positive, stage II-III breast cancer patients with pathological negative nodes after neoadjuvant chemotherapy: an analysis from the NCDB. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 24848-24859.-DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6664>
25. Krug D., Lederer B., Seither F., et al. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: A pooled retrospective analysis of three prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(12): 3892-3901.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07635-x>
26. Cao L., Xu C., Kirova Y.M., et al. The role of the neobioscore staging system in guiding the optimal strategies for regional nodal irradiation following neoadjuvant treatment in breast cancer patients with cN1 and ypN0-1. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26: 343-355.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07095-9>
27. Kyndi M., Sorensen F.B., Knudsen H., et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26(9): 1419-1426.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5565>
28. Laurberg T., Tramm T., Nielsen T., et al. Intrinsic subtypes and benefit from postmastectomy radiotherapy in node-positive premenopausal breast cancer patients who received adjuvant chemotherapy — results from two independent randomized trials. *Acta Oncol*. 2018; 57(1): 38-43.-DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.140173>
29. Kim D., Kim J.H., Kim I.A., et al. Impact of postmastectomy radiation therapy on breast cancer patients according to pathologic nodal status after modern neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Res Treat*. 2023; 55(2): 592-602.-DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2022.998>
30. Kantor O., Pesce C., Singh P., et al. Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2017; 115(6): 668-676.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24551>
31. Ren X., Yu Y., Liu L., et al. Axillary response and outcome in breast cancer patients after neoadjuvant treatment: The role of radiotherapy in reducing recurrence in ypN0 patients with initially cN+ stage. *Front Oncol*. 2023; 13: 1093155.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1093155>
32. Le Scodan R., Selz J., Stevens D., et al. Radiotherapy for stage II and stage III breast cancer patients with negative lymph nodes after preoperative chemotherapy and mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1): e1-e7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.054>
33. Noh J.M., Park W., Suh C.O., et al. Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II-III breast cancer? A multicentre retrospective study (KROG 12-05). *Br J Cancer*. 2014; 110(6): 1420-1426.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.26>
34. Dai Y., Ma S., Lan A., et al. The impact of postmastectomy radiotherapy on cT1-2N1 breast cancer patients with ypN0 after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study based on real-world data. *Discov Oncol*. 2023; 14(1): 21.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00609-8>
35. Miyashita M., Niikura N., Kumamaru H., et al. Role of postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a study from the Japanese breast cancer registry. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(8): 2475-2485.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07453-1>
36. Wang K., Jin X., Wang W., et al. The role of postmastectomy radiation in patients with ypN0 breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 728.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08423-1>

37. Cho W.K., Park W., Choi D.H., et al. Role of elective nodal irradiation in patients with ypN0 after neoadjuvant chemotherapy followed by breast-conserving surgery (KROG 16-16). *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(1): 78-86.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.08.009>
38. Marino L., Lancellotta V., Franco P., et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast*. 2021; 55: 119-127.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.012>
39. Nikyar N., Tegnelyus E., Valachis A. Adjuvant locoregional radiation therapy in breast cancer patients with pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022; 33: 45-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.12.010>
40. Balic M., Thomssen C., Würstlein R., et al. St. Gallen/ Vienna 2019: A brief summary of the consensus discussion on the optimal primary breast cancer treatment. *Breast Care (Basel)*. 2019; 14(2): 103-110.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000499931>
41. Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B., et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol*. 2021; 32(10): 1216-1235.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.023>
42. Balic M., Thomssen C., Gnant M., Harbeck N. St. Gallen/ Vienna 2023: Optimization of treatment for patients with primary breast cancer — A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*. 2023; 18(3): 213-222.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000530584>
43. Daveau C., Stevens D., Brain E., et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78(2): 337-342.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.08.053>
44. Schlafstein A., Liu Y., Goyal S., et al. Regional nodal irradiation for clinically node-positive breast cancer patients with pathologic negative nodes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2022; 22(2): 127-135.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.06.003>
45. Noh J.M., Park W., Suh C.O., et al. Is elective nodal irradiation beneficial in patients with pathologically negative lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy and breast-conserving surgery for clinical stage II-III breast cancer? A multicentre retrospective study (KROG 12-05). *Br J Cancer*. 2014; 110(6): 1420-1426.-DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.26>
46. Sun L., Li P., Ren H., et al. Quantifying the number of lymph nodes for examination in breast cancer. *J Int Med Res*. 2020; 48(2): 300060519879594.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060519879594>
47. Petrelli F., Lonati V., Barni S. Axillary dissection compared to sentinel node biopsy for the treatment of pathologically node-negative breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials with long-term follow up. *Oncol Rev*. 2012; 6(2): e20.-DOI: <https://doi.org/10.4081/oncol.2012.e20>
48. Patten D.K., Zacharioudakis K.E., Chauhan H., et al. Sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: Are the current false negative rates acceptable? *Breast*. 2015; 24(4): 318-320.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.02.026>
49. Boughey J.C., Suman V.J., Mittendorf E.A., et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-1461.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278932>
50. Spiegelhalter D.J., Abrams K.R., Myles J.P. Bayesian approaches to clinical trials and health-care evaluation. Chichester, UK: Wiley & Sons. 2004.
51. Xing Y., Foy M., Cox D.D., et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(5): 539-546.-DOI: <https://doi.org/10.1002/bjs.5209>

Поступила в редакцию / Received / 25.02.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 10.03.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 20.03.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

София Юрьевна Альметева / Sofia Y. Almeteva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9164-3380>.Ольга Анатольевна Титова / Olga A. Titova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-6111>.Евгений Витальевич Хмелевский / Evgeny V. Khmelevskiy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4880-0213>.Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>.



© П.И. Блиганов¹, В.А. Иванов¹, М.В. Черных^{1,2}

Частота развития радионекроза после проведения курса радиохирургии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Pavel I. Bliganov¹, Valerii A. Ivanov¹, Marina V. Chernykh^{1,2}

Incidence of Radionecrosis Following Stereotactic Radiosurgery or Stereotactic Radiotherapy for Brain Metastases: A Meta-Analysis

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

Введение. Частота развития радионекроза (РН) после проведения курса стереотаксической радиохирургии (СПХ) или стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) посредством линейных ускорителей электронов (ЛУЭ) или роботизированных методик проведения курса лучевой терапии (ЛТ) остается до конца не определенной. В отличие от результатов исследований по применению гамма-терапевтических установок, количество литературных данных, посвященных применению данных методов ЛТ, ограничено. Подобное может являться причиной искусственного экстраполирования результатов частоты развития РН, полученных посредством гамма-ЛТ, на популяцию пациентов, пролеченных посредством ЛУЭ или роботизированных методик проведения курса ЛТ, и не отражать истинную частоту проявления данного нежелательного явления.

Цель. Оценка частоты развития РН после курса СПХ/СТЛТ посредством ЛУЭ или роботизированных методик проведения курса ЛТ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. В данный метаанализ были включены исследования, опубликованные с 2015 по 2025 г. на поисковых ресурсах PubMed и ScienceDirect. Интересующим результатом была частота развития РН по очагам и/или по пациентам. Поиск, отбор и включение публикаций были осуществлены согласно рекомендациям Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Статистическая обработка полученных данных была выполнена посредством программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4.

Результаты. В метаанализ включено 10 публикаций, удовлетворяющих критериям включения. После статистической обработки данных частота развития РН по облученным очагам составила 7,1 % (95 % ДИ: 4,1–12,2) и 10,5 % (95 % ДИ: 6,8–15,8) по пациентам при использовании модели случайных эффектов.

Выводы. При непрямом сравнении с результатами лечения метастатических очагов посредством гамма-терапевтических установок частота развития РН после проведения

Introduction. The incidence of radionecrosis (RN) following stereotactic radiosurgery (SRS) or stereotactic radiotherapy (SRT) using linear accelerators (LINAC) or robotic delivery systems remains incompletely characterized. In contrast to data from gamma knife-based studies, the literature on these radiotherapy (RT) modalities remains limited. This may lead to inaccurate extrapolation of RN rates observed with gamma-based therapies to populations treated with LINAC or robotic techniques, potentially misrepresenting the true incidence of this disease.

Aim. To evaluate the incidence of RN following SRS/SRT delivered via LINAC or robotic systems in patients with brain metastases.

Materials and Methods. This meta-analysis included studies published between 2015 and 2025 identified through PubMed and ScienceDirect. The primary outcome was RN incidence per lesion and per patient. Study selection followed Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. Statistical analysis was performed using Comprehensive Meta-Analysis software (v3/v4).

Results. Ten publications met inclusion criteria. Pooled analysis demonstrated RN incidence of 7.1 % (95 % CI: 4.1–12.2) per treated lesion and 10.5 % (95 % CI: 6.8–15.8) per patient using random-effects models.

Conclusion. When indirectly compared with gamma knife outcomes, LINAC and robotic SRS/SRT demonstrate comparable RN rates. However, more studies specifically evaluating

* Статья содержит онлайн-приложение, в котором размещены дополнительные материалы <https://voprosyonkologii.ru/index.php/journal/article/view/5-25-Incidence-of-Radionecrosis>

курса СРХ/СТЛТ с применением ЛУЭ или роботизированных методик курса ЛТ может считаться сопоставимой. Для формирования более точных данных необходимо большее количество научных работ, рассматривающих применение этих методов ЛТ у пациентов с метастазами в головном мозге.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия; стереотаксическая радиохirurgия; метастазы в головном мозге; радионекроз

Для цитирования: Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В. Частота развития радионекроза после проведения курса радиохirurgии или стереотаксической лучевой терапии на метастатические очаги в головном мозге: метаанализ. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1173-1182.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2468

✉ Контакты: Блиганов Павел Ильич, pavelbliganov@yandex.ru

these modalities in brain metastasis patients are needed to establish more precise estimates.

Keywords: stereotactic radiation therapy; stereotactic radiosurgery; brain metastases; radiation necrosis

For Citation: Pavel I. Bliganov, Valerii A. Ivanov, Marina V. Chernykh. incidence of radionecrosis following stereotactic radiosurgery or stereotactic radiotherapy for brain metastases: A meta-analysis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1173-1182.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2468

Введение

Одним из наиболее эффективных методов лечения метастазов в головном мозге является проведение стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ). Данный метод лечения может быть реализован посредством применения как многофракционных режимов лучевой терапии (ЛТ), так и однофракционных, которые в литературных источниках могут быть названы стереотаксической радиохirurgией (СРХ) [1]. В этом случае к метастатическому очагу подводится высокая (абляционная) доза ионизирующего излучения за одну фракцию. Однако в подобных условиях ткань головного мозга, находящаяся в непосредственной близости к очагу, также получает высокую дозу ЛТ, что может стать причиной развития различных нежелательных явлений (НЯ), наиболее жизнеугрожающим из которых является радионекроз (РН). Частота развития данного НЯ по различным литературным источникам может составлять от 3,4 до 34 % [2, 3]. Подобный разброс частоты развития РН обусловлен неоднородностью публикуемых исследований как с точки зрения характеристик включенных в них пациентов, так и примененного метода ЛТ. В подобных условиях затруднительным представляется также и поиск факторов, влияющих на развитие РН. Таким образом, целью работы стало проведение метаанализа данных научных работ, опубликованных за последние 10 лет (с 2015 по 2025 г.), посвященных выполнению курса СРХ/СТЛТ посредством ЛУЭ или роботизированной системы проведения ЛТ на метастатические очаги в головном мозге, в которых были опубликованы данные частоты развития РН «по пациентам» и/или «по облученным очагам».

Методы

Поиск данных. В ходе работы были использованы и соблюдены принципы построения и написания метаанализа Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [4]. Поиск научных работ был проведен в поисковых системах по биомедицинским исследованиям PubMed и ScienceDirect и включал такие термины, как Stereotactic Radiosurgery, SRS, Stereotactic Radiotherapy, Linear Accelerator Radiosurgery, LINAC Radiosurgery, CyberKnife Radiosurgery, CyberKnife, Radiation Therapy of Brain Metastases, Radionecrosis.

Отбор данных. Два автора (PB и VI) независимо друг от друга провели поиск исследований. Потенциально подходящие работы были загружены в программное обеспечение Microsoft Office Excel для удаления дубликатов, отбора и проверки. Разногласия при удалении дубликатов, отборе и проверке данных были разрешены путем консенсуса с другим автором (MV). Для описания процесса поиска и отбора использовалась блок-схема PRISMA.

Критерии включения. В метаанализ были включены исследования, результаты которых были опубликованы на английском языке с 2015 по 2025 г. включительно. В него вошли как сравнительные, так и несравнительные исследования, сообщающие о результатах показателя частоты развития РН после проведения курса СТЛТ/СРХ у пациентов с интракраниальными метастазами солидных опухолей. Описание клинических случаев, а также тезисы конференций и неопубликованные данные не включались в данную работу. Из метаанализа были исключены исследования в следующих случаях: 1) курс ЛТ был проведен посредством использования гамма-терапевтического оборудования; 2) пациентам был проведен курс СТЛТ/СРХ на ранее облученные очаги или метастазы только в стволе головного мозга; 3) пациенты, которым до курса СТЛТ/СРХ было выполнено облучение всего объема головного мозга (ОВГМ); 4) пациенты, которым курс СТЛТ/СРХ был проведен на послеоперационную полость; 5) недоступные для прочтения полные данные; 6) те пациенты, которые со временем последовательно

включались в несколько научных работ в одном и том же медицинском центре; 7) при возрасте пациентов < 18 лет; 8) не представлены данные гистологической принадлежности первичной опухоли.

Оценка качества и предвзятости. Оценка качества проводилась с использованием шкалы Newcastle — Ottawa для когортных исследований [5]. Оценка предвзятости осуществлялась посредством программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4 и производилась в двух категориях: предвзятость при публикации результатов развития РН по облученным очагам и по пациентам. В данном анализе был использован метод классический *fail-safe N*. Оценка предвзятости и однородности включенных исследований была выполнена посредством построения воронкообразных графиков для каждой из категорий.

Извлечение данных. Два независимых рецензента РВ и VI извлекли исходные данные из подходящих статей, включая дизайн исследования, размер выборки, возраст, пол пациентов, гистологические варианты и размеры метастазов, а также метод ЛТ. Также были извлечены данные результатов частоты развития РН по очагам и/или пациентам. Любые разногласия разрешались путем консультаций с третьим рецензентом.

Статистический анализ. Статистический анализ был проведен при помощи программного обеспечения Comprehensive Meta-Analysis v.3, v.4 посредством применения модели фиксированных и случайных эффектов с 95 %-ными доверительными интервалами (ДИ). Гетерогенность оценивалась с помощью I², Tau², Q-критерия, $p = 0,05$ [6, 7, 8, 9].

Результаты

Поиск данных. В результате поиска исследований на ресурсах PubMed и ScienceDirect было найдено 117 исследований. После последовательного исключения четырех дубликатов исследований и 85 работ, не удовлетворяющих критериям включения, оставшиеся 28 были дополнительно проверены. После исключения девяти исследований, представленных только кратким обзором, и девяти исследований, в которых не представлены итоговые результаты, отражающие частоту развития РН по пациентам и/или облученным очагам, в итоговый метаанализ было включено десять исследований. Количество нерандомизированных исследований — 10, девять из которых — ретроспективные, и одно — проспективное.

Оценка качества. По итогам оценки десяти исследований, включенных в метаанализ, семь исследований были высокого, а три — удовлетворительного качества. Опросник шкалы Newcastle-Ottawa, пояснение к нему и непосредственные результаты представлены в приложениях №№ 1, 2.

Основные характеристики включенных исследований. Всего в метаанализ включено 1 160 пациентов из отобранных десяти исследований (табл. 1). Девять исследований носили ретроспективный характер, одно было проспективным. Объем выборки в представленных исследованиях составил от 35 до 289 пациентов. Доля мужчин, получавших СРХ/СТЛТ, составляла от 42,5 до 61,8 %; доля женщин — от 38,2 до 57,5 %. Средний возраст участников варьировался от 59 до 71 года. В исследовании L. Johannwerner и соавт. сообщены возрастные интервалы включенных пациентов [16].



Рис. 1. Блок-схема поиска и отбора исследований PRISMA
Fig. 1. PRISMA research search and selection flowchart

Таблица 1. Характеристика включенных исследований: частота развития РН, факторы, влияющие на развитие РН

Исследование	DOI	Медиана наблюдения	Частота развития РН по пациентам	Частота развития РН по очагам	Факторы, влияющие на развитие РН
Isabella Gruber и соавт., 2023 [10]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6	36,3 мес.	Не сообщен	4,8 %	Не сообщен
Yoshihiro Kawai и соавт., 2023 [11]	https://doi.org/10.21873/anticanres.16648	11,9 мес.	2 %	Не сообщен	Не сообщен
Amit K Garg и соавт., 2023 [12]	https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093	10 мес.	0 %	0 %	Не сообщен
Giuseppe Minniti и соавт., 2016 [13]	https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013	10 мес.	CPX: 20 % СТЛТ: 8 %	Не сообщено	CPX: размер опухоли; GTV*; объем мозга, получающий 12–16 Гр СТЛТ: при проведении многофакторного анализа GTV и объем мозга, получающий 15–24 Гр
Bedriye Doğan и соавт., 2024 [14]	https://doi.org/10.1093/bjr/tqae051	22,6 мес.	CPX и СТЛТ: 23,6 %	CPX и СТЛТ: 18,4 % CPX: 18,3 % СТЛТ: 18,5 %	В однофакторном анализе: индекс GPA** > 2, SIR*** > 6, RPA**** — score, РМЖ***** , супратенториальная локализация очагов; V21***** > 1,5 cm ³ в группе бессимптомного РН. В многофакторном анализе: SIR, РМЖ, супратенториальная локализация очагов
Isabella Gruber и соавт., 2023 [15]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z	50,8 мес.	Не сообщено	7,2 %	Не сообщено
Leonie Johannwerner и соавт., 2023 [16]	https://doi.org/10.3390/biology12050655	12,0 мес.	CPX: однолетний — 8 % двухлетний — 8 % СТЛТ: однолетний — 2 % двухлетний — 13 %	CPX: однолетний — 7 %; двухлетний — 7 %. СТЛТ: однолетний — 2 %; двухлетний — 10 %	Максимальный размер очага
Masanori Hirata и соавт., 2022 [17]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7	8,9 мес.	CPX и СТЛТ: 13,4 %	Не сообщено	По результатам однофакторного и многофакторного анализа не выявлены
Giuseppe Minniti и соавт., 2019 [18]	https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y	15 мес.	CPX и СТЛТ: 15 % 12-месячный предполагаемый риск РН: CPX: 28 %; СТЛТ: 16 %	CPX и СТЛТ: 10,7 %	По результатам одно- и многофакторного анализа факторов выявлено не было
Ryosuke Matsuda и соавт., 2022 [19]	https://doi.org/10.1093/jrr/rrab111	13 мес.	CPX и СТЛТ: 5,7 %	Не сообщено	Не сообщено

*GTV — Gross Tumour Volume (макроскопический объем опухоли), **GPA — Graded Prognostic Assessment, ***SIR — Score Index of Radiosurgery, **** RPA — Recursive Partitioning Analysis, *****РМЖ — рак молочной железы, ***** V21 — объем мозга, получающий 21 Гр

Table 1. Characteristics of included studies: Radionecrosis incidence, predictive factors

Study	DOI	Median Follow-up (Months)	RN Incidence (Per Patient)	RN Incidence (Per Lesion)	Factors affecting the development of RN
Isabella Gruber, et al, 2023 [10]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6	36.3 months	Not reported	4.8 %	Not reported
Yoshihiro Kawai, et al, 2023 [11]	https://doi.org/10.21873/anticancer.16648	11.9 months	2 %	Not reported	Not reported
Amit K. Garg, et al, 2023 [12]	https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093	10 months	0 %	0 %	Not reported
Giuseppe, Minniti et al, 2016 [13]	https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013	10 months	SRS: 20 %; SRT: 8 %	Not reported	SRS: tumor size; GTV*; brain volume receiving 12–16 Gy. SRT: When performing a multivariate analysis of GTV and brain volume receiving 15–24 Gy
Bedriye Doğan, et al, 2024 [14]	https://doi.org/10.1093/bjrt/tqae051	22.6 months	SRS and SRT: 23.6 %	SRS and SRT: 18.4 %; SRS: 18.3 %; SRT: 18.5 %	Univariate analysis: GPA** > 2 index. SIR*** > 6. RPA**** — score, BC*****. supratentorial localization of foci; V21***** > 1.5 cm ³ in the group of asymptomatic RN. In multivariate analysis: SIR. breast cancer. supratentorial localization of foci
Isabella Gruber, et al, 2023 [15]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z	50.8 months	Not reported	7.2 %	Not reported
Leonie Johannwerner, et al, 2023 [16]	https://doi.org/10.3390/biology12050655	12.0 months	SRS: 1-year-old — 8 %; 2-year-old — 8 %. SRT: 1-year-old — 2 %; 2-year-old — 13 %	SRS: 1-year-old — 7 %; 2-year-old — 7 % SRT: 1-year-old — 2 %; 2-year-old — 10 %	Maximum lesion size
Masanori Hirata et al, 2022 [17]	https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7	8.9 months	SRS and SRT: 13.4 %	Not reported	No significant factors identified in univariate/multivariate analysis
Giuseppe Minniti et al, 2019 [18]	https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y	15 months	SRS and SRT: 15 %; 12-month estimated risk of RN: SRS: 28 %; SRT: 16 %	SRS and SRT: 10.7 %	No significant factors identified in univariate/multivariate analysis
Ryosuke Matsuda et al, 2022 [19]	https://doi.org/10.1093/jrtr/rrab111	13 months	SRS and SRT: 5.7 %	Not reported	Not reported

*GTV — Gross Tumour Volume (macroscopic tumour volume), **GPA — Graded Prognostic Assessment, ***SIR — Score Index of Radiosurgery, **** RPA — Recursive Partitioning Analysis, *****BC — Breast Cancer, ***** V21 — brain volume receiving 21 Gy

Доля пациентов с метастазами рака легкого составляла 47,1 % от всех включенных в исследования и варьировала от 41,5 до 86 %, РМЖ — от 5 до 20,1 %. В исследовании G. Minniti и соавт. были рассмотрены только пациенты с метастазами меланомы в головной мозг. Наибольший сообщенный процент включенных пациентов с заболеванием почки составил 7 %, пациентов с КРР — 14,5 %, других гистологических вариантов опухолей — 25,4 % [18]. Подобные характеристики указывают на разнообразие популяции в рамках исследований.

Суммарное количество метастатических очагов составило 1 693 (37–343). В исследовании M. Hirata количество облученных очагов не сообщалось. В пяти работах медиана размера очагов в кубических сантиметрах варьировала от 0,3 до 10,65 см³ [17]. В исследовании B. Doğan и соавт. аналогичный показатель в миллиметрах составил 13,58 (3–50) [14]. В трех исследованиях количество метастатических очагов описано в зависимости от размеров. В одном охарактеризована медиана размера РТВ облученных очагов.

В семи исследованиях пациентам был проведен курс СРХ, в девяти — курс СТЛТ. Суммарные дозы (СД) при проведении курса однократной СРХ составили 15–24 Гр, при проведении курса СТЛТ — 24–48 Гр.

В табл. 1 продемонстрированы основные результаты проведения ЛТ у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Во всех исследованиях была определена медиана наблюдения после проведения курса СРХ/СТЛТ. Данный показатель варьировал от 8,9 до 50,8 мес. В шести исследованиях частота развития РН была опубликована исходя из количества облученных очагов. В восьми работах аналогичный показатель был рассчитан по пациентам. Наибольшая частота развития РН по пациентам выявлена в исследовании B. Doğan и соавт., которая составила 23,6 % после проведения СРХ/СТЛТ при медиане наблюдения 22,6 мес. [14]. Наименьшая частота развития данного НЯ по пациентам составила 0 % в исследовании A.K. Garg и соавт. при медиане наблюдения 10,0 мес. [12]. Аналогичные показатели по облученным очагам составили 18,4 и 0 % и также выявлены у B. Doğan и A.K. Garg соответственно.

В пяти исследованиях были опубликованы результаты одно- и многофакторного анализа влияния различных факторов на развитие РН. Факторов, влияющих на развитие РН, в одном исследовании выявлено не было.

По результатам однофакторного анализа данных исследований, включенных в метаанализ, медиана GTV (7,3 vs 2,7 мл; $p = 0,003$), максимальный диаметр очага ($p = 0,0495$), индекс GPA > 2 ($p = 0,005$), индекс SIR > 6

($p = 0,015$), RPA-score I ($p = 0,011$), метастазы РМЖ ($p = 0,004$), супратенториальная локализация облученного очага ($p = 0,048$) влияли на развитие РН. В исследовании B. Doğan и соавт. V21 > 1,5 см³ ($p < 0,05$) влиял на частоту развития бессимптомного РН [14].

По результатам многофакторного анализа, в исследовании L. Johannwerner и соавт. максимальный диаметр очага влиял на развитие РН [16]. В работе B. Doğan и соавт., по результатам многофакторного SIR (OR: 1,30, 95 % ДИ 1,040–1,627, $p = 0,021$), метастазы РМЖ (OR: 2,33, 95 % ДИ: 1,08–5,05, $p = 0,031$) и супратенториальная локализация облученных очагов (OR: 3,64, 95 % ДИ: 1,176–11,28, $p = 0,025$) влияли на развитие данного нежелательного явления.

В исследовании G. Minniti и соавт. в группе СРХ размер опухоли, GTV, а также объем мозга, получающий дозу 12–16 Гр, являлись факторами, влияющими на развитие РН [13]. В группе СТЛТ данными факторами были GTV и объем мозга, получающий дозу 15–24 Гр.

Оценка предвзятости публикаций, сообщающих данные частоты развития РН по очагам. Данный метаанализ включает данные из семи исследований, где z-значение — 19,22672, двухстороннее $p < 0,0001$, $n = 667$. Для изменения выводов метаанализа потребуется 667 неопубликованных исследований со статистически незначимыми результатами.

Оценка предвзятости публикаций, сообщающих данные частоты развития РН по пациентам. Данный метаанализ включает данные из десяти исследований, где z-значение — 17,98955, двухстороннее $p < 0,0001$, $n = 833$. Для изменения выводов метаанализа потребуется 883 неопубликованных исследования со статистически незначимыми результатами.

Воронкообразные графики

На рис. 2 и 3 представлены воронкообразные графики системной ошибки публикаций частоты развития РН по очагам и пациентам. Количество «выбросов» на первом и втором графике составляет 4 и 5 публикаций соответственно. Публикации, результаты которых входят в 95 %-ный ДИ, равномерно распределены вокруг средневзвешенного значения.

Частота развития радионекроза по облученным очагам. Данные были получены из шести включенных исследований. В одном из них представлены данные частоты развития РН после СРХ и СТЛТ отдельно, поэтому данное исследование проанализировано для каждого из методов ЛТ, суммарное число исследований — семь. Учитывая неоднородность пациентов в исследованиях по нозологиям, стадиям заболевания, применению лекарственной противоопухолевой терапии, размерам и количеству облученных

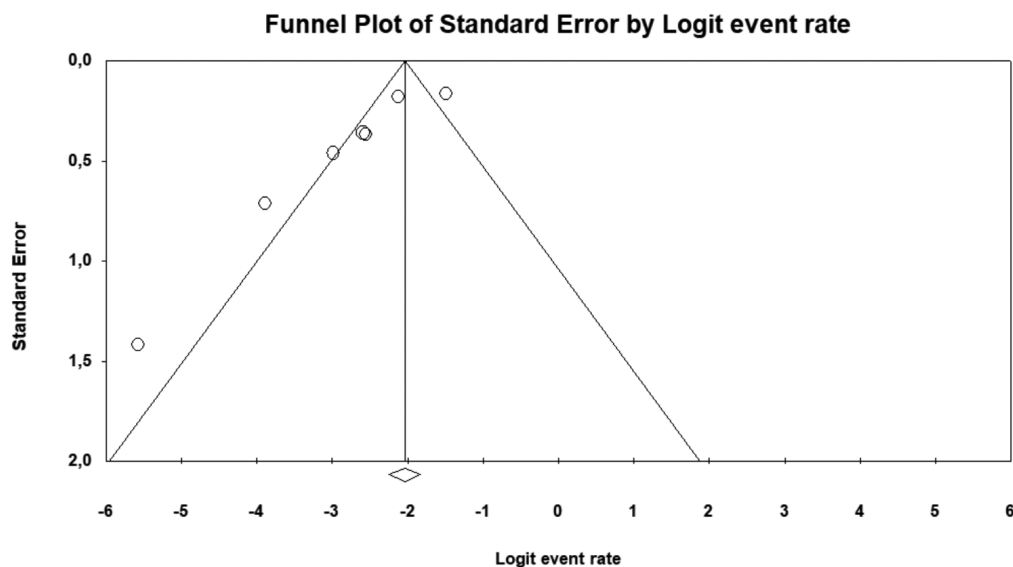


Рис. 2. Воронкообразный график предвзятости публикаций, отражающих частоту развития РН по очагам
Fig. 2. Funnel plot assessing publication bias for per-lesion radionecrosis incidence

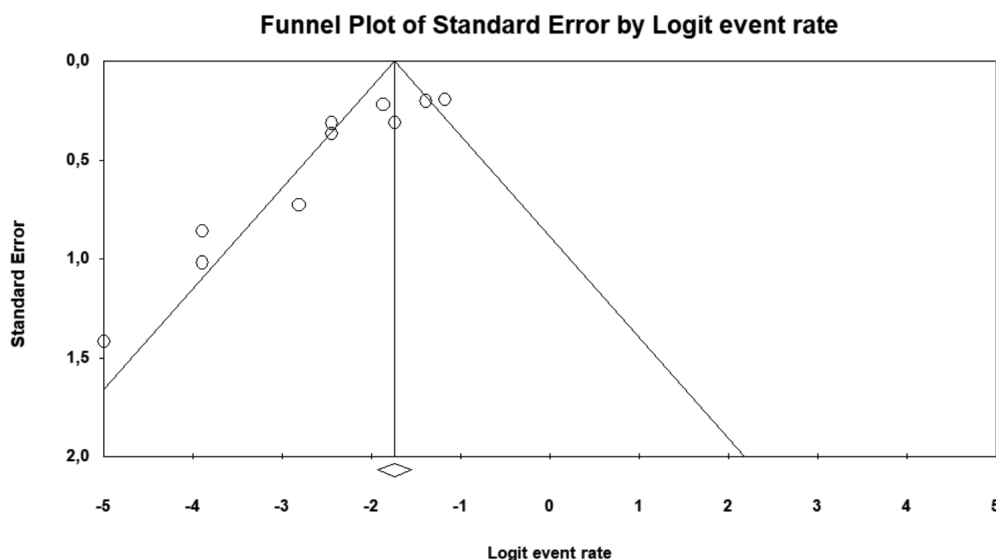


Рис. 3. Воронкообразный график предвзятости публикаций, отражающих частоту развития РН по пациентам
Fig. 3. Funnel plot assessing publication bias for per-patient RN incidence

Meta Analysis

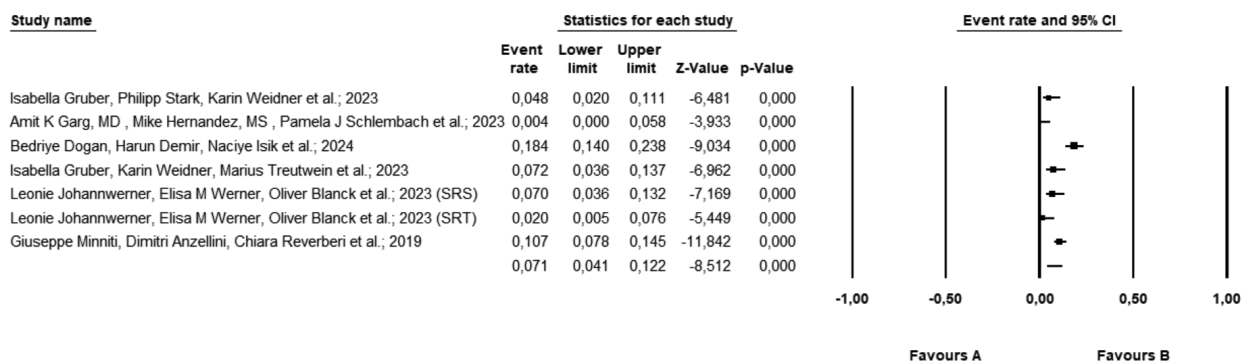


Рис. 4. Показатели частоты развития РН по очагам, полученные после статистической обработки данных
Fig. 4. Pooled analysis of per-lesion RN incidence

Meta Analysis

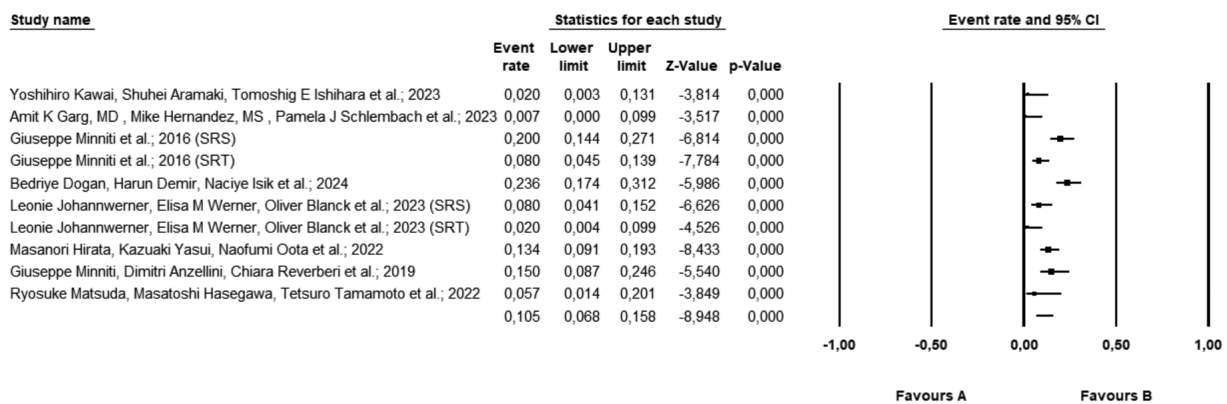


Рис. 5. Показатели частоты развития РН по пациентам, полученные после статистической обработки данных

Fig. 5. Pooled analysis of per-patient RN incidence

очагов, а также методике облучения метастазов в головном мозге, основной моделью, отражающей частоту развития РН, была выбрана модель случайных эффектов.

Средняя величина эффекта составила 0,071 (95 % ДИ: 0,041–0,122) (рис. 4). Значение $Q = 32,7$, $p < 0,001$. Показатели I^2 и Tau^2 составили 82 % и 0,426 соответственно. Данные показатели характеризуют высокую гетерогенность представленных исследований. Истинный размер эффекта в 95 % всех сопоставимых популяций попадает в интервал прогнозирования от 0,012 до 0,328.

Частота развития радионекроза по пациентам. Данные были получены из восьми включенных исследований. В двух исследованиях представлены данные частоты развития РН после СРХ и СТЛТ отдельно, поэтому работы проанализированы для каждого из методов ЛТ — суммарное число данных представлено из десяти исследований.

Средняя величина эффекта составляет 0,105 (95 % ДИ 0,068–0,158) (рис. 5). Значение $Q = 38,37$, $p < 0,001$. Показатели I^2 и Tau^2 составили 77 % и 0,349 соответственно. Данные показатели характеризуют высокую гетерогенность представленных исследований. Истинный размер эффекта в 95 % всех сопоставимых популяций попадает в интервал прогнозирования от 0,026 до 0,337.

Обсуждение

По результатам проведенного метаанализа, частота развития РН по облученным очагам составила 7,1 % (95 % ДИ: 4,1–12,2). Аналогичный показатель по пациентам составил 10,5 % (95 % ДИ: 6,8–15,8).

Преимуществом данной работы является то, что проведенный метаанализ является первым

подобным исследованием, посвященным оценке частоты развития РН после выполнения курса СТЛТ на метастазы в головном мозге посредством ЛУЭ, опубликованным как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Важно отметить, что в данный метаанализ были включены исследования, в которых курс СРХ/СТЛТ был выполнен только посредством ЛУЭ или роботизированной системы для проведения ЛТ. Полученные данные указывают на то, что частота развития РН по облученным очагам и пациентам сопоставимы с аналогичными показателями после проведения курса ЛТ посредством гамма-терапевтических установок.

Основными ограничениями проведенного метаанализа могут являться ретроспективный характер, вариабельность размеров выборки, высокая гетерогенность и небольшое число включенных исследований. В метаанализ также включались исследования с низким уровнем доказательности результатов (ШВ) и не вошло ни одно рандомизированное исследование. В единственном проспективном (по заявлению авторов) исследовании также не указана статистическая гипотеза.

Немаловажным является то, что значительная часть научных работ с 2015 по 2025 г. рассматривала проведение курса ЛТ посредством гамма-терапевтических установок. Учитывая характерные особенности проведения курса гамма-ЛТ метастазов в головном мозге, эти публикации не могли быть включены в данную работу.

Говоря непосредственно о результатах представленного метаанализа, уровни отмечаемых явлений можно оценить как репрезентативные с учетом аналогичных значений в публикуемых отдельных работах независимо от устройства проведения ДЛТ. Так, в одном из наиболее крупных исследований, посвященных проведению гамма-ЛТ метастазов в головном мозге,

Р.К. Sneed и соавт. проанализировали результаты лечения 2 200 очагов [20]. При медиане наблюдения 9,9 мес. частота развития РН в облученных очагах составила 5,4 %, а общая частота развития РН в течение года после курса СРХ — 7 %. В нашем предыдущем исследовании частота развития РН по облученным очагам составила 8,2 и 12,9 % по пациентам, что также подтверждает общий тренд явления [21].

Стоит отметить, что развитие симптомного РН после проведения курса СТЛТ представляет собой существенную проблему. Общая частота данного НЯ составляет от 8,4 до 16 % пациентов [22, 23]. У части больных после лечения кортикостероидами, а также таргетными препаратами наблюдается регресс неврологической симптоматики, при этом при развитии рефрактерности к лекарственному лечению методом выбора является хирургическое вмешательство. Проведение последнего сопряжено с высоким риском развития стойкой утраты или выраженного снижения неврологических функций [24].

Заключение

Актуальная частота развития РН после проведения курса СТЛТ на метастатические очаги в головном мозге не превышает 10,5 %. Таким образом, каждый десятый пациент может развить данное НЯ, которое при формировании рефрактерности к лекарственному лечению является причиной возможной утраты функций центральной нервной системы и инвалидизации пациентов. Подобные данные характеризуют потребность в большем числе клинических исследований, направленных на снижение частоты развития РН или его лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Черных М.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;

Иванов В.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, научное редактирование;

Блиганов П.И. — обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за

все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Chernykh M.V. — study concept and design, critical revision of the manuscript;

Ivanov V.A. — study conception and design, data acquisition and analysis, statistical analysis, critical revision;

Bliganov P.I. — literature review, data acquisition and analysis, statistical analysis, manuscript drafting.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lupattelli M., Ali E., Ingrosso G., et al. Stereotactic radiotherapy for brain metastases: Imaging tools and dosimetric predictive factors for radionecrosis. *J Pers Med.* 2020; 10(3): 59.-DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm10030059>.
2. Le Rhun E., Dhermain F., Vogin G., et al. Radionecrosis after stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2016; 16(8): 903-14.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1184572>.
3. Loo M., Pin Y., Thierry A., Clavier J.B. Single-fraction radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in patients with brain metastases: a comparative study. *Clin Exp Metastasis.* 2020; 37(3): 425-434.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-020-10031-5>.
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71.-DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
5. Wells G.A., Shea B., O'Connell D., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2014; 21.-URL: www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
6. Borenstein M. Common mistakes in meta-analysis and how to avoid them. Biostat, Inc. 2019.-URL: <https://www.Meta-Analysis.com/rsm>.
7. Borenstein M. Research Note: In a meta-analysis, the I index does not tell us how much the effect size varies across studies. *J Physiother.* 2020; 66(2): 135-9.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.02.011>.
8. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Comprehensive meta-analysis version 4. Englewood (NJ): Biostat, Inc. 2022.-URL: <http://www.meta-analysis.com>.
9. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2010; 1(2): 97-111.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>.
10. Gruber I., Stark P., Weidner K., et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases: results of a retrospective study. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 85.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02277-6>.
11. Kawai Y., Aramaki S., Ishihara T., et al. Outcomes of 30 Gy/5 Fr hypofractionated stereotactic radiation therapy for small brain metastases (≤ 2 cm). *Anticancer Res.* 2023; 43(10): 4543-4549.-DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.16648>.
12. Garg A.K., Hernandez M., Schlembach P.J., et al. A phase II clinical trial of frameless, fractionated stereotactic radiation

- therapy for brain metastases. *JNCI Cancer Spectr.* 2023; 7(6): pkad093.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkad093>.
13. Minniti G., Scaringi C., Paolini S., et al. Single-fraction versus multifraction (3 × 9 Gy) stereotactic radiosurgery for large (>2 cm) brain metastases: A comparative analysis of local control and risk of radiation-induced brain necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95(4): 1142-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.03.013>.
 14. Doğan B., Demir H., Işık N., et al. Investigation of the risk factors in the development of radionecrosis in patients with brain metastases undergoing stereotactic radiotherapy. *Br J Radiol.* 2024; 97(1157): 1022-1028.-DOI: <https://doi.org/10.1093/bjr/tqae051>.
 15. Gruber I., Weidner K., Treutwein M., Koelbl O. Stereotactic radiosurgery of brain metastases: a retrospective study. *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 202.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02389-z>.
 16. Johannwerner L., Werner E.M., Blanck O., et al. Radiation necrosis following stereotactic radiosurgery or fractionated stereotactic radiotherapy with high biologically effective doses for large brain metastases. *Biology (Basel).* 2023; 12(5): 655.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12050655>.
 17. Hirata M., Yasui K., Oota N., et al. Feasibility of linac-based fractionated stereotactic radiotherapy and stereotactic radiosurgery for patients with up to ten brain metastases. *Radiat Oncol.* 2022; 17(1): 213.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-022-02185-1>. Erratum in: *Radiat Oncol.* 2023; 18(1): 45.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02206-7>.
 18. Minniti G., Anzellini D., Reverberi C., et al. Stereotactic radiosurgery combined with nivolumab or Ipilimumab for patients with melanoma brain metastases: evaluation of brain control and toxicity. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 102.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0588-y>.
 19. Matsuda R., Hasegawa M., Tamamoto T., et al. Linac-based stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy with a micro-multileaf collimator for brain metastasis in the primary motor cortex. *J Radiat Res.* 2022; 63(1): 63-70.-DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/trab111>.
 20. Sneed P.K., Mendez J., Vemer-van den Hoek J.G., et al. Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery for brain metastases: incidence, time course, and risk factors. *J Neurosurg.* 2015; 123(2): 373-86.-DOI: <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS141610>.
 21. Блиганов П.И., Иванов В.А., Черных М.В., et al. Стереотаксическая лучевая терапия метастазов в головном мозге: эффективность и токсичность лечения. *Хирургия и онкология.* 2025; 15(2): 32-40.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40>. [Bliganov P.I., Ivanov V.A., Chernykh M.V., et al. Stereotactic radiation therapy of brain metastases: efficacy and toxicity of treatment. *Surgery and Oncology.* 2025; 15(2): 32-40.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-2-32-40> (In Rus)].
 22. Weingarten N., Kruser T.J., Bloch O. Symptomatic radiation necrosis in brain metastasis patients treated with stereotactic radiosurgery and immunotherapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019; 179: 14-18.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.02.010>.
 23. Sharma M., Jia X., Ahluwalia M. First follow-up radiographic response is one of the predictors of local tumor progression and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Cancer Med.* 2017; 6(9): 2076-2086.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1149>.
 24. Daisne J.F., De Ketelaere C., Jamart J. The individual risk of symptomatic radionecrosis after brain metastasis radiosurgery is predicted by a continuous function of the V12Gy. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2021; 27: 70-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2021.01.003>.

Поступила в редакцию / Received / 14.08.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 19.08.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Павел Ильич Блиганов / Pavel I. Bliganov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-0586>; SPIN-code: 2036-1570, AuthorID: 1121624; 8 (916)060-37-59.

Валерий Анатольевич Иванов / Valerii A. Ivanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>; SPIN-code: 1096-7850.

Марина Васильевна Черных / Marina V. Chernykh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4944-4035>; SPIN-code: 4152-3432.





© О.В. Грибова¹, Ж.А. Старцева¹, В.В. Великая¹, Е.С. Сухих^{1,2},
В.А. Новиков¹, Е.Л. Чойнзонов¹, Е.А. Селихова², А.И. Рябова¹

Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске

¹Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Olga V. Gribova¹, Zhanna A. Startseva¹, Victoria V. Velikaya¹, Evgeniia S. Sukhikh^{1,2},
Valery A. Novikov¹, Evgeny L. Choyazonov¹, Ekaterina A. Selikhova², Anastasiya I. Ryabova¹

Fast Neutrons Therapy Experience in Tomsk

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, the Russian Federation

²Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. Радиобиологические особенности нейтронного излучения позволяют внести весомый вклад в лечение злокачественных новообразований, резистентных к стандартным видам лучевой терапии. Актуальной задачей клинических исследований остается изучение отдаленных и непосредственных результатов лечения больных, анализ осложнений, а также определение показаний к применению данного вида лучевой терапии.

Цель. Провести оценку безопасности, частоты осложнений и эффективности лучевой терапии с использованием дистанционной терапии быстрыми нейтронами (ДТБН) циклотрона У-120 для лечения радиорезистентных злокачественных опухолей различных локализаций, сопоставляя ее с традиционными методами лучевой терапии.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 130 больных раком слюнных желез, 125 больных с локальными рецидивами рака молочной железы (РМЖ). Пациенты из групп исследования получали ДТБН на циклотроне У-120. Больным из подгрупп сравнения/контроля проводилась терапия «редкоионизирующими» видами излучения (электронная, дистанционная гамма-терапия).

Результаты. В группе больных раком слюнных желез выявлено значимое повышение показателей локального контроля опухоли при использовании ДТБН с улучшением отдаленных результатов лечения. Так, общая выживаемость (ОВ) в подгруппе больных, которым в послеоперационном периоде была проведена ДТБН, составила 73 % в сравнении с 43 % в подгруппе контроля. В группе больных с местными рецидивами РМЖ, которым был проведен курс ДТБН, частота полных регрессий составила 91,8 против 51,3 % среди больных, которым проводилась лучевая терапия традиционными методами, а показатели десятилетней выживаемости без повторных рецидивов в подгруппе пациентов, получивших курс ДТБН, составили 77 % в сравнении с 44 % в подгруппе сравнения.

Заключение. Данные настоящего исследования показали безопасность и эффективность применения ДТБН у больных со злокачественными новообразованиями отдельных локализаций.

Introduction. The unique radiobiological properties of neutron radiation offer significant therapeutic advantages for treating malignancies resistant to conventional radiotherapy. Current clinical research focuses on evaluating both immediate and long-term treatment outcomes, analyzing complication profiles, and establishing evidence-based indications for this modality.

Aim. To evaluate the safety, complication rate, and clinical efficacy of fast neutron radiotherapy (FNRT) using the U-120 cyclotron for radioresistant tumors across various sites, with comparative analysis against conventional photon-based radiotherapy.

Materials and Methods. This study included 130 salivary gland carcinoma patients and 125 locally recurrent breast cancer patients. The intervention group received FNRT using the U-120 cyclotron, while control subgroups received conventional radiotherapy (electronic, remote gamma therapy).

Results. Salivary gland cancer patients demonstrated significantly improved local control and long-term outcomes with FNRT. The postoperative FNRT subgroup achieved 73 % overall survival (OS) versus 43 % in controls ($p < 0.01$). Among breast cancer recurrence patients, FNRT yielded 91.8 % complete response rates versus 51.3 % with conventional radiotherapy, with 10-year recurrence-free survival of 77 versus 44 % in controls ($p < 0.001$).

Conclusion. FNRT demonstrates favorable safety and efficacy profiles for selected radioresistant malignancies.

Ключевые слова: дистанционная нейтронная терапия; рак слюнных желез; комбинированное лечение; лучевая терапия; быстрые нейтроны; рак молочной железы; локальный рецидив

Для цитирования: Грибова О.В., Старцева Ж.А., Великая В.В., Сухих Е.С., Новиков В.А., Чойнзонов Е.Л., Селихова Е.А., Рябова А.И. Опыт применения дистанционной терапии быстрыми нейтронами в городе Томске. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1183-1190.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2372

Keywords: fast neutron therapy; salivary gland cancer; combined treatment; radiation therapy; fast neutrons; breast cancer; local recurrence

For Citation: Olga V. Gribova, Zhanna A. Startseva, Victoria V. Velikaya, Evgenia S. Sukhikh, Valery A. Novikov, Evgeny L. Choyznzonov, Ekaterina A. Selikhova, Anastasiya I. Ryabova. Fast neutrons therapy experience in Tomsk. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1183-1190.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2372>

✉ Контакты: Грибова Ольга Вячеславовна, gribova79@mail.ru

Введение

Лучевая терапия — один из трех основных методов в онкологии. И хотя в настоящее время наиболее часто применяется фотонное излучение линейных ускорителей, существует веское физическое и биологическое обоснование использования корпускулярной терапии, к которым относится нейтронная терапия.

Первый опыт применения быстрых нейтронов в лечении пациентов привел к выводам, что данный вид лучевой терапии оказывает более ярко выраженное воздействие, приводящее в т. ч. к значительным поздним пострadiационным повреждениям здоровых тканей [1, 2].

В последующих исследованиях было выявлено, что распределение поглощенной дозы по глубине в тканезквивалентной среде от пучков быстрых нейтронов практически не отличается от поведения фотонных пучков. Однако наблюдается более высокое значение показателя по относительной биологической эффективности (ОБЭ), который увеличивается при уменьшении поглощенной дозы за фракцию и снижается при повышении энергии излучения, а также широко варьирует для различных тканей организма. Это является результатом высокой линейной передачи энергии (ЛПЭ), которая находится в диапазоне около 200 кэВ/мкм для нейтронных пучков 2 МэВ, что примерно в 200 раз выше, чем у обычных фотонных пучков [3]. ОБЭ для нейтронного пучка 2 МэВ находится между 2 и 7 [4]. Это означает, что 1 Гр, доставленный с помощью дистанционной терапии быстрыми нейтронами, должен быть таким же эффективным в уничтожении раковых клеток, как 2–7 Гр фотонной терапии.

Как указывалось выше, ОБЭ варьирует и зависит от типа тканей организма, из которых происходит опухоль, и от степени ее злокачественности [5]. Особенно это касается опухолей мозга и поздно реагирующих тканей, для которых ОБЭ оценивается в верхней части диапазона [6].

Среди радиобиологических преимуществ плотнoионизирующего нейтронного излучения также выявлена низкая зависимость радиочув-

ствительности от степени насыщения клеток кислородом и от стадий клеточного цикла [7].

По данным многочисленных клинических исследований, было установлено улучшение локального контроля при использовании дистанционной терапии быстрыми нейтронами по сравнению с фотонной терапией при опухолях слюнных желез, околоносовых пазух, неэпидермоидных и рецидивных опухолях головы и шеи, мягкотканых саркомах, раке предстательной железы, мезотелиоме плевры и меланоме [8–17].

Немалый вклад в изучение эффективности плотнoионизирующего излучения внесли российские ученые. С 1985 г. нейтронная терапия (НТ) реактора стала применяться в Медицинском радиологическом научном центре РАМН в г. Обнинске. А с 1999 г. клинические испытания начали специалисты Челябинского областного онкологического диспансера. В вышеперечисленных учреждениях была проведена оценка эффективности ДТБН у больных со злокачественными новообразованиями различных локализаций [18–21].

Нейтронная терапия за пределами России осуществляется в медицинском центре Сиэттла, но, как сообщается, количество пациентов с каждым годом снижается из-за экономических причин, а также конкуренции других, высокотехнологичных, видов лучевой терапии [22].

В г. Томске при участии НИИ онкологии и Томского политехнического института экспериментальное и клиническое изучение эффективности ДТБН на базе циклотрона У-120 начато в 1983 г. и продолжается в настоящее время. За последний год была проведена модернизация программного обеспечения планирующей системы SNDP (Safe Neutron Dosimetric Planner) по расчетам распределений поглощенной дозы в пациенте (1986 г., В.А. Лисин), при которой стало возможным определять не только значения поглощенных доз на базе DICOM рентгеновских изображений с визуализацией анатомических данных, включая объемы облучения и здоровых тканей, но и проводить расчеты изоэффективной дозы относительно фотонного облучения с учетом линейно-квадратичной модели, значения ОБЭ, определять поглощенную дозу нейтронов

с применением методики измерения двумя ионизационными камерами, обладающими разной чувствительностью к нейтронному излучению, т. е. процедуры клинической дозиметрии быстрых нейтронов [23]. Целью данной статьи является описание опыта, накопленного в г. Томске за последние десятилетия клинического применения ДТБН.

Материалы и методы

Нейтронная терапия проводилась на базе медико-биологического комплекса циклотрона У-120 НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Во время сеанса пациент находится в процедурной комнате, куда выведен горизонтальный коллиматор, размещенный в стальной трубе с наружным диаметром 426 мм. Из отдельных цилиндрических блоков набрана защита из полиэтилена. Такая конструкция защиты позволила изменять общую длину коллиматора и составляющих его частей из железа и полиэтилена, что было необходимо для выбора оптимального варианта защиты. Размер входного отверстия коллиматора — 4×4 см². Выходное отверстие сформировано из сменных полиэтиленовых блоков. Вставки из полиэтилена в коллиматоре дают возможность получать прямоугольные поля размерами от 6×6 до 15×15 см².

В плане топометрической подготовки всем больным проводили спиральную компьютерную томографию, далее осуществлялось оконтуривание объема опухоли и здоровой ткани органов на планирующей системе XiO, после чего медицинскими физиками проводился расчет изодозного распределения и показателей запланированного курса ДТБН в системе SINDR.

В исследование было включено 130 больных раком слюнных желез, 125 больных с локальными рецидивами РМЖ, которые проходили лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2007 по 2022 г.

Злокачественные опухоли слюнных желез. В основу анализа положены результаты лечения 130 больных раком слюнных желез, которым первым этапом проводилась операция в объеме стандартной паротидэктомии или удаления пораженной слюнной железы, при необходимости дополнявшаяся лимфаденэктомией.

Пациенты были разделены на две подгруппы соответственно видам лучевой терапии, сопоставимые по основным клинимо-морфологическим характеристикам. Больным подгруппы исследования ($n = 90$) в послеоперационном периоде через 14–21 день после операции начиналась нейтронно-фотонная терапия (НФТ). Разовая доза (РД) быстрых нейтронов со-

ставляла 1,6–2,4 Гр, суммарная доза (СД) — 6,4–7,2 Гр, что по изоэффекту составляло 28–38 Гр в пересчете на стандартный курс лучевой терапии. Нейтронная терапия дополнялась стандартной гамма-терапией до курсовой очаговой дозы 50–60 Гр. Таким образом, вклад ДТБН в общую курсовую дозу составлял не менее 50 %.

Больным подгруппы контроля в послеоперационном периоде проводился курс стандартной дистанционной гамма-терапии до СД 50–60 Гр.

Локальные рецидивы рака молочной железы. Были проанализированы результаты лечения 125 пациенток с местными рецидивами РМЖ. Средний срок наблюдения составил $10 \pm 2,7$ лет. Так, в подгруппу исследования было включено 86 больных, которым в качестве локального метода воздействия проводилась НТ или НФТ.

Следует отметить тот факт, что у 90,7 % больных данной подгруппы в анамнезе был курс фотонной лучевой терапии в плане комплексного лечения первичной опухоли, а у 19 пациенток рецидив опухоли был повторным после проведенного ранее курса лучевой терапии электронами.

РД быстрых нейтронов составила 1,6–1,8 Гр, общее количество сеансов — от трех до пяти. Нейтронная терапия суммарной дозой 30–40 Гр по изоэффекту в чистом виде была проведена 28 больным. У 58 человек НТ дополнялась дистанционной лучевой терапией на ускорителе электронов до суммарной курсовой дозы 55–60 Гр по изоэффекту.

В подгруппу сравнения вошли пациенты, получившие в качестве метода лучевого воздействия курс лучевой терапии электронами на область локального рецидива РМЖ ($n = 39$). В анамнезе у 36 из 39 больных был курс стандартной лучевой терапии в рамках лечения первичной опухоли молочной железы. Терапия электронами (ЭТ) на область местного рецидива РМЖ проводилась на малогабаритном бетатроне энергией 7 МэВ, РД 3,0 Гр до СД 48 Гр (60 изогр).

Обе подгруппы были сопоставимы по основным клинимо-морфологическим характеристикам. Непосредственный эффект лечения в обеих группах оценивался через 4–6 нед. после проведенной лучевой терапии. Регистрация осложнений у всех пациентов происходила по мере их возникновения в процессе лечения, сразу после окончания курса лучевой терапии, а также спустя 3, 6 и 12 мес. после завершения лучевой терапии.

Оценка ранних лучевых реакций (острая токсичность) и поздних лучевых повреждений (поздняя токсичность) осуществлялась по шкале EORTC/RTOG.

Результаты

Злокачественные опухоли слюнных желез. Были прослежены отдаленные результаты комбинированного лечения пациентов с применением ДТБН.

За весь период наблюдения рецидивы зарегистрированы у 19 больных подгруппы исследования, что составило 21,1 %, и у 18 больных контрольной подгруппы — 45 %. Общая выживаемость больных в подгруппе исследования составила $73,8 \pm 9,5$ %, контроля — $43,2 \pm 9,4$ % (рис. 1). Показатели безрецидивной выживаемости в основной подгруппе были $65,6 \pm 7,5$ %, в контрольной — $34,8 \pm 9,1$ % (рис. 2). Разница в показателях выживаемости больных между сравниваемыми подгруппами статистически значима ($p < 0,05$).

Осложнения. Из проявлений острой токсичности у больных, независимо от вида лучевой терапии, наиболее часто наблюдались лучевые

дерматиты, более свойственные пациентам, которым проводился курс ДТБН. Это обусловлено особенностями изодозной нагрузки, максимум которой приходится на поверхностные слои кожных покровов. При этом необходимо отметить, что у большей части пациентов подгруппы исследования (60 %) отмечались явления дерматита первой степени. Вторая степень кожной токсичности наблюдалась у 5,6 % больных данной подгруппы, а у 34,4 % проявления кожной токсичности отсутствовали.

В подгруппе больных, которым проводился курс фотонной лучевой терапии, явления кожной токсичности наблюдались у 30 % больных, чаще всего, в 25 % случаев, это был дерматит первой степени.

При статистическом анализе данных о поздней кожной токсичности значимой разницы между подгруппами отмечено не было. В подгруппе больных, которым был проведен курс НФТ, проявления поздней токсичности в виде

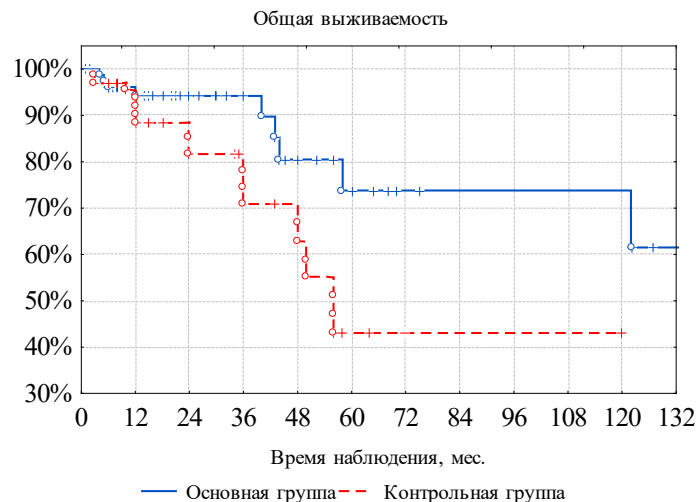


Рис. 1. Общая выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения
Fig. 1. Overall survival of salivary gland carcinoma patients following combined-modality therapy

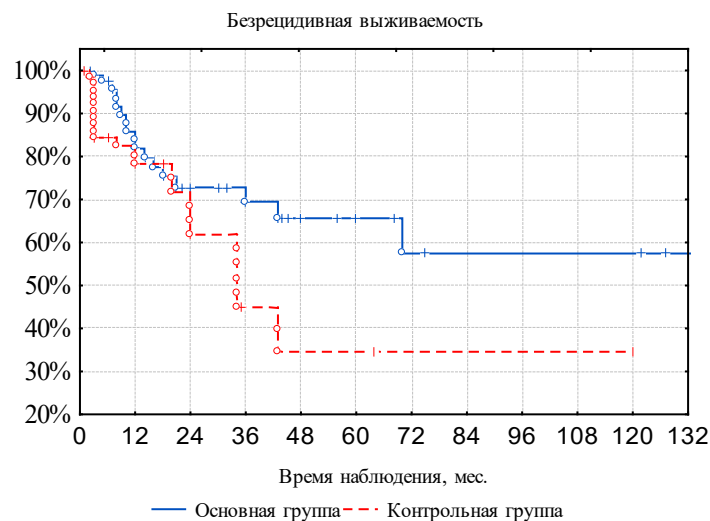


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных раком слюнных желез после комбинированного лечения
Fig. 2. Recurrence-free survival of salivary gland carcinoma patients following combined-modality therapy

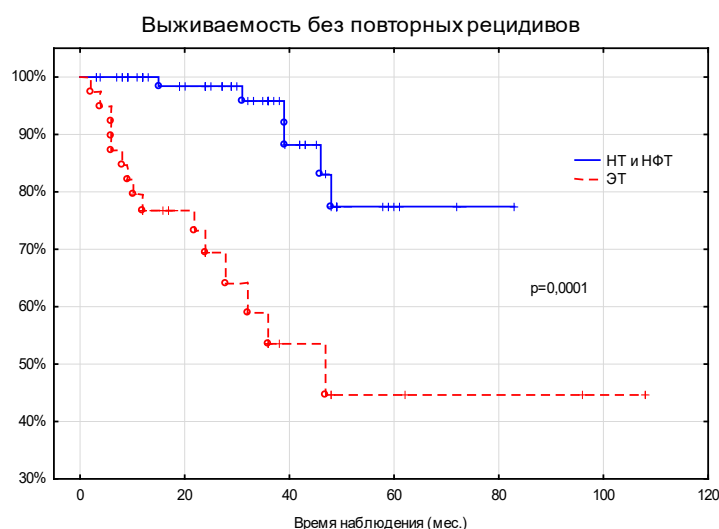


Рис. 3. Выживаемость больных без повторных признаков рецидива РМЖ в основной группе и группе сравнения
Fig. 3. Recurrence-free survival in breast cancer patients: intervention vs. comparison group

гиперпигментации и незначительной атрофии кожи, встречались в 34,4 % случаев. Более выраженные осложнения с очаговой атрофией и телеангиоэктазиями наблюдались у 7,8 % больных. В подгруппе пациентов после стандартной фотонной терапии поздняя кожная токсичность первой степени выявлена у 20 % пациентов.

Необходимо отметить, что кожная токсичность третьей и более степени не наблюдалась ни у одного пациента, включенного в исследование, а степень проявления дерматита напрямую зависела от площади полей облучения.

В целом переносимость ДТБН оценивалась как удовлетворительная. Своевременное купирование острых лучевых реакций как стандартными, так и разработанными в НИИ онкологии методами, предупреждали дальнейшее развитие осложнений и, как правило, не требовали длительных перерывов в лечении.

Локальные рецидивы рака молочной железы. В данной группе больных были оценены как отдаленные, так и непосредственные результаты лечения.

В результате применения ДТБН полной регрессии удалось достичь у 91,8 % больных, что значительно выше в сравнении с пациентами, которым проводилась терапия электронным пучком — 51,3 %. При этом в подгруппе исследования лишь в 7 % случаев был диагностирован краевой рецидив, в то время как в подгруппе сравнения повторные рецидивы имели место в области полей облучения у 15 из 39 больных, что составило 38,4 %.

Длительный период наблюдения за данной категорией пациентов позволил оценить десятилетние показатели выживаемости без признаков повторного рецидива. Так, в подгруппе исследования данный параметр составил $77,4 \pm 8,7$ %, в подгруппе сравнения — $44,7 \pm 8,8$ % (рис. 3).

Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Осложнения. Частота и выраженность острой кожной токсичности у больных после ДТБН также напрямую зависела от площади полей облучения. Так, острые лучевые дерматиты наблюдались при превышении порога в 200 см² и наблюдались у 24 больных, что составило 27,9 %. При этом наиболее часто осложнения ограничивались умеренной гиперемией, что соответствует первой степени.

Среди больных, которым проводилась терапия электронами, острая кожная токсичность наблюдалась в 12,8 % случаев.

Проявления поздней кожной токсичности в подгруппе исследования распределялись следующим образом: у семи больных (8,1 %) диагностированы осложнения второй степени, у трех больных (3,5 %) — третьей степени, еще у трех выявлены лучевые язвы.

Таким образом, нами отмечено значимое увеличение показателей отдаленной выживаемости при использовании ДТБН. Острая кожная токсичность значимо не различалась между группами. Осложнения, наблюдаемые в процессе лечения, зачастую имели обратимый характер и не влияли на план лечения. Возникновение поздних лучевых повреждений третьей и более степеней было связано с большой площадью облучения, а также наличия в анамнезе курса лучевой терапии по поводу первичного РМЖ.

Обсуждение

В последние годы отмечается повышение интереса к андронной терапии в связи с ростом числа центров по всему миру, а это значит, что даже небольшие по объему клинические исследова-

дования, посвященные эффективности НТ, могут помочь разработать биологически обоснованные алгоритмы планирования лечения.

Для повышения качественной оценки эффективности терапии быстрыми нейтронами, т. е. с точки зрения ожидаемой биологической эффективности, следует вводить такие радиобиологические критерии, как вероятность контроля над ростом опухоли (Tumor Control Probability — TCP) и вероятность пострадиационных осложнений здоровых тканей (Normal Tissue Complication Probability — NTCP), позволяющие количественно оценить исход радиационного лечения, и на этой основе выбрать оптимальную схему облучения пациента, т. е. проводить персонализированный подход к планированию лечения через клинически значимые показатели контроля над ростом опухоли и биологических свойств тканей [24–27].

Заключение

Востребованность данного направления лучевой терапии радиорезистентных опухолей определяет дальнейшую необходимость продолжения клинических, а также расширения спектра радиобиологических и физико-математических исследований.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Грибова О.В. — сбор и первичная обработка материала, разработка концепции научной работы, проведение сеансов лучевой терапии, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Старцева Ж.А. — сбор, анализ и интерпретация данных, проведение сеансов лучевой терапии, написание черновика рукописи, разработка концепции научной работы, анализ научной работы, утверждение публикуемой версии статьи;

Великая В.В. — сбор и первичная обработка материала, проведение сеансов лучевой терапии, разработка концеп-

ции научной работы, статистическая обработка, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Сухих Е.С. — осуществление дозиметрического планирования сеансов лучевой терапии, разработка концепции научной работы, анализ научной работы, написание статьи, утверждение публикуемой версии статьи;

Новиков В.А. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи;

Чойнзонов Е.Л. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи.

Селихова Е.А. — осуществление дозиметрического планирования сеансов лучевой терапии, разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение публикуемой версии статьи;

Рябова А.И. — разработка концепции научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, подготовка иллюстративного материала.

Authors' contributions

Gribova O.V.: Data collection and processing, study conception and design, radiotherapy administration, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, final approval.; Startseva Zh.A.: Data collection, analysis, and interpretation, radiotherapy administration, study conception and design, manuscript drafting, final approval.

Velikaya V.V.: Data collection and processing, radiotherapy administration, study conception and design, statistical analysis, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Sukhikh E.S.: Radiotherapy dosimetric planning, study conception and design, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Novikov V.A.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, final approval.

Choyazonov E.L.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, final approval.

Selikhova E.A.: Radiotherapy dosimetric planning, study conception and design, data interpretation, manuscript drafting, final approval.

Ryabova A.I.: Study conception and design, critical revision for intellectual content, illustrative material preparation, final approval.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rockhill J.K., Laramore G.E. Neutron radiotherapy. In: Gunderson L.L., Tepper J.E., eds. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone. 2011; 1660.
2. Brennan J.T., Phillips T.L. Evaluation of past experience with fast neutron teletherapy and its implications for future applications. *Eur J Cancer*. 1971; 7(2): 219-25.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-2964\(71\)90020-x](https://doi.org/10.1016/0014-2964(71)90020-x).
3. Goodhead D.T. Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *J Radiat Res*. 1999; 40(Suppl): 1-13.-DOI: <https://doi.org/10.1269/jrr.40.s1>.
4. Schmid E., Schlegel D., Guldbakke S., et al. RBE of nearly monoenergetic neutrons at energies of 36 keV-14.6 MeV for induction of dicentric in human lymphocytes. *Radiat Environ Biophys*. 2003; 42(2): 87-94.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00411-003-0200-0>.

5. Broerse J.J., Battermann J.J. Fast neutron radiotherapy: for equal or for better? *Med Phys.* 1981; 8(6): 751-60.-DOI: <https://doi.org/10.1118/1.594851>.
6. Battermann J.J. Fast neutron therapy for advanced brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1980; 6(3): 333-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(80\)90142-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(80)90142-X).
7. Vaupel P., Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist.* 2004; 9(Suppl 5): 4-9.-DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-90005-4>.
8. Goodhead D.T. Neutrons are forever! Historical perspectives. *Int J Radiat Biol.* 2019; 95(7): 957-984.-DOI: <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1569782>.
9. Theron T., Slabbert J., Serafin A., Böhm L. The merits of cell kinetic parameters for the assessment of intrinsic cellular radiosensitivity to photon and high linear energy transfer neutron irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37(2): 423-8.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00533-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00533-0).
10. Laramore G.E., Krall J.M., Griffin T.W., et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. radiation therapy oncology group. Medical research council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27(2): 235-40.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90233-L](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90233-L).
11. Bittner N., Koh W.J., Laramore G.E., et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the trachea with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(2): 410-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.01.016>.
12. Lindsley K.L., Cho P., Stelzer K.J., et al. Fast neutrons in prostatic adenocarcinomas: worldwide clinical experience. *Recent Results Cancer Res.* 1998; 150: 125-36.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-78774-4_7.
13. Patel S.A., Kusano A.S., Truong A., et al. Fast neutron radiotherapy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol.* 2015; 38(1): 47-50.-DOI: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182880b7a>.
14. Bremer M., Neuhofer C., Auberger T., et al. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study. *Radiat Oncol Investig.* 1999; 7(2): 118-24.-DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6823\(1999\)7:2<118::AID-ROI8>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6823(1999)7:2<118::AID-ROI8>3.0.CO;2-6).
15. Liao J.J., Parvathaneni U., Laramore G.E., et al. Fast neutron radiotherapy for primary mucosal melanomas of the head and neck. *Head Neck.* 2014; 36(8): 1162-7.-DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.23428>.
16. Stannard C., Vernimmen F., Carrara H., et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiation Oncol.* 2013; 109(2): 262-8.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.013>.
17. Timoshchuk M.A., Dekker P., Hippe D.S., et al. The efficacy of neutron radiation therapy in treating salivary gland malignancies. *Oral Oncol.* 2019; 88: 51-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.006>.
18. Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Гулидов И.А. Технологические проблемы использования исследовательских реакторов на быстрых нейтронах для лучевой терапии больных злокачественными опухолями. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 1997; 4: 26-29. [Mardynsky Yu.S., Sysoev A.S., Gulidov I.A. Technological problems of using of fast neutron research reactors for radiation therapy in patients with malignant tumors. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 1997; 4: 26-29 (In Rus)].
19. Кандакова Е.Ю., Важеннин А.В., Кузнецова А.И., et al. Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно-нейтронной терапии. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России.* 2014; 14-4: 7. [Kandakova E.Yu., Vazhenin A.V., Kuznetsova A.I., et al. Results of the combined photon-neutron therapy in the conditions of escalation of a dose of neutrons generally a course of the combined photon-neutron therapy. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine.* 2014; 14-4: 7 (In Rus)].
20. Великая В.В., Старцева Ж.А., Гольдберг В.Е., et al. Отдаленные результаты комплексного лечения с применением нейтронной терапии у больных с местными рецидивами рака молочной железы. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* 2019; 2(1): 27-32.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32> [Velikaya V.V., Startseva Zh.A., Goldberg V.E., Popova N.O., Lisin V.A. Long-Term Treatment Outcomes after Neutron Therapy for Patients with Locally Recurrent Breast Cancer. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy.* 2019; 2(1): 27-32.-DOI: <https://doi.org/10.37174/2587-7593-2019-2-1-27-32> (In Rus)].
21. Чойнзонов Е.Л., Лисин В.А., Грибова О.В., et al. Нейтронная терапия злокачественных новообразований головы и шеи. Москва: Российская академия наук. 2021: 328.-ISBN 978-5-907366-38-1. [Choyznzonov E.L., Lisin V.A., Gribova O.V., et al. Neutron therapy of head and neck cancer. Moscow: Russian Academy of Sciences. 2021: 328.-ISBN 978-5-907366-38-1 (In Rus)].
22. Macomber M.W., Tarabadkar E.S., Mayr N.A., et al. Neutron radiation therapy for treatment of refractory merkel cell carcinoma. *Int J Part Ther.* 2017; 3(4): 485-91.-DOI: <https://doi.org/10.14338/IJPT-17-00003.1>.
23. Вертинский А.В., Селихова Е.А., Сухих Е.С., et al. Модернизация программного обеспечения для расчета и оптимизации распределения поглощенной дозы в однородной среде при лучевой терапии быстрыми нейтронами. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2025; 70(1): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73>. [Vertinskiy A.V., Selikhova E.A., Sukhikh E.S., et al. Modernized software for calculation and optimization of absorbed dose distribution in a homogeneous medium during radiation therapy with fast neutrons. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2025; 70(1): 67-73.-DOI: <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-1-67-73> (In Rus)].
24. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Стахова О.М., et al. Сравнительный анализ математических моделей, описывающих радиобиологические процессы при лучевой терапии. *Медицинская техника.* 2023; 342(6): 40-43. [Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Stakhova O.M., et al. Comparative analysis of mathematical models of radiobiological processes in radiation therapy. *Biomedical Engineering.* 2023; 342(6): 40-43 (In Rus)].
25. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Сутыгина Я.Н., Стахова О.М. Сравнительный анализ математических моделей для оценки повреждений критических органов при проведении лучевой терапии. *Медицинская техника.* 2023; 340(4): 36-39. [Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Sutygina YA.N., Stakhova O.M. Comparison of mathematical models for assessment of normal tissue complication probability in radiation therapy. *Biomedical Engineering.* 2023; 340(4): 36-39 (In Rus)].

26. Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Sutygina Ya.N., et al. Estimation of treatment efficiency of head-and-neck cancer based on tumour control probability model. *South Florida Journal of Development*. 2023; 4(1): 248-263.-DOI: <https://doi.org/10.46932/sfjdv4n1-018>.
27. Сухих Е.С., Подоплекин Д.М., Сухих Л.Г., et al. Оценка вероятности локального контроля в зависимости от фракционирования для рака корня языка. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018; 2(6): 13-18. [Sukhikh E.S., Podoplekin D.M., Sukhikh L.G., et al. Assessment of the probability of local control of the tongue root cancer depending on fractionation. *Russian Medical Inquiry*. 2018; 2(6): 13-18 (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 12.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 21.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Authors information / ORCID

Ольга Вячеславовна Грибова / Olga V. Gribova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-427X>, SPIN-code: 1405-1669.

Жанна Александровна Старцева / Zhanna A. Startseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>, SPIN-code: 8121-0310.

Виктория Валерьевна Великая / Victoria V. Velikaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-2612>, SPIN-code: 6959-6382.

Евгения Сергеевна Сухих / Evgeniia S. Sukhikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8251-2138>, SPIN-code: 3699-3110.

Валерий Александрович Новиков / Valery A. Novikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0364-0831>, SPIN-code: 9350-3617.

Евгений Лхаматренович Чойнзон / Evgeny L. Choynzonov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>, SPIN-code: 2240-8730.

Екатерина Александровна Селихова / Ekaterina A. Selikhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0257-6017>, SPIN-code: 2867-0404.

Анастасия Игоревна Рябова / Anastasiya I. Ryabova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7171-8728>, SPIN-code: 3128-2940.





© А.М. Карачун¹, Д.В. Самсонов^{1,2}, А.Б. Моисеенко¹

Предварительные результаты проспективного одноцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности безоперационной стратегии «Watch & Wait» для больных раком прямой кишки

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexei M. Karachun¹, Denis V. Samsonov^{1,2}, Andrey B. Moiseenko¹

Preliminary Efficacy and Safety of a Non-Surgical Watch-and-Wait Strategy in Rectal Cancer: A Prospective Single-Center Observational Study

¹N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

²S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, the Russian Federation

Введение. Безоперационная тактика «Watch & Wait» в рамках клинических исследований продемонстрировала хорошие результаты в отношении больных раком прямой кишки, достигших полного клинического ответа на неоадьювантную терапию, что позволило рекомендовать ее к применению в специализированных учреждениях. Однако пока не ясно, насколько данная лечебная стратегия окажется безопасной и эффективной в условиях рутинного применения, какую приверженность соблюдать; регламент контрольного обследования продемонстрируют пациенты.

Материалы и методы. С 2022 по 2025 г. в условиях федерального центра осуществлен набор в проспективное одноцентровое исследование 65 больных местнораспространенным раком прямой кишки с диагностированным полным регрессом опухоли на неоадьювантную терапию. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами, в результате которого планируется оценить их трехлетние безрецидивную и общую выживаемости.

Результаты. К моменту публикации нарушений режима наблюдения не имели 46 (70,8 %) больных. Возобновленный опухолевый рост зарегистрирован в 17 (26,2 %) случаях, из них 15 пациентов подверглись хирургическому лечению, один принял решение оперироваться в другом учреждении, второй от операции категорически отказался. 13 (86,7 %) вмешательств носили R0-характер, два расценены как R1.

Заключение. Выводы об эффективности и безопасности планируется сформулировать по завершению трехлетнего периода наблюдения.

Ключевые слова: рак прямой кишки; неоадьювантная терапия; полный ответ опухоли; безоперационная стратегия; «наблюдение и ожидание»

Для цитирования: Карачун А.М., Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б. Предварительные результаты проспективного одноцентрового обсервационного исследования эффективности и безопасности безоперационной стратегии «Watch & Wait» для больных раком прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1191-1196.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2517

Introduction. The non-surgical Watch-and-Wait strategy has demonstrated favorable outcomes in clinical trials for rectal cancer patients achieving a complete clinical response to neoadjuvant therapy, supporting its adoption in specialized institutions. However, its safety and efficacy in routine clinical practice remain uncertain, particularly regarding patient adherence to surveillance protocols.

Materials and Methods. From 2022 to 2025, we enrolled 65 patients with locally advanced rectal cancer demonstrating complete tumor regression after neoadjuvant therapy in a prospective single-center study at a federal institution. Ongoing surveillance will determine 3-year relapse-free and overall survival rates.

Results. At time of publication, 46 patients (70.8 %) maintained full surveillance compliance. Tumor regrowth occurred in 17 cases (26.2 %), with 15 patients undergoing surgical intervention at our institution, one seeking external surgery, and one refusing operation. Among surgical cases, 13 (86.7 %) achieved R0 resection while 2 were R1.

Conclusion. Final efficacy and safety conclusions will be established upon completion of the 3-year surveillance period.

Keywords: rectal cancer; neoadjuvant therapy; complete response; non-surgical strategy; watch-and-wait

For Citation: Alexei M. Karachun, Denis V. Samsonov, Andrey B. Moiseenko. Preliminary efficacy and safety of a non-surgical watch-and-wait strategy in rectal cancer: A prospective single-center observational study. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1191-1196.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2517

Введение

В связи с неудовлетворительными результатами, которые демонстрировала хирургия рака прямой кишки, четыре десятилетия назад североамериканскими специалистами были проведены исследования GITSG 7175 [1] и NCCTG 794751 [2]. Итоги обеих работ подтвердили улучшение локального контроля за заболеванием при внедрении в практику послеоперационной лучевой терапии в комбинации с назначением 5-фторурацила и семустина. Полученные данные позволили Национальному институту онкологии (National Cancer Institute), США, в 1990 г. объявить комбинированную терапию стандартом для больных местнораспространенным раком прямой кишки [3]. Развитие методов визуализации опухоли, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ), способствовало обнаружению преимуществ предоперационного облучения в последующих исследованиях [4].

Коллективом специалистов под руководством А. Habr-Gama [5] было рекомендовано воздержаться от оперативного вмешательства при достижении полного регресса опухоли в результате лучевой терапии. Данная стратегия получила название «Watch & Wait». В последующем указанный подход получил широкое признание и был одобрен авторитетными онкологическими руководствами.

Основным преимуществом безоперационной стратегии признается значимое улучшение качества жизни пациентов. Отказ от операции избавляет от рисков послеоперационных осложнений, вероятности синдрома низкой передней резекции прямой кишки (который встречается в 40–90 % случаев) [6], а также постоянной стомы. При этом предполагается, что отдаленные онкологические результаты не должны уступать подобным после радикального хирургического вмешательства.

Накопленный к настоящему времени опыт подтверждает безопасность и эффективность стратегии «наблюдения и ожидания» в условиях клинических исследований. Впечатляют высокие показатели общей (91,7–93,8 %) и безрецидивной (82,7–89,2 %) выживаемости в систематических обзорах [7, 8, 9].

Представленные в 2017 г. итоги метаанализа [10] продемонстрировали отсутствие различий в канцер-специфической смертности, общей выживаемости и частоте местного рецидива между пациентами с полным клиническим и патоморфологическим ответами на неоадьювантное лечение. Частота локального возобновленного

роста в течение первых двух лет составила 15,7 %; при этом 95,4 % больных удалось подвергнуть «спасительной хирургии». С другой стороны, те же авторы указали на достоверно лучшую безрецидивную выживаемость у оперированных пациентов с полным регрессом опухоли.

В современной литературе присутствуют публикации, регистрирующие более высокую частоту отдаленного метастазирования в случаях возобновленного роста опухоли [9, 11] и более низкую общую выживаемость при полном клиническом ответе в сравнении с полным патоморфологическим [7].

Оперативное лечение при рецидивном опухолевом росте может быть технически более сложным и характеризоваться более высоким риском осложнений, что объясняется постлучевым фиброзом, выросшим в течение длительного периода наблюдения за пациентом [12]. В 2–3 % случаев из-за несвоевременной диагностики и нерезектабельной местной опухолевой инвазии «спасительная хирургия» вообще неосуществима [13].

Стратегия «Watch & Wait» подразумевает протяженный и насыщенный диагностическими процедурами мониторинг в специализированных центрах, что доступно не всем пациентам.

В систематических обзорах, посвященных стратегии «наблюдения и ожидания», авторы ссылаются на отсутствие в настоящее время достаточного количества долгосрочных наблюдений и ратуют за увеличение количества проспективных исследований [14, 15]. Перспективы рандомизированного исследования безопасности тактики «Watch & Wait» весьма сомнительны. Ожидается высокий уровень нарушений протокола подобной работы вследствие отказа значительного количества пациентов с полным клиническим ответом от выполнения операций.

Учитывая новизну лечебной стратегии и малый опыт медицинских организаций в ее апробации, практические рекомендации Российского общества клинической онкологии с 2019 г. [16] и клинические рекомендации Ассоциации онкологов России с 2020 г. предлагали использование тактики «наблюдения и ожидания», но только в условиях Национальных медицинских исследовательских центров и федеральных клиник. С 2022 г. клинические рекомендации Минздрава России допустили внедрение настоящей органосохраняющей стратегии в учреждениях с достаточным опытом подобного лечения. При этом рекомендовано обсуждение случаев планируемого применения тактики «Watch & Wait» с федеральными клиниками, имеющими ком-

петенцию в данной области, в т. ч. в рамках телемедицины. Были предъявлены строгие требования к наблюдению за описываемой категорией пациентов с контрольным обследованием не реже четырех раз в год в течение минимум трех лет после завершения лучевой терапии.

Материалы и методы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в 2022 г. инициировано проспективное одноцентровое обсервационное исследование эффективности и безопасности безоперационной стратегии «Watch & Wait» для больных раком прямой кишки, достигших полного клинического ответа опухоли на неоадьювантную терапию. Название исследования отразило его основную цель — оценку эффективности и безопасности тактики «наблюдения и ожидания» по показателям трехлетней общей и безрецидивной выживаемости. Не ставя под сомнение целесообразность органосохраняющего подхода в отношении больных, достигших полного регресса опухоли, нам было интересно, насколько он эффективен в рутинной практике в условиях федерального центра, где наблюдаются пациенты из разных регионов страны (порой весьма отдаленных) и ближнего зарубежья. Поэтому были сформулированы дополнительные цели: изучение частоты возобновленного опухолевого роста и отдаленного метастазирования; доли пациентов с возобновленным опухолевым ростом, подвергнутых «спасительной хирургии»; доли R0 операций в рамках этой хирургии; оценка приверженности пациентов соблюдать регламент контрольного обследования в период трехлетнего наблюдения.

Критериями включения в исследования явились:

- морфологически верифицированный до начала лечения диагноз аденокарциномы прямой кишки;
- полученная пациентом неоадьювантная терапия (химиолучевая, лучевая, химиотерапия, таргетная либо их комбинация);
- признанный мультидисциплинарной комиссией на основании результатов контрольного обследования факт наличия полного клинического ответа на проведенную неоадьювантную терапию;
- отсутствие отдаленных метастазов на момент начала лечения и момент включения в исследование;
- добровольное желание пациента воздержаться от хирургического лечения, оформленное в виде информированного добровольного согласия (в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России).

К критериям исключения были отнесены:

- наличие первично-множественных злокачественных новообразований (за исключением базальноклеточного рака кожи);
- наличие клинических или радиологических признаков отдаленных метастазов до начала лечения или в момент регистрации полного клинического ответа опухоли прямой кишки;
- решение пациента подвергнуться хирургическому лечению в объеме резекции, экстирпации прямой кишки либо локального иссечения зоны послелучевого рубца;
- локальное иссечение опухоли (частичное или полное) до начала лечения;
- отказ пациента от подписания информированного добровольного согласия, предполагающего прохождение пациентом регулярного контрольного обследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова;
- тяжелый соматический статус ECOG 3–4.

Факт наличия полного клинического ответа рака прямой кишки на неоадьювантную терапию диагностировался только в результате его признания мультидисциплинарной комиссией НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова на основании результатов обследования, произведенного в интервале 8–16 нед. после завершения лечения.

Лицам, включенным в исследование, рекомендовано наблюдение в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России:

- осмотр онкологом с пальцевым ректальным исследованием — каждые 3 мес. в течение первых трех лет после окончания лечения;
- анализ крови на маркер РЭА — каждые 3 мес. в течение первых трех лет после окончания лечения;
- эндоскопическое исследование (ректоскопия/колоноскопия) — каждые 3 мес. в течение первых трех лет после окончания лечения;
- МРТ таза (с внутривенным усилением) — каждые 3 мес. в течение первых трех лет после окончания лечения;
- КТ либо МРТ живота (с внутривенным усилением) — не реже каждые 6 мес. в течение первых двух лет после окончания лечения, каждые 12 мес. на протяжении третьего года после окончания лечения.
- КТ груди (с внутривенным усилением) — не реже каждые 6 мес. в течение первых двух лет после окончания лечения, каждые 12 мес. на протяжении третьего года после окончания лечения.

Все пациенты наблюдаются специалистами отделения абдоминальной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. МРТ- и КТ- исследования осуществляются на базе нашей организации,

либо (при лучевой диагностике в других медицинских учреждениях) предоставляются сканы выполненных томографий для вынесения экспертного заключения нашими специалистами рентгенологами. Эндоскопическое исследование выполняется только в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова.

При оценке приверженности больных соблюдать регламент контрольного обследования учитываются случаи не менее двукратного нарушения пациентом графика наблюдения (прошел обследование не в специализированном федеральном центре, пропуск очередного обследования, очередное обследование выполнено с отклонением в месяц и более от рекомендованных сроков, отказ пациента от дальнейшего наблюдения).

Результаты

Набор пациентов осуществлен в течение трех лет с мая 2022 по май 2025 г. Из 428 больных местнораспространенным раком прямой кишки, подвергнутых неоадьювантной терапии, обязательным элементом которой было облучение области малого таза, полный регресс опухоли зафиксирован в 65 (15,2 %) случаях. Все 65 пациентов дали согласие на участие в исследовании, самостоятельно и добровольно избрав безоперационную тактику. Исследуемая группа представлена 36 (55,4 %) мужчинами и 29 (44,6 %) женщинами в возрасте от 23 до 88 лет (средний возраст — $60 \pm 1,5$ года).

К настоящему моменту трехлетний рубеж наблюдения преодолели восемь пациентов, за остальными продолжает осуществляться мониторинг.

За период наблюдения приверженность к соблюдению регламента наблюдения продемонстрировали 46 (70,8 %) больных, прочие 19 (29,2 %) его нарушали.

Возобновленный опухолевый рост зарегистрирован в 17 (26,2 %) случаях. При этом два пациента в нашем центре не оперировались (один отказался от хирургического лечения категорически, второй предпочел операцию в другом учреждении). Остальным 15 выполнены вмешательства в объеме низкой передней резекции или экстирпации прямой кишки. Из них, по результатам патоморфологической оценки операционного материала, R0-операция проведена в 13 (86,7 %) случаях, в двух отмечен положительный статус циркулярный края резекции (R1-вмешательство).

Отдаленное метастазирование (метастатическое поражение печени в отсутствие локального рецидива) констатировано лишь у одного (1,5 %) наблюдаемого.

Обсуждение

Учитывая то, что большинство больных не достигли трехлетнего срока наблюдения, оценка безрецидивной и общей выживаемости на данном этапе не производилась, а поэтому заключение о безопасности и эффективности безоперационной стратегии в условиях федерального центра пока не формулировалось.

Настораживает тот факт, что до трети наблюдаемых нарушали регламент контрольного обследования, несмотря на ранее подписанное информированное согласие. И этот показатель к концу исследования может возрасти.

Частота возобновленного опухолевого роста у лиц, достигших полного клинического ответа опухоли на лечение, на данном этапе составила 26,2 %, что в целом соответствует данным литературы [5, 10, 14]; однако окончательное значение скорее окажется несколько выше. Сложность диагностики полного регресса рака прямой кишки подтверждается сохранением жизнеспособных опухолевых клеток у каждого четвертого пациента, отобранного опытной мультидисциплинарной командой специализированного онкологического центра. Отсутствие достаточных опыта и квалификации у специалистов медицинского учреждения способно значительно скомпрометировать данную стратегию.

Большинство больных с манифестировавшей опухолью в зоне постлучевых изменений подверглись «спасительной хирургии». Исключения составили лишь два случая, обусловленные желанием оперироваться в другой организации и категорическим отказом от операции. В абсолютном большинстве случаев вмешательства носили R0-характер.

Заключение

Полный клинический ответ на неоадьювантную терапию — это шанс для больных раком прямой кишки на выздоровление без значимого ухудшения качества жизни. Но только адекватная диагностика и соответствующий контроль в последующем периоде наблюдения способны обеспечить эффективное использование безоперационной стратегии. Наибольшую опасность в отношении результатов лечения данной категории больных представляет, вероятно, нежелание большой доли пациентов соблюдать рекомендованный график контрольного обследования. По завершению трехлетнего периода наблюдения планируется сделать выводы о безопасности и эффективности тактики «Watch & Wait» при ее рутинном применении в условиях федерального центра.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

This study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Карачун А.М. — научное редактирование, проверка и утверждение текста статьи;

Самсонов Д.В. — идея публикации, написание текста статьи, анализ и интерпретация данных;

Моисеенко А.Б. — сбор материала исследования, анализ и интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria.

Karachun A.M. — critical revision of the manuscript, final approval;

Samsonov D.V. — study conception, manuscript drafting, data analysis and interpretation;

Moiseenko A.B. — data acquisition, data analysis and interpretation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1985; 312(23): 1465-1472.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198506063122301>.
- Krook J.E., Moertel C.G., Gunderson L.L., et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 324(11): 709-715.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199103143241101>.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264(11): 1444-1450.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450110090034>.
- Sauer R., Fietkau R., Wittekind C., et al. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis.* 2003; 5(5): 406-415.-DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1463-1318.2003.00509.x>.
- Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg.* 2004; 240: 711-717.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141194.27992.32>.
- Самсонов Д.В., Карачун А.М. Качество жизни у больных раком прямой кишки при постоянной стоме и низким колоректальном анастомозе. *Вопросы онкологии.* 2022; 68(2): 178-181.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-178-181>. [Samsonov D.V., Karachun A.M. Quality of life in patients with rectal cancer with permanent stoma and low colorectal anastomosis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(2): 178-181.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-2-178-181> (in Rus)].
- van der Valk M.J.M., Hilling D.E., Bastiaannet E., et al. CJH IWD Consortium. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWD): an international multicentre registry study. *Lancet.* 2018; 391(10139): 2537-2545.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31078-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31078-X).
- Sammour T., Price B.A., Krause K.J., Chang G.J. Nonoperative management or 'Watch and Wait' for rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant chemoradiotherapy: a critical appraisal. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(7): 1904-1915.-DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5841-3>.
- Dattani M., Heald R.J., Goussous G., et al. Oncological and survival outcomes in Watch and Wait patients with a clinical complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *Ann Surg.* 2018; 268(6): 955-967.-DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002761>.
- Dossa F., Chesney T.R., Acuna S.A., Baxter N.N. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2(7): 501-513.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30074-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30074-2).
- Smith J.J., Strombom P., Chow O.S., et al. Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy. *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): e185896.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5896>.
- Lopez-Campos F., Martín-Martín M., Fornell-Perez R., et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(29): 4218-4239.-DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i29.4218>.
- Habr-Gama A., Gama-Rodrigues J., São Julião G.P., et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88(4): 822-828.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012>.
- Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б., Карачун А.М. Стратегия «Watch & Wait» в радикальном лечении рака прямой кишки: добиваемся полного ответа всеми способами? *Вопросы онкологии.* 2022; 68(5): 548-554.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554>. [Samsonov D.V., Moiseenko A.B., Karachun A.M. Watch & Wait strategy in the radical treatment of rectal cancer: evoking a complete response by all means? *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2022; 68(5): 548-554.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-5-548-554> (in Rus)].
- Карачун А.М., Самсонов Д.В., Моисеенко А.Б. Варианты оптимизации неoadъювантной терапии рака прямой кишки. *Колоректология и эндоскопическая хи-*

пургия в Узбекистане. 2023; 1: 28-33.-DOI: <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-28-33>. [Karachun A.M., Samsonov D.V., Moiseenko A.B. Options for optimizing neoadjuvant therapy for rectal cancer. Coloproctology and endoscopic surgery in Uzbekistan. 2023; 1: 28-33.-DOI: <https://doi.org/10.56121/2181-4260-2023-1-28-33> (in Rus)].

16. Федянин М.Ю., Ачкасов С.И., Болотина Л.В., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения.

Злокачественные опухоли. 2020; 10(3s2-1): 350-391.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22>. [Fedyanin M.Yu., Achkasov S.I., Bolotina L.V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. *Malignant Tumors*. 2020; 10(3s2-1): 350-391.-DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-22> (in Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 10.09.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 11.10.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 29.10.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Алексей Михайлович Карачун / Alexei M. Karachun / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6641-7229>; eLibrary SPIN: 6088-9313; Researcher ID (WOS): AAC-4011-2019. Author ID (Scopus): 6505903635.

Денис Владимирович Самсонов / Denis V. Samsonov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2642-5440>; eLibrary SPIN: 8373-5383.

Андрей Борисович Моисеенко / Andrey B. Moiseenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0518-4887>.





© П.А. Лушникова^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, А.А. Поляков^{1,2}, А.Е. Арышева²,
 Е.С. Сухих^{1,3}, И.Б. Пыжова², В.В. Великая¹, О.В. Грибова¹

Анализ изменчивости покрытия мишени и соблюдения толерантных доз при использовании фиксированного дозиметрического плана внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки. Опыт онкологического центра города Томска

¹Научно-исследовательский институт онкологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Российская Федерация

²Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск, Российская Федерация

³Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Российская Федерация

© Polina A. Lushnikova^{1,2}, Zhanna A. Startseva¹, Alexey A. Polyakov^{1,2}, Anastasiia E. Arysheva²,
 Evgeniia S. Sukhikh^{1,3}, Irina B. Pyzhova², Viktoria V. Velikaya¹, Olga V. Gribova¹

Analysis of Target Coverage Variability and Compliance with Tolerant Doses Using a Fixed Dosimetric Plan for Intracavitary Radiation Therapy for Cervical Cancer. Tomsk City Oncology Center Experience

¹Cancer Research Institute — a subdivision of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk NRMC), Tomsk, the Russian Federation

²State Regional Autonomous Budget Health Care Institution Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, the Russian Federation

³Federal State Autonomous Institution of Higher Education National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, the Russian Federation

Введение. При местнораспространенной стадии рака шейки матки применяется лучевая терапия. Лечение состоит из дистанционного курса химиолучевой терапии и последующего брахитерапевтического буста. Второй этап радиотерапии главным образом сказывается на результате локального контроля, поэтому важно соблюдать все требования данного лечения.

Цель. В некоторых онкологических центрах во время проведения этапа внутрисполостной брахитерапии используется первоначальный фиксированный план лечения, разработанный во время первой процедуры. Целью данной работы является анализ применимости дозиметрического плана первой фракции внутрисполостной брахитерапии для последующих фракций без перепланирования с учетом наиболее важных характеристик дозиметрического плана: охвата объема облучения (опухоли) предписанной дозой и соблюдения ограничений лучевых нагрузок на органы риска.

Материалы и методы. В исследование были включены 10 пациенток с диагнозом местнораспространенный рак шейки матки ПА–ПИС стадии, проанализированы 42 плана брахитерапии для каждой фракции облучения.

Результаты. У 9 из 10 пациенток применение дозиметрического плана лечения первой фракции для последующих фракций с учетом охвата объема облучения (опухоли) предписанной поглощенной дозой было допустимо. У одной пациентки наблюдалось «недооблучение» объема опухолевого процесса в связи с большим объемом пора-

Introduction. Radiation therapy is the treatment for locally advanced cervical cancer, typically involving a course of external beam chemoradiotherapy followed by a brachytherapy boost. The brachytherapy phase critically influences local control outcomes, making strict adherence to its technical requirements essential.

Aim. Clinical practice in some centers involves using a fixed brachytherapy plan, created during the first session, for the entire intracavitary treatment course. This study evaluates the clinical applicability of using a fixed brachytherapy treatment plan — developed during the first fraction — for subsequent fractions without replanning. The analysis focuses on two key dosimetric parameters: target volume coverage by the prescribed dose and adherence to organ-at-risk dose constraints.

Materials and Methods. We analyzed 42 brachytherapy fractions from 10 patients with locally advanced cervical cancer (stages IIB–IIIC).

Results. The first-fraction treatment plan proved applicable for subsequent fractions in 9 of 10 patients, maintaining adequate target coverage. One patient with extensive tumor infiltration of the uterine body required replanning due to target underdosage. The following dose constraint violations for organs at risk were observed: bladder dose exceeded limits in one

жения (опухолевая инфильтрация тела матки). Со стороны превышения толерантных уровней лучевых нагрузок для органов риска получены следующие результаты: превышение допустимой дозы на мочевой пузырь у одной пациентки на втором и на третьем сеансе облучения, что привело к перепланированию лечения; превышение нагрузки на сигмовидную кишку у четырех пациенток, что также потребовало корректировки дозиметрического плана. У половины больных наблюдались незначительные превышения допустимых лучевых нагрузок на петли кишечника во время проведения курса брахитерапии.

Выводы. Использование фиксированного плана лечения возможно, но только в случае небольшого объема облучения (не более 30 см³), при удаленном положении органов риска от источника облучения, удовлетворительном комплаенсе с пациенткой и уверенности в ее соблюдении рекомендаций врача по подготовке к сеансам лечения.

Ключевые слова: рак шейки матки; лучевая терапия; брахитерапия; мишень; органы риска; дозиметрическое планирование

Для цитирования: Лушникова П.А., Старцева Ж.А., Поляков А.А., Арышева А.Е., Сухих Е.С., Пыжова И.Б., Великая В.В., Грибова О.В. Анализ изменчивости покрытия мишени и соблюдения толерантных доз при использовании фиксированного дозиметрического плана внутрисполостной лучевой терапии рака шейки матки. Опыт онкологического центра города Томска. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1197-1208.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2373

✉ Контакты: Лушникова Полина Александровна, Polina.lushnikova.90@mail.ru

Введение

Во всем мире рак шейки матки (РШМ) является четвертым по распространенности злокачественным новообразованием у женщин по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В структуре онкологической заболеваемости в России в 2023 г. РШМ занимал шестое место по встречаемости среди женского населения [1].

Несмотря на современные возможности диагностики, в 70 % случаев женщины поступают в медицинские учреждения с уже местнораспространенной стадией заболевания [2]. В настоящее время стандартным методом лечения местнораспространенного РШМ является химиолучевая терапия, состоящая из двух обязательных этапов. На первом этапе проводится курс дистанционной лучевой терапии (ЛТ) на область малого таза (при необходимости верхнюю границу облучения поднимают до 1–3-го поясничного позвонка) на фоне радиомодификации препаратами платины (цисплатином или карбоплатином). Суммарная поглощенная доза от первого этапа должна составлять 45–46 Гр (с эскалацией поглощенной дозы до 55–57,5 Гр на пораженные лимфатические узлы). Дистанционная ЛТ проводится с использованием линейных ускорителей и применением конформных методик подведения поглощенных доз. Применение модулированной по интенсивности ЛТ (IMRT, VIMAT) является предпочтительным для сниже-

ния лучевой токсичности на здоровые органы и ткани [3, 4, 5].

patient (requiring replanning), sigmoid colon constraints were exceeded in four patients (requiring plan modification), and half of all patients showed minor intestinal dose exceedances.

Conclusion. Fixed-plan brachytherapy appears feasible for selected patients with small target volumes (<30–33 cm³), favorable distance between organs at risk and the radiation source, satisfactory patient compliance, and confidence in the patient's adherence to pretreatment preparation protocols.

Keywords: cervical cancer; radiation therapy; brachytherapy; target; organs at risk; dosimetric planning

For Citation: Polina A. Lushnikova, Zhanna A. Startseva, Alexey A. Polyakov, Anastasiia E. Arysheva, Irina B. Pyzhova, Evgeniia S. Sukhikh, Viktoria V. Velikaya, Olga V. Gribova. Analysis of target coverage variability and compliance with tolerant doses using a fixed dosimetric plan for intracavitary radiation therapy for cervical cancer. Tomsk City Oncology Center experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1197-1208.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2373

ния лучевой токсичности на здоровые органы и ткани [3, 4, 5].

На втором этапе проводится курс внутрисполостной брахитерапии (БТ) на специальных брахитерапевтических аппаратах с использованием радиоактивных источников высокой мощности дозы (кобальта-60 или иридия-192) [3].

Брахитерапия используется для лечения РШМ уже более 100 лет и является неотъемлемым компонентом радикальной ЛТ для пациентов с местнораспространенным РШМ. Дозиметрическое планирование контактной ЛТ проводится исходя из технического оснащения клиники и может осуществляться по 2D- и 3D-изображениям. При планировании по 2D-изображениям расчет поглощенной дозы проводится в системе координат, связанной с источником облучения (в точке А, определяемой по Манчестерской системе). При использовании 3D-изображений дозиметрическое планирование осуществляется по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В 2016 г. были опубликованы результаты крупного международного многоцентрового исследования EMBRACE II, посвященного оценке эффективности и безопасности БТ с трехмерным визуальным контролем на основе изображений КТ или МРТ при местнораспространенном РШМ [2, 6, 7, 8]. Данная работа зародила новую парадигму в планировании БТ, направленную на подведение более высоких доз облу-

чения к объемам опухоли и более щадящее воздействие на окружающие здоровые ткани. Для достижения оптимального локального контроля над ростом опухоли и увеличения выживаемости суммарная доза, эквивалентная облучению в режиме классического фракционирования (EQD2), должна составлять не менее 85 Гр на область опухоли шейки матки, что согласуется с рекомендациями других клинических исследований [9, 10]. Однако авторы подчеркнули, что при планировании терапии у пациенток с прогнозируемой высокой продолжительностью жизни критически важно соблюдать толерантные уровни лучевых нагрузок для органов риска: мочевого пузыря — $D_{2cc} < 90$ изогр; прямая кишка — $D_{2cc} < 75$ изогр; сигмовидная кишка и кишечник — $D_{2cc} < 75$ изогр [3, 6, 8, 10, 11].

В исследовании EMBRACE II был внедрен принцип динамического адаптивного планирования для каждого сеанса БТ, означающий, что перед процедурой необходимо выполнять повторную визуализацию и оптимизацию распределения поглощенной дозы с учетом изменений в анатомии пациента и положения аппликаторов, и, по крайней мере, первый сеанс должен быть создан по данным МРТ-топометрии. Адаптивное планирование на основе МРТ в настоящее время считается «золотым стандартом» БТ РШМ. При соблюдении указанных принципов возможно достижение хороших показателей локального контроля над ростом опухоли, безрецидивной и общей выживаемости у данной группы больных [6, 9].

Тем не менее, в реальной клинической практике врача-радиотерапевта, специализирующегося на БТ РШМ, могут возникнуть препятствия для проведения адаптивного лечения. В первую очередь, это дефицит времени специалиста и необходимость оптимизации рабочего графика, однако эти факторы не должны сказываться на качестве оказания медицинской помощи. В среднем, лечение одной пациентки с РШМ вместе с подготовкой, КТ-топометрией, оконтуриванием и дозиметрическим планированием занимает около 1,5–2 ч и требует строгой координации всех этапов, что сложно реализовать в условиях плотного потока пациентов. Кроме того, применение МРТ-топометрии на сегодняшний день доступно не во всех центрах страны и требует еще больших затрат рабочего времени. Ограниченная доступность КТ-томографа, обусловленная высокой загруженностью аппарата диагностическими исследованиями, может также приводить к задержкам в выполнении топометрических КТ. Острая нехватка медицинских физиков, участие которых критически важно для разработки дозиметрических

планов, их верификации и обеспечения гарантии качества ЛТ, может значительно ограничивать возможности и время подготовки сеансов БТ.

В связи с рядом организационных сложностей и, тем не менее, стремлением к поддержанию высокого качества оказания медицинской помощи больным, данное исследование посвящено оценке применимости дозиметрического плана первой фракции внутритополостной БТ для последующих сеансов без перепланирования со стороны характеристик: охвата объема облучения (опухоли) предписанной поглощенной дозой и непревышения лучевых нагрузок на органы риска согласно их толерантным уровням.

Материалы и методы

С января по апрель 2025 г. были отобраны 10 пациенток с местнораспространенным РШМ (IIA–IIIC2-стадии заболевания), получивших на первом этапе лечения курс дистанционной химиолучевой терапии на линейных ускорителях электронов Elekta Synergy Platform S или Varian TrueBeam STx в условиях радиотерапевтического отделения. Суммарные поглощенные дозы на малый таз составили 46 Гр с одновременной эскалацией поглощенной дозы на пораженные ЛУ до 55,2 или 57,5 Гр в зависимости от уровня поражения.

На втором этапе проводился курс внутритополостной БТ высокой мощности дозы на аппарате Multisource HDR (источник — $Co\ 60$) до EQD2 40 Гр.

При лечении использовались гинекологические трехканальные аппликаторы типа Манчестер. После установки гинекологического аппликатора проводился рентген-контроль положения эндостатов на рентгенодиагностической установке с С-образным штативом для топометрического позиционирования. После этого выполнялась КТ-топометрия на аппарате Toshiba Aquilion и далее проводилось оконтуривание объемов мишени и органов риска на станции Monaso, версия 5.10. У каждой пациентки были выделены следующие объемы облучения: объем высокого риска поражения (CTV HR), органы риска — мочевого пузыря (*bladder*), прямая кишка (*rectum*), сигмовидная кишка (*sigmoid*), кишечник (*sigmoid*). План каждого сеанса лечения был разработан на основе КТ-изображений на станции планирования SagiPlan.

Были использованы два режима облучения: четыре фракции по 7 Гр (EQD2-39,67 Гр, альфа/бета 10 Гр) и пять фракций по 6 Гр (EQD2-40 Гр, альфа/бета 10 Гр). Количество планов для сравнения — 42.

Таблица 1. Дозиметрические показатели планов внутриполостной брахитерапии у исследуемой группы пациентов

№	Параметры	1 сеанс (референс)	2 сеанс	3 сеанс	4 сеанс	5 сеанс	Среднее значение	Стандартное отклонение
№ 1 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см ³	33,79	36,39	34,77	34,50		34,86	1,10
	D90 % от предписанной дозы	99,30	83,90	99,20	95,30		94,43	7,26
	D98 % от предписанной дозы	74,00	65,50	82,40	79,40		75,33	7,42
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,32	1,33	1,20	1,16		1,25	0,09
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	3,56	3,34	3,12	3,27		3,32	0,18
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	4,11	2,52	2,97	3,02		3,16	0,68
	Кишечник (D2cc) Гр	1,03	1,09	1,06	1,42		1,15	0,18
№ 2 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см ³	31,40	28,31	28,54	29,68		29,48	1,41
	D90 % от предписанной дозы	100,60	109,3	111,4	118		109,83	7,18
	D98 % от предписанной дозы	78,40	91,7	90,8	100,2		90,28	8,98
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,32	1,12	1,52	1,67		1,41	0,24
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	3,02	3,12	4,01	3,05		3,30	0,48
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	3,57	2,8	2,98	2,64		3,00	0,41
	Кишечник (D2cc) Гр	2,17	1,64	1,63	1,56		1,75	0,28
№ 3 6 Гр 5 фракций	Объем CTV см ³	49,26	43,99	44,20	40,99	39,61	43,61	3,72
	D90 % от предписанной дозы	90,20	108,10	96,50	92,20	107,20	98,84	8,36
	D98 % от предписанной дозы	65,40	82,20	76,50	71,50	88,00	76,72	8,84
	Прямая кишка / Rectum (D2cc) Гр/Gy	2,90	2,19	2,08	1,57	2,05	2,16	0,48
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	3,19	7,13 (N < 5,3)	5,30 (N < 5,3)	4,16	1,95	4,35	1,99
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	3,65	4,39 (N < 4,1)	3,22	2,74	3,22	3,44	0,62
	Кишечник (D2cc) Гр	4,55	6,00	4,89	4,96	5,73	5,23	0,61
№ 4 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см ³	21,69	21,79	23,30	20,50		21,82	1,15
	D90 % от предписанной дозы	97,20	83,30	104,30	121,60		101,60	15,93
	D98 % от предписанной дозы	79,50	65,50	85,40	98,50		82,23	13,69
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,30	2,38	1,38	1,58		1,66	0,49
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	2,30	3,12	2,08	2,59		2,52	0,45
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	4,03	2,56	3,22	2,07		2,97	0,85
	Кишечник (D2cc) Гр	1,99	1,47	2,32	2,31		2,02	0,40
№ 5 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см ³	21,03	22,70	23,06	22,75		22,39	0,92
	D90 % от предписанной дозы	98,60	100,70	110,00	102,70		103,00	4,96
	D98 % от предписанной дозы	82,80	81,20	85,20	84,80		83,50	1,86
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,19	0,83	1,66	1,10		1,20	0,35
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	1,47	1,62	1,82	1,57		1,62	0,15
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	5,03 (N < 4,7)	3,71	3,08	4,60		4,11	0,88
	Кишечник (D2cc) Гр	5,39	4,71	4,17	4,91		4,80	0,51

№	Параметры	1 сеанс (референс)	2 сеанс	3 сеанс	4 сеанс	5 сеанс	Среднее значение	Стандартное отклонение
№ 6 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см³	19,31	19,46	20,10	19,93		19,70	0,38
	D90 % от предписанной дозы	104,10	101,50	99,80	106,60		103,00	2,98
	D98 % от предписанной дозы	86,50	84,20	81,20	87,70		84,90	2,86
	Прямая кишка (D2cc) Гр	2,03	2,14	2,30	2,07		2,14	0,12
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	2,10	1,80	2,25	2,33		2,12	0,23
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	3,57	3,47	3,57	3,41		3,51	0,08
	Кишечник (D2cc) Гр	4,90	5,17	5,65	4,80		5,13	0,38
№ 7 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см³	81,55	75,32	68,20	65,82		72,72	7,14
	D90 % от предписанной дозы	72,90	85,30	88,30	85,20		82,93	6,84
	D98 % от предписанной дозы	52,80	70,20	72,30	65,00		65,08	8,74
	Прямая кишка	2,84	1,97	2,33	3,32		2,62	0,59
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	4,34	6,32	5,20	4,75		5,15	0,85
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	4,23	4,11	3,99	3,81		4,04	0,18
	Кишечник (D2cc) Гр	2,47	3,69	4,01	3,99		3,54	0,73
№ 8 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см³	30,03	30,31	28,84	28,66		29,46	0,83
	D90 % от предписанной дозы	90,30	101,50	98,10	95,80		96,43	4,71
	D98 % от предписанной дозы	75,40	83,00	75,60	81,20		78,80	3,88
	Прямая кишка (D2cc) Гр	2,64	1,18	2,46	2,06		2,09	0,65
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	1,24	1,33	0,92	1,62		1,28	0,29
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	4,11	3,93	2,94	3,49		3,62	0,52
	Кишечник (D2cc) Гр	5,00	5,09	5,06	4,50		4,91	0,28
№ 9 6 Гр 5 фракций	Объем CTV см³	50,09	41,75	42,05	41,53	49,70	45,02	4,45
	D90 % от предписанной дозы	90,01	93,70	94,20	97,30	90,10	93,00	3,15
	D98 % от предписанной дозы	75,80	76,90	77,10	74,10	75,80	75,94	1,19
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,82	1,56	1,54	1,94	1,93	1,76	0,20
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	3,55	3,82	2,31	2,42	1,86	2,79	0,85
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	3,66	2,64	4,14 (N < 4,1)	3,62	4,28 (N < 4,1)	3,67	0,64
	Кишечник (D2cc) Гр	2,77	2,33	2,42	2,31	1,65	2,30	0,41
№ 10 7 Гр 4 фракции	Объем CTV см³	32,27	32,09	29,33	30,53		31,06	1,39
	D90 % от предписанной дозы	91,00	91,20	96,60	98,50		94,33	3,80
	D98 % от предписанной дозы	73,50	67,20	70,60	78,00		72,33	4,58
	Прямая кишка (D2cc) Гр	1,96	1,81	1,66	1,28		1,68	0,29
	Мочевой пузырь (D2cc) Гр	1,79	2,18	1,86	2,12		1,99	0,19
	Сигмовидная кишка (D2cc) Гр	4,11	4,43	3,89	4,86 (N < 4,1)		4,32	0,42
	Кишечник (D2cc) Гр	5,64	4,89	6,12	5,23		5,47	0,53

Table 1. Dosimetric parameters of intracavitary brachytherapy plans in the study group of patients

Patient	Parameter	Fx1 (reference)	Fx2	Fx3	Fx4	Fx5	Mean	SD
#1 7 Gy × 4	Volume CTV cm ³	33.79	36.39	34.77	34.50		34.86	1.10
	D90 (% prescribed)	99.30	83.90	99.20	95.30		94.43	7.26
	D98 (% prescribed)	74.00	65.50	82.40	79.40		75.33	7.42
	Rectum D2cc (Gy)	1.32	1.33	1.20	1.16		1.25	0.09
	Bladder D2cc (Gy)	3.56	3.34	3.12	3.27		3.32	0.18
	Sigmoid D2cc (Gy)	4.11	2.52	2.97	3.02		3.16	0.68
	Bowel D2cc (Gy)	1.03	1.09	1.06	1.42		1.15	0.18
#2 7 Gy × 4	Volume CTV cm ³	31.40	28.31	28.54	29.68		29.48	1.41
	D90 (% prescribed)	100.60	109.3	111.4	118		109.83	7.18
	D98 (% prescribed)	78.40	91.7	90.8	100.2		90.28	8.98
	Rectum D2cc (Gy)	1.32	1.12	1.52	1.67		1.41	0.24
	Bladder D2cc (Gy)	3.02	3.12	4.01	3.05		3.30	0.48
	Sigmoid D2cc (Gy)	3.57	2.8	2.98	2.64		3.00	0.41
	Bowel D2cc (Gy)	2.17	1.64	1.63	1.56		1.75	0.28
#3 6 Gy × 5	Volume CTV cm ³	49.26	43.99	44.20	40.99	39.61	43.61	3.72
	D90 (% prescribed)	90.20	108.10	96.50	92.20	107.20	98.84	8.36
	D98 (% prescribed)	65.40	82.20	76.50	71.50	88.00	76.72	8.84
	Rectum D2cc (Gy)	2.90	2.19	2.08	1.57	2.05	2.16	0.48
	Bladder D2cc (Gy)	3.19	7.13*	5.30*	4.16	1.95	4.35	1.99
	Sigmoid D2cc (Gy)	3.65	4.39*	3.22	2.74	3.22	3.44	0.62
	Bowel D2cc (Gy)	4.55	6.00	4.89	4.96	5.73	5.23	0.61
#4 7 Gy × 4	Volume CTV cm ³	21.69	21.79	23.30	20.50		21.82	1.15
	D90 (% prescribed)	97.20	83.30	104.30	121.60		101.60	15.93
	D98 (% prescribed)	79.50	65.50	85.40	98.50		82.23	13.69
	Rectum D2cc (Gy)	1.30	2.38	1.38	1.58		1.66	0.49
	Bladder D2cc (Gy)	2.30	3.12	2.08	2.59		2.52	0.45
	Sigmoid D2cc (Gy)	4.03	2.56	3.22	2.07		2.97	0.85
	Bowel D2cc (Gy)	1.99	1.47	2.32	2.31		2.02	0.40
#5 7 Gy × 4	Volume CTV cm ³	21.03	22.70	23.06	22.75		22.39	0.92
	D90 (% prescribed)	98.60	100.70	110.00	102.70		103.00	4.96
	D98 (% prescribed)	82.80	81.20	85.20	84.80		83.50	1.86
	Rectum D2cc (Gy)	1.19	0.83	1.66	1.10		1.20	0.35
	Bladder D2cc (Gy)	1.47	1.62	1.82	1.57		1.62	0.15
	Sigmoid D2cc (Gy)	5.03*	3.71	3.08	4.60		4.11	0.88
	Bowel D2cc (Gy)	5.39	4.71	4.17	4.91		4.80	0.51

Patient	Parameter	Fx1 (reference)	Fx2	Fx3	Fx4	Fx5	Mean	SD
#6 7 Gy × 4	Volume CTV cm ³	19.31	19.46	20.10	19.93		19.70	0.38
	D90 (% prescribed)	104.10	101.50	99.80	106.60		103.00	2.98
	D98 (% prescribed)	86.50	84.20	81.20	87.70		84.90	2.86
	Rectum D2cc (Gy)	2.03	2.14	2.30	2.07		2.14	0.12
	Bladder D2cc (Gy)	2.10	1.80	2.25	2.33		2.12	0.23
	Sigmoid D2cc (Gy)	3.57	3.47	3.57	3.41		3.51	0.08
#7 7 Gy × 4	Bowel D2cc (Gy)	4.90	5.17	5.65	4.80		5.13	0.38
	Volume CTV cm ³	81.55	75.32	68.20	65.82		72.72	7.14
	D90 (% prescribed)	72.90	85.30	88.30	85.20		82.93	6.84
	D98 (% prescribed)	52.80	70.20	72.30	65.00		65.08	8.74
	Rectum D2cc (Gy)	2.84	1.97	2.33	3.32		2.62	0.59
	Bladder D2cc (Gy)	4.34	6.32	5.20	4.75		5.15	0.85
#8 7 Gy × 4	Sigmoid D2cc (Gy)	4.23	4.11	3.99	3.81		4.04	0.18
	Bowel D2cc (Gy)	2.47	3.69	4.01	3.99		3.54	0.73
	Volume CTV cm ³	30.03	30.31	28.84	28.66		29.46	0.83
	D90 (% prescribed)	90.30	101.50	98.10	95.80		96.43	4.71
	D98 (% prescribed)	75.40	83.00	75.60	81.20		78.80	3.88
	Rectum D2cc (Gy)	2.64	1.18	2.46	2.06		2.09	0.65
#9 6 Gy × 5	Bladder D2cc (Gy)	1.24	1.33	0.92	1.62		1.28	0.29
	Sigmoid D2cc (Gy)	4.11	3.93	2.94	3.49		3.62	0.52
	Bowel D2cc (Gy)	5.00	5.09	5.06	4.50		4.91	0.28
	Volume CTV cm ³	50.09	41.75	42.05	41.53	49.70	45.02	4.45
	D90 (% prescribed)	90.01	93.70	94.20	97.30	90.10	93.00	3.15
	D98 (% prescribed)	75.80	76.90	77.10	74.10	75.80	75.94	1.19
#10 7 Gy × 4	Rectum D2cc (Gy)	1.82	1.56	1.54	1.94	1.93	1.76	0.20
	Bladder D2cc (Gy)	3.55	3.82	2.31	2.42	1.86	2.79	0.85
	Sigmoid D2cc (Gy)	3.66	2.64	4.14*	3.62	4.28*	3.67	0.64
	Bowel D2cc (Gy)	2.77	2.33	2.42	2.31	1.65	2.30	0.41
	Volume CTV cm ³	32.27	32.09	29.33	30.53		31.06	1.39
	D90 (% prescribed)	91.00	91.20	96.60	98.50		94.33	3.80
#10 7 Gy × 4	D98 (% prescribed)	73.50	67.20	70.60	78.00		72.33	4.58
	Rectum D2cc (Gy)	1.96	1.81	1.66	1.28		1.68	0.29
	Bladder D2cc (Gy)	1.79	2.18	1.86	2.12		1.99	0.19
	Sigmoid D2cc (Gy)	4.11	4.43	3.89	4.86*		4.32	0.42
	Bowel D2cc (Gy)	5.64	4.89	6.12	5.23		5.47	0.53

*Dose exceeds institutional constraint (Bladder: <5.3 Gy; Sigmoid: <4.1 Gy)
Abbreviations: Fx, fraction; CTV, clinical target volume; D90/D98, minimum dose to 90%/98% of volume; D2cc, minimum dose to the most irradiated 2 cm³; SD, standard deviation.

Таблица 2. Анализ планов брахитерапии

№ пациента	Показатель	Референсное значение (1 фракция)	2 сеанс	3 сеанс	4 сеанс	5 сеанс	Отклонение > 10 %
1	Объем CTV (см³)	33,79	+7,7 %	+2,9 %	+2,1 %	-	Нет
	D90 % от дозы	99,30	-15,5 %	-0,1 %	-4,0 %	-	Да (сеанс 2)
2	Объем CTV (см³)	31,40	-9,8 %	-9,1 %	-5,5 %	-	Нет
	D90 % от дозы	100,60	+8,6 %	+10,7 %	+17,3 %	-	Да (сеансы 3, 4)
3	Объем CTV (см³)	49,26	-10,7 %	-10,3 %	-16,8 %	-19,6 %	Да (все сеансы)
	D90 % от дозы	90,20	+19,8 %	+7,0 %	+2,2 %	+18,8 %	Да (сеансы 2, 5)
4	Объем CTV (см³)	21,69	+0,5 %	+7,4 %	-5,5 %	-	Нет
	D90 % от дозы	97,20	-14,3 %	+7,3 %	+25,1 %	-	Да (сеансы 2, 4)
5	Объем CTV (см³)	21,03	+7,9 %	+9,7 %	+8,2 %	-	Нет
	D90 % от дозы	98,60	+2,1 %	+11,6 %	+4,2 %	-	Да (сеанс 3)
6	Объем CTV (см³)	19,31	+0,8 %	+4,1 %	+3,2 %	-	Нет
	D90 % от дозы	104,10	-2,5 %	-4,1 %	+2,4 %	-	Нет
7	Объем CTV (см³)	81,55	-7,6 %	-16,4 %	-19,3 %	-	Да (сеансы 3, 4)
	D90 % от дозы	72,90	+17,0 %	+21,1 %	+16,9 %	-	Да (все сеансы)
8	Объем CTV (см³)	30,03	+0,92 %	-3,96 %	-4,57 %	-	Нет
	D90 % от дозы	90,30	+12,4 %	+8,6 %	+6,1 %	-	Да (сеанс 2)
9	Объем CTV (см³)	50,09	-16,7 %	-16,1 %	-17,1 %	-0,8 %	Да (сеансы 2, 3, 4)
	D90 % от дозы	89,70	+4,5 %	+5,0 %	+8,5 %	+0,4 %	Нет
10	Объем CTV (см³)	32,27	-0,6 %	-9,1 %	-5,4 %	-	Нет
	D90 % от дозы	91,00	+0,2 %	+6,2 %	+8,2 %	-	Нет

Table 2. Analysis of brachytherapy plans

Patient	Parameter	Reference (Fx1)	Fx2	Fx3	Fx4	Fx5	>10% Deviation
#1	CTV Volume (cm³)	33.79	+7.7 %	+2.9 %	+2.1 %	-	No
	D90 (% prescribed)	99.30	-15.5 %	-0.1 %	-4.0 %	-	Yes (Fx2)
#2	CTV Volume (cm³)	31.40	-9.8 %	-9.1 %	-5.5 %	-	No
	D90 (% prescribed)	100.60	+8.6 %	+10.7 %	+17.3 %	-	Yes (Fx3, Fx4)
#3	CTV Volume (cm³)	49.26	-10.7 %	-10.3 %	-16.8 %	-19.6 %	Yes (all fractions)
	D90 (% prescribed)	90.20	+19.8 %	+7.0 %	+2.2 %	+18.8 %	Yes (Fx2, Fx5)
#4	CTV Volume (cm³)	21.69	+0.5 %	+7.4 %	-5.5 %	-	No
	D90 (% prescribed)	97.20	-14.3 %	+7.3 %	+25.1 %	-	Yes (Fx2, Fx4)
#5	CTV Volume (cm³)	21.03	+7.9 %	+9.7 %	+8.2 %	-	No
	D90 (% prescribed)	98.60	+2.1 %	+11.6 %	+4.2 %	-	Yes (Fx3)
#6	CTV Volume (cm³)	19.31	+0.8 %	+4.1 %	+3.2 %	-	No
	D90 (% prescribed)	104.10	-2.5 %	-4.1 %	+2.4 %	-	No
#7	CTV Volume (cm³)	81.55	-7.6 %	-16.4 %	-19.3 %	-	Yes (Fx3, Fx4)
	D90 (% prescribed)	72.90	+17.0 %	+21.1 %	+16.9 %	-	Yes (all fractions)
#8	CTV Volume (cm³)	30.03	+0.92 %	-3.96 %	-4.57 %	-	No
	D90 (% prescribed)	90.30	+12.4 %	+8.6 %	+6.1 %	-	Yes (Fx2)
#9	CTV Volume (cm³)	50.09	-16.7 %	-16.1 %	-17.1 %	-0.8 %	Yes (Fx2, Fx3, Fx4)
	D90 (% prescribed)	89.70	+4.5 %	+5.0 %	+8.5 %	+0.4 %	No
#10	CTV Volume (cm³)	32.27	-0.6 %	-9.1 %	-5.4 %	-	No
	D90 (% prescribed)	91.00	+0.2 %	+6.2 %	+8.2 %	-	No

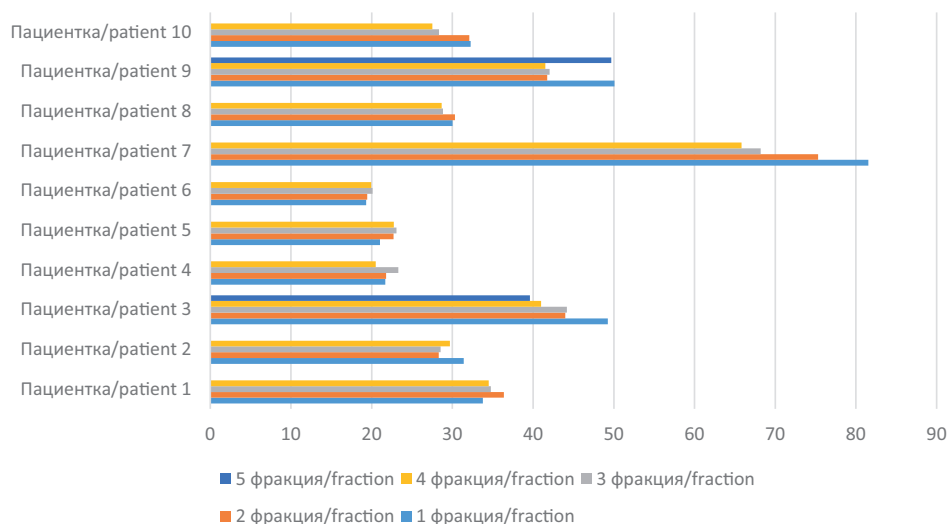


Диаграмма 1. Вариабельность объемов мишеней (CTV_HR), см³
Diagram 1. Variability of target volumes (CTV_HR), cm³

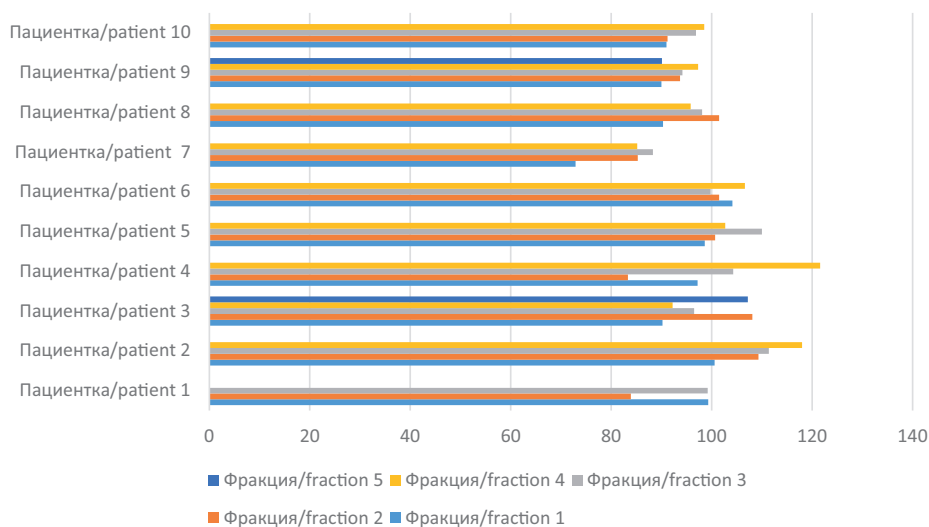


Диаграмма 2. Процент покрытия мишени D90
Diagram 2. D90 target coverage percentage

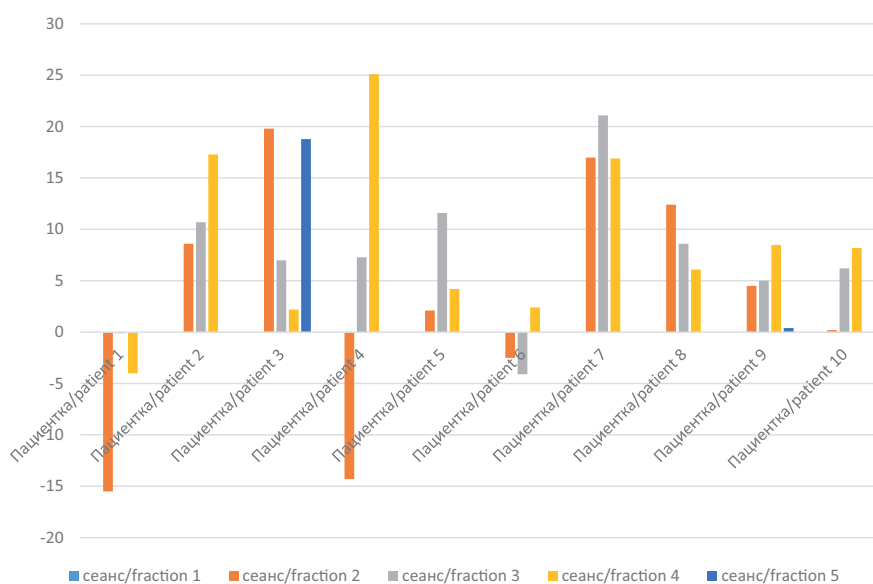


Диаграмма 3. Анализ планов брахитерапии, отклонение от референсного значения при покрытии мишени D90 дозой (%).
Одна фракция — 0 (референс)

Diagram 3. Deviation in target volume coverage (D90) across brachytherapy fractions relative to baseline (fraction 1 = 0%)

Для более точной воспроизводимости положения органов риска каждой пациентке назначалась диета с исключением продуктов, вызывающих газообразование. Вечером накануне процедуры выполнялась очистительная клизма, непосредственно перед введением гинекологических аппликаторов опорожнялся мочевой пузырь и устанавливался уретральный катетер.

Для ретроспективного анализа и сравнения характеристик дозиметрического плана ключевыми параметрами и критериями являлись:

- объем облучения (см³);
- лучевые нагрузки на органы риска (D2cc);
- распределение или охват поглощенной дозой объема облучения (D90, D98).

Исходный дозиметрический план считался приемлемым для последующих сеансов БТ, если охват объема облучения (CTV_{HR}) поглощенной дозой D90 не отличался от исходного значения на референсном плане более чем на 10 %, а лучевые нагрузки на органы риска не превышали приемлемых толерантных уровней:

- для режима 7 Гр четыре фракции: Rectum (D2cc) < 4,7 Гр; Bladder (D2cc) < 6,0 Гр; Sigmoid (D2cc) < 4,7 Гр; Bowell (D2cc) < 4,7 Гр.
- для режима 6 Гр пять фракций: Rectum (D2cc) < 4,1 Гр; Bladder (D2cc) < 5,3 Гр; Sigmoid (D2cc) < 4,1 Гр; Bowell (D2cc) < 4,1 Гр.

Результаты

Вариабельность объемов CTV_{HR} и D90. Несмотря на то, что контуринг выполнял один и тот же врач, объем CTV_{HR} отличался с каждым сеансом лечения (диаграмма 1). Чем меньше был объем CTV_{HR} у пациентки, тем меньше были различия (табл. 1, 2).

Наибольшие отклонения по объему CTV_{HR} наблюдаются у пациенток 3, 7, 9. У всех этих больных объем CTV превышал 50 см³ (диаграмма 1).

Минимальное отклонение в объемах опухоли зафиксировано у пациенток с объемом до 33 см³ (пациентки 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10). Практически отсутствовала вариабельность объема CTV_{HR} у пациентки 6 с первоначальным объемом мишени 19,31 см³ (диаграмма 1).

Наибольшие отклонения по D90 зафиксированы у пациенток 1, 2, 3, 4, 5, 7 и 8. В некоторых случаях они превышают 20 %, что указывает на значительные изменения в охвате объема опухоли (диаграммы 2, 3).

Пациентки 6 и 9 по охвату мишени D90 не имеют критических отклонений, что свидетельствует о стабильности их планов (табл. 1).

Параметр D90. Основным критерием по оценке охвата объема опухоли, предписанной поглощенной дозой, был D90 > = 90 %. Только

четыре плана из 42 не соответствовали главному критерию, что означало неприемлемость использования предыдущего плана облучения из-за «недооблучения» объема опухоли (табл. 1). Эти случаи возникали у пациенток с большим объемом CTV_{HR} (более 50 см³) и при затрудненности установки гинекологических аппликаторов вследствие анатомических особенностей (сглаженность влагалищных сводов, стеноз и деформация цервикального канала). В остальных случаях охват объема опухоли был не ниже значения установленного критерия.

Органы риска. У одной пациентки (3) при использовании фиксированного плана лечения БТ наблюдалось переоблучение мочевого пузыря во время второго и третьего сеансов БТ, что потребовало корректировки плана лечения (табл. 1). Для этой же больной на втором сеансе внутриместной ЛТ наблюдалось превышение толерантного уровня лучевой нагрузки на сигмовидную кишку, как и у еще трех женщин (5, 9, 10) в четырех сеансах лечения, что потребовало корректировки плана БТ (табл. 1). Это, как правило, было связано с близким расположением объема облучения к органам риска. Данную особенность можно увидеть на первом сеансе терапии, поэтому врач может сразу отобрать пациенток, подлежащих перепланированию каждой фракции лечения. Переоблучения прямой кишки не наблюдалось ни у одной пациентки.

У половины больных наблюдались незначительные превышения лучевых нагрузок на петли кишечника, а в остальных случаях практически отсутствовали превышения толерантных уровней лучевых нагрузок на остальные органы риска.

Обсуждение

Персонализированные дозиметрические планы для каждого сеанса БТ являются «золотым стандартом», обеспечивающим точность подведения дозы и высокие показатели локального контроля [6].

В нашей статье продемонстрированы результаты использования первого дозиметрического плана БТ у пациенток с РШМ с различными объемами мишени. Представленные результаты показывают, как может изменяться покрытие мишени и облучение органов риска без перепланирования сеансов радиотерапии. Подобных исследований в медицинской базе данных PubMed нами не найдено.

В условиях ограниченных ресурсов строго контролируемое применение дозиметрического плана первой фракции внутриместной БТ для проведения последующих сеансов БТ без перепланирования допустимо только при малом объеме опухоли (CTV_{HR} < 30 см³), анатомической

удаленности критических органов от аппликаторов, должной подготовке больных к процедуре облучения при условии стабильной фиксации аппликаторов в полости матки и боковых сводах, отсутствии технических сложностей при их установке.

Использование исходного дозиметрического плана не рекомендуется при объеме опухоли (CTV_{HR}) более 50 см³, особенно при наличии параметральной инвазии, при затрудненной установке аппликаторов, отсутствии уверенности врача в идентичном положении аппликатора в полости матки и боковых сводах влагалища, что может привести к изменениям в геометрии расположения источника по отношению к органам риска и области облучения.

Основными рисками при использовании исходного дозиметрического плана являются «недооблучение» объема опухоли и «переоблучение» органов риска, обусловленное анатомической вариабельностью положения и наполненности органов риска, а также смещением аппликаторов между сеансами.

Также следует отметить, что при сложных дозиметрических планах, когда возникает риск превышения толерантных уровней лучевых нагрузок на здоровые органы и ткани, следует перепланировать каждый сеанс брахитерапевтического лечения для снижения лучевой токсичности. В данном исследовании использовались гинекологические аппликаторы типа Манчестер, в случае применения других эндостатов (кольцевидного и т. д.) потребуются провести аналогичное исследование.

Заключение

Решение о возможности использования дозиметрического плана первой фракции внутриполостной брахитерапии для последующих сеансов облучения без перепланирования должно приниматься с учетом технических возможностей и мощности клиники, а также прогноза заболевания. Для больных с ожидаемой высокой продолжительностью жизни отступление от персонализированного подхода недопустимо, тогда как в паллиативных случаях возможна умеренная оптимизация ресурсов. Ключевой критерий — баланс между радикальностью и безопасностью, достижим только при мультидисциплинарном взаимодействии.

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.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8.-URL: <http://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution 'NMRC of Radiology' of the Ministry of Health of Russia. 2024: 276.-ISBN: 978-5-85502-298-8.-URL: <http://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf> (in Rus)].
- Wang K., Wang J., Jiang P. High-dose-rate three-dimensional image-guided adaptive brachytherapy (3D IGABT) for locally advanced cervical cancer (LACC): A narrative review on imaging modality and clinical evidence. *Curr Oncol*. 2023; 31(1): 5065.-DOI: <https://doi.org/10.3390/curroncol31010004>.
- Пак шейки матки. Клинические рекомендации Министрства здравоохранения РФ. 2024.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5543>. [Cervical cancer: Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024.-URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/5543> (in Rus)].
- Cancer cervical cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2025.-URL: <https://www.nccn.org>.
- Lin Y., Chen K., Lu Z., et al. Intensity-modulated radiation therapy for definitive treatment of cervical cancer: a meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2018; 13(1): 177.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1126-7>.
- Potter R., Tanderup K., Kirisits C., et al. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018; 9: 48-60.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.
- Sturdza A., Potter R., Fokdal L.U., et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved

- pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother. Oncol.* 2016; 120: 428-433.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.011>.
8. Дубинина А.В., Козлов О.В., Черных М.В. Планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки по КТ-изображениям. *Онкогинекология.* 2021; 4 (40): 50-57.-DOI: https://doi.org/10.52313/22278710_2021_4_50. [Dubinina A.V., Kozlov O.V., Chernykh M.V. Planning Of brachytherapy for locally advanced cervical cancer based on ct scan images. *Gynecologic Oncology.* 2021; 4 (40): 50-57.-DOI: https://doi.org/10.52313/22278710_2021_4_50 (in Rus)].
 9. Tanderup K., Fokdal L.U., Sturdza A., et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2016; 120(3): 441-446.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.014>.
 10. Кравец О., Романова Е., Козлов О., et al. Трехмерное планирование брахитерапии местнораспространенного рака шейки матки по КТ/МРТ изображениям. *Вопросы онкологии.* 2018; 64(5): 645-650.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-645-650>. [Kravets O., Romanova E., Kozlov O., et al three-dimensional planning of brachytherapy for locally advanced cervical cancer by CT/MRI images. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 64(5): 645-650.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-645-650> (in Rus)].
 11. Uezono H., Tsujino K., Inoue Y., et al. CT-based image-guided brachytherapy in uterine cervical cancer: Effect of tumor dose and volume on local control. *Brachytherapy.* 2022; 21(6): 814-822.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2022.08.012>.

Поступила в редакцию / Received / 12.05.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 13.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Полина Александровна Лушникова / Polina A. Lushnikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-3640>, SPIN: 3434-7656.

Жанна Александровна Старцева / Zhanna A. Startseva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4345-7719>, SPIN: 8121-0310.

Алексей Александрович Поляков / Alexey A. Polyakov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3078-091X>, SPIN: 3954-5310.

Анастасия Евгеньевна Арышева / Anastasiia E. Arysheva / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8999-9896>.

Евгения Сергеевна Сухих / Evgeniia S. Sukhikh / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8251-2138>, SPIN: 3699-3110.

Виктория Валерьевна Великая / Viktoria V. Velikaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0798-2612>, SPIN: 6959-6382.

Ирина Борисовна Пыжова / Irina B. Pyzhova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-9845-1625>

Ольга Вячеславовна Грибова / Olga V. Gribova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1696-427X>, SPIN: 1405-1669.





© К.А. Комиссарова¹, Т.Р. Измаилов^{1,2}

Клинический случай абскопального эффекта у больного лимфомой Ходжкина при сочетании терапии ингибиторами контрольных точек и облучения

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Kristina A. Komissarova¹, Timur R. Izmailov^{1,2}

Clinical Case of Hodgkin's Lymphoma Treatment. Abscopal Effect

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, the Russian Federation

Введение. Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, основным опухолевым субстратом которой являются клетки Березовского — Рид — Штернберга. В настоящее время, благодаря множеству клинических исследований и высокотехнологичным методам лечения, возможно добиться высоких показателей излечения и общей выживаемости ЛХ. Однако несмотря на применение передовых противоопухолевых препаратов (ингибиторов контрольных точек, моноклональных антител, CAR-T), в ряде случаев заболевание плохо поддается контролю и имеет неблагоприятное течение. Перспективным направлением в лечении пациентов с ЛХ является иммунорadiотерапия. В мировой литературе использование лучевой терапии на фоне применения ингибиторов контрольных точек представлено единичными публикациями.

Описание случая. Представлен клинический случай лечения больной ЛХ с анамнезом заболевания более 12 лет и многочисленными линиями лекарственной терапии, в т. ч. аутоотсплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), прогрессированием заболевания на фоне иммунотерапии и таргетной терапии. Ввиду отказа пациентки от алло-ТГСК, с целью достижения абскопального эффекта возобновлена иммунотерапия в комбинации с радиотерапией. Начата иммунотерапия пембролизумабом (одно введение) с последующим проведением курса лучевой терапии на конгломерат лимфатических узлов корня правого легкого, нижний паратрахеальный лимфатический узел справа, подмышечные лимфатические узлы слева: РОД — 2 Гр, СОД — 30 Гр. Далее продолжена иммунотерапия.

Заключение. По клинико-рентгенологическим данным, отмечен положительный эффект в виде уменьшения конгломерата шейно-надключичных лимфатических узлов слева, которые не входили в объем облучения. Применение иммунорadiотерапии позволило добиться абскопального эффекта в данном клиническом случае.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; иммунотерапия; лучевая терапия; абскопальный эффект

Для цитирования: Комиссарова К.А., Измаилов Т.Р. Клинический случай абскопального эффекта у больного лимфомой Ходжкина при сочетании терапии ингибиторами контрольных точек и облучения. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 1209-1214. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2364

Introduction. Hodgkin lymphoma (HL) is a malignant lymphoproliferative disorder characterized by Reed-Sternberg cells. Modern clinical research and advanced treatments have achieved high cure rates and overall survival. However, despite novel therapies including checkpoint inhibitors, monoclonal antibodies, and CAR-T cells, some cases remain refractory with unfavorable outcomes. Immunoradiotherapy represents a promising therapeutic approach for HL patients, though global literature on combining radiotherapy with checkpoint inhibitors remains limited to isolated reports.

Case Description. We present a clinical case of a female HL patient with >12-year disease history and multiple prior therapies including autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), immunotherapy, and targeted therapy, all followed by disease progression. Given the patient's refusal of allogeneic HSCT, immunoradiotherapy was initiated to induce an abscopal effect. Treatment began with one cycle of pembrolizumab followed by radiotherapy (2 Gy/fraction to 30 Gy total) targeting the right lung hilar lymph node conglomerate, right lower paratracheal nodes, and left axillary nodes. Immunotherapy was continued post-radiation.

Conclusion. Clinical and radiographic assessment demonstrated treatment response including regression of non-irradiated left cervical/supraclavicular lymph nodes. This case confirms that immunoradiotherapy can successfully induce an abscopal effect in refractory HL.

Keywords: Hodgkin lymphoma; immunotherapy; radiotherapy; abscopal effect

For Citation: Kristina A. Komissarova, Timur R. Izmailov. Clinical Case of Hodgkin's Lymphoma Treatment. Abscopal Effect. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 1209-1214. DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2364

✉ Контакты: Комиссарова Кристина Артуровна, komissarovaka@pirogov-center.ru

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к злокачественным лимфопролиферативным заболеваниям. Основным методом лечения является противоопухолевая лекарственная терапия. Лучевая терапия остается важным компонентом комбинированного лечения. Появление таргетной и иммунотерапии существенно изменили подходы к лечению пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением заболевания. Несмотря на применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) и моноклональных антител, а также лучевой терапии, в ряде случаев ЛХ имеет неблагоприятное течение, что диктует необходимость поиска новых современных подходов к лечению данного заболевания. В мировой литературе проведение ЛТ на фоне применения ИКТ представлено единичными публикациями.

Абскопальным эффектом (АЭ) называется способность вызывать иммуноопосредованный системный ответ, приводящий к регрессу необлученных опухолевых клеток. Первое упоминание об АЭ было сделано Mole и относится к 1953 г. [1]. В целом АЭ наблюдаются достаточно редко из-за иммуносупрессивного опухолевого микроокружения или недостаточной активации противоопухолевого иммунного ответа при использовании только лучевой терапии.

В исследовании M. Trommer [2] был проведен анализ АЭ иммунорадиотерапии метастатического рака на фоне прогрессирования заболевания в процессе анти-PD-1-терапии. В работе проанализировано 168 пациентов с 2013–2017 гг., которым проводилась комбинация анти-PD-1 терапии и облучения. Зафиксировано 29 % случаев АЭ в виде уменьшения метастатических необлученных опухолевых клеток.

В работе P.J. Bröckelmann и соавт. [3] было включено 29 пациентов с ЛХ, которым в процессе прогрессирования на анти-PD1 терапии была проведена лучевая терапия в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр на один из очагов одновременно с началом введения анти-PD1-препаратов. У 9 пациентов отмечен АЭ в виде преодоления рефрактерности заболевания.

С учетом современных представлений об АЭ, в нашем Центре был выработан протокол иммунорадиотерапии для лечения пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением классической ЛХ (кЛХ). В данной статье представлен клинический случай успешного достижения АЭ на фоне комбинированной терапии пембролизумабом и лучевой терапии.

Клинический случай

Пациентка К., 1990 г.р., в ноябре 2011 г. выявлено увеличение надключичных лимфатических

узлов (ЛУ) с обеих сторон и средостения, сливающихся между собой в конгломераты, узловое образования легких и поражение селезенки. Выполнена биопсия надключичного ЛУ справа. Гистологическое исследование: кЛХ, нодулярный склероз. Выставлен диагноз: кЛХ, нодулярный склероз IVA стадия по AnnArbor.

С 12.2011 по 06.2012 проведено 8 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме BEACOPP-21. При проведении позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18F-ФДГ от 07.2012 получены сведения о наличии активной специфической ткани в ЛУ надключичных областей с обеих сторон, в переднем средостении, в корне правого легкого. Ситуация трактована как первичная рефрактерность. С целью достижения полной ремиссии принято решение о продолжении лечения.

С 07.2012 по 10.2012 для преодоления рефрактерности выполнено 4 курса лечения по протоколу DHAP. При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 11.2012 (по сравнению с исследованием от 07.2012) отмечено прогрессирование заболевания. С 11.2012 по 12.2012 проведено два курса лечения по протоколу IGEV. Также отмечен рост надключичных ЛУ слева. С целью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток для последующей аутотрансплантации (аутоТГСК) выполнена химиоэмболизация вепезидом с последующими лейкаферезами. С учетом данных за прогрессирование заболевания (увеличение надключичного ЛУ слева 1,5 × 2,0 см) принято решение о проведении следующей линии лечения по протоколу mini-BEAM (02.2013–04.2013 — два курса).

КТ органов грудной клетки от 03.05.2013 по сравнению с данными от 08.01.2013: уменьшение конгломерата в переднем средостении, в остальном без динамики. По данным КТ органов брюшной полости от 03.05.2013, по сравнению с данными от 08.01.2013, без динамики. Ситуация расценена как стабилизация. В качестве терапии «спасения» запланировано выполнение аутоТГСК.

Кондиционирование по схеме BEAM с 05.2013 по 06.2013. Реинфузия периферических стволовых клеток 06.2013.

В посттрансплантационном периоде констатировано развитие раннего рецидива заболевания. Проводилось лечение по протоколу RERC в метронном режиме с достижением стабилизации заболевания как наилучшего эффекта.

В июле 2022 г. отметила увеличение в размерах подмышечных ЛУ. По данным КТ органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) и органов малого таза (ОМТ) от 07.2022, выявлены множественные увеличенные ЛУ подмышечной области слева в виде

конгломерата размерами 28×31 мм. В сентябре 2022 г. выполнена эксцизионная биопсия ЛУ аксиллярной области слева. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование от 10.2022: классическая ЛХ, нодулярный склероз. В феврале 2023 г. выполнено ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, выявлено увеличение ЛУ шеи слева (все группы), подмышечных ЛУ слева и корня правого легкого.

С 02.2023 по 08.2023 проведено 14 введений ниволумаба (3 мг/кг), на фоне которого отмечалась разнонаправленная динамика по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. Продолжена иммунотерапия с 09.2023 по 11.2023 в виде 15–21 введений ниволумаба (3 мг/кг). При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 12.2023 отмечен рост уровня метаболической активности в измененных шейных, аксиллярных и окололопаточных ЛУ слева с появлением новых очагов во внутригрудных ЛУ. Оценка по шкале Deauville — 5. С учетом общесоматического статуса, отсутствия В-симптомов, был констатирован неопределенный ответ на лечение. С 12.2023 по 04.2024 проведены 22–29 введений ниволумаба. При ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 04.2024 установлено, что в сравнении с ПЭТ/КТ от 12.2023 сохраняются измененные ЛУ с гиперфиксацией 18F-ФДГ во всех группах шейных ЛУ слева (в т. ч. в надключичных ЛУ), с появлением новых гиперметаболических очагов во всех группах подмышечных и окололопаточных ЛУ слева, очага гиперфиксации РФП в нижнем паратрахеальном ЛУ справа, в конгломерате ЛУ корня правого легкого, Deauville — 5, прогрессирование.

С учетом прогрессии и неэффективности проводимой терапии, принято решение о смене лечения на брентуксимаб ведотин — 1,8 мг/кг каждые 21 день.

С 05.2024 по 07.2024 выполнено четыре введения брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг (90 мг). По данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 07.2024, отмечается разнонаправленная динамика. Продолжена таргетная терапия в виде 11 введений брентуксимаба ведотина с 07.2024 по 12.2024.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ от 12.2024: прогрессирование заболевания, увеличение размеров и рост метаболической активности ЛУ шеи слева, единичных подмышечных, средостенных и ЛУ корня легкого. Оценка по шкале Deauville — 5.

С учетом неэффективности предшествующей терапии, на мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о проведении иммунотерапии по схеме пембролизумаб 200 мг в/в капельно 1 раз в 21 день и лучевой терапии на пораженные ЛУ.

01.2025 выполнено первое введение пембролизумаба. С 01.2025 по 02.2025 проведена конформная дистанционная лучевая терапия на линейном ускорителе Varian TrueBeam STx, с использованием методики IGRT и VMAT, в режиме классического фракционирования дозы на конгломерат ЛУ корня правого легкого, нижний паратрахеальный ЛУ справа, подмышечные ЛУ слева (15 фракций по 2 Гр до СОД 30 Гр) (рис. 1). С 02.2025 по 03.2025 проведены три введения препарата пембролизумаб.

По данным контрольного КТ органов грудной клетки, брюшной полости и мягких тканей шеи (04.2025), в сравнении с данными ПЭТ/КТ от 12.2024, отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров облученных ЛУ грудной клетки (рис. 2). Помимо этого, отмечено уменьшение размеров всех групп необлученных ЛУ шеи слева (рис. 3). Данные изменения расценены как АЭ на иммунорадиотерапию.



Рис. 1. План дистанционной лучевой терапии. Красным контуром обозначен планируемый объем мишени (PTV). Показано изодозное распределение (голубой цвет соответствует 95 % от предписанной СОД)

Fig. 1. Radiotherapy treatment plan showing isodose distribution. The red contour delineates the planning target volume (PTV). Blue isodose lines represent 95% of the prescribed total dose

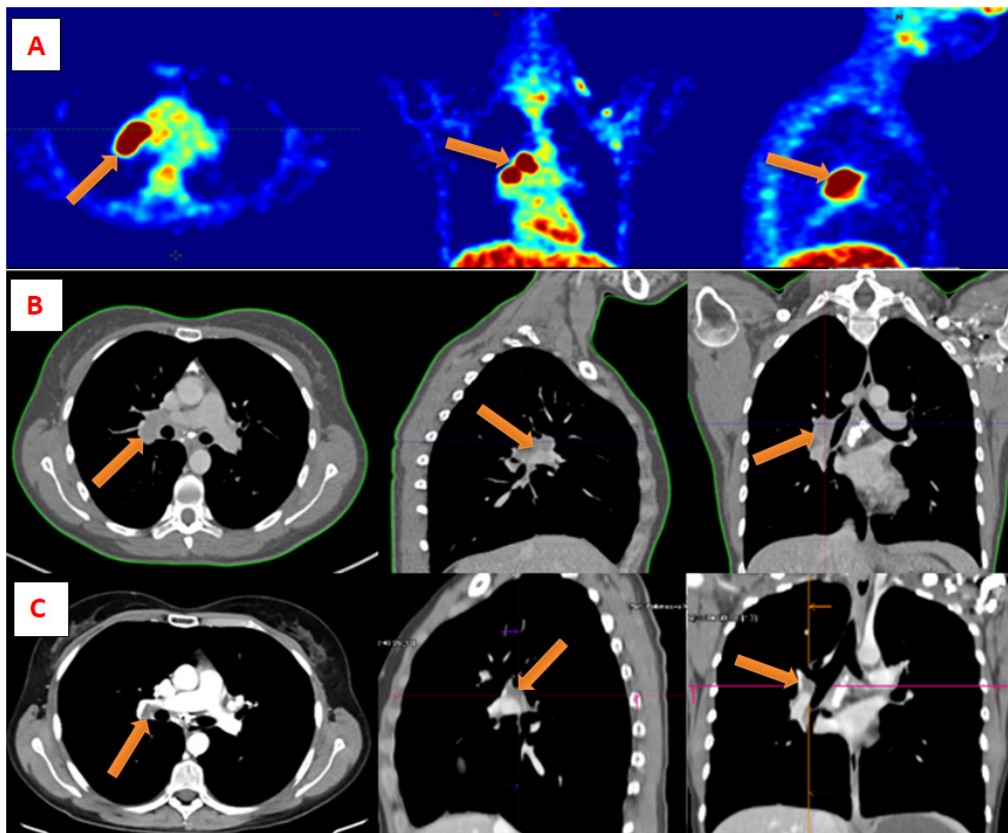


Рис. 2. Динамика изменений в облученных лимфатических узлах средостения у пациентки с ЛХ. Рис. 2А, рис. 2В — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (декабрь 2024 г.): стрелками указаны гиперметаболические очаги — корня правого легкого и нижний паратрахеальный ЛУ справа; Рис. 2С — КТ органов грудной клетки (апрель 2025 г.): стрелками отмечена значительная положительная динамика в виде уменьшения размеров облученных ЛУ

Fig. 2. Treatment response in mediastinal lymph nodes following radiotherapy for Hodgkin lymphoma. Fig. 2A, fig. 2B — Baseline ^{18}F -FDG PET/CT (December 2024) showing hypermetabolic lymph nodes at the right lung hilum and right lower paratracheal region (arrows). Fig. 2C — Follow-up chest CT (April 2025) demonstrating significant treatment response with reduction in size of the irradiated lymph nodes (arrows)

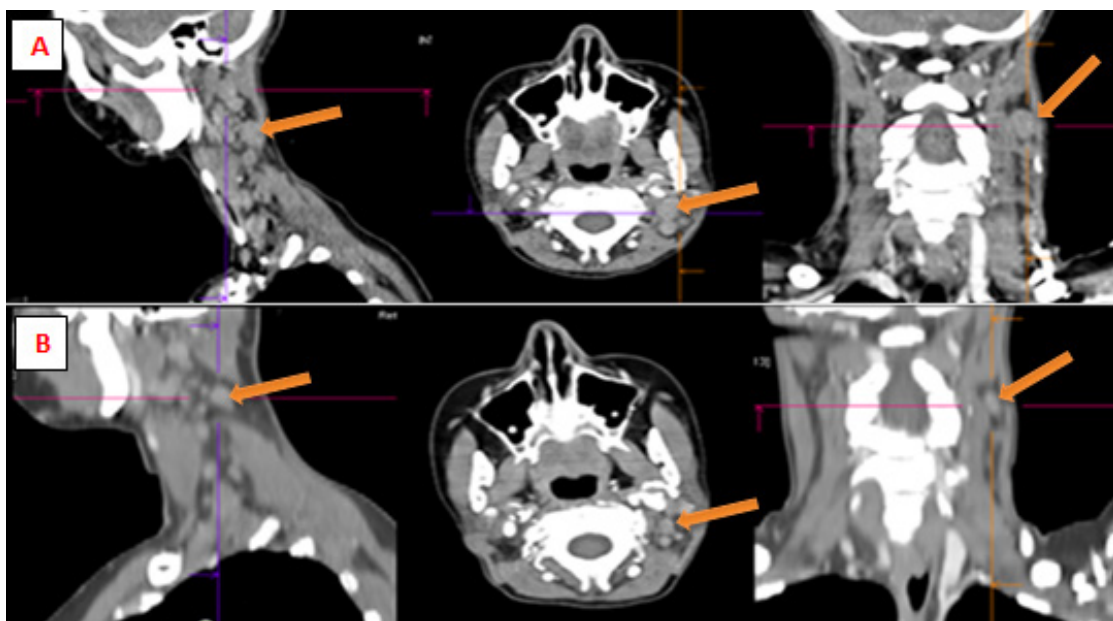


Рис. 3. Абскопальный эффект у пациентки с лимфомой Ходжкина. Рис. 3А — ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (декабрь 2024 г.): стрелками указаны множественные гиперметаболические шейные ЛУ слева, не включенные в зону облучения. Рис. 3В — КТ шеи (апрель 2025 г.): стрелками отмечена положительная динамика в виде регресса необлученных ЛУ

Fig. 3. Abscopal effect in a patient with Hodgkin lymphoma. Рис. 3А — Baseline ^{18}F -FDG PET/CT (December 2024) demonstrating hypermetabolic left cervical lymph nodes outside the radiation field (arrows). Рис. 3В — Follow-up neck CT (April 2025) showing regression of non-irradiated lymph nodes, consistent with an abscopal response (arrows)

В настоящее время пациентке проводится иммунотерапия пембролизумабом. Планируется оценить длительность АЭ, выяснить, является ли достижение абскопального эффекта у данной группы пациентов прогностическим критерием, улучшающим ответ на иммунотерапию, выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Обсуждение

В литературе имеются единичные статьи, посвященные АЭ у пациентов с кЛХ, и множество работ, описывающих АЭ при солидных злокачественных опухолях.

В 2022 г. в исследовании GHSG AERN проанализированы результаты комбинированного лечения (облучение одного из опухолевых очагов в СОД 20 Гр одновременно с введением ИКТ) 29 пациентов с прогрессированием ЛХ. АЭ был отмечен у 9 пациентов [3].

J.M. Michot и соавт. [4] описали случай АЭ у одного пациента с рецидивом ЛХ, которому на фоне проводимой иммунотерапии пембролизумабом была выполнена паллиативная лучевая терапия на медиастинальные ЛУ в СОД 30 Гр.

В литературе встречаются публикации о высокой частоте достижения АЭ при использовании гипофракционированной лучевой терапии у больных с солидными злокачественными опухолями. Pierre-Antoine Laurent и соавт. в 2025 г. сообщили о способности низких доз облучения повышать эффективность иммунотерапии и высокую частоту достижения АЭ у пациентов с метастатическими солидными опухолями, получающими анти-PD-L1.

ЛХ является лимфопролиферативным заболеванием с высокой радиочувствительностью и быстрым ответом опухоли на облучение. Поэтому можно предположить, что применение режимов гипофракционирования для достижения АЭ нецелесообразно у данных пациентов.

Таким образом, в настоящее время нерешенными вопросами для достижения АЭ являются выбор режима фракционирования и СОД.

Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность достижения АЭ с помощью комбинации иммунотерапии и лучевой терапии.

Необходимо продолжить дальнейшее изучение иммуноопосредованного противоопухолевого ответа иммунорадиотерапии, особенностей механизма АЭ при кЛХ и иммуногенности различных режимов фракционирования дозы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Получено информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. Informed consent for publication of data was obtained from all individual participants.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published. All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mole R.H. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? *Br J Radiol.* 1953; 26(305): 234-41.-DOI: <https://doi.org/10.1259/0007-1285-26-305-234>.-URL: <https://www.sci-hub.ru/10.1259/0007-1285-26-305-234>.
2. Trommer M., Yeo S.Y., Persigehl T., et al. Abscopal effects in radio-immunotherapy—response analysis of metastatic cancer patients with progressive disease under anti-PD-1 immune checkpoint inhibition. *Front Pharmacol.* 2019; 10.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00511>.
3. Bröckelmann P., Bühnen I., Zijlstra J., et al. S203: Abscopal effect of radiotherapy and nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: pre-planned interim analysis of the international GHSG phase II AERN trial. *HemaSphere.* 2022; 104-5.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hs9.0000843704.08384.3e>.
4. Michot J.M., Mazon R., Dercle L., et al. Abscopal effect in a Hodgkin lymphoma patient treated by an anti-programmed death 1 antibody. *Eur J Cancer.* 2016; 66: 91-4.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.017>.

Поступила в редакцию / Received / 30.04.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 23.09.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 25.09.2025

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Кристина Артуровна Комиссарова / Kristina A. Komissarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-3101-4845>.

Тимур Раисович Измайлов / Timur R. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-6446>.



Профессор Елена Михайловна Франциянц
(к 70-летию со дня рождения)



23 сентября научное сообщество и коллеги сердечно поздравляют доктора биологических наук, профессора Елену Михайловну Франциянц с 70-летним юбилеем!

Елена Михайловна — выдающийся ученый-патолофизиолог и биохимик, чей вклад в изучение фундаментальных механизмов развития опухолевых заболеваний трудно переоценить. Родившись в Таганроге в семье педагогов, она уже в юности определила свой путь, посвятив себя науке. После окончания биолого-почвенного факультета Ростовского государственного университета в 1978 г. Елена Михайловна начала свой профессиональный путь в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета, а затем, в 1985 г., перешла в Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Здесь она прошла путь от старшего научного сотрудника, руководителя биохимической лаборатории (1990–2000) и лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей (2014–2017) до заместителя генерального директора по науке (с 2017 г.).

Научные интересы Елены Михайловны сосредоточены на исследовании патогенеза опухолевой болезни, включая изучение активности антиокислительных систем при канцерогенезе и росте опухолей. Ее работы раскрыли новые аспекты перестройки метаболизма организма, приводящие к возникновению и росту экспериментальных опухолей. На основе данных исследований в клиническую практику был внедрен комплекс биохимических показателей для прогнозирования течения злокачественного процесса и оценки эффективности противоопухолевого лечения, а также разработана серия биохимических методик, позволяющих индивидуализировать специфическое противоопухолевое лечение.

Существенный вклад Елена Михайловна внесла в понимание роли гормонального дисбаланса и медиаторных нарушений в развитии злокачественных процессов.

В настоящее время, являясь заместителем генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, она руководит исследованиями по изучению митохондриальной дисфункции при росте злокачественных опухолей, а также экспериментальными разработками таргетных препаратов и дендритно-клеточных вакцин.

Результаты многолетней плодотворной работы Елены Михайловны нашли отражение в более чем 1000 научных публикациях, включая 559 статей в рейтинговых журналах, 205 патентах на изобретения и восьми монографиях, среди которых особое место занимают издания «Переокисление липидов в патогенезе опухолевой болезни» (1995), «Комплексное лечение первичных злокачественных глиальных опухолей больших полушарий» (2014), «Цитологическая, морфологическая и иммуногистохимическая диагностика опухолей центральной нервной системы» (2015), «Патогенетические аспекты метастатического поражения печени (экспериментальное исследование)» (2022) и «Нейроэндокринные и метаболические аспекты патогенеза меланомы (экспериментально-клиническое исследование)» (2023).

За 40 лет работы в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии Елена Михайловна прошла путь от старшего научного сотрудника до заместителя генерального директора по науке, став ведущим ученым центра в области фундаментальных исследований. Она является консультантом практических и теоретических научных работ, руководителем семи кандидатских и семи докторских диссертаций,

заместителем председателя ученого совета и членом диссертационного совета НМИЦ онкологии.

Елена Михайловна Франциянц — талантливый и увлеченный ученый, обладающий глубокими знаниями, эрудицией и аналитическим мышлением. Ее отличают не только профессиональные качества, но и душевная теплота, красота и умение сочетать научную деятельность с радостями семейной жизни.

Коллектив Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Петрова от всей души поздравляет Елену Михайловну с юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья, благополучия, новых научных свершений и неиссякаемой энергии для достижения поставленных целей! Пусть Ваши исследования и разработки принесут огромную пользу обществу и заслуженное признание! Вы по праву снискали авторитет и уважение среди коллег и учеников!

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» и редакционная коллегия журнала «Вопросы онкологии» от всей души поздравляют Елену Михайловну с юбилеем и желают крепкого здоровья, семейного благополучия и новых открытий на благо отечественной науки и здравоохранения!