

*С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Р.В. Новиков, Г.И. Гафтон, М.Ю. Готовчикова,
М.М. Гиришович, Ю.С. Мельник, Н.Д. Ильин, Ю.О. Мережко*

Пятилетние результаты сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы высокого риска

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить эффективность и радиационную токсичность лечения рака предстательной железы (РПЖ) с помощью сочетанной лучевой терапии (СЛТ), где в качестве дополнительной дозы облучения («boost») использовалась брахитерапия источником высокой мощности дозы (БТ-ВМД).

Материалы и методы: СЛТ проведена 98 больным РПЖ группы высокого и крайне высокого риска. Дистанционный этап лечения (конформная дистанционная лучевая терапия) подразумевал подведение суммарной очаговой дозы (СОД) 46-50 Гр с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр к предстательной железе (ПЖ), семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока. Использовались два режима подведения «boost» к области ПЖ и семенных пузырьков: в первой группе — две фракции по 10 Гр (81 пациент), во второй — 15 Гр (17 пациентов).

Результаты: медиана наблюдения равнялась: I группа — 57,5 месяцев, II группа — 55,2. Трех- и пятилетняя выживаемость без биохимической прогрессии в I группе — 75,4% и 69,0%, во II группе — 76,4% и 52,9%, соответственно. Аналогичные показатели независимо от схемы СЛТ в группах различного риска рецидива равнялись: высокий риск — 84,6% и 75,9%, крайне высокий риск — 69,4% и 60,7%, соответственно ($p=0,05$).

Поздних лучевых осложнений со стороны органов мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта 4-5 степени не было. Наиболее значимыми вариантами поздних нарушений явилось формирование стриктуры уретры (один пациент I группы) и постлучевого стеноза прямой кишки (один пациент II группы). Поздняя мочеполовая лучевая токсичность (П-МПЛТ) в основном была представлена изменениями, которые можно характеризовать как нарушения первой степени: в I группе от 40,6% до 53,2%, II — от 18,8% до 35,3%.

В первый год у пациентов, подвергшихся СЛТ, регистрировались нарушения, которые можно отнести к поздней прямокишечно-интестинальной (П-ПИЛТ) первой степени. Оценка динамики изменения выраженности

показателей П-ПИЛТ свидетельствовала о постепенном ее снижении на протяжении времени наблюдения.

Выводы: исследуемые режимы СЛТ показали вполне приемлемые показатели выживаемости без признаков биохимической прогрессии и лучевой токсичности при пятилетнем сроке наблюдения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, радиотерапия, выживаемость, лучевая токсичность

Введение

Лечение пациентов РПЖ группы высокого риска представляет собой непростую задачу. Большая локо-регионарная распространенность заболевания определяет неизбежную агрессивность хирургической техники у данной категории больных. Это ведет к существенному снижению качества жизни, в основе которого лежит повреждение важнейших функциональных структур — произвольного сфинктера, шейки мочевого пузыря и сосудисто-нервных пучков. Внедрение в клиническую практику методик робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РПЭ) привело к расширению показаний для хирургического лечения, вплоть до отдельных случаев с клинически пораженными регионарными лимфатическими узлами и олигометастазами [1]. В последние годы выполнение РПЭ при высоком (крайне высоком) риске реализуется в рамках так называемой мультимодальной терапии: РПЭ+адьювантная лучевая терапия+длительная гормональная депривационная терапия [2, 3]. Обоснованием к хирургическому вмешательству является необходимость удаления основной массы опухоли для повышения эффективности последующих консервативных методов лечения. Вместе с тем, на сегодняшний день однозначного ответа о целесообразности такого подхода нет. Опубликованные в 2017-2019 гг. [4-8] работы демонстрируют весьма интересные данные: у пациентов с наиболее неблагоприятными характеристиками опухолевого процесса (сумма Gleason 9-10) РПЭ, выполненная как в качестве единственного

метода лечения, так и в сочетании с адъювантной дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), обеспечивает в лучшем случае схожие, а зачастую даже худшие отдаленные онкологические результаты лечения по сравнению с СЛТ.

Таким образом, на сегодня альтернативой лечению РПЖ групп высокого и крайне высокого риска может быть СЛТ на фоне длительной (2-3 года) гормональной депривации. СЛТ позволяет добиться двух важных целей: проведение элективного (профилактического) облучения путей регионарного лимфооттока в пределах малого таза (дистанционный этап лечения) и обеспечение эскалации дозы в области ПЖ и семенных пузырьков до СОД, превышающей 80 Гр (брахитерапия).

Материалы и методы

В период с июля 2012 г. по сентябрь 2016 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России СЛТ проведена у 98 больных РПЖ. Пациенты были разделены на группы в соответствии с режимом подведения «boost»: две фракции БТ-ВМД по 10 Гр — 81 (82,7%) пациент (I группа) и одна в 15 Гр — 17 (17,3%) больных (II группа).

Дистанционный этап лечения (конформная ДЛТ) подразумевал подведение 46-50 Гр к ПЖ, семенным пузырькам и зонам регионарного лимфооттока в соответствии с рекомендациями RTOG (2009) [9]. Для проведения конформной ДЛТ использовался линейный ускоритель «Novalis Tx» Varian (США) с энергией тормозного излучения 6 МэВ. Фракционирование было стандартным и предполагало подведение РОД в 2 Гр пять раз в неделю. Средний интервал между дистанционным этапом лечения и БТ-ВМД составлял три недели (от двух до четырех).

БТ-ВМД выполнялась на аппарате Microselectron (¹⁹²Ir). Детальное описание методики БТ-ВМД было сделано нами ранее [10 — 12], что соответствовало стандартному протоколу GEC-ESTRO [13] и первым отечественным рекомендациям, посвященным высокомоментной брахитерапии РПЖ [14]. У всех пациентов за одну госпитализацию выполнялся 1 сеанс БТ-ВМД.

Для перевода доз, которые давались нами при БТ-ВМД, в эквивалентные дозы (equi-effective dose — EQD₂), подводимые при ДЛТ в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр), мы использовали предложенное Н.Р. Withers et al. понятие о конвертировании каждого режима в эквивалентный режим по 2 Гр за фракцию, дающий такой же биологический эффект [15]. В нашем исследовании расчеты подводимых доз посредством брахитерапии осуществлялись исходя из значения величины отношения α/β равное 1,5 Гр, вне зависимости от степени дифференцировки опухоли [16]. Значения эквивалентных доз при изучаемых режимах фракционирования СЛТ представлено в табл. 1.

Таблица 1. Значения доз при различных режимах сочетания БТ-ВМД и конформной ДЛТ

Число фракций БТ-ВМД	2	1
Подведенная доза (D) при БТ-ВМД (за фракцию), Гр	10	15
EQD ₂ (за фракцию), Гр	32,9	70,7
EQD ₂ (суммарная доза «boost»), Гр	65,7	70,7
СОД за весь курс лечения (ДЛТ+БТ-ВМД), Гр	111,7–115,7	116,7–120,7

* EQD₂ — (equi-effective dose) суммарная доза стандартного режима по 2 Гр за фракцию, которая биологически эквивалентна суммарной дозе, подведенной в другом режиме фракционирования.

Пациентам, у которых имелись клинические данные за вовлечение в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов (РЛУ), на зоны предполагаемого поражения посредством конформной ДЛТ подводилась дополнительная доза по схеме: три фракции по 4 Гр, что в пересчете на EQD₂ суммарно составляло 68,9 Гр.

Критериями включения в исследование являлись: отнесение к группам высокого или крайне высокого риска, отсутствие клинических данных за отдаленные метастазы и выраженных нарушений со стороны мочевыводящих путей (объем остаточной мочи (ООМ) менее 50 мл, индекс International Prostate Symptom System (IPSS) (WHO, 1993) менее 17 баллов, максимальная скорость мочеиспускания ((Q_{max}) ≥ 10 мл/сек). Общепризнанные опросники International Index Erectile Function (IIEF-5) [17] и Quality of Life (QoL) (WHO, 1993) применялись для оценки половой функции и качества жизни.

Распределение больных в соответствии с риском рецидива (NCCN) [18] в обеих группах было одинаковым: высокий риск и крайне высокий риск рецидива РПЖ в I и II группах составили 40,7%, 59,3% и 35,3%, 64,7%, соответственно (p=0,6). Клинические признаки поражения РЛУ (увеличение при КТ или МРТ) имели место у 32 (32,7%) из 98 пациентов: I группа — 28 (34,6%), II группа — 4 (23,5%).

Подавляющее большинство пациентов получали гормональную депривационную терапию. У 15 (18,5%) и 4 (23,5%) больных I и II групп гормональная терапия на момент начала лучевого лечения не проводилась (неоадъювантная гормональная терапия) и было рекомендовано проводить ее одновременно с облучением. Общая продолжительность гормональной терапии составляла минимально — два, максимально — три года.

Биохимический рецидив после СЛТ определяли в соответствии с рекомендациями согласительной конференции RTOG-ASTRO: повышение сывороточного уровня ПСА более 2 нг/мл относительно наименьшего полученного значения ПСА (nadire) после завершения лечения [19].

В качестве клинического рецидива рассматривались случаи прогрессирования РПЖ в области ПЖ (семенных пузырьков) — местный рецидив, в регионарных или отдаленных лимфатических узлах и костях. В качестве основного метода диагностики клинических рецидивов использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с ⁶⁸Ga-ПСМА или ¹¹C-холин. Дополнительно, если это было необходимо, могла применяться магнитно-резонансная томография и скintiграфия, выполненная в режиме однофотонной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) (^{99m}Tc-пирфотех). Все случаи подозрения на местный рецидив в области ПЖ или семенных пузырьков в обязательном порядке подвергались гистологической верификации процесса посредством сатурационной промежуточной биопсии ПЖ.

Безопасность исследуемых режимов СЛТ оценивалась по частоте и выраженности лучевых реакций и осложнений. Анализ лучевой токсичности осуществлялся в соответствии с общепринятыми критериями RTOG/EORTC и с учетом терминологических рекомендаций СТCAE v 3.0. [20, 21]. 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 (прямой кишки) — Р-ПИЛТ, а также поздние (после девяти месяцев с момента окончания лучевого лечения) осложнения ЛТ со стороны мочевыводящих путей (П-МПЛТ) и со стороны прямой кишки (П-ПИЛТ). Отдельно рассматривались изменения выраженности эректильной дисфункции (ЭД) в различные периоды наблюдения на основании данных опросника IIEF-5 [17].

Для статистических расчетов применялось программное обеспечение STATISTICA v.12.0 фирмы Statsoft Inc., USA. При отличающихся от нормального распределения указывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентиля) [Q25;Q75]. Основная масса показателей имела значимые отклонения от нормальности (Shapiro-Wilk's W-тест ($p < 0,05$)). Поэтому для статистических выводов были выбраны непараметрические методы исследования (Wilcoxon, Mann-Whitney и ранговый дисперсионный анализ Kruskal-Wallis). Взаимосвязь исследуемых объективных показателей с результатами проводимых исследований определялась на основании оценки корреляционного анализа (непараметрический коэффициент корреляции Спирмена). Для анализа показателей выживаемости и возникновения биохимической прогрессии РПЖ, изучения частоты возникновения рецидивов использовали метод Kaplan-Meier, log-rank тест.

Результаты

Медиана наблюдения в группах СЛТ составила: I группа — 57,5 [48,9; 66,9] (38,5-88,0) мес., II группа — 55,2 [49,1; 66,2] (41,9-68,9) мес. ($p=0,9$).

В табл. 2 представлены основные клинические показатели пациентов групп СЛТ.

Эффективность СЛТ РПЖ. За время наблюдения отмечен один случай смерти пациента от прогрессирования РПЖ (I группа) и три случая от других причин (декомпенсация сердечно-сосудистой патологии (один пациент I группы), прогрессирование первично-множественных опухолей — два пациента II группы). Общая одно-, трех- и пятилетняя выживаемость суммарно в обеих группах СЛТ составила 98,9%, 97,9% и 93,8%, соответственно. Значимых различий по данным показателям в исследуемых группах не выявлено ($p=0,08$). Однолетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива в обеих группах СЛТ ($n=98$) составила 94,8%. Трехлетняя выживаемость без биохимической прогрессии в группах независимо от схемы СЛТ составила 74,6%, пятилетняя — 66,8%. Применительно к схеме лечения величина этого показателя через один, три и пять лет наблюдения составила: I группа — 96,2%, 75,4% и 69,0%, II группа — 88,2%, 76,4% и 52,9%, соответственно ($p=0,69$) (рис. 1).

Таблица 2. Исходная характеристика исследуемых групп СЛТ

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	65,1±6,6 (49,0-82,0)	65,9±8,0 (53,0-76,0)	0,27
Масса тела (ИМТ), балл	28,7±4,3 (19,4-44,19)	29,3±3,9 (22,8-38,4)	0,64
IPSS, балл	10,0 [5,0;12,0] (1,0-26,0)	8,0 [7,0;10,0] (3,0-17,0)	0,52
QoL, балл	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	2,0 [2,0;3,0] (1,0-3,0)	0,8
III EF-5, балл	10,0 [3,0;17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0;22,0] (2,0-18,0)	0,9
Q _{max} , мл/сек	14,0 [12,0;17,0](9,0-38,0)	14,0 [13,0;15,0](9,0-28,0)	0,89
ООМ, см ³	15,0 [10,0;30,0](0,0-60,0)	15,0 [6,0;30,0](0,0-56,0)	0,97
Объем ПЖ, см ³	34,9 [26,1; 41,9] (10,7-73,2)	32,1 [23,9; 42,1] (14,0-81,5)	0,59
ПСА, нг/мл	33,4 [14,0; 58,0] (4,1-189,0)	19,0 [13,0; 43,0] (7,5-148,0)	0,3
Сумма Gleason, балл	7,0 [7,0;8,0] (6,0-10,0)	8,0 [7,0;8,0] (6,0-8,0)	0,8

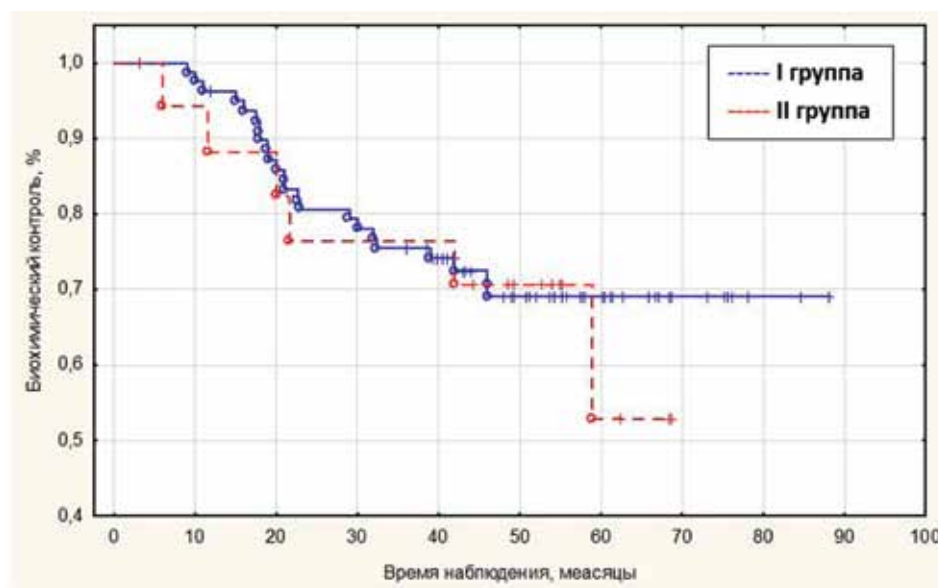


Рис. 1. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива в зависимости от режима СЛТ (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

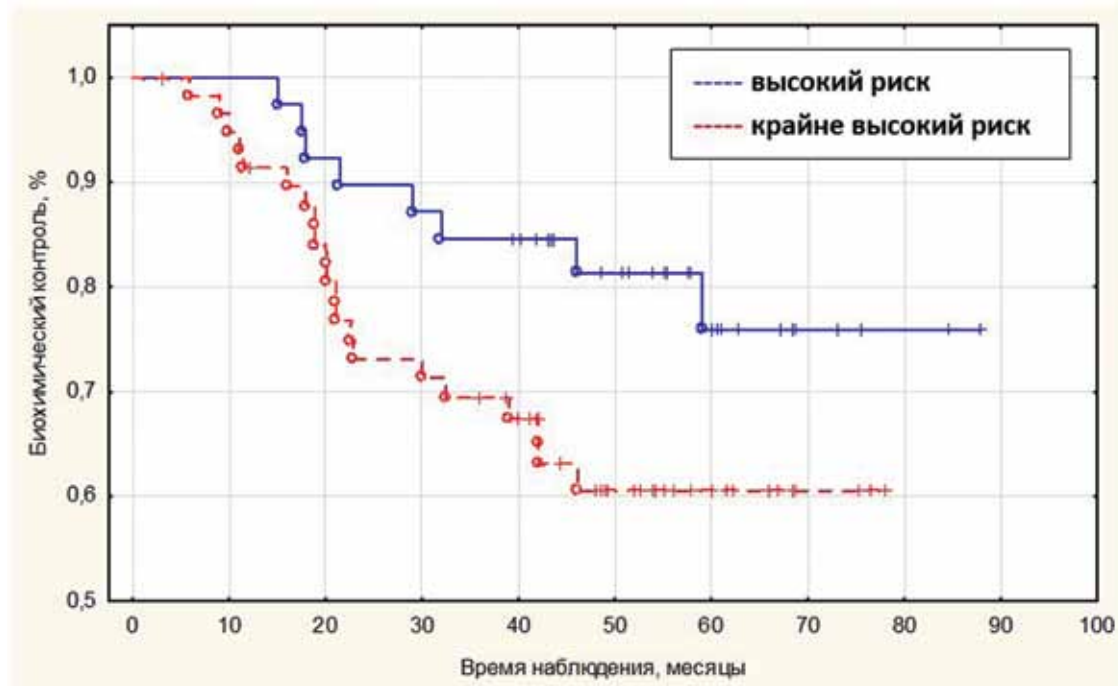


Рис. 2. Выживаемость больных РПЖ без биохимического рецидива после СЛТ в зависимости от группы риска по NCCN [17] (по оси абсцисс — время наблюдения за пациентами (месяцы), по оси ординат — уровень биохимического контроля (%))

Одно-, трех- и пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива у пациентов различной величины риска прогрессирования заболевания после лучевого лечения независимо от схемы СЛТ составила: группа высокого риска — 97,4%, 84,6% и 75,9%, крайне высокого риска — 91,3%, 69,4% и 60,7%, ($p=0,05$) (рис. 2).

За все время исследования биохимический рецидив зафиксирован у 29 (29,6%) из 98 пациентов. Из них 9 (31,0%) принадлежало к группе высокого, а 20 (69,0%) — крайне высокого риска рецидива по NCCN [17]. У 12 (41,4%) из 29 больных с рецидивами на момент начала проведения СЛТ имелись клинические признаки поражения РЛУ (увеличение более одного сантиметра в наибольшем измерении).

Дальнейшее обследование позволило выявить причину роста ПСА, соответствующего критериям рецидива, у 22 (75,9%) из 29 пациентов (5 — высокого риска, 17 — крайне высокого риска). Ни одного случая висцеральных метастазов у наблюдаемых нами пациентов зафиксировано не было.

Местный рецидив в области ПЖ отмечен у 3 (10,3%) из 29 пациентов с биохимическим рецидивом: двое из группы крайне высокого риска, получавших дополнительную лучевую нагрузку на область ПЖ в виде двух фракций БТ-ВМД по 10 Гр, один — высокого риска из II группы.

Поражение РЛУ, как возможная причина биохимической прогрессии, определено у 8 (27,6%) из 29 больных. Все эти пациенты принадлежали к группе крайне высокого риска рецидива и входили в I группу. Очевидно, что полученные

результаты не могут быть объяснены различиями режимов фракционирования «boost», определяющими характер лучевой нагрузки на ПЖ и семенные пузырьки, так как облучение путей регионарного лимфооттока в обеих группах было схожим.

Вовлечение в процесс отдаленных лимфатических узлов выявлено у 11 (37,9%) из 29 пациентов (один — высокого риска, 10 — крайне высокого риска), среди которых только два принадлежали ко II группе. Во всех случаях рецидив определен в зоне выше бифуркации аорты — парааортальных (каваловых) лимфоузлов, интактных на момент начала СЛТ.

Появление костных метастазов также зафиксировано у 11 (37,9%) (2 — высокого риска, 9 — крайне высокого риска) из 29 больных с биохимическим рецидивом: I группа — 9, II группа — 2 пациента.

Поздние лучевые осложнения со стороны нижних мочевыводящих путей

Поздние лучевые повреждения изучены (табл. 3) у большей части больных в I и II группах: в 12 мес. ($n=94$) — 77 (81,9%) и 17 (18,1%), 24 мес. ($n=91$) — 75 (82,4%) и 16 (17,6%), 36 мес. ($n=85$) — 69 (81,2%) и 16 (18,8%) соответственно.

В данной работе представлена характеристика только поздних лучевых осложнений, определяющих безопасность метода лучевого лечения в целом, оценённых через 12, 24 и 36 мес. после

окончания СЛТ. Детальный анализ показателей лучевой токсичности в более поздние сроки нами считался нецелесообразным, так как существенной динамики их изменений после 36 месяцев наблюдения не отмечалось. В период от 36 до 60 и более месяцев мы не наблюдали ни одного нового случая манифестации поздних осложнений 3 и более степени по RTOG [20]. За весь период наблюдения не было отмечено ни одного случая тяжелых осложнений 4-5 степени.

П-МПЛТ третьей степени зарегистрирована у одного (1,1%) из 94 пациентов, обследованных через 12 мес. после окончания лучевого лечения. Это наблюдение представляло собой случай формирования стриктуры уретры у больного I группы. Сужение локализовалось в простатическом отделе и клинически манифестировало прогрессирующим нарушением мочеиспускания с образованием множественных конкрементов мочевого пузыря. Данному пациенту в качестве первоначальной лечебной процедуры выполнена цистолитотомия и наложение надлобкового моче-пузырного свища. Спустя 3 мес. осуществлена трансуретральная резекция рубцовых тканей с удовлетворительными (на протяжении последующих пяти лет наблюдения) результатами.

С течением времени отмечалось снижение выраженности и частоты П-МПЛТ. П-МПЛТ в основном была представлена изменениями, которые можно было характеризовать как нарушения первой степени, то есть дизурические явления, не требующие обязательной коррекции: I группа (от 40,6% до 53,2%), II группа (от 18,8% до 35,3%). Более значимая П-МПЛТ второй степени (дизурия, требовавшая назначения медикаментозной терапии и периодическая макрогематурия) среди пациентов I группы отмечена в интервале от 11,6% до 28,6%, во II — от 6,3% до 31,2% случаев (табл. 4).

Сравнение показателей П-МПЛТ при различных схемах подведения брахитерапевтического «boost» демонстрирует отсутствие различий по данному показателю в группах через 12 мес. ($p=0,32$) и 36 мес. ($p=0,55$). К исходу второго года наблюдения выраженность осложнений в группах носила значимый характер ($p=0,04$).

Оценка статуса эректильной функции (ЭФ). Определение статуса ЭФ свидетельствуют об отсутствии значимых изменений уровня ее сохранности после СЛТ при сравнении в зависимости от применяемой схемы лечения независимо от сроков наблюдения (табл. 4).

Таблица 3. Поздняя мочеполая лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

П-МПЛТ (RTOG/СТСА 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	13	16,9	6	35,3	24	32,0	8	50,0	33	47,8	10	62,5
1 степени	41	53,2	6	35,3	39	52,0	3	18,8	28	40,6	5	31,2
2 степени	22	28,6	5	29,4	12	16,0	5	31,2	8	11,6	1	6,3
3 степени	1	1,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Таблица 4. Медианы ИИФ-5 через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

Время контроля	Значения ИИФ-5, балл		p
	I группа	II группа	
до лечения	10,0 [3,0; 17,0] (1,0-25,0)	12,0 [1,0; 18,0] (1,0-22,0)	0,91
3 месяца	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-17,0)	0,53
12 месяцев	5,0 [1,0; 11,0] (1,0-20,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-15,0)	0,44
24 месяцев	5,0 [1,0; 10,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 11,0] (1,0-13,0)	0,46
36 месяцев	5,0 [2,0; 9,0] (1,0-19,0)	4,0 [1,0; 9,0] (1,0-13,0)	0,45

Таблица 5. ИИФ-5 через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

ИИФ-5, балл	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЭД отсутствует	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ЭД легкой степени	10	12,9	-	-	6	8,0	-	-	5	7,2	-	-
умеренная ЭД	10	12,9	5	29,4	9	12,0	5	31,2	8	11,6	3	18,8
выраженная ЭД	26	33,9	3	17,7	28	37,3	2	12,5	26	37,7	4	25
отсутствие ЭФ	31	40,3	9	52,9	32	42,7	9	56,3	30	43,5	9	56,2
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Таблица 6. Поздняя прямокишечно-интестинальная лучевая токсичность через 12, 24 и 36 мес. после СЛТ

П-ПИЛТ (RTOG/CTCAE 1995/2009)	12 месяцев				24 месяца				36 месяцев			
	I группа		II группа		I группа		II группа		I группа		II группа	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
отсутствует	29	37,7	7	41,1	43	57,3	10	62,5	51	73,9	12	75,0
1 степени	39	50,6	9	52,9	26	34,7	4	25,0	15	21,7	3	18,8
2 степени	9	11,7	1	5,9	6	8,0	1	6,25	3	4,4	1	6,2
3 степени	-	-	-	-	-	-	1	6,25	-	-	-	-
Всего	77	100	17	100	75	100	16	100	69	100	16	100

Распределение пациентов в зависимости от величины показателя ПЕФ-5 демонстрирует постепенное снижение сохранности ЭФ с течением времени: в I группе число больных, имеющих ЭД легкой и умеренной степени (11-25 баллов), через 12 мес. суммарно составило 25,8%, через 24 мес. — 20,0% и 36 мес. — 18,8%; во II группе — 29,4%, 31,2% и 18,8% соответственно (табл. 5).

В целом, можно сделать вывод о том, что комбинированное лечение РПЖ групп высокого и крайне высокого риска рецидива, включающее в себя СЛТ и гормональную депривацию, приводит к существенному снижению уровня ЭФ, независимо от схемы подведения «boost».

Поздние лучевые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта

Наиболее часто (более половины) в первый год после окончания лечения у пациентов исследуемых групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к П-ПИЛТ первой степени: I группа — 50,6%, II группа — 52,9% (табл. 6). Умеренная лучевая токсичность второй степени отмечена в 11,7% и 5,9% наблюдений соответственно. К их числу были отнесены случаи умеренного кровотечения из прямой кишки и обильного отделения слизи при дефекации.

К выраженной (≥ 3 степени) П-ПИЛТ был отнесен один пациент II группы, у которого на втором году после лучевого лечения сформировалось субкомпенсированное рубцовое сужение прямой кишки, диагностированное при ректороманоскопии. Важно отметить, что данный случай можно с некоторой степенью условности отнести к категории П-МПЛТ, так как сформировавшееся сужение не требовало хирургической коррекции.

Изучение динамики изменения выраженности показателей П-ПИЛТ свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении времени наблюдения. Так, показатель П-ПИЛТ второй степени через 24 мес. после СЛТ в I группе составил 8,0%, во II — 6,25%, а через 36 мес. — 4,4% и 6,2% соответственно (табл. 6). Значимых

различий по выраженности П-ПИЛТ в периоды наблюдений через 12, 24 и 36 мес. в исследуемых группах не выявлено ($p=0,77$, $p=0,1$, $p=0,45$ соответственно).

Обсуждение

Термин «сочетанная» ЛТ подразумевает использование нескольких методик облучения у одного и того же больного, в то время как добавление гормональной депривационной терапии характеризует «комбинированность» лечебного протокола. Применение СЛТ РПЖ основано на двух идеях: необходимость одновременно облучать зоны регионарного лимфооттока с лечебной (сN1) или профилактической (вероятные микрометастазы) целью, а также обеспечение максимальной эскалации дозы в области ПЖ. Возможно применение сочетанного лучевого лечения при изолированном облучении простаты [13]. Такой подход обосновывается преимуществами в преодолении радиорезистентности аденокарциномы простаты за счет феномена реоксигенации, который в большей степени реализуется при сочетании стандартного фракционирования и брахитерапии [22]. В своей клинической практике мы используем СЛТ с обязательным облучением зон РЛУ. В радиационной онкологии рекомендовано профилактическое облучение внутритазовых путей лимфооттока в СОД 44-50 Гр при отсутствии клинических данных, свидетельствующих о вовлеченности их в опухолевый процесс и рассчитанном риске превышающем 15% [23]. Фактически в эту категорию попадают все пациенты групп высокого и крайне высокого риска.

Принцип эскалации дозы на область ПЖ может быть реализован посредством различных вариантов лучевой терапии: стереотаксической, низкоэнергетической брахитерапии и БТ-ВМД. Учитывая преимущества внутритканевой лучевой терапии источником высокой мощности дозы, наиболее адекватным и распространенным является сочетание ДЛТ и высокоэнергетической брахитерапии [24].

СЛТ обеспечивает высокий уровень контроля над опухолевым процессом по сравнению с альтернативными лучевыми методами, даже при условии достижения в них значительного повышения дозы. Анализ результатов СЛТ и ДЛТ с эскалацией дозы до 86,4 Гр представлен D. Spratt et al. [25]. В исследование вошло 870 больных РПЖ группы промежуточного риска, которым проводилась модулированная по интенсивности ДЛТ в СОД 86,4 Гр и СЛТ в виде модулированной по интенсивности ДЛТ в СОД 50,4 Гр и последующей брахитерапии. Медиана наблюдения составила 5,3 года. Оба показателя выживаемости — отсутствие биохимической прогрессии и появление отдаленных метастазов были значительно выше в группе СЛТ: 92% против 81% и 97% против 93%, соответственно ($p < 0,05$).

G. Morton et al. [26] проанализировали результаты 22 исследований, посвященных СЛТ РПЖ (около пяти тысяч пациентов с медианой наблюдения не менее 10 лет). Во всех случаях в качестве «boost» применялась БТ-ВМД. Средние показатели выживаемости без признаков биохимического рецидива составили 95%, 91% и 82% в группах низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно.

A.L. Liss et al. сообщили о преимуществах СЛТ в группе пациентов, имеющих паттерн суммы Gleason 5, как один из наиболее значимых неблагоприятных факторов прогноза [27]. Было установлено, что 5-летняя выживаемость без признаков биохимической прогрессии и общая выживаемость составили 89% и 88% по сравнению с 67% и 65% при ДЛТ без брахитерапии, соответственно. A. Kishan et al. выполнили ретроспективное изучение исходов лечения 487 пациентов РПЖ с суммой Gleason 9-10: 230 больных — конформная ДЛТ, 87 — СЛТ и 170 — РПЭ [4]. Медиана длительности наблюдения составила 4,6 лет. Наиболее часто спасительное лечение требовалось после радикальной простатэктомии — в 49% (местное) и 30,1% (системное), после ДЛТ — 0,9% и 19,7%, СЛТ — 1,2% и 16,1% соответственно ($p < 0,001$). Показатели 5- и 10-летней выживаемости без появления отдаленных метастазов были существенно выше при СЛТ (94,6% и 89,8%), в то время как после ДЛТ и простатэктомии эти показатели составили 78,7% и 66,7% ($p = 0,0005$) и 79,1% и 61,5% ($p < 0,001$) соответственно.

На данный момент опубликованы результаты трех проспективных исследований III фазы, посвященных сравнению СЛТ и конформной ДЛТ РПЖ [28 — 30]. Во всех исследованиях продемонстрировано превосходство СЛТ над ДЛТ. В самом большом исследовании ASCENDE-RT

398 пациентов (276 группы высокого риска) были рандомизированы в две группы: первые получали ДЛТ в СОД 78 Гр, вторые — СЛТ (46 Гр на область малого таза + низкоэнергетическая брахитерапия (125I) в качестве boost) [29]. Оценивалась выживаемость без биохимической прогрессии по двум критериям рецидива — хирургическому (ПСА $> 0,2$ нг/мл) и радиотерапевтическому (минимальное значение ПСА после лечения + 2 нг/мл). В соответствии с хирургическим критерием биохимического рецидива после девяти лет наблюдения преимущество СЛТ составило 51% (82,2% против 31,5%; $p < 0,0001$). У 276 пациентов группы высокого риска при той же длительности наблюдения разница в показателях выживаемости на основе радиотерапевтического критерия составила 20% в пользу СЛТ: 78% против 58% ($p = 0,05$).

В нашем исследовании показатели одно-, трех- и пятилетней выживаемости без признаков биохимического рецидива у пациентов различных групп риска после лучевого лечения независимо от схемы СЛТ составила: группа высокого риска — 97,4%, 84,6% и 75,9%, крайне высокого риска — 91,3%, 69,4% и 60,7%. Анализ сроков фиксации биохимического рецидива выявил, что подавляющее число случаев роста ПСА — 24 (82,8%) из 29 отмечено в первые 3 года после СЛТ (первый год — шесть, второй — 14, третий — четыре) и только у 5 (17,2%) человек в более поздние сроки. Вероятным объяснением этому феномену может служить большая вероятность субклинического распространения процесса за локорегионарные границы, которая манифестирует достаточно ранним рецидивом. При этом высокие (более 100 Гр в эквиваленте) дозы, подводимые к облучаемым объемам, обеспечивают достаточный уровень локального контроля при условии соответствия топографии всех опухолевых очагов полям радиационного воздействия.

Частота и выраженность лучевых осложнений — второй важнейший показатель оценки метода лучевого лечения помимо его эффективности. Облучение достаточно больших объемов при СЛТ РПЖ естественно повышает риск осложнений со стороны органов малого таза и брюшной полости. Достижение приемлемого компромисса между безопасностью и высоким уровнем контроля над заболеванием в случае СЛТ возможно за счет применения современных методик ДЛТ — модулированной по интенсивности (IMRT) с обязательным визуальным контролем (IGRT). Так, N. Tharmalingam et al. [22] осуществили сравнение двух вариантов СЛТ: в первом случае облучалась простата и семенные пузырьки посредством сочетания IMRT (ПОД 2,5 Гр, СОД 37,5 Гр) и БТ-ВМД

(одна фракция в 15 Гр), во втором — IMRT на область малого таза+простата+семенные пузырьки (РОД 2 Гр, СОД 46 Гр) и БТ-ВМД (одна фракция в 15 Гр). Показатели ранней мочеполовой и прямокишечно-интестинальной лучевой токсичности в группе, где облучался весь объем малого таза, был значимо выше: $p=0,004$ и $p=0,003$ соответственно. При оценке поздних лучевых осложнений существенных различий продемонстрировано не было и уровень выраженной токсичности (≥ 3 степени) составлял не более 1,5%. В другом исследовании R. Marshall et al. [31] представили результаты использования различных вариантов брахитерапии при лечении 2495 больных РПЖ. После завершения IMRT (СОД на простату 86,4 Гр) и СЛТ 7-летняя поздняя токсичность со стороны прямой кишки 2 степени составили 4,6% и 4,1% ($p=0,89$), 3 степени — 0,4% и 1,4% ($p=0,36$) соответственно. Частота поздних лучевых осложнений 3 степени со стороны мочевыводящих путей после ДЛТ и СЛТ составила 3,1% и 1,4% ($p=0,74$). Сохранность эректильной функции в наблюдаемых группах была схожей — 57,8% и 55% соответственно.

В первый год у пациентов исследуемых нами групп СЛТ регистрировались нарушения, которые можно отнести к лучевой токсичности первой степени. Оценка динамики изменения выраженности этих показателей свидетельствует о постепенном ее снижении на протяжении контрольного времени. Среди наиболее выраженных осложнений можно отметить по одному случаю формирования стриктуры уретры и постлучевого субкомпенсированного стеноза прямой кишки. Сравнительный анализ не показал значимых различий по показателям поздней мочеполовой и прямокишечно-интестинальной лучевой токсичности в исследуемых группах фракционирования брахитерапевтического «boost».

Заключение

Для больных РПЖ с высоким и крайне высоким риском использовалась конформная ДЛТ (РОД 2 Гр, СОД 46-50 Гр). У этих пациентов подведение дополнительной дозой нагрузки на ПЖ осуществлялось при помощи БТ-ВМД в виде двух фракций по 10 Гр или одной фракции в 15 Гр. Таким образом, суммарная эквивалентная доза в каждой группе больных составила: первая — от 111,7 Гр до 115,7 Гр, вторая — от 116,7 Гр до 120,7 Гр.

Уровни пятилетней выживаемости без биохимического рецидива при различных вариантах подведения «boost» были схожими, составляя в первой группе 69,0%, во второй — 52,9%.

Наиболее неблагоприятным вариантом П-МПЛТ и П-ПИЛТ независимо от режима подведения дозой нагрузки на ПЖ был процесс постлучевого рубцового сужения уретры у одного больного и рубцового стеноза прямой кишки также у одного пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tosco L., Briganti A., D'Amico A.V. et al. Systematic review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75:44-60. doi: 10.1038/s41585-018-0017-x.
2. Zattoni F., Morlacco A., Matrone F. et al. Multimodal treatment for high-risk locally-advanced prostate cancer following radical prostatectomy and extended lymphadenectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2019;71:508-15. doi: 10.23736/S0393-2249.19.03388-5.
3. Heidenreich A., Fossati N., Pfister D. et al. Cyoreductive radical prostatectomy in men with prostate cancer and skeletal metastases. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(1):46-53. doi: 10.1016/j.euo.2018.03.002.
4. Kishan A.U., Shaikh T., Wang P.C. et al. Clinical outcomes for patients with Gleason score 9-10 prostate adenocarcinoma treated with radiotherapy or radical prostatectomy: a multiinstitutional comparative analysis. *Eur Urol.* 2017;71(5):766-773. doi: 10.1016/j.euro.2016.06.046.
5. Sandler K.A., Cook R.R., Ciezki J.P. et al. Clinical outcomes for patients with Gleason score 10 prostate adenocarcinoma: results from a multi-institutional consortium study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(4):883-888. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.03.060.
6. Kishan A.U., Cook R.R., Ciezki J.P. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA.* 2018;319(9):896-905. doi: 10.1001/jama.2018.0587.
7. Tilki D., Chen M.H., Wu J. et al. Surgery vs radiotherapy in the management of biopsy Gleason score 9-10 prostate cancer and the risk of mortality. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):213-220. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4836.
8. Muralidhar V., Mahal B.A., Butler S. et al. Combined external beam radiation therapy and brachytherapy versus radical prostatectomy with adjuvant radiation therapy for Gleason 9-10 prostate cancer. *J Urol.* 2019;202(5):973-978. doi: 10.1097/JU.0000000000000352.
9. Lawton C.A., Michalski J., El-Naqa I. et al. RTOG GU Radiation oncology specialists reach consensus on pelvic lymph node volumes for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74 (2): 383-387. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.002.
10. Новиков Р.В. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы. *Медицинский вестник МВ.* 2014;6:61-65 [Novikov R.V. High-dose brachytherapy of prostate cancer. *MIA medical bulletin.* 2014;6:61-65 (In Russ.)].
11. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы в режиме реального времени с использованием источника 192-Ir (особенности дозиметрического пла-

- нирования). Вопросы онкологии. 2015;61(1):130-6 [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. High-dose brachytherapy for prostate cancer in real time using 192-IR (specifics of dosimetric planning). *Vopr Onkol.* 2015;61(1):130-6 (In Russ.)].
12. Новиков С.Н., Канаев С.В., Новиков Р.В. и др. Клинический опыт использования брахитерапии источниками высокой мощности дозы для монотерапии больных раком предстательной железы. Вопросы онкологии. 2018;3:366-73 [Novikov S.N., Kanaev S.V., Novikov R.V. et al. Clinical experience of using brachytherapy with high dose rate sources for monotherapy in prostate cancer patients *Vopr Onkol.* 2018; 3: 366-373. doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-366-373 (In Russ.)].
 13. Hoskin P., 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: 325-332. doi: 10.1016/j.radonc.2013.05.002.
 14. Новиков С.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н. и др. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомоментной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии) Экспертное совещание, 17 ноября 2016, Москва. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3:10-23 [Novikov S.N., Oshcherkov V.N., Kanaev S.V. et al. Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow. *Clinical and experimental urology.* 2017; 3: 10-23 (In Russ.)].
 15. Withers H.R., Thames Jr H.D., Peters L.J. A new isoeffect curve for change in dose per fraction. *Radiother Oncol.* 1983; 1(2): 187-191. doi: 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: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.011.
 17. Rosen R.C., Cappelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 1999;11(6):319-326. doi: 10.1038/sj.ijir.3900472.
 18. Mohler J., Bahnson R.R., Boston B. et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(2):162-200. doi: 10.6004/jnccn.2010.0012.
 19. Roach M. 3rd., Hanks G., Jr. Thames H. 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):965-974. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
 20. 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: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 / U.S. department of health and human services National Institutes of Health National Cancer Institute (2009).
 22. Tharmalingam H., Tsang Y., Choudhury A. et al. External beam radiotherapy (EBRT) and high-dose rate (HDR) brachytherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: the impact of EBRT volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):525-533. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.044.
 23. Roach M., Marquez C., Yuo H.S. et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):33-37. doi: 10.1016/0360-3016(94)90138-4.
 24. Zaorsky N.G., Den R.B., Doyle L.A. et al. Combining theoretical potential and advanced technology in high-dose rate brachytherapy boost therapy for prostate cancer. *Expert Rev Med Devices.* 2013;10(6):751-63. doi: 10.1586/17434440.2013.841347.
 25. Spratt D.E., Zumsteg Z.S., Ghadjar P. et al. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014;114(3): 360-367. doi: 10.1111/bju.12514.
 26. Morton G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachyther.* 2014;6(3):323-330. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.
 27. Liss A.L., Abu-Isa E.I., Jawad M.S. et al. Combination therapy improves prostate cancer survival for patients with potentially lethal prostate cancer: the impact of Gleason pattern 5. *Brachytherapy.* 2015;14(4):502-510. doi: 10.1016/j.brachy.2015.02.389.
 28. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J. et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012;103(2):217-222. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
 29. Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S. et al. Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):275-285. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.026.
 30. Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A. et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 2005;23(6):1192-1199. doi: 10.1200/JCO.2005.06.154.
 31. Marshall R.A., Buckstein M., Stone N.N., Stock R. Treatment outcomes and morbidity following definitive brachytherapy with or without external beam radiation for the treatment of localized prostate cancer: 20-year experience at Mount Sinai Medical Center. *Urol Oncol.* 2014;32: 38. e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.03.004.

Поступила в редакцию 17.08.2020 г.

*S.N. Novikov, S.V. Kanayev, R.V. Novikov, G.I. Gafton,
M.J. Gotovchikova, M.M. Hirschovich, J.S. Melnik,
N.D. Ilyin, J.O. Merezhko*

Five-year results of combined radiation therapy for high-risk prostate cancer

Federal State Budgetary Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

The purpose of the study is to assess the effectiveness and toxicity of the treatment of prostate cancer (PCa) with combined radiation therapy (CRT), where high dose rate brachytherapy (HDR-BT) “boost”.

Materials and methods: CRT was carried out in 98 patients of high-risk and extremely high-risk PCa. External part of treatment (conformal external radiation therapy) provided total dose 46-50 Gy with a single focal dose (SFD) 2 Gy to the prostate gland (PG), seminal vesicles and regional lymphatic zones. Two regimes of “boost” to the PG and seminal vesicles were used: in the first group — two fractions of 10 Gy (81 patients), in the second — 15 Gy (17 patients).

Results: median follow-up equals: I group — 57.5 months, II group — 55.2. Three- and five-year survival without biochemical progression in group I — 75.4% and 69.0%, II group — 76.4% and 52.9%, respectively. Similar indicators regardless of the CRT regime in groups of different risk of relapse were equal: high risk — 84.6% and 75.9%, extremely high risk — 69.4% and 60.7%, respectively ($p=0.05$).

There were no late radiation genitourinary and gastrointestinal complications of 4-5 degrees. The most significant variants of late disorders were the formation of urethra stricture (one patient of the I group) and stenosis of the rectum (one patient of the II group). Late genitourinary radiation toxicity (L-GURT) was mainly represented by changes that can be characterized as 1 degree (RTOG/CTCAE): I group — from 40.6% to 53.2%, II — 18.8% to 35.3%.

Conclusions: the studied CRT regimes showed perfectly acceptable survival rates with no signs of biochemical progression and radiation toxicity during the five-year period of follow-up.

Key words: prostate cancer; high risk; radiotherapy; survival; radiation toxicity