

Е.В. Хмелевский, Г.А. Паньшин, И.Н. Канчели, В.С. Хорошков

ВАРИАНТЫ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРОТОННОГО БУСТА ПРИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПРОСТАТЫ

Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ, Москва
Институт теоретической и экспериментальной физики, Москва

Целью исследования явилась оценка эффективности различных вариантов фракционирования протонного буста при протонно-фотонной лучевой терапии местнораспространенного рака простаты. Всего в исследование было включено 272 больных раком простаты высокого и промежуточного риска прогрессирования. 114 больным провели 3-D конформное локальное облучение простаты пучком протонов 220Мэв синхроциклотрона ИТЭФ. ОБЭ протонов считали 1,1, а α/β для опухоли простаты—3,0 Гр. Очаговая доза 28-28,8СоГр-экв подводилась на простату за 8 ежедневных фракций по 3СоГр-экв. (46 б-х), либо за 5 фракций по 4СоГр-экв. С учетом фотонной компоненты доза на простату составила 72,8, 72 и 72СоГр-экв. соответственно. У 158 больных контрольной группы аналогичные дозы на малый таз дополнялись локальным 4-х-польным фотонным облучением простаты до 68-72 Гр за 12-14 фракций по 2 Гр. Острая гастроинтестинальная (ГИ) токсичность максимальной 2-ст. выраженности встречалась достоверно реже после протонно-фотонной терапии. Отличий по частоте и степени выраженности острых генитоуринарных (ГУ) повреждений между протонно-фотонной и фотонной терапией не выявлено. Частота поздних ГИ повреждений 2 ст. отмечена в 3 раза реже в основной группе. Поздние ГУ повреждения 2 ст. встречались одинаково часто после протонно-фотонного или только фотонного облучения. Повреждения 3-4ст. диагностированы в 3-х и 5-ти случаях, соответственно (2,8% и 3,8%, $p>0.05$). Достоверных отличий безрецидивной и общей выживаемости после протонно-фотонной и только фотонной лучевой терапии не обнаружено. Таким образом, прецизионное локальное облучение протонным пучком с РОД 3-5,5 СоГр-экв. и СОД 28-28,8 СоГр-экв, дополняющее фотонное облучение всего объема малого таза достоверно уменьшает выраженность ранних и поздних постлучевых ректитов, но не снижает риска повреждений нижних мочевыводящих путей и не влияет на противоопухолевую эффективность лечения в сравнении с традиционной конформной фотонной лучевой терапией.

Ключевые слова: рак простаты, лучевая терапия, протоны, гипофракционирование.

Протонная лучевая терапия—один из наиболее перспективных методов лечения локализованного рака предстательной железы. Различные варианты ее клинического применения активно изучаются в крупнейших центрах протонотерапии, главным образом в США и Японии [7, 10, 11, 14]. Наряду с этим, важнейшим направлением клинических исследований последних лет, связаны с переоценкой величины α/β -соотношения у рака простаты и снижением его до 1,4-3Гр [1, 2, 9], стал поиск возможностей увеличения терапевтического интервала с помощью различных моделей гипофракционирования [3-6, 8, 13]. Необходимо подчеркнуть, что в подавляющем большинстве случаев подобные исследования касаются лучевой терапии рака простаты с низким или промежуточным риском прогрессирования, так как именно в этой ситуации выигрыш от повышения эффективности локальной терапии должен оказаться наиболее заметным. Возможности же применения гипофракционирования у больных с высоким риском поражения тазовых лимфоузлов—т.е., при необходимости облучения всего объема малого таза,—практически не рассматривались. В данном исследовании предпринята попытка оценить сравнительную эффективность различных вариантов гипофракционирования протонного буста именно при местнораспространенном раке простаты.

Материал и методы

Клиническую эффективность методик протонно-фотонного облучения с различными вариантами гипофракционирования протонного буста оценивали в условиях рандомизированного исследования. Отбор в основную и контрольную группы осуществлялся по времени поступления пациентов на лечение. Подобный способ рандомизации определялся особенностями работы медицинского протонного пучка синхроциклотрона ИТЭФ: 3-4 трехнедельных цикла в течение календарного года с интервалами между циклами от 2-х до 4-х мес. В период работы медицинского протонного пучка формировалась основная группа. Последовательно изучались 3 режима фракционирования протонного буста: по 3, 4 и 5,5 СоГр-экв. К очередному новому режиму переходили не ранее, чем через 3

года после начала использования—лишь после предварительной оценки степени выраженности поздней токсичности. В отсутствие протонного пучка, на протяжении всего периода исследования формировалась контрольная группа, в которую входили все пациенты с местнораспространенным раком простаты, подвергавшиеся стандартной конформной дистанционной фотонной терапии.

В период с 2000г по 2011г в исследование включено 272 больных раком предстательной железы T1-3N0-1M0 стадий. Основную группу составили 114 пациента после сочетанной протонно-фотонной терапии, контрольную—158 больных после стандартного конформного 8-ми-польного фотонного облучения.

Лучевой терапии в большинстве случаев предшествовал 3-12-ти-месячный вводный курс гормональной терапии, как правило, в режиме максимальной андрогенной блокады.

Методики лучевой терапии

В основной группе 4-6-ти-польное фотонное облучение (1.2-6 Мэв) всего объема малого таза или только простаты с семенными пузырьками (при благоприятном прогнозе: T1-2N0M0, с исходным уровнем PSA ≤ 10 нг/мл. и индексом Глисона ≤ 6) проводилось до суммарной очаговой дозы 44-46Гр за 22-23 ежедневных фракции. При последующей локальной протонотерапии суммарная очаговая доза 28-28,8СоГр-экв подводилась на простату за 8 ежедневных фракций по 3СоГр-экв. (46 б-х), либо за 5 фракций по 4СоГр-экв.: 3 или 5 фр./нед.(44 б-х), либо за 3 фракции по 5,5СоГр-экв.: 3 фр./нед.(24 б-х). Соответственно, с учетом фотонной компоненты при $\alpha/\beta=3$ Гр доза на простату составила 72,8, 72 и 72СоГр-экв. В контрольной группе аналогичные дозы на малый таз дополнялись локальным 4-х-польным фотонным облучением простаты 12-14 фракциями по 2 Гр до 68-72 Гр соответственно.

Предлучевая КТ-топометрия проводилась в условиях в/в контрастирования мочевого пузыря. После введения специально разработанного ректального маркера-эндостата в прямую кишку и фиксации пациента с помощью термопластической сетки в положении «лежа на спине» изготавливалась серия КТ-сканов от уровня ануса до верхней границы крестцово-подвздошного сочленения. Облучаемый объем (PTV) формировался, отступая от границ мишени в зоне прямой кишки на 5 мм, а на остальном протяжении—на 10 мм. Одновременно в режиме сагиттальной реконструкции определялся геометрический центр облучаемого объема и его расположение относительно ректального маркера-эндостата. При 3-D планировании протонотерапии использовали 2 боковых фигурных поля, формировавшихся во время реализации процедур с помощью индивидуальных коллиматоров из легковсплавных материалов.

Энергия протонного пучка составляла 220 Мэв, а для модификации дозного распределения использовали водный поглотитель переменного объема. Негомогенность дозы в мишени при этом, как правило, не превышала 5%.

Для расчета эквивалентных доз использовали линейно-квадратичную модель в модификации Н. Withers с соавт. [12], без учета общего времени облучения. Соотношение α/β для опухоли простаты на момент начала исследования в 2000г. считали равным 3Гр, независимо от степени ее злокачественности. ОБЭ протонов принимали за 1,1.

Перед каждым сеансом протонного облучения после введения в прямую кишку маркера-эндостата и фиксации пациента на процедурном столе выполняли рентгеновскую центрацию терапевтического пучка с коррекцией положения пациента до достижения расчетного взаиморасположения маркированного центра пучка и рентгеноконтрастного маркера-эндостата.

Критерии эффективности

Эффективность лечения оценивали по уровню общей и безрецидивной выживаемости, частоте местного и регионарного прогрессирования. Признаком биохимического рецидива считали повышение уровня PSA выше надир при трех последовательных исследованиях с интервалом 3-4 нед. (критерий ASTRO). Токсичность оценивали на основании стандартной шкалы RTOG/EORTC. Помимо интенсивности ранних и поздних постлучевых повреждений изучали сроки их появления, сроки и полноту купирования, а также частоту вынужденных модификаций программы лучевой терапии.

Статистика

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 6,0. В качестве критериев достоверности отличий использовались t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Актuariальную выживаемость и частоту местно-регионарного прогрессирования рассчитывали по методике Каплана-Мейера, а для поиска независимых факторов прогноза прогрессирования и постлучевых повреждений применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

Пациенты основной группы оказались достоверно моложе контрольной: $66,9 \pm 6,4$ лет и $69,0 \pm 5,8$ лет соответственно. Отличий в распределении больных по распространенности опухолевого процесса и другим факторам прогноза, за исключением величины эквивалентной локальной дозы, которая была достоверно выше в группе протонотерапии, также не выявлено (табл. 1).

Острая токсичность

Острая гастроинтестинальная (ГИ) токсичность 2 степени выраженности встречалась достоверно реже в основной группе—после протонно-фотонной терапии—в 54,4% случаев против 69,2% в контроле ($p < 0,01$). Изменений 3-4 ст. выраженности не зарегистрировано ни в основной, ни в контрольной группах. Отличий частоты и степени выраженности острых генитоуринарных (ГУ) повреждений между протонно-фотонной и фотонной терапией не выявлено (табл. 2)

При повышении разовой дозы локального протонного облучения с 3 до 4 СоГр-экв частота острых ГИ-повреждений 2 ст. сначала достоверно возросла, однако при дальнейшей эскалации разовой дозы до 5,5 СоГр-экв вновь снизилась. Частота и степень выраженности острых ГУ-повреждений не зависела от режима фракционирования протонного буста (табл. 3).

Следует отметить, что использование разовой дозы 4 СоГр-экв. начали с режима ежедневного обучения, но в последующем, из-за значительного возрастания частоты острых ректитов 2-й ст. до 88,2% случаев, вынуждены были перейти

Таблица 1.

Распределение 272 больных раком простаты основной и контрольной групп по отдельным факторам прогноза

Критерий		Группа		Достов. отличий (p)
		Основная (протоны+фот)	Контрольная (фотоны)	
Средний возраст (лет)		66,9±6,4	69,0±5,8	p>0.05
Стадия	T1N0M0	11,2±4,1%	16,6±4,7%	p>0.05
	T2N0M0	41,1±3,9%	39,3±3,6%	p>0.05
	T3-4N0M0	47,6±3,6%	44,0±3,4%	p>0.05
	T2-3N1M0	6,1±1,8%	5,1±1,7%	p>0.05
ПСА	средн.исходный(нг/мл)	28,7±3,5	28,0±2,7	p>0.05
	б-х с ПСА>50 нг/мл	15,8±4,4%	11,4±2,9%	p>0.05
Показатель Глисона (средний)		6,33±0,12	6,31±0,1	p>0.05
Группа риска прогрессирования	низкого*	7,0±3,1%	3,8±1,2%	p>0.05
	промежуточного**	36,0±4,0%	46,5±6,6%	p>0.05
	высокого***	57,0±5,2%	49,7±5,0%	p>0.05
Неоадьювантная ГТ	проводилась	95,4%	94,9%	p>0.05
	средн. срок (мес)	6,39±1,0	6,37±0,66	p>0.05
Средние дозы облучения	простата	71,8±0,1 Гр-экв	68,6±0,4 Гр	p<0.01
	малый таз	44,9±0,4 Гр	44,8±0,3 Гр	p>0.05
Без облучения всего малого таза		14,0±4,2%	13,9±3,0%	p>0.05
Предшествующие операции на мочевыводящих путях	ТУР	14,3±4,1%	16,6±4,7%	p>0.05
	аденомэктомия	6,3±3,3%	8,9±2,8%	p>0.05
	цистостомия	2,7±2,3%	5,2±1,7%	p>0.05
Медиана наблюдения (мес)	Группа, в целом	67,8±3,1	71,6±2,9	p>0.05
	буст:3 Гр-экв x 8 фр.	97,9±2,1		
	буст:4 Гр-экв x 5 фр.	56,4±2,3		
	буст:5,5Гр-экв x 3 фр.	25,4±1,8		

*T1-2N0, G<6, PSA≤10

** T3N0 или G- 6-7 или PSA-10-20

*** T4N0, T1-4N1 или G>7 или PSA>20

Таблица 2.

Вероятность развития и степень выраженности острой гастроинтестинальной (ГИ) и генитоуринарной (ГУ) токсичности в зависимости от методики облучения.

Метод лечения	ГИ — токсичность		ГУ — токсичность	
	2 ст.	3-4 ст.	2 ст.	3-4 ст.
Протоны + фотоны	54,4±5,4%*	0	33,3±4,6%	0
Фотоны	69,2±5,7%*	0	36,1±3,5%	1,9±1,8%

*p<0.01

Таблица 3.

Вероятность развития острой гастроинтестинальной и генитоуринарной токсичности 2 ст. выраженности в зависимости от режима фракционирования протонного буста .

Режим фракционирования протонного буста	ГИ — токсичность 2 ст.	ГУ — токсичность 2 ст.
3 Гр-экв x 8 фр. (n=46)	41,3±14,2%*	30,4±13,2%
4 Гр-экв x 5 фр (n=44)	68,2±13,7%*	38,6±14,4%
5,5Гр-экв x 3 фр (n=24)	50,0±20,0%	29,2±18,1%

*p<0.05

на режим 3 фракции в нед., что привело к достоверному снижению частоты этих осложнений до 55,6% ($p<0,01$). РОД-5,5СоГр-экв. применяли уже только в варианте облучения через день.

Поздняя токсичность

Частота поздних гастроинтестинальных повреждений 2 ст., проявлявшихся, как правило, ректальными кровотечениями, в три раза реже отмечена в основной группе, т.е. после протонно-фотонного облучения. Тяжелые повреждения 3-4 ст. выявлены у 1-го пациента основной и у 2-х больных контрольной группы. Генитоуринарные повреждения встречались одинаково часто после протонно-фотонного или только фотонного облучения. При этом повреждения 3-4 ст. диагностированы в 3-х и 5-ти случаях, соответственно (табл. 4).

Режим фракционирования протонного буста достоверно не повлиял на частоту и степень выраженности поздних гастроинтестинальных и генитоуринарных повреждений, хотя частота поздних ректитов ≥ 2 ст. выраженности и оказалась заметно ниже при использовании разовой дозы 4 СоГр-экв: 2,4% против 17,8% и 17,6% при РОД—4 СоГр-экв. и 5,5 СоГр-экв., соответственно ($p=0,06$). Заметная разница медианы наблюдения между этими группами (см. табл. 1) не позволяет считать полученные результаты окончательными, хотя преимущество протонно-фотонного облучения, в целом, перед фотонным представляется неоспоримым.

Динамика развития поздних постлучевых повреждений за весь период наблюдения (12-132 мес.) в основной и контрольной группах представлена в табл. 5 в виде вероятности редукции средних групповых значений поздних гастроинтестинальных и генитоуринарных повреждений. При этом, «максимальным» считался наибольший уровень повреждения за весь период наблюдения, а «окончательным» — уровень повреждения, зафиксированный в момент последнего осмотра.

В целом, «обратимость» поздних постлучевых повреждений прямой кишки после протонно-фотонного и только фотонного облучения была сравнимой: величина редукции составила около 30%. Редукция проявлений поздних осложнений со стороны нижних мочевыводящих путей в целом была выражена в меньшей степени (14,6%), но оказалась более заметной после протонно-фотонной лучевой терапии (21,1% против 11,6% $p>0,05$).

Наряду со снижением средних групповых значений поздних постлучевых повреждений, кумулятивная частота выраженных повреждений 3-4 степени возрастала. На рис. 1 и 2 представлена вероятность дожития в основной и контрольной группах без признаков ГИ и ГУ-повреждений 3-4 ст.

В основной и контрольной группах кумулятивная частота ГИ и ГУ повреждений ≥ 3 ст. выраженности росла одинаково, достигнув к 10 годам значений 1,7% и 8,7%, соответственно.

Таблица 4.

Вероятность развития и степень выраженности поздней гастроинтестинальной (ГИ) и генитоуринарной (ГУ) токсичности в зависимости от методики облучения.

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ	ГИ — токсичность		ГУ — токсичность	
	2 ст.	3-4 ст.	2 ст.	3-4 ст.
Протоны + фотоны	10,2 $\pm$ 5,5%*	0,9 $\pm$ 1,7%	8,3 $\pm$ 5,0%	2,8 $\pm$ 2,6%
Фотоны	34,8 $\pm$ 7,4%*	1,3 $\pm$ 1,8%	9,1 $\pm$ 4,5%	3,8 $\pm$ 3,0%

* $p<0,01$

Таблица 5.

Редукция средних значений поздних гастроинтестинальных (ГИ) и генитоуринарных (ГУ) повреждений за весь период наблюдения, как критерий «обратимости» при протонно-фотонной и фотонной терапии рака простаты.

Характер повреждений	Группа	Средн. значения степени повреждения		Относительная редукция
		Максимальное	Окончательное	
гастроинтестинальные	Осн.(Прот.-фот.)	0,49 $\pm$ 0,07	0,35 $\pm$ 0,06	28,6% ($p>0,05$)
	Контр (Фотоны)	1,0 $\pm$ 0,07*	0,69 $\pm$ 0,06*	31,0% ($p<0,01$)
	В целом	0,79 $\pm$ 0,06*	0,55 $\pm$ 0,05*	30,3% ($p<0,01$)
генитоуринарные	Осн.(Прот.-фот.)	0,38 $\pm$ 0,07	0,3 $\pm$ 0,07	21,1% ($p>0,05$)
	Контр (Фотоны)	0,43 $\pm$ 0,07	0,38 $\pm$ 0,06	11,6% ($p>0,05$)
	В целом	0,41 $\pm$ 0,05	0,35 $\pm$ 0,05	14,6% ($p>0,05$)

*отличия между средними значениями максимального и окончательного уровней повреждения достоверны.

Таблица 6.

Влияние различных факторов на риск развития поздних ГУ повреждений ≥ 3 ст. выраженности

Независимые факторы риска ГУ-повреждений ≥ 3 ст.	Влияние	Уровень достоверности (p)
Возраст	Не влияет	0.59
Длительность неоГТ (мес.)	Не влияет	0.24
Предшествовавшая ТУР (да, нет)	Влияет	0.018
Выраженность острых постлучевых ГУ-повреждений (степень)	$\pm$	0.055
Срок репарации острых ГУ повреждений (дни)	$\pm$	0.064
Риск рецидива заболевания (да, нет)	Не влияет	0.47
Облучение всего малого таза (да, нет)	Не влияет	0.50
Группа (основная, контрольная)	Не влияет	0.88

Для определения независимости факторов риска тяжелых (≥ 3 ст.) постлучевых повреждений со стороны нижних мочевыводящих путей использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса (табл. 6)

Очевидно, что лишь предшествовавшая ТУР простаты достоверно повышает риск развития тяжелых (3-4 ст.) поздних ГУ-повреждений. В то же время, нельзя исключить прогностическое значение степени выраженности (2 ст. против 0-1 ст.) и сроков репарации (≥ 14 дн. против < 14 дн.) острых лучевых циститов-уретритов, влияние которых при однофакторном анализе оказалось достоверным ($p < 0,05$).

В связи с малым числом наблюдений (3 случая) выявить независимые факторы риска развития тяжелых (≥ 3 ст.) поздних ГУ-повреждений оказалось невозможно. В то же время, установлено, что поздние ректиты 2 ст. встречались достоверно (в 1,2 раза) чаще у пациентов, перенесших острый ректит 2 ст., чем у имевших менее выраженные острые изменения ($p < 0,02$). При этом, сроки репарации, в отличие того, что отмечено в случае ГУ-повреждений, прогностического значения не имели.

Выживаемость

Достоверных отличий безрецидивной и общей выживаемости после протонно-фотонной и только фотонной лучевой терапии не обнаружено (рис. 3, 4). Так, 5-летняя актуаральная выживаемость без биохимического рецидива составила в основной и контрольной группах $60,0 \pm 5,4\%$ и $61,9 \pm 4,4\%$, а 9-летняя — $45,5 \pm 8,5\%$ и $42,8 \pm 7,1\%$, соответственно ($p > 0,05$). В целом, через 5 лет были живы $74,0 \pm 5,0\%$ больных после протонно-фотонного облучения и $78,8 \pm 4,1\%$ — в контроле, а через 9 лет — $55,9 \pm 9,0\%$ и $60,6 \pm 5,7\%$, соответственно ($p > 0,05$).

Факторами, достоверно влиявшими на безрецидивную и общую выживаемость, оказались

лишь группа риска ($p < 0,01$) и продолжительность неoadъювантной гормонотерапии ($p < 0,01$).

Таким образом, прецизионное локальное облучение протонным пучком с РОД 3-5,5 СоГр-экв. и СОД 28-28,8 СоГр-экв., дополняющее фотонное облучение всего объема малого таза при местнораспространенном раке простаты, приводит к достоверному снижению частоты и выраженности как ранних, так и поздних постлучевых гастроинтестинальных повреждений, не меняет выраженности генитоуринарной токсичности и не влияет на противоопухолевую эффективность лечения в сравнении с традиционной конформной фотонной лучевой терапией. Режимы протонного буста: 8 ежедневных фракций по 3 СоГр-экв., 5 фракций через день по 4 СоГр-экв. и 3 фракции через день по 5,5 СоГр-экв. достоверно не отличаются по уровню токсичности, однако для окончательных выводов о сравнительной поздней токсичности и противоопухолевой эффективности этих режимов необходимы более длительные сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. //Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 1999.-Vol.43.-P.1095-1101.
2. Brenner DJ. Hypofractionation for prostate cancer radiotherapy--what are the issues? //Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2003.- Vol.57.-P.912-4.
3. Collins CD, Lloyd-Davis RW, Swan AV. Radical external radiotherapy localized carcinoma of the prostate using of the hypofractionated technique// Clinical Oncology.-1991.- Vol.3.-P.127-132.
4. Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes//Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2005.- Vol.63.-P.1463-8.
5. Leborgne F, Fowler J, Leborgne JH, Mezzera J. Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard

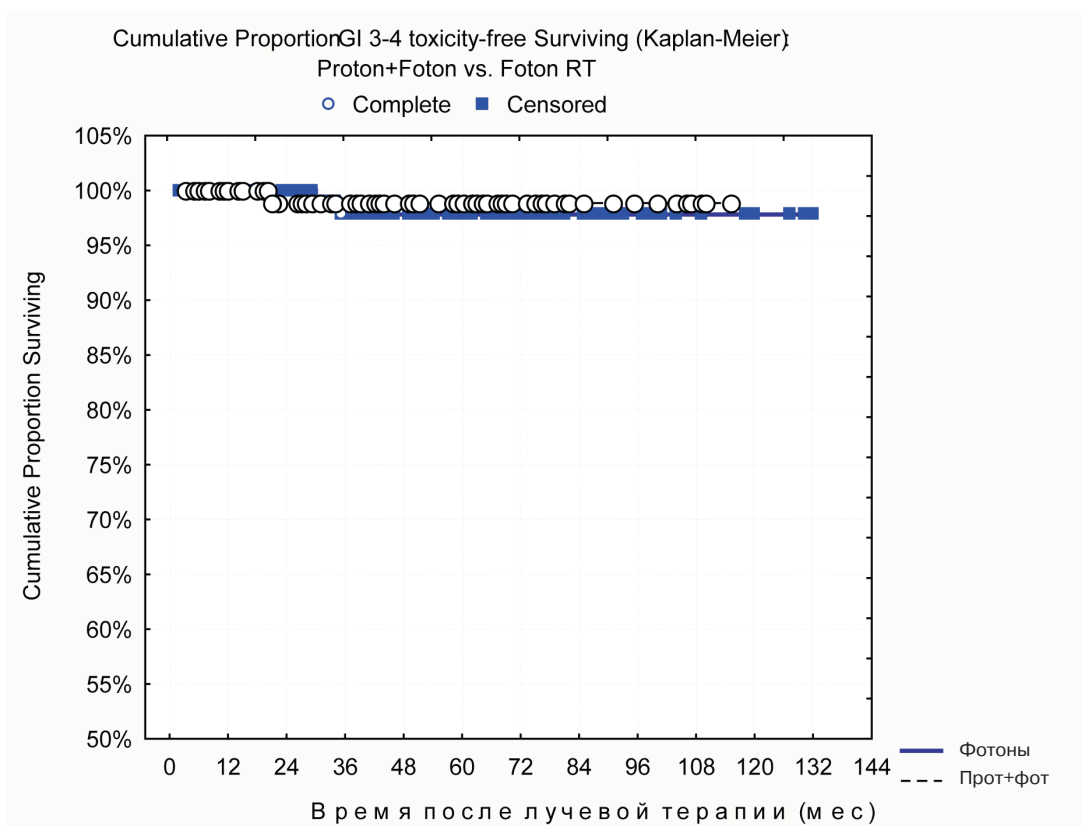


Рис.1. Актuariальная выживаемость без признаков ГИ-повреждений ≥ 3 ст. для протонно-фотонной и фотонной терапии

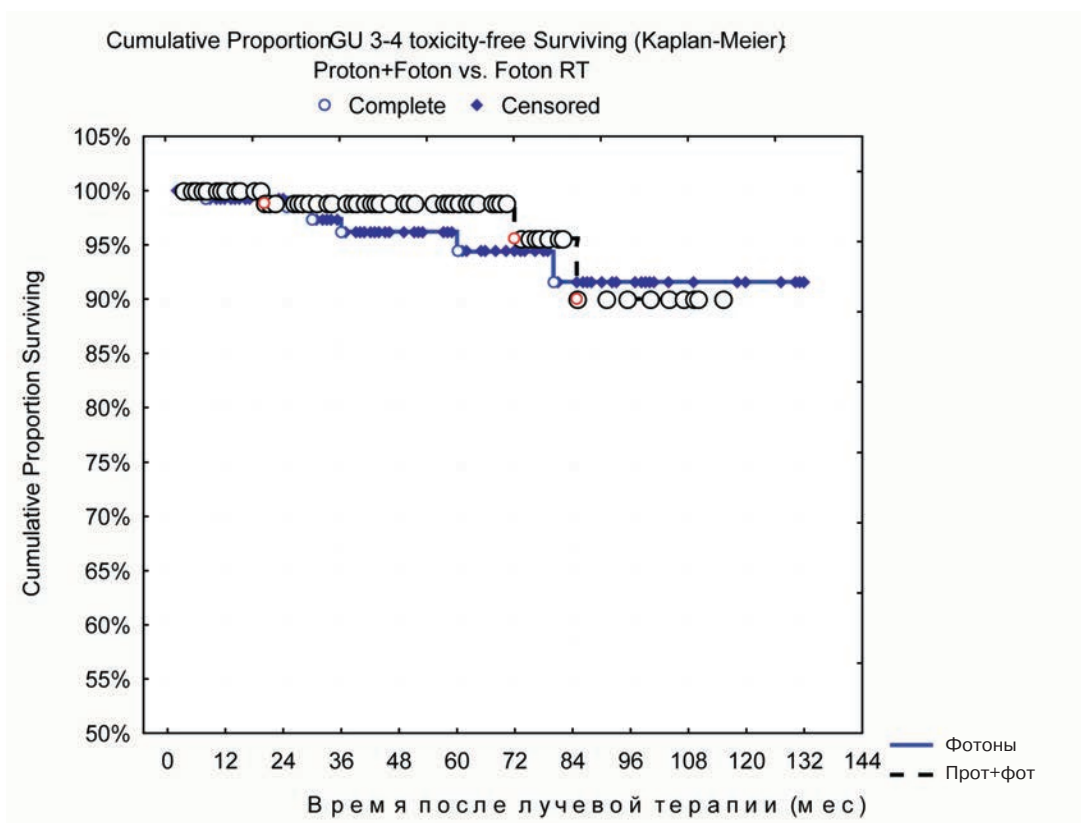


Рис.2. Актuariальная выживаемость без признаков ГУ-повреждений ≥ 3 ст. для протонно-фотонной и фотонной терапии

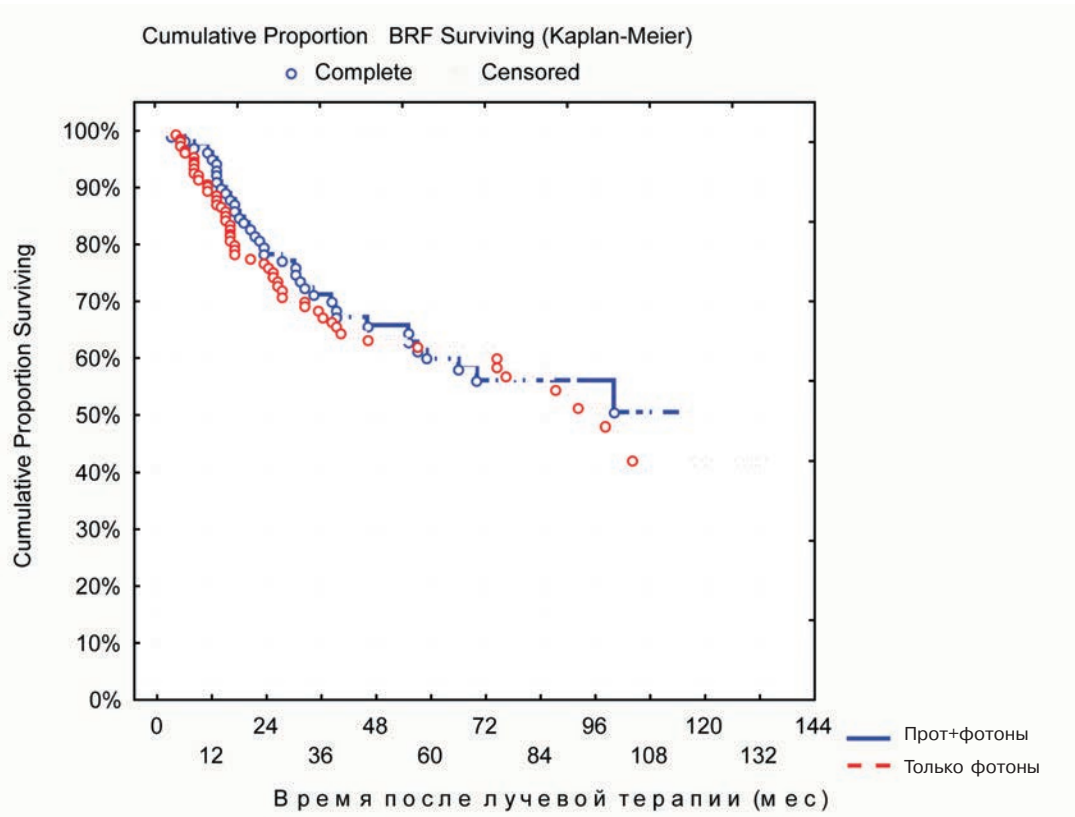


Рис. 3. Актуаральная выживаемость без биохимического рецидива (BRF) после протонно-фотонной и фотонной лучевой терапии местнораспространенного рака простаты

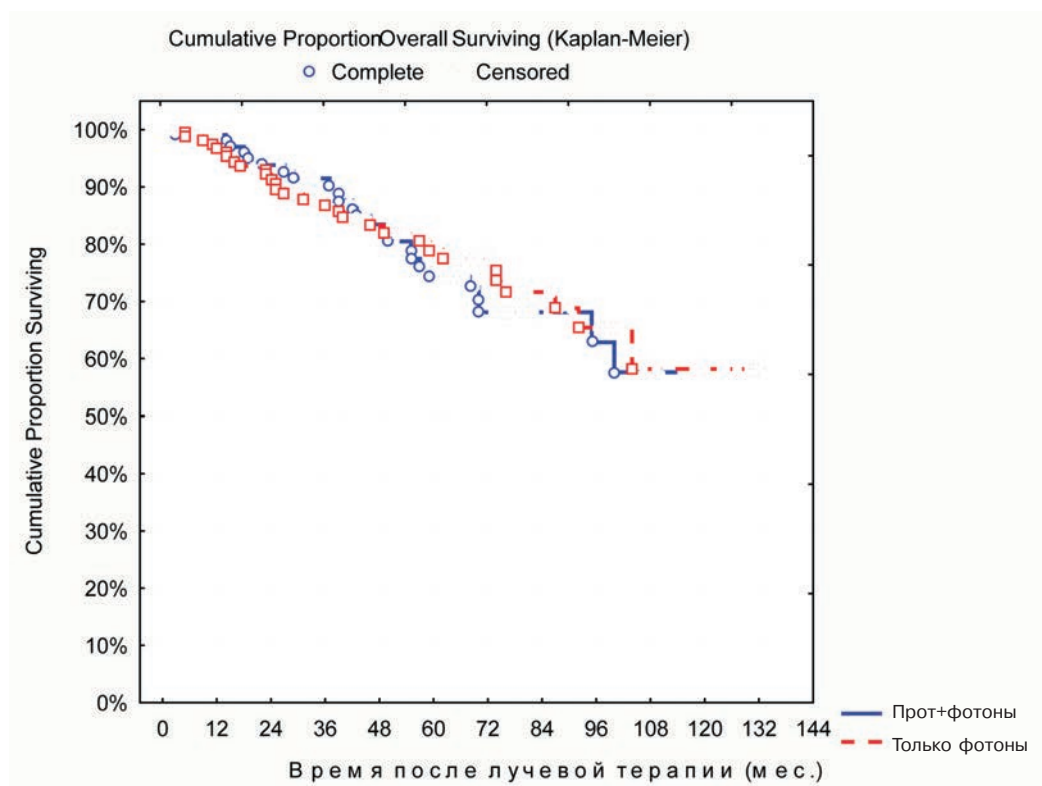


Рис. 4. Актуаральная общая выживаемость после протонно-фотонной и фотонной лучевой терапии местнораспространенного рака простаты.

fractionation for localized prostate cancer//Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2012.- Vol. 2.-P.1200-7.

6. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results//Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2007.- Vol. 67.-P.1099-105
7. Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, Sasaki R, Sugimura K, Hishikawa Y. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience// Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2007.- Vol. 69.-P.434-43.
8. Miralbell R, Moll M, Rouzaud M, Hidalgo A, Toscas JL, Lozano J, Sanz S, Ares C, Jorcano S, Linero D, Escud L. Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a sequential dose escalation pilot study// Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2010.- Vol. 78.-P.50-7.
9. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. 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.- Vol. 82.-P.17-24.
10. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. // Int J Radiat Oncol Biol Phys.- 2011.- Vol. 81(2).-P.390-6.
11. Vargas C, Falchook A, Indelicato D, Yeung A, Henderson R, Olivier K, Keole S, Williams C, Li Z, Palta J. Proton therapy for prostate cancer treatment employing online image guidance and an action level threshold// Am J Clin Oncol.- 2009.- Vol. 2.-P.180-6.
12. Withers H., Thames H., Peters L. A new isoeffect curve for change in the dose per fraction//Radiother Onco.-1983.- Vol. 1.-P.187-192.
13. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011.- Vol. 81.-P.1271-8.
14. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09// J Clin Oncol.-2010.- Vol. 28.-P.1106-11.

E.V. Khmelevsky, G.A. Panshin, I.N. Kancheli, V.S. Khoroshkov

OPTIONS OF HYPOFRACTIONATION OF PROTON BOOST IN LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow
Institute of Theoretical and Experimental Physics, Moscow

The aim was to evaluate the effectiveness of various fractionation proton boost in the proton-photon radiation therapy of locally advanced prostate. The study included 272 patients with prostate cancer and high-intermediate risk of progression. 114 patients received 3-D conformal local irradiation of the prostate by proton beam 220Mev. The focal dose of 28-28,8 SoGy-eq was fed to the prostate for 8, 5 or 3 fractions for 3, 4 or 5.5 Gy-eq respectively. Given the photon component (44 Gy in 22 fractions to the whole volume of the pelvis), the dose to the prostate was 72.8., 72 and 72SoGr-eq. respectively. In 158 patients in the control group the similar doses to the pelvis were supplemented by local 4-dipole photon irradiation of the prostate to 68-72 Gy in 12-14 fractions of 2 Gy. Acute gastro-intestinal (GI) toxicity maximum, 2 St expression, were found significantly less frequently after the proton-photon therapy: in 54.4% of cases, versus 69.2% in the controls ($p < 0.01$). Differences between acute genito-urinary (GU) toxicity were not observed. The frequency of late GI damage of 2 St. was 3 times less frequently observed in the study group: 10.2% versus $34.8 \pm \%$ in controls. Damages of 3-4 St. were found in 1 patient of the main group and in 2 patients in the control group. GU damages of 2 St. were equally common after the proton-photon or just photon irradiation in 8.3% and 9.1% of patients respectively. Damages of 3-4 St. were diagnosed in 2.8% and 3.8% respectively ($p > 0.05$). A 5-year survival without biochemical recurrence was in the study and control groups $60.0 \pm 5.4\%$ and $61.9 \pm 4.4\%$, and a 9-year survival— $45.5 \pm 8.5\%$ and $42.8 \pm 7.1\%$ respectively ($p > 0.05$). Thus, precise local irradiation by a proton beam with ROD 3-5.5 Gy-eq. and SOD 28-28,8 Gy-eq supplementing photon irradiation of total small pelvis significantly reduces the severity of early and late postradiation rectitis but does not reduce the risk of damage to the lower urinary tract and does not influence on the anti-tumor treatment efficacy compared to conventional conformal photon radiotherapy. In this case, the proton boost modes: 8 fractions for 3 Gy, 5 fractions for 4 Gy and 3 fractions for 5.5 Gy does not significantly differ in the level of toxicity.