

**Г.Е. Ройтберг<sup>1</sup>, С.В. Усычкин<sup>1</sup>, А.В. Бойко<sup>2</sup>**

## **КРУПНОФРАКЦИОННАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**G.E. Roytberg<sup>1</sup>, S.V. Usyckin<sup>1</sup>, A.V. Boiko<sup>2</sup>**

### **Extreme Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Гипофракционирование является одним из направлений нетрадиционного фракционирования дозы при дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы. Сокращение количества сеансов лечения с одновременным увеличением дозы за фракцию преследует цель не только повысить удобство лечения для пациента (сокращение числа ежедневных визитов в клинику) и оптимизировать затраты на проведение лечения, но и достигнуть более высоких показателей контроля опухоли. Увеличение дозы за фракцию позволяет увеличить биологически эффективную дозу для клеток аденокарциномы предстательной железы и служить биологическим радиомодификатором, при этом изоэффективная доза для нормальных тканей остается на прежнем уровне. Крупнофракционное облучение с разовой очаговой дозой от 7 до 8 Гр (5 сеансов до суммарной очаговой дозы 35–40 Гр) у 80–90 % пациентов с локализованным раком предстательной железы всех групп риска позволяет достичь перманентного биохимического контроля опухоли. Современные высокоточные технологии планирования и доставки дозы (IMRT, VMAT) с контролем положения мишени облучения в режиме on-line (IGRT, tracking) в сочетании с дополнительными системами иммобилизации предстательной железы (эндоректальные баллоны, а также так называемые «спейсеры», внедряемые между предстательной железой и стенкой прямой кишки) являются обязательным условием безопасной реализации крупнофракционного облучения предстательной железы. В многочисленных исследованиях 2-й фазы, завершенных к настоящему времени, продемонстрировано, что в клиниках с достаточно высоким уровнем технического оснащения крупнофракционное облучение предстательной железы не сопровождается увеличением частоты тяжелых поздних лучевых повреждений и может применяться вне рамок клинических исследований как альтернатива лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы.

**Ключевые слова:** дистанционная лучевая терапия, крупное фракционирование, рак предстательной железы, гипофракционирование

Hypofractionation is one of the approaches in the non-classical fractionation of prostate cancer external-beam radiotherapy. The purpose of hypofractionation is not only to make the treatment more comfortable for the patient (less daily visits to the treatment center) and more cost-effective but also to increase the local tumor control as well. High dose per fraction increases a biologically effective dose for prostate adenocarcinoma cells and works as a biological radiosensitizer while isoeffective dose for normal tissues remains unchanged. In 80–90 % of patients with localized prostate cancer treated with extremely hypofractionated radiotherapy (7 to 8 Gy dose per fraction, 5 fractions to the total dose of 35–40 Gy) a permanent biochemical tumor control is achieved. The modern high-precision treatment planning and treatment delivery techniques (IMRT, VMAT) as well as on-line target tracking and image guidance (IGRT) coupled with additional systems of internal prostate immobilization (endorectal balloons and «spacers» inserted between prostate and rectal wall) are prerequisite conditions for extreme hypofractionated radiotherapy. Completed recently multiple studies of phase 2 have demonstrated that extremely hypofractionated prostate radiotherapy did not increase the rate of serious late toxicity if it is performed in the clinics with high level of modern technical equipment Image-Guided Radiotherapy. For this reason it can be used as an alternative to the conventionally fractionated radiotherapy.

**Key words:** external-beam radiotherapy, extreme fractionation, prostate cancer, hypofractionation

#### **Введение**

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее распространенных локализаций злокачественных новообразований у мужчин и ведущей причиной смертности от рака. РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у мужчин в России (12,1 %), уступая только раку легкого, при этом среднегодовой темп прироста заболеваемости (8,45 %) является самым высоким среди всех ЗНО [1]. Благодаря

внедрению программ ПСА-скрининга в последние два десятилетия РПЖ значительно чаще стал диагностироваться на ранних стадиях, что привело к улучшению показателей выживаемости пациентов с этим заболеванием. Ежегодное исследование уровня ПСА у мужчин старше 40 лет в подавляющем большинстве случаев позволяет обнаружить злокачественную опухоль без распространения за пределы предстательной железы, т.е. локализованный РПЖ. Основными факторами риска заболеваемости являются возраст, этническая принадлежность и наличие заболевания

<sup>1</sup> Клиника ОАО «Медицина», Москва.  
E-mail: usyckin.s@medicina.ru

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России, Москва

<sup>1</sup> JSC «Medicina», Moscow, Russia.  
E-mail: usyckin.s@medicina.ru

<sup>2</sup> P.A. Herzen Moscow Scientific-Research Oncological Institute, Moscow, Russia

у близких родственников. Более 70 % случаев РПЖ диагностируются у мужчин старше 65 лет.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) является одним из методов локальной терапии РПЖ, к которым относятся радикальная простатэктомия, внутритканевая брахитерапия имплантируемыми источниками  $^{125}\text{I}$  с низкой мощностью дозы, внутритканевая брахитерапия источниками  $^{192}\text{Ir}$  с высокой мощностью дозы, а также другие, менее распространенные методики.

ДЛТ в режиме классического фракционирования дозы (1,8–2,0 Гр за сеанс до суммарной дозы 78–86,4 Гр, т.е. от 39 до 48 сеансов), в отличие от радикальной простатэктомии и брахитерапии, является неинвазивным методом лечения РПЖ, который не требует госпитализации, общей анестезии, не связан с кровопотерей, поэтому может с успехом применяться у пациентов с выраженной сопутствующей патологией. Кроме того, данный метод лечения применяется у пациентов во всех группах риска РПЖ по общепринятой классификации D'Amico (при любых показателях Глисона, ПСА, в том числе при местно-распространенном раке предстательной железы) [2, 3]. Тем не менее, вопрос выбора того или иного метода локальной терапии РПЖ в зависимости от стадии, распространенности опухоли, степени злокачественности, а также необходимости максимальной андрогенной блокады и ее длительности в различных группах риска остается нерешенным [4].

Вопрос о суммарной очаговой дозе ДЛТ, необходимой для полной эрадикации опухоли в предстательной железе, также остается нерешенным. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано, что увеличение суммарной дозы облучения выше 70 Гр, считавшейся стандартной около 20 лет назад, позволяет достичь более высоких показателей локального контроля опухоли, выживаемости без биохимического рецидива, выживаемости без отдаленных метастазов [5–7]. Однако увеличение суммарной дозы на предстательную железу по технологии конвенциональной трехмерной конформной лучевой терапии (3D-CRT) связано с высоким риском острых и поздних лучевых повреждений нормальных тканей – прямой кишки, мочевого пузыря и уретры.

Увеличение суммарной очаговой дозы стало возможным после появления новой технологии планирования и подведения дозы – лучевой терапии с модуляцией интенсивности излучения (IMRT). Конформное распределение дозы значительно снижает риск лучевых повреждений прямой кишки и мочевого пузыря. В клиническом исследовании эскалации суммарной очаговой дозы на предстательную железу и семенные пузырьки до 86,4 Гр (с разовой очаговой дозой 1,8 Гр) по технологии IMRT с контролем и коррекцией погрешности укладки перед каждым сеансом облучения

(лучевая терапия с визуальным контролем, IGRT) 7-летняя выживаемость без биохимического рецидива у пациентов с локализованным РПЖ составила 98,8, 85,6 и 67,9 % в группах низкого, промежуточного и высокого рисков соответственно. Поздние лучевые повреждения 2-й степени и выше по шкале RTOG со стороны прямой кишки отмечены у 4,4 % пациентов, со стороны мочеполовой системы – у 21,1 % пациентов [8].

Дальнейшая эскалация суммарной очаговой дозы при классическом фракционировании ограничена толерантностью нормальных тканей. Более того, общая продолжительность курса радикальной ДЛТ РПЖ составляет от 8 до 9,5 нед, что не всегда удобно как для пациентов (необходимость ежедневных визитов в клинику в течение длительного времени), так и для лечебных учреждений (высокие затраты на обеспечение процесса лечения).

Для преодоления этих ограничений были разработаны различные режимы нетрадиционного фракционирования дозы, выполняющие роль биологического радиомодификатора, позволяющего избирательно усилить повреждающее действие ДЛТ на клетки РПЖ [9, 10]. Сочетание нетрадиционного фракционирования дозы с такими радиомодификаторами как гипертермия также позволяет повысить эффективность ДЛТ у пациентов с РПЖ [11].

Одним из направлений в нетрадиционном фракционировании дозы являются различные режимы гипофракционной ДЛТ, в которых суммарная очаговая доза подводится за меньшее число сеансов облучения, при этом частота лучевых повреждений не увеличивается или даже снижается [12].

### **Гипофракционирование в лучевой терапии рака предстательной железы**

В современной радиобиологии, основанной на линейно-квадратичной модели (ЛКМ), коэффициент  $\alpha/\beta$ , определяемый как доза, при которой линейный компонент  $\alpha$  (летальные повреждения ДНК клеток) и квадратичный компонент  $\beta$  (сублетальные повреждения ДНК клеток) модели равны, используется для оценки чувствительности как опухоли, так и нормальных тканей к режиму фракционирования. Для большинства злокачественных опухолей противоопухолевый эффект облучения характеризуется коэффициентом  $\alpha/\beta$  более 7 Гр, в то время как для поздних лучевых повреждений нормальных тканей коэффициент  $\alpha/\beta$  составляет от 1 до 6 Гр. Brenner и Hall, анализируя показатели контроля опухоли после брахитерапии РПЖ с использованием источников низкой мощности дозы и ДЛТ, впервые высказали гипотезу о чрезвычайно низком коэффициенте  $\alpha/\beta$  для клеток аденокарциномы предстательной железы, равному по их оценке примерно 1,5 Гр [13]. В многочисленных

последующих работах было получено подтверждение необычно низкого для злокачественных опухолей коэффициента  $\alpha/\beta$  при гипофракционном облучении РПЖ [14–16]. Такой низкий коэффициент  $\alpha/\beta$  для клеток РПЖ говорит о том, что увеличение дозы за сеанс облучения дает более высокий противоопухолевый эффект относительно эффекта повреждения нормальных тканей. Иными словами, гипофракционирование является биологическим радиомодификатором, с помощью которого можно создать существенный радиотерапевтический интервал между нормальными тканями и опухолью.

Одной из наиболее распространенных схем умеренного гипофракционирования при РПЖ стала схема с СОД 70 Гр и РОД 2,5 Гр, при которой общая длительность курса лечения сокращается до 5,5 нед. Биологически эффективная доза (BED) для клеток РПЖ с коэффициентом  $\alpha/\beta$ , равным 1,5 Гр, составляет 186,7 Гр<sub>1,5</sub>, что эквивалентно схеме с СОД 80,0 Гр при РОД 2,0 Гр. Рассчитанная BED для нормальных тканей (прямая кишка, мочевого пузыря) с коэффициентом  $\alpha/\beta$ , равным 3,0 Гр, намного ниже и составляет 128,3 Гр<sub>1,5</sub>, что эквивалентно схеме с СОД 76,0 Гр при РОД 2,0 Гр. Таким образом, при использовании данной схемы возникает заметный радиотерапевтический интервал между клетками опухоли и нормальными тканями. Первые клинические результаты этой схемы фракционирования были опубликованы Kupelian et al. в 2007 г. [17]. 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива в группах пациентов с низким, промежуточным и высоким риском РПЖ составила соответственно 94, 83 и 72 %. Поздние лучевые повреждения со стороны прямой кишки 2-й степени и выше по шкале RTOG/EORTC были отмечены у 4,5 % пациентов, со стороны мочеполовой системы — у 5,2 % пациентов. В сравнении с результатами ДЛТ до максимальной СОД 86,4 Гр в режиме классического фракционирования дозы отмечается более низкая частота поздних осложнений со стороны мочеполовой системы, при этом показатели биохимического контроля опухоли остаются неизменно высокими.

Сравнительные рандомизированные исследования схем умеренного гипофракционирования (с разовой очаговой дозой до 4,0 Гр) и схем классического фракционирования дозы с достаточно длительным периодом динамического наблюдения после ДЛТ подтвердили, что высокие показатели локального и биохимического контроля могут быть достигнуты за меньшее число сеансов лечения (от 20 до 28), при этом частота острых и поздних лучевых повреждений не изменяется по сравнению с режимами классического фракционирования дозы.

Одно из первых рандомизированных исследований гипофракционирования при РПЖ было проведено в Австралии среди 217 пациентов с локализованным РПЖ. В исследовании две группы пациентов

получали гипофракционное облучение предстательной железы до СОД 55 Гр за 20 фракций (2,75 Гр за фракцию) или конвенциональное облучение до СОД 64 Гр за 32 фракции. Планирование проводилось по методике 2D и 3D с отступами 1,5–2,0 см от видимых границ предстательной железы. При медиане наблюдения 7,5 лет показатели выживаемости без биохимического рецидива были достоверно выше в группе гипофракционирования по сравнению с классическим фракционированием (53 % против 34 %), при этом не было отмечено различий в показателях частоты острых и поздних лучевых повреждений между исследованными схемами фракционирования [18]. Недостатком данного исследования является отсутствие стратификации пациентов по общепринятым в настоящее время группам риска, а также устаревшие методики планирования облучения, не позволявшие использовать высокие суммарные дозы облучения.

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании СННiP, проводившемся в 11 клиниках в Англии, сравнивались схемы классического фракционирования до СОД 74 Гр с гипофракционными схемами с разовой очаговой дозой 3,0 Гр до СОД 57–60 Гр у 457 пациентов с локализованным РПЖ низкого и промежуточного риска. Планирование проводилось как по технологии 3DCRT, так и по технологии IMRT, при этом верификация положения мишени осуществлялась только по портальным снимкам, без имплантации маркеров в предстательную железу, отступы от клинического объема мишени составляли от 0,5 до 1,0 см. При медиане наблюдения 50,5 мес не было выявлено значимых различий в частоте острых и поздних лучевых повреждений между тремя исследованными группами пациентов [19].

В еще одном рандомизированном исследовании было проведено сравнение схемы гипофракционирования до СОД 62 Гр за 20 сеансов (РОД 3,1 Гр) и схемы классического фракционирования до СОД 80 Гр за 40 сеансов среди 168 пациентов с локализованным РПЖ высокого риска [20]. Лечение проводилось по современной технологии 3DCRT с отступами 0,6–1,0 см от границ клинического объема мишени (предстательная железа с семенными пузырьками), с контролем положения пациента только по ортогональным снимкам, без внедрения маркеров в предстательную железу. Также все пациенты получали лечение агонистами ЛГРГ в течение, по крайней мере, 9 мес. При медиане наблюдения 70 мес не было обнаружено статистически значимых различий в показателях выживаемости без биохимического рецидива (85 % против 79 %), без локального рецидива (93 % против 91 %) и без отдаленных метастазов (90 % против 86 %) в исследованных группах гипофракционирования и классического фракционирования, соответственно [21]. При медиане наблюдения 32–35 мес острые лучевые реакции 2-й степени и выше со стороны мочеполовой системы

отмечены у 40 % в группе классического фракционирования и у 47 % в группе гипофракционирования, острые лучевые реакции 2-й степени и выше со стороны прямой кишки у 21 % в группе классического фракционирования и у 35 % в группе гипофракционирования. Было отмечено, что острые лучевые реакции развиваются раньше в группе гипофракционирования, однако при нормализации по общему времени лечения не было обнаружено достоверных различий в частоте острых лучевых реакций между группами. Поздние лучевые повреждения встречались с одинаковой частотой в обеих исследованных группах пациентов (6 % и 8 % поздние лучевые повреждения 2-й степени и выше со стороны мочеполовой системы, 12 % и 14 % поздние лучевые повреждения 2-й степени и выше со стороны прямой кишки в группах классического фракционирования и гипофракционирования соответственно) [22]. Это исследование, с одной стороны, наглядно продемонстрировало изоэффективность двух схем фракционирования как в отношении показателей локального биохимического контроля опухоли, так и в отношении частоты поздних осложнений. С другой стороны, достаточно высокие показатели острых лучевых реакций и поздних лучевых повреждений при использовании технологии 3DCRT без IGRT говорят о необходимости применения при гипофракционном облучении более совершенных технологий планирования и доставки дозы, существующих в настоящее время.

### **Клинические исследования крупнофракционной дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы**

Крупнофракционная дистанционная лучевая терапия (КФДЛТ) по методике IGRT, также называемая стереотаксической экстракраниальной радиотерапией (SBRT) или стереотаксической аблативной радиотерапией (SABR), подразумевает подведение суммарной дозы облучения за еще меньшее, по сравнению с умеренным гипофракционированием, количество сеансов лечения (не более 5) и значительно более высокие разовые очаговые дозы (от 6,5 Гр до 10 Гр за сеанс облучения) [23–25]. При этом обязательным условием является более высокая прецизионность и точность облучения мишени, чем при классическом фракционировании и умеренном гипофракционировании, что подразумевает использование технологий модуляции интенсивности излучения (IMRT), а также точное позиционирование мишени облучения с коррекцией погрешностей в режиме on-line на столе линейного ускорителя (IGRT).

В рамках линейно-квадратичной модели более высокая разовая доза за меньшее число фракций расширяет радиотерапевтический интервал между клетками РПЖ и нормальными тканями. Например, для

схемы с РОД 7,25 Гр до СОД 36,25 Гр за 5 фракций BED равна 211,5 Гр<sub>1,5</sub>, что эквивалентно СОД 90 Гр с РОД 2,0 Гр. Следовательно КФ-ДЛТ дает возможность дальнейшей эскалации суммарной очаговой дозы, превышающей максимально толерантную СОД 78–86,4 Гр при классическом фракционировании. Более того, исследования высоких разовых доз облучения как в лабораторных экспериментах, так и в клинических условиях продемонстрировали, что механизм действия аблативной ДЛТ отличается от механизма действия классической фракционной ДЛТ и связан с воздействием на эндотелий сосудов опухоли [26]. Таким образом, исходя из радиобиологических предпосылок, крупнофракционная лучевая терапия РПЖ может оказаться более эффективным методом по сравнению с классическим фракционированием и умеренным гипофракционированием.

Первая публикация, в которой были представлены клинические результаты ДЛТ с экстремальным гипофракционированием при РПЖ, относится к 1991 г. [27]. В ней авторы из St. Thomas Hospital приводят результаты анализа выживаемости и частоты осложнений среди 232 пациентов с локализованным РПЖ, получавших ДЛТ до СОД 36 Гр с РОД 6 Гр на протяжении 18 дней. Лечение проводилось на линейном ускорителе и гамма-терапевтическом аппарате по 3- и 4-польной методике облучения в 2D, без использования КТ-симуляции и верификации положения пациента перед сеансом облучения. Вследствие этого облучение проводилось с большими отступлениями от клинических границ предстательной железы, определяемых по рентгеновским снимкам. Поскольку исследование выполнялось в эру, предшествующую внедрению ПСА в клиническую практику, невозможно оценить эффективность данной методики лечения в общепринятых на сегодняшний день терминах (выживаемость без биохимического рецидива, локальный контроль опухоли). Тем не менее, несмотря на очевидное техническое несовершенство методики, которое приводило к облучению больших объемов нормальных тканей до предписанной дозы 36 Гр за 6 сеансов, авторами отмечена удовлетворительная переносимость указанного режима фракционирования. Только у двух пациентов были отмечены серьезные лучевые повреждения в виде стриктур прямой кишки, потребовавшие хирургического вмешательства.

В 1990-е гг. развитие крупнофракционной ДЛТ РПЖ связано, прежде всего, с внутритканевой брахитерапией источниками с высокой и низкой мощностью дозы (HDR-БТ и LDR-БТ). В одном из исследований 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 91 и 88 % у пациентов с РПЖ низкого риска, получивших лечение по методике HDR-БТ с СОД 38 Гр за 4 фракции и СОД 42 Гр за 6 фракций, соответственно. Поздние лучевые повреждения 2 степени и выше по шкале СТС 2.0 были от-

мечены у 14 % (учащенное мочеиспускание, дизурия) и 1,5 % (хроническая кровоточивость слизистой прямой кишки) пациентов [28]. Основным недостатком данной методики является инвазивность и необходимость госпитализации, что является особенно неудобным при облучении в течение нескольких дней по методике HDR-БТ.

Появление новых технологий высокоточной лучевой терапии с визуальным контролем (IGRT) в начале 2000-х гг. стало предпосылкой для развития нового направления в ДЛТ РПЖ – стереотаксической аблативной радиотерапии. Впервые теоретическое обоснование возможности облучения РПЖ на роботизированном линейном ускорителе CyberKnife было предложено King C.R. et al. из университетской клиники Стэндфорда в 2003 г. [29]. В последующем также было продемонстрировано, что данная система позволяет создавать распределение дозы, аналогичное распределению дозы при брахитерапии источниками с высокой мощностью дозы, при этом процедура лечения является неинвазивной [30].

К настоящему моменту опубликованы результаты нескольких проспективных клинических исследований крупнофракционной ДЛТ РПЖ. Наиболее популярной схемой фракционирования стала схема облучения предстательной железы и основания семенных пузырьков до СОД 36,25 Гр с РОД 7,25 Гр.

Первые промежуточные результаты проспективного клинического исследования 2-й фазы данной схемы крупнофракционной ДЛТ были опубликованы King C.R. et al. в 2009 г. [31]. В это исследование был включен 41 пациент с РПЖ низкого риска (ПСА < 10 нг/мл, Глисон не более 6, клиническая стадия не выше T<sub>2b</sub>). Ни один из пациентов не получал терапии агонистами ЛГРГ. Планирование и облучение проводилось на системе CyberKnife. Предписанная доза 36,25 Гр за 5 сеансов была нормализована к 90 % изодозе, покрывающей планируемый объем мишени (PTV). Для создания PTV использовались отступы 5 мм во все стороны, за исключением заднего края (в сторону прямой кишки), где отступ составил 3 мм. При медиане наблюдения 33 мес не было отмечено ни одного случая биохимического рецидива опухоли. У 78 % пациентов с минимальным сроком наблюдения 12 мес был достигнут надир ПСА < 0,4 нг/мл. Поздние лучевые повреждения 2-й степени и выше по шкале RTOG/EORTC были отмечены у 29 % пациентов (со стороны мочеполовой системы), из них у 2 пациентов были отмечены постлучевые стриктуры уретры, потребовавшие хирургического вмешательства. Поздние лучевые ректиты 2-й степени по шкале RTOG/EORTC были отмечены у 15 % пациентов, при этом ни в одном из случаев не было отмечено лучевых ректитов 3-й степени (требующих хирургического вмешательства).

Долгосрочные клинические результаты данного исследования были представлены тем же коллективом авторов в 2012 г [32]. Среди 67 пациентов с РПЖ низкого риска 4-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 94 %. При медиане наблюдения 2,7 года медиана уровня ПСА составила 0,50±0,72 нг/мл. Поздние лучевые повреждения 3-й степени по шкале RTOG/EORTC в виде тяжелой дизурии (не полной обструкции), потребовавшие повторных процедур бужирования уретры, отмечены у 2 пациентов (3,5 %). У большей части пациентов не отмечено никаких симптомов по сравнению с уровнем до начала лечения (68 %), у 28 % пациентов отмечены незначительно и умеренно выраженные дизурические симптомы поздних лучевых повреждений со стороны мочеполовой системы, поддающиеся консервативному лечению (1-й и 2-й степени по шкале RTOG/EORTC, у 23 и 5 % пациентов соответственно). Ни у одного из пациентов не отмечено поздних лучевых повреждений прямой кишки 3-й степени, у 84 % не отмечено никаких симптомов поздних лучевых изменений, у 14 % – симптомы 1-й степени (незначительные симптомы, не требующие специального лечения), у 2 % – симптомы 2-й степени (умеренно выраженные, купируемые при консервативной терапии).

Наиболее крупное проспективное исследование данной схемы крупнофракционного облучения (36,25 Гр за 5 фракций) опубликовано авторами из Winthrop University Hospital [33]. В исследование было включено 304 пациента с РПЖ низкого (70 %), промежуточного (26 %) и высокого (4 %) риска. При медиане наблюдения 5 лет у 97 % пациентов в группе низкого риска, 90,7 % промежуточного риска и 74,1 % высокого риска был достигнут полный биохимический контроль опухоли. У 5 пациентов (2 %) в период динамического наблюдения отмечено развитие поздних лучевых повреждений 3-й степени по шкале RTOG/EORTC со стороны мочеполовой системы, 1-й и 2-й степени – у 8 и 9 % пациентов соответственно, отсутствие каких-либо симптомов – у 81 % пациентов. Ни у одного из пациентов не отмечено поздних лучевых повреждений прямой кишки 3-й степени. Помимо объективной оценки симптомов осложнений по шкале RTOG/EORTC, авторами представлен анализ динамики показателей качества жизни пациента по специальному опроснику Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC). В течение первого года жизни отмечено снижение показателей по основным доменам (симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, со стороны мочеполовой системы) с последующим возвратом к исходному уровню через 12 мес после окончания лечения. Анализ влияния лечения на эректильную функцию показал, что у 75 % пациентов, не имевших нарушений до начала лечения, не отмечено ее изменений в периоде динамического наблюдения.

Недавно King et al. [34] представлены результаты анализа объединенной базы данных пациентов, принимавших участие в исследованиях 2-й фазы крупнофракционной ДЛТ, проводившихся в 8 исследовательских центрах США и Европы и включавших всего 1100 пациентов. В исследование были включены пациенты с локализованным РПЖ всех групп риска, большая часть – низкого и промежуточного риска (89 %). Медиана предписанной дозы равнялась 36,25 Гр за 5 фракций (в некоторых центрах также применялась схема 38 Гр за 4 фракции и 40 Гр за 5 фракций). 14 % пациентов получили короткий курс антиандрогенной терапии до начала курса облучения (преимущественно пациенты с РПЖ высокого риска). 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 93 % для всех пациентов в исследовании, 95, 84 и 81 % для пациентов в группах низкого, промежуточного и высокого рисков РПЖ соответственно. Среди 135 пациентов с минимальным сроком динамического наблюдения 5 лет у 99 и 93 % пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска соответственно был достигнут биохимический контроль опухоли. Не было отмечено статистически значимой разницы в показателях биохимического контроля опухоли между группами пациентов в зависимости от предписанной дозы а также от использования антиандрогенной терапии до и во время ДЛТ.

В табл. 1 в обобщенном виде представлены опубликованные результаты нерандомизированных клинических исследований крупнофракционной ДЛТ РПЖ, в которых медиана динамического наблюдения составила минимум 2 года. В этих исследованиях в основном были включены пациенты с РПЖ низкого и среднего риска, и только у небольшой части пациентов (в некоторых исследованиях до 10–15 % от общего числа включенных в исследование) был локализован РПЖ высокого риска. В основном отмечались поздние лучевые повреждения 2-й степени со стороны мочеполовой системы (в виде учащенного мочеиспускания, длительных дизурических явлений), а в единичных случаях (до 3–5 % от общего числа пациентов в исследовании) отмечались поздние лучевые повреждения 3-й степени, потребовавшие хирургического вмешательства, также чаще со стороны мочеполовой системы. Во всех исследованиях получены высокие результаты биохимического контроля опухоли более 90 % у пациентов с РПЖ низкого и среднего риска и от 75 до 80 % у пациентов с РПЖ высокого риска, что соответствует результатам контроля опухоли после радикального курса ДЛТ с классическим фракционированием и умеренным гипофракционированием дозы.

В настоящее время проводится несколько рандомизированных клинических исследований, где сравниваются различные схемы крупнофракционного облучения с классическим фракционированием или умеренным гипофракционированием. В США

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) проводит многоцентровое рандомизированное исследование 2-й фазы RTOG 0938, в котором сравниваются две схемы фракционирования: 36,25 Гр за 5 сеансов (РОД 7,25 Гр) и 51,6 Гр за 12 сеансов (РОД 4,3 Гр). В исследование включены только пациенты с РПЖ низкого риска (ПСА < 10 нг/мл, аденокарцинома предстательной железы с Глисон от 2 до 6, клиническая стадия T<sub>1-2a</sub>). В еще одном рандомизированном исследовании (США), которое проводится в University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, сравниваются две схемы фракционирования 36,25 Гр за 5 сеансов (РОД 7,25 Гр) и 70,2 Гр за 26 сеансов (РОД 2,7 Гр). В исследование включены пациенты с локализованным и местно-распространенным РПЖ (только T<sub>3a</sub> по данным МРТ), ПСА < 15 нг/мл и показателем Глисон от 2 до 7. Также недавно было завершено рандомизированное многоцентровое исследование PACE (Prostate Advances in Comparative Evidence), в котором было проведено сравнение лапароскопической и роботизированной простатэктомии с крупнофракционной ДЛТ до СОД 36,25 Гр за 5 сеансов или СОД 38 Гр за 4 сеанса, а также классической фракционной ДЛТ до СОД 78 Гр за 39 сеансов [45].

Несмотря на то, что в настоящий момент результаты рандомизированных исследований КФДЛТ еще не опубликованы, еще в начале 2014 г. по мнению экспертов национальной онкологической сети США (NCCN) по лечению РПЖ методика крупнофракционной ДЛТ, также называемой экстракраниальной стереотаксической радиотерапией РПЖ («экстремальное гипофракционирование» с разовой очаговой дозой от 6,5 Гр и выше) является безопасной и не менее эффективной, чем режимы конвенционального фракционирования дозы, по данным моноцентровых и объединенных исследований из нескольких центров. Данная методика может рассматриваться как альтернативный метод режимам конвенционального фракционирования дозы в клиниках с соответствующим уровнем технического оснащения, подготовки кадров и клиническим опытом применения данной технологии [46].

Следует отметить, что технические требования к реализации крупнофракционной ДЛТ предстательной железы намного выше, чем при обычной фракционной лучевой терапии. Обязательным условием является применение современных технологий планирования, таких как интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT, VMAT) в сочетании с технологиями облучения с визуальным контролем положения мишени (IGRT, tracking). С целью повышения безопасности лечения и профилактики тяжелых поздних лучевых повреждений в настоящее время начаты исследования специальных систем иммобилизации предстательной железы (эндоректальных баллонов), а также систем, позволяющих отделить переднюю

Таблица 1

**Клинические исследования крупнофракционной дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы**

Автор	Год	Кол-во пациентов	Группы риска	Медиана наблюдения, мес	Режим фракционирования	Осложнения 2 ст. и выше*, % (3 ст., %)	ВВБР†
Madsen et al. [35]	2007	40	Низкий	41	33,5 Гр (6,7 Гр × 5)	МПС † = 20 % (0 %) ЖКТ § = 7,5 % (0 %)	90 %
King et al. [31]	2009	41	Низкий	33	36,25 Гр (7,25 Гр × 5)	МПС = 29 % (5 %) ЖКТ = 15 % (0 %)	–
Friedland et al. [36]	2009	112	Низкий Средний Высокий	24	35 Гр (7 Гр × 5)	МПС = 6 % (0 %) ЖКТ = 1 % (1 %)	97 %
Boike et al. [37]	2011	45	Низкий Средний	30	45 Гр (9 Гр × 5) 47,5 Гр (9,5 Гр × 5) 50 Гр (10 Гр × 5)	МПС = 13 % (4,4 %) ЖКТ = 6,7 % (2,2 %)#	100 %
Kang et al. [38]	2011	44	Низкий Средний Высокий	40	32 Гр (8 Гр × 4) 34 Гр (8,5 Гр × 4) 36 Гр (9 Гр × 4)	МПС = 6,8 % (0 %) ЖКТ = 11,4 % (0 %)	100 % (НР) 100 % (СР) 90,8 % (ВР)
King et al. [32]	2012	67	Низкий	33	36,25 Гр (7,25 Гр × 5)	МПС = 8,5 % (3,5 %) ЖКТ = 2 % (0 %)	94 %
McBright et al. [39]	2012	45	Низкий	44,5	36,25 Гр (7,25 Гр × 5) 37,5 Гр (7,5 Гр × 5)	МПС = 18 % (2,2 %) ЖКТ = 12 % (5 %)	97,7 %
Bolzicco et al. [40]	2013	100	Низкий Средний Высокий	36	35 Гр (7 Гр × 5)	МПС = 4 % (1 %) ЖКТ = 1 % (0 %)	94,4 %
Chen et al. [41]	2013	100	Низкий Средний Высокий	27,6	36,25 Гр (7,25 Гр × 5)	МПС = 31 % (1 %) ЖКТ = 1 % (0 %)	99 %
Katz et al. [33]	2013	304	Низкий Средний Высокий	60	36,25 Гр (7,25 Гр × 5) 37,5 Гр (7,5 Гр × 5)	МПС = 11 % (2 %) ЖКТ = 5 % (0 %)	97 % (НР) 90,7 % (СР) 74,1 % (ВР)
Aluwini et al. [42]	2013	50	Низкий Средний	23	34 Гр (8,5 Гр × 4)\$	МПС = 16 % (6 %) ЖКТ = 3 % (0 %)	100 %
Oliai et al. [43]	2013	70	Низкий Средний Высокий	37	35 Гр (7 Гр × 5) 36,25 Гр (7,25 Гр × 5) 37,5 Гр (7,5 Гр × 5)	МПС = 29 % (3 %) ЖКТ = 9 % (0 %)	100 % (НР) 95 % (СР) 77,1 % (ВР)
Loblaw et al. [44]	2013	84	Низкий	55	35 Гр (7 Гр × 5, 1 сеанс в неделю)	МПС = 5 % (0 %) ЖКТ = 8 % (1 %)#	98 %
King et al. [34]	2013	1100	Низкий Средний Высокий	36	35 Гр (7 Гр × 5) 36,25 Гр (7,25 Гр × 5) 38 Гр (9,5 Гр × 4) 40 Гр (10 Гр × 4)	–	95 % (НР) 84 % (СР) 81 % (ВР)

**Примечание:**

\* Поздние лучевые повреждения 2-й степени и выше по шкале RTOG/EORTC (в скобках – частота поздних лучевых повреждений 3 ст.)

† Выживаемость без биохимического рецидива

‡ МПС – лучевые повреждения со стороны мочеполовой системы

§ ЖКТ – лучевые повреждения со стороны желудочно-кишечного тракта

# – в данном исследовании был отмечен один случай лучевых повреждений прямой кишки 4-й степени

\$ – в данном исследовании использовался синхронно-интегрированный буст на визуализируемую по МРТ опухоль до СОД 44 Гр (11 Гр × 4)

стенку прямой кишки от предстательной железы (так называемых «спейсеров»).

Так, в недавно опубликованной работе Carlo Graco [47] представлены предварительные результаты клинического исследования I фазы, в которое были включены 10 больных РПЖ низкого и промежуточно-го риска. Для иммобилизации предстательной железы во время КТ-симуляции и каждого сеанса облучения применялись специальные эндоректальные баллоны, заполняемые 100–150 см<sup>3</sup> воздуха. Эти устройства позволили с одной стороны зафиксировать мишень облучения (предстательная железа вместе с семенными пузырьками), с другой стороны – значительно снизить дозу на стенку прямой кишки, вследствие ее

растяжения и смещения большей части окружности стенки кзади. Для слежения за положением мишени во время сеанса облучения использовались электромагнитные передатчики системы Calypso, внедряемые в мочевой катетер, устанавливаемый в мочевой пузырь. Визуализация интрапростатической части уретры во время планирования и доставки дозы с помощью мочевого катетера позволила снизить дозу на уретру до безопасного уровня – не более 35–36 Гр. В результате применения этих систем вариация в положении мишени облучения во время сеанса лечения составила менее 1 мм. Таким образом, несмотря на более высокие разовые дозы облучения в этом исследовании (5 сеансов по 9 Гр до суммарной дозы 45 Гр) ни

в одном из случаев не было отмечено острых лучевых повреждений 2-й степени и выше, что подтверждает эффективность эндоректальных баллонов при крупнофракционной ДЛТ рака предстательной железы.

Помимо эндоректальных баллонов для снижения дозы на стенку прямой кишки используется введение полиэтиленгликолевого геля или гиалуроновой кислоты в мягкие ткани между прямой кишкой и предстательной железой, а также специальные биодеградируемые баллоны, заполняемые физиологическим раствором. Эти системы позволяют создать прослойку геля толщиной от 7 до 20 мм между передней стенкой прямой кишки и капсулой предстательной железы. К настоящему времени проведено несколько клинических исследований подобных систем, в которых они применялись при обычной фракционной или умеренно гипофракционной лучевой терапии, а также при внутритканевой брахитерапии имплантируемыми источниками с низкой и высокой мощностью дозы у пациентов с начальными стадиями РПЖ и позволили предотвратить развитие тяжелых лучевых повреждений прямой кишки [48]. Опыт применения «спейсеров» при крупнофракционной ДЛТ в настоящее время ограничен одной публикацией клинического случая пациента, которому перед проведением лечения на системе CyberKnife была выполнена имплантация гидрогеля [49]. В другом исследовании был представлен дозиметрический анализ технической возможности крупнофракционного облучения за 5 сеансов с разными дозами 6,5 и 8,5 Гр у пациентов после введения гидрогелевой прослойки между предстательной железой и стенкой прямой кишки [50]. Клинические результаты применения подобной схемы облучения с гидрогелевым «спейсером» пока не опубликованы.

#### **Оценка побочных эффектов и качества жизни пациентов после крупнофракционной дистанционной лучевой терапии рака предстательной железы**

Побочные эффекты КФДЛТ в виде поздних лучевых повреждений 2-й степени и выше по шкале RTOG или CTC/AE (т.е. побочные эффекты, требующие специального медикаментозного (2-й степени) или хирургического лечения (3-й степени)) отмечаются значительно чаще со стороны мочеполовой системы (до 30 %), чем со стороны прямой кишки (до 15 %) (табл. 1). При этом серьезные побочные эффекты 3-й степени встречаются редко, их частота не превышает 3–5 %.

Помимо объективной врачебной оценки побочных эффектов, не менее важной является субъективная оценка последствий лечения самим пациентом, которая проводится по специально разработанным опросникам, наиболее популярным из которых для пациентов с РПЖ является EPIC-26 (Expanded Prostate

Cancer Index Composite) [51, 52], включающий 26 вопросов по 4 разделам о функции мочеиспускания, дефекации, эректильной и гормональной функции. После подсчета баллов в каждом разделе они переводятся по специальной шкале в суммарный балл от 0 до 100, при этом высокий балл говорит о более высокой удовлетворенности пациента исследуемой функцией и соответственно о более высоком качестве жизни.

Наиболее крупное исследование качества жизни пациентов после КФДЛТ было проведено King et al. [53]. В данное исследование было включено 864 пациента из объединенной базы данных исследований 2-й фазы, опубликованного ранее [34]. Была проведена оценка показателей качества жизни по опроснику EPIC-26, полученных до начала лечения, через 1 мес и регулярные интервалы по 3–6 мес до 6 лет. Проведенный анализ изменений показателей качества жизни с течением времени после лечения показал заметное снижение показателей функции мочеиспускания и дефекации в первые 3 мес после окончания лечения с последующим быстрым восстановлением до исходного уровня к 6 мес и последующей стабилизацией и даже некоторым улучшением через 3 года после окончания лечения. При этом ни возраст, ни использование антиандрогенной терапии не влияли на динамику показателей качества жизни после лечения. В группе пациентов с высокими показателями эректильной функции до начала лечения эти показатели особенно заметно снижались в первые 9 мес после окончания лечения, затем скорость снижения стабилизировалась, но продолжала постепенно снижаться, что авторы связывают с естественными возрастными изменениями в исследованной группе пациентов. Сравнивая свои данные с оценкой качества жизни после обычной фракционной лучевой терапии и брахитерапии, авторы делают вывод о том, что показатели качества жизни после КФДЛТ сопоставимы с таковыми после других видов лучевой терапии.

Помимо обобщенных данных анализа показателей качества жизни, в настоящее время опубликован ряд работ, подробно анализирующих отдельные виды побочных эффектов КФДЛТ со стороны мочеполовой системы, прямой кишки, а также состояние эректильной функции.

Так, группа исследований из Georgetown University Hospital недавно опубликовала ряд подробных исследований побочных эффектов и качества жизни пациентов со стороны мочеполовой системы после проведенной КФДЛТ. В исследовании Arscott WT et al. [54] проанализированы симптомы обструкции мочеоловых путей у пациентов с РПЖ, получивших облучение до СОД 36,25 Гр за 5 сеансов, когда при планировании облучения доза на интрапростатическую часть уретры не снижалась из-за опасений снижения показателей контроля опухоли. Симптомы обструкции в виде неполного опорожнения мочевого пузыря, слабой струи

мочи, напряжения при мочеиспускании, потребовавшие медикаментозного лечения (побочные эффекты 2-й степени) встречались с частотой до 40 % в течение первых двух лет наблюдения после лечения. Тяжелые симптомы обструкции, потребовавшие временной катетеризации и/или ТУР, отмечены только у 4 пациентов (1,5 %). Анализ субъективной оценки симптомов по шкале EPIC-26 показал быстрое снижение показателей функции мочеиспускания в течение первого месяца после окончания лечения с последующим восстановлением в течение 3 мес. Через 2 года после окончания лечения возврат к исходному уровню показателей функции мочеиспускания отмечен у 92,6 %. Для той же группы пациентов в исследовании Woo J.A. et al. [55] подробно описан феномен «поздней вспышки» (late flare) симптомов со стороны мочеполовой системы, который развивается у 13,4 % пациентов в сроки от 9 до 18 мес после окончания лечения и связан, по-видимому, с поздним цистоуретритом в области шейки мочевого пузыря. Авторами отмечено усиление симптомов дизурии, оцениваемое по шкале AUA как увеличение оценки более чем на 5 баллов от базального уровня, а также снижение показателей функции мочеиспускания и качества жизни по шкале EPIC-26. При этом пик дизурических симптомов отмечался в срок 12 мес после окончания лечения, когда примерно 43 % пациентов отмечали, что при мочеиспускании были умеренные или серьезные проблемы (формулировка опросника EPIC-26). Также отмечено увеличение частоты использования альфа-адреноблокаторов для купирования дизурических симптомов — она возросла с 31 % до начала облучения и достигла пика до 85 % через 18 мес после лечения. Единственным фактором риска развития указанных дизурических симптомов был возраст пациентов — симптомы чаще развивались у более молодых пациентов. Несмотря на развитие «поздней вспышки» дизурических симптомов у большинства пациентов, показатели функции мочеиспускания постепенно возвращались к норме в течение 24 мес после окончания лечения.

Той же группой авторов представлен анализ такого относительно редкого побочного эффекта как недержание мочи после КФДЛТ [56]. Оценка недержания мочи также проводилась по соответствующему разделу опросника EPIC-26. Симптомы недержания мочи в виде эпизодов непроизвольного мочеиспускания более одного раза в день, периодического выделения мочи по каплям и использования памперсов, оцененные пациентами как умеренно или сильно выраженные, отмечены у 10 % пациентов до начала лечения и у 15,3 % пациентов через 3 года после окончания лечения. До начала лечения только 1 % пациентов отмечали, что недержание мочи было для них умеренной или серьезной проблемой (формулировка опросника EPIC-26), через 3 года после окончания лечения пропорция таких пациентов увеличилась до

6,4 %. При исследовании факторов риска, связанных с недержанием мочи, оказалось, что только большой объем предстательной железы был связан с риском развития симптомов недержания. Анализируя свои данные, авторы указывают на то, что 90 % пациентов, не использовавших памперсы до начала лечения, также не использовали их после окончания лечения и что в целом, по субъективной оценке пациентов, не более 10 % из них в течение всего времени наблюдения отмечали, что симптомы недержания представляют для них серьезные проблемы.

Группа исследователей из Georgetown University Hospital также представила подробный анализ частоты осложнений и показателей функции дефекации и качества жизни у пациентов, получивших КФДЛТ. В исследование Sood S. et al. [57] было включено около 50 пациентов, которым в различные сроки после проведенной КФДЛТ (медиана срока составила 13 мес) выполнялась ректоскопия в связи с развитием каких-либо симптомов со стороны прямой кишки. В представленной группе пациентов симптомы острого лучевого ректита 2-й степени (т.е. симптомы, требовавшие медикаментозного лечения) отмечены у 10 пациентов (20 %), симптомы позднего лучевого ректита 2-й степени — у 3 пациентов (6 %). Ни в одном из случаев не отмечено острых или поздних симптомов 3-й степени (т.е. симптомов, требующих хирургического вмешательства). При эндоскопическом осмотре слизистой прямой кишки у всех 10 пациентов (20 %) отмечены несливные очаги телеангиоэктазий (2-я степень по шкале VRS), у 12 пациентов (24 %) — признаки фокального лучевого мукозита на слизистой прямой кишки. Ни у одного из обследованных пациентов не были обнаружены лучевые язвы, стриктуры или фистулы. Субъективная оценка функции дефекации, проведенная по опроснику EPIC-26, также выявила заметное снижение показателей в течение первого месяца после проведенного лечения с 96,9 до 82,3 баллов с последующим постепенным восстановлением до 91,0 к 24 мес после окончания лечения (что ниже исходного уровня). Следует обратить внимание, что в данное исследование были включены только пациенты, которым проводилось эндоскопическое исследование в связи с появлением каких-либо симптомов со стороны прямой кишки. В общей группе пациентов, которым проводилась КФДЛТ (около 500 пациентов) частота случаев лучевого ректита 2-й степени и выше составляла менее 10 %.

Пока опубликованы результаты только одного проспективного исследования со ступенчатой эскалацией суммарной дозы при крупнофракционной ДЛТ РПЖ, целью которого было определение максимальной переносимой суммарной очаговой дозы [37]. В данное исследование было включено 45 пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска по

распространенной схеме клинического исследования 1-й фазы по поиску максимально переносимой дозы облучения. Проводился ступенчатый набор в 3 группы по 15 пациентов, которым проводилось облучение за 5 сеансов до СОД 45, 47,5 и 50 Гр. При пересчете для клеток РПЖ с коэффициентом  $\alpha/\beta = 1,5$  Гр для эквивалентной СОД при классическом фракционировании дозы (РОД 2,0 Гр) данные 3-й схемы соответствуют СОД 135, 149 и 164 Гр. Лечение проводилось на линейном ускорителе по методике IMRT/IGRT, при планировании использовался отступ в 3 мм для создания объема PTV, перед каждым сеансом облучения положение мишени верифицировалось по данным совмещения КТ в конусном пучке с данным КТ-симуляцией, при этом в предстательную железу до КТ-симуляции имплантировались рентгенконтрастные метки. Для иммобилизации предстательной железы во время КТ-симуляции и во время каждого сеанса облучения использовались раздуваемые эндоректальные баллоны. Все это позволило добиться высокой точности облучения мишени и минимизировать объем нормальных тканей, получавших аблативные дозы. При медиане динамического наблюдения 30, 18 и 12 мес для групп с СОД 45, 47,5 и 50 Гр отмечено 2 случая тяжелых лучевых повреждений 3-й степени (в виде лучевого цистита и уретрита у обоих пациентов) и 4-й степени (в виде острой лучевой язвы прямой кишки у одного из этих пациентов) в группах СОД 47,5 и 50 Гр. У одного из этих пациентов вскоре после проведенного лечения появились признаки острого кровотечения из прямой кишки, при обследовании обнаружена острая лучевая язва, потребовавшая наложения колостомы. Этот пациент до облучения и во время него продолжал принимать иммуносупрессивные препараты (сиролимус и такролимус), так как ранее ему была выполнена трансплантация почки, что, вероятно, способствовало усилению острой лучевой реакции со стороны прямой кишки после лечения. После временной отмены иммуносупрессивной терапии, на фоне гипербарической оксигенации, было отмечено постепенное заживление лучевой язвы. Частота ранних и поздних лучевых повреждений 2-й степени со стороны мочеполовой системы, поддающихся консервативной терапии, составила 33, 13 и 33 % в группах СОД 45, 47,5 и 50 Гр соответственно.

Недавно Kim D.W. [58] был опубликован подробный анализ побочных эффектов со стороны прямой кишки при исследовании по поиску максимальной переносимой суммарной дозы. При медиане наблюдения более 2 лет в группе с наивысшим уровнем суммарной дозы (50 Гр за 5 сеансов, т.е. с разовой очаговой дозой 10 Гр) у 6 пациентов (6,6 %) отмечено развитие тяжелого лучевого ректита 3 степени и поздней лучевой язвы (у 3 пациентов из 6) — осложнений,

потребовавших наложения колостомы у 5 пациентов. При анализе дозиметрических параметров было установлено, что тяжелые острые и поздние лучевые повреждения прямой кишки развивались только в группе с предписанной дозой СОД 50 Гр за 5 фракций и если объем стенки прямой кишки, получавший 50 Гр, превышал 3 см<sup>3</sup>. В группах пациентов с предписанной СОД 45 и 47,5 Гр за 5 фракций за весь период наблюдения не было отмечено ни одного случая тяжелых лучевых повреждений прямой кишки, потребовавших хирургического вмешательства. Симптомы лучевого ректита 2 степени (купированные медикаментозным лечением) отмечены только у одного пациента в группе СОД 45 Гр и у 9 пациентов в группе СОД 47,5 Гр.

Wiegner E.A. и King C.R. [59] опубликованы результаты анализа эректильной функции и качества жизни у пациентов после КФДЛТ, получивших лечение в рамках проспективного исследования 2-й фазы в Stanford University. Анализ проводился с использованием соответствующего раздела опросника EPIC-26. Было отмечено постепенное снижение всех основных показателей как эректильной функции, так и удовлетворенностью сексуальной жизнью с течением времени после окончания лечения. К 50 мес наблюдения отмечено снижение показателей от 25 до 50 % от уровня до начала лечения. Пропорция пациентов, у которых были симптомы эректильной дисфункции (определенные в исследовании как эрекции, недостаточные для полового акта), увеличилась с 38 % до начала лечения до 71 % к 50 мес наблюдения. При анализе факторов, связанных с развитием эректильной дисфункции, было установлено, что только возраст пациентов как на момент начала лечения, так и на момент последнего наблюдения, оказывал значительное влияние на развитие эректильной дисфункции. У 60 % пациентов младше 70 лет на момент последнего наблюдения эректильная функция была сохранена, при этом у пациентов старше 70 лет эректильная функция была сохранена только в 12 % случаев. Авторы указывают на трудности оценки влияния проведенного лечения на показатели сексуальной жизни в исследованной группе пациентов с медианой возраста 67,5 лет. Обнаруженное ими снижение показателей и высокая частота эректильной дисфункции после КФДЛТ могли быть связаны с естественными причинами старения и сопутствующей патологией (сахарный диабет, кардиоваскулярные заболевания и т.д.). Авторы также отмечают, что несмотря на большое число пациентов с эректильной дисфункцией на момент последнего наблюдения (66 %) в их исследовании только 25 % мужчин отмечали, что сексуальная функция представляла для них умеренные или серьезные проблемы.

## Выводы

Гипофракционная ДЛТ при РПЖ в последнее время получила большое распространение. Сокращение количества сеансов лечения с одновременным увеличением дозы за фракцию преследует цель не только повысить удобство лечения для пациента (сокращение числа ежедневных визитов в клинику) и оптимизировать затраты на проведение лечения, но, в первую очередь, достигнуть более высоких показателей контроля опухоли, учитывая высокую чувствительность РПЖ к высоким дозам за сеанс лечения. В многочисленных исследованиях 2-й фазы, завершённых к настоящему времени, продемонстрировано, что в клиниках с достаточно высоким уровнем технического оснащения крупнофракционное облучение предстательной железы за 4–5 сеансов позволяет достичь контроля опухоли в 80–90 % случаев, не сопровождается увеличением частоты тяжёлых поздних лучевых повреждений и может применяться вне рамок клинических исследований как альтернатива фракционной лучевой терапии в режиме классического фракционирования дозы.

Тем не менее, вопрос о суммарной дозе и режиме фракционирования в целом остается нерешённым, в частности из-за того, что в основном в исследованиях были включены пациенты из групп низкого и промежуточного риска, у которых и при классическом фракционировании дозы отмечаются высокие показатели контроля опухоли. Дальнейшая эскалация суммарной дозы до СОД 40–45 Гр за 5 сеансов, по-видимому, должна улучшить контроль опухоли прежде всего у пациентов с неблагоприятными прогностическими признаками (высокий показатель Gleason score и высокий уровень ПСА до начала лечения). При крупнофракционной ДЛТ до СОД 36,25–37,5 Гр за 5 сеансов побочные эффекты 1–2-й степени со стороны мочеполовой системы встречаются до 30 %, со стороны прямой кишки – до 15 %, а серьёзные побочные эффекты 3-й степени и выше в единичных случаях (до 3–5 %), что в целом сопоставимо с частотой побочных эффектов при обычной фракционной или умеренно гипофракционной ДЛТ.

Очевидно, что увеличение суммарной дозы до 40–45 Гр за 5 сеансов может значительно повысить частоту тяжёлых поздних лучевых повреждений. Разработанные в последнее время специальные системы иммобилизации предстательной железы, такие, как эндоректальные баллоны и «спейсеры», помогают в значительной степени снизить высокие дозы на переднюю стенку прямой кишки, что делает возможной эскалацию суммарной дозы при КФДЛТ. Применение таких систем в настоящее время является предметом активных исследований в нескольких клинических центрах. Кроме того, в нескольких текущих рандомизированных исследованиях 3-й фазы проводится сравнение крупнофракционной ДЛТ и режимов

классического фракционирования дозы. Тем не менее, по мнению экспертов национальной онкологической сети США (NCCN) по лечению РПЖ, методика крупнофракционной ДЛТ может рассматриваться как альтернативный метод режимам конвенционального фракционирования дозы в клиниках с соответствующим уровнем технического оснащения, подготовки кадров и клиническим опытом применения данной технологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Таринский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2014. 250 с.
2. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era // *Cancer*. 2002. Vol. 95. № 2. P. 281–286.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Pre-treatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 1. P. 168–172.
4. D'Amico A.V. Prostate cancer: where we have been, where we are, and where we are going // *Semin Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 23. № 3. P. 155–156.
5. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 13. P. 1990–1996.
6. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 53. № 5. P. 1097–1105.
7. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2005. Vol. 294. № 10. P. 1233–1239.
8. Spratt D.E., Pei X., Yamada J. et al. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 3. P. 686–692.
9. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Алексеев Б.Я., Гришина Ю.А. Методика и результаты лучевой терапии рака предстательной железы // *Росс. онкол. журнал*. 2006. № 6. P. 9–13.
10. Бойко А.В., Черниченко А.В., Дарьялова С.Л., Мещерякова И.А., Тер-Арутюнянц С.А. Нетрадиционное фракционирование дозы // В сб. «Материалы V Российской онкологической конференции». 2001.

11. Черниченко А.В., Бойко А.В., Морозова С.В. и соавт. Терморadioтерапия рака предстательной железы // Росс. онкол. журнал. 2009. № 3. P. 9–12.
12. Miles E.F., Lee W.R. Hypofractionation for prostate cancer: a critical review // *Semin. Radiat. Oncol.* 2008. 18. № 1. P. 41–47.
13. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 43. № 5. P. 1095–1101.
14. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 1. P. 89–94.
15. Fowler J.F., Toma-*Dasu* I., *Dasu* A. Is the alpha/beta ratio for prostate tumours really low and does it vary with the level of risk at diagnosis? // *Anticancer Res.* 2013. Vol. 33. № 3. P. 1009–1011.
16. Tree A.C., Khoo V.S., van As N.J. et al. Is biochemical relapse-free survival after profoundly hypofractionated radiotherapy consistent with current radiobiological models? // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2014. Vol. 26. № 4. P. 216–229.
17. Kupelian P.A., Willoughby T.R., Reddy C.A. et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. № 5. P. 1424–1430.
18. Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 5. P. 1271–1278.
19. Dearnaley D., Syndikus I., Sumo G. et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. № 1. P. 43–54.
20. Arcangeli G., Saracino B., Gomellini S. et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78. № 1. P. 11–18.
21. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S. et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 84. № 5. P. 1172–1178.
22. Arcangeli G., Fowler J., Gomellini S. et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79. № 4. P. 1013–1021.
23. Arcangeli S., Scorsetti M., Alongi F. Will SBRT replace conventional radiotherapy in patients with low-intermediate risk prostate cancer? A review // *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012. Vol. 84. № 1. P. 101–108.
24. Buyyounouski M.K., Price R.A., Jr., Harris E.E. et al. Stereotactic body radiotherapy for primary management of early-stage, low- to intermediate-risk prostate cancer: report of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Emerging Technology Committee // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. № 5. P. 1297–1304.
25. Ishiyama H., Teh B.S., Lo S.S. et al. Stereotactic body radiation therapy for prostate cancer // *Future Oncol.* 2011. Vol. 7. № 9. P. 1077–1086.
26. Fuks Z., Kolesnick R. Engaging the vascular component of the tumor response // *Cancer Cell.* 2005. Vol. 8. № 2. P. 89–91.
27. Collins C.D., Lloyd-Davies R.W., Swan A.V. Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1991. Vol. 3. № 3. P. 127–132.
28. Martinez A.A., Demanes J., Vargas C. et al. High-dose-rate prostate brachytherapy: an excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer // *Amer. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 33. № 5. P. 481–488.
29. King C.R., Lehmann J., Adler J.R. et al. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2003. Vol. 2. № 1. P. 25–30.
30. Fuller D.B., Naitoh J., Lee C. et al. Virtual HDR CyberKnife treatment for localized prostatic carcinoma: dosimetry comparison with HDR brachytherapy and preliminary clinical observations // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70. № 5. P. 1588–1597.
31. King C.R., Brooks J.D., Gill H. et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73. № 4. P. 1043–1048.
32. King C.R., Brooks J.D., Gill H. et al. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. № 2. P. 877–882.
33. Katz A.J., Santoro M., Diblasio F. et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years // *Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–8.
34. King C.R., Freeman D., Kaplan I. et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 109. № 2. P. 217–221.
35. Madsen B.L., Hsi R.A., Pham H.T. et al. 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. № 4. P. 1099–1105.
36. Friedland J.L., Freeman D.E., Masterson-McGary M.E. et al. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment

- approach for localized prostate cancer // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 8. № 5. P. 387–392.
37. Boike T.P., Lotan Y., Cho L.C. et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 15. P. 2020–2026.
  38. Kang J.K., Cho C.K., Choi C.W. et al. Image-guided stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer // *Tumori.* 2011. Vol. 97. № 1. P. 43–48.
  39. McBride S.M., Wong D.S., Dombrowski J.J. et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase I feasibility trial // *Cancer.* 2012. Vol. 118. № 15. P. 3681–3690.
  40. Bolzicco G., Favretto M.S., Satariano N. et al. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy // *BMC Urol.* 2013. Vol. 13. № 1. P. 1–8.
  41. Chen L.N., Suy S., Uhm S. et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience // *Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–10.
  42. Aluwini S., van Rooij P., Hoogeman M. et al. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results // *Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–7.
  43. Oliai C., Lanciano R., Sprandio B. et al. Stereotactic body radiation therapy for the primary treatment of localized prostate cancer // *J. Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 2. № 1. P. 63–70.
  44. Loblaw A., Cheung P., D'Alimonte L. et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 107. № 2. P. 153–158.
  45. Tree A., Aluwini S., Bryant H. et al. Successful Patient Acceptance of Randomization Within the Pace Study (Prostate Advances in Comparative Evidence) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 87. № 2. P. S365.
  46. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014 // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2014. Vol. 12. № 5. P. 686–718.
  47. Greco C. Extreme hypofractionated image-guided radiotherapy for prostate cancer // *EMJ Oncol.* 2013. № 1. P. 48–55.
  48. Mok G., Benz E., Vallee J.P. et al. Optimization of radiation therapy techniques for prostate cancer with prostate-rectum spacers: a systematic review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 90. № 2. P. 278–288.
  49. Sumila M., Mack A., Schneider U. et al. Long-term intra-fractional motion of the prostate using hydrogel spacer during Cyberknife(R) treatment for prostate cancer a case report // *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 1. P. 1–6.
  50. Chapet O., Udrescu C., Tanguy R. et al. Dosimetric implications of an injection of hyaluronic acid for preserving the rectal wall in prostate stereotactic body radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. № 2. P. 425–432.
  51. Wei J.T., Dunn R.L., Litwin M.S. et al. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer // *Urology.* 2000. Vol. 56. № 6. P. 899–905.
  52. Szymanski K.M., Wei J.T., Dunn R.L. et al. Development and validation of an abbreviated version of the expanded prostate cancer index composite instrument for measuring health-related quality of life among prostate cancer survivors // *Urology.* 2010. Vol. 76. № 5. P. 1245–1250.
  53. King C.R., Collins S., Fuller D. et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 87. № 5. P. 939–945.
  54. Arscott W.T., Chen L.N., Wilson N. et al. Obstructive voiding symptoms following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer // *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 1. P. 163–172.
  55. Woo J.A., Chen L.N., Bhagat A. et al. Clinical characteristics and management of late urinary symptom flare following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer // *Frontiers in Oncol.* 2014. Vol. 4. № 1. P. 1–10.
  56. Chen L.N., Suy S., Wang H. et al. Patient-reported urinary incontinence following stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer // *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 1. P. 1–9.
  57. Sood S., Ju A.W., Wang H. et al. Rectal endoscopy findings following stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *Radiat. Oncol.* 2013. Vol. 8. № 1. P. 1–6.
  58. Kim D.W., Cho L.C., Straka C. et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 89. № 3. P. 509–517.
  59. Wiegner E.A., King C.R. Sexual function after stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: results of a prospective clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78. № 2. P. 442–448.

Поступила: 12.01.2015

Принята к публикации: 14.12.2015