

Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов

Бейбалаева А. Т.¹

ассистент, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Исупанова Х. М.²

студентка, медицинский факультет

Кастоева А. А.³

студентка, лечебный факультет

Магомедов Ц. Г.⁴

студент, медицинский факультет

Саидова Ф. Х.⁵

студентка, лечебный факультет

Хагажеева А. К.⁶

студентка, лечебный факультет

Кутуева М. И.⁶

студентка, лечебный факультет

Тагирова М. М.⁶

студентка, лечебный факультет

Хабалаева Я. Р.⁶

студентка, лечебный факультет

Шатилова Т. А.⁶

студентка, лечебный факультет

Карданова З. А.⁷

студентка, лечебный факультет

1 – ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, г. Махачкала, Республика Дагестан, Российская Федерация

2 – ФГБОУ ВО КБГУ им Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика, Российская Федерация

3 – ФГБОУ ВО ИнГУ, г. Магас, Республика Ингушетия, Российская Федерация

4 – ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация

5 – ФГБОУ ВО ЧГУ им. А.А. Кадырова, Медицинский Институт, г. Грозный, Чеченская Республика, Российская Федерация

6 – ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ, Республика Северная Осетия-Алания, Российская Федерация

7 – ФГБОУ ВО СТГМУ Минздрава РФ, г. Ставрополь, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Бейбалаева Альбина Тагировна; **e-mail:** beybalaeva89@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, поражающих мужчин и обуславливающих повышение уровня смертности среди мужчин во всем мире. В России в последние годы также отмечается существенный прирост заболеваемости и смертности по этой причине. В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения РПЖ. Необходим поиск новых экономически оправданных методик с незначительными побочными эффектами или без них и более высокой эффективностью. Целью данной статьи является сравнительная характеристика методов лучевой терапии, определение преимуществ инновационных методов для улучшения результатов и минимизации побочных эффектов в лечении пациентов с раком предстательной железы. Для проведения исследования были изучены данные из баз данных PubMed, Scopus, Medline за последние 15 лет. В анализе участвовали публикации на английском и русском языках. Используемые поисковые запросы включали: «виды лучевой терапии РПЖ», «дистанционная лучевая терапия», «брахитерапия», «радиофармпрепараты», «эффективность лечения», «побочные действия». В обзор были включены статьи, опубликованные в период с 2007 по 2022 год. Мы рассмотрели текущее состояние дистанционной лучевой терапии (EBRT/ДЛТ) при заболеваниях высокого риска, включая использование андрогенной депривационной терапии (ADT/ADT), роль гипофракционирования и стереотаксической лучевой терапии (SBRT/СТЛТ), новые данные комбинированной терапии. Анализ публикаций показал целесообразность сочетания длительной ADT и дистанционной лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы высокого риска для максимального контроля заболевания и увеличения общей выживаемости по сравнению с лечением без комбинации. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что увеличение дозы при использовании LDR-брахитерапии может быть более эффективным, чем увеличение дозы только с EBRT. За последнее десятилетие достижения в области технологий, возможностей визуализации и улучшенного радиобиологического понимания глубоко изменили лучевую терапию рака предстательной железы, позволив повысить дозу и широко внедрить гипофракционирование. Кроме того, интеграция магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшенная физическая точность доставки дозы дали толчок к дополнительному нацеливанию на внутрипростатические опухолевые поражения, ранее не зависившие от традиционной концепции определения мишени лучевой терапии.

Ключевые слова: Рак предстательной железы, лучевая терапия, брахитерапия с низкой мощностью дозы (LDR/НМБТ), брахитерапия с высокой мощностью дозы (HDR/ВМБТ), андрогенная депривационная терапия (ADT/ADT), гипофракционирование, стереотаксическая лучевая терапия (SBRT/СТЛТ), лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT/ЛТМИ)

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-2-84-99

Для цитирования: Бейбалаева А. Т., Исупанова Х. М., Кастоева А. А., Магомедов Ц. Г., Саидова Ф. Х., Хагажеева А. К., Кутуева М. И., Тагирова М. М., Хабалаева Я. Р., Шатилова Т. А., Карданова З. А. Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов. *Медицина* 2023; 11(2): 84-99

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) - актуальная проблема современной онкологии. РПЖ является одним из самых распространенных онкологических заболеваний, поражающих мужчин и обуславливающих повышение уровня смертности среди мужчин во всем мире. РПЖ развивается у пациентов в возрасте от 45 до 60 лет и является самой распространенной причиной смертности от рака в западных странах. Ежегодно в Соединенных Штатах у более чем 220 000 мужчин выявляется РПЖ [3].

В России в последние годы также отмечается существенный прирост заболеваемости и смертности по этой причине. По статистическим данным, прирост заболеваемости РПЖ в нашей стране с 2004 по 2014 г. составил 116,68%. РПЖ поражает мужчин всех расовых и этнических групп и часто приводит к более высоким показателям смертности у тех, кто

имеет более низкий социально-экономический статус из-за позднего выявления заболевания.

В последние годы медицина значительно продвинулась в понимании развития и лечения рака. Однако, учитывая растущую заболеваемость, клиническое лечение рака продолжает оставаться проблемой 21-го века.

Рак простаты – полиэтиологическое заболевание как в плане эпидемиологии, так и генетики. Факторы риска, связанные с РПЖ, включают семейный риск, этническую принадлежность, возраст, ожирение, влияние окружающей среды, социальные особенности, что приводит к различиям, наблюдаемым в эпидемиологии РПЖ в разных странах.

Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о роли наследственности в развитии РПЖ. Эпидемиологические исследования, наблюдение близнецов доказали роль наследственного фактора. Мужчины с близкими родственниками, имеющими этот диагноз имеют на 50% больший риск развития рака по сравнению с мужчинами, не имеющими семейного анамнеза в плане РПЖ. Родственники первой степени родства обычно также имеют более раннее начало заболевания. Многие исследователи изучали возможную роль генетической изменчивости в биосинтезе и метаболизме андрогенов, а также роль андрогенов. Эпидемиологические исследования показали наследование генов предрасположенности к РПЖ. Исследования в области геномики выявили молекулярные процессы, которые приводят к развитию рака. Гены-кандидаты на предрасположенность к раку предстательной железы – это гены, которые участвуют в андрогенном метаболизме тестостерона. Развитие эпителия предстательной железы и клеток РПЖ зависит от сигнального пути рецептора андрогена и тестостерона.

В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения РПЖ. Необходим поиск новых экономически оправданных методик с незначительными побочными эффектами или без них и более высокой. Методы лечения включают активное наблюдение, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, химиотерапию, иммунотерапию, гормональную терапию и их комбинации.

Предлагаемые пациенту варианты лечения зависят от характера опухоли, уровня ПСА, степени и стадии, а также возможного рецидива. Каждый метод связан с серьезными побочными эффектами, такими как токсичность, снижение количества лейкоцитов и эритроцитов, выпадение волос, периферическая невропатия, слабость, эректильная дисфункция, недержание мочи, метастазирование и, наконец, развитию резистентности к первоначальному лечению. Выбор первичного лечения является одним из наиболее важных решений для пациента с раком предстательной железы.

Лучевая терапия (ЛТ) является эффективным методом лечения РПЖ на всех стадиях заболевания. Терапевтический эффект лучевой терапии достигается различными

методами. Примерно 50% всех онкологических больных получают лучевую терапию во время своего заболевания. Это приводит к 40% излечению от рака. Лучевая терапия также является вариантом выбора для пациентов, которым не подходит оперативное лечение. Она связана с меньшими рисками: кровотечения, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, недержания мочи и эректильной дисфункции. Облучение может проводиться с целью излечения, а также использоваться как эффективный метод паллиативного лечения для облегчения симптомов, вызванных раком. Оно также может облегчить такую симптоматику, как боль в костях и суставах. Побочные эффекты облучения включают дизурию, эректильную дисфункцию, диарею и проктит.

Основными видами лучевой терапии, применяемой при раке предстательной железы, являются:

Дистанционная лучевая терапия (внешнее облучение)

Брахитерапия (внутреннее облучение)

Радиофармпрепараты (лекарственные средства, содержащие радиоактивные изотопы, которые вводятся в организм).

Среди вариантов лечения рака простаты – активное наблюдение, радикальная простатэктомия, химиотерапия, лучевая терапия с модуляцией интенсивности, радиочастотная абляция, криотерапия, стереотаксическая абляционная радиотерапия, брахитерапия и появляющийся спектр других методов лечения.

За последние годы в лечении РПЖ отмечены ощутимые изменения и усовершенствования. Эти изменения являются совокупным эффектом, обусловленным научными открытиями, технологическими достижениями, социально-экономическими требованиями, ожиданиями пациентов и улучшением клинического понимания проблемы. В зависимости от стадии рака может применяться одномодальная или мультимодальная лучевая терапия. Мультимодальное наведение изображения очень важно для новейших методов лучевой терапии предстательной железы в эпоху точной медицины. При раке предстательной железы высокого риска длительная терапия андрогенной депривацией и повышенная доза лучевой терапии вместе составляют стандартный комбинированный подход к лечению [9]. На ранних стадиях рака предстательной железы брахитерапия с низкой мощностью дозы (LDR/НМБТ) считается эффективным методом лечения. Брахитерапия с высокой мощностью дозы (HDR/ВМБТ) является результатом развития LDR и знаменует новый этап внутритканевой терапии опухолей. С одной стороны, оба метода объединяет общая терапевтическая идеология, основанная на облучении злокачественных новообразований с помощью источников излучения введенных непосредственно в опухоль, с другой стороны – это полностью иное технологическое решение, имеющее значимые отличия при использовании в клинике. Для больных с биохимическим рецидивом из-за недостаточно засеянных участков после первичной брахитерапии, брахитерапия с высокой мощностью

дозы может быть успешной процедурой с некоторыми повышенными побочными эффектами. Систематический обзор желудочно-кишечной токсичности показал, что острая желудочно-кишечная токсичность может рассматриваться в роли прогностического маркера повышенного риска развития проктита средней и тяжелой степени и для выявления пациентов, которым могут быть полезны дополнительные медицинские вмешательства.

Материалы и методы исследования

В нашей статье проведен анализ публикаций результатов лучевой терапии у пациентов с раком простаты, сравнительная характеристика различных методов, определение преимуществ инновационных подходов для улучшения результатов лечения и минимизации побочных эффектов.

Для проведения исследования были изучены данные из баз данных PubMed, Scopus, Medline за последние 15 лет. В анализе участвовали публикации на английском и русском языках. Используемые поисковые запросы включали: «виды лучевой терапии РПЖ», «дистанционная лучевая терапия», «брахитерапия», «радиофармпрепараты», «эффективность лечения», «побочные действия». В обзор были включены статьи, опубликованные в период с 2007 по 2022 год.

Результаты и обсуждение

Мы рассмотрели текущее состояние дистанционной лучевой терапии (EBRT/ДЛТ) при заболеваниях высокого риска, включая использование андрогенной депривационной терапии (ADT/ADT), роль гипофракционирования и стереотаксической лучевой терапии (SBRT/СТЛТ), новые данные комбинированной терапии. Представляется важным оценка последних данных по лечению рака предстательной железы высокого риска, включая рассмотрение новых методов лучевой терапии, таких как умеренно гипофракционированная лучевая терапия или стереотаксическая лучевая терапия. Важным моментом является акцент на минимизацию побочных эффектов лучевой терапии простаты. Также непростой задачей может оказаться точная доставка игл LDR в запланированные места.

Важным клиническим вопросом в группе высокого риска было дает ли местная терапия какую-либо пользу пациентам с повышенным риском отдаленных метастазов. Этот вопрос был решен в ходе двух рандомизированных исследований, которые установили преимущество комбинирования EBRT с терапией по снижению уровня андрогенов (ADT), приведенной в таблице 1 [6,7].

Таблица 1. Рандомизированные исследования, в которых изучалось добавление облучения к ADT у пациентов с высоким риском.

Исследование	Группа исследования	Среднее время наблюдения	Варианты лечения	Результаты	Токсичность
Intergroup T94-0110 Warde et al.	1205 пациентов (1057 с T3-T4)	8 лет	ADT в сравнении с ADT + RT (65-69 Гр) ADT: пожизненный агонист LHRH или двусторонняя орхиэктомия	10-летняя общая выживаемость (45% против 55%, $p = 0.001$)	EBRT увеличила дисфункцию кишечника, мочевыводящих путей и сексуальную дисфункцию через шесть месяцев, но через 3 года разницы не было.
SPCG-7 Widmark et al.	875 пациентов с T1b-T2 G2-G3 или T3 (78%) и PSA < 70, NO	7.6 лет	ADT по сравнению с ADT + RT (в среднем 70 Гр) ADT: 3 месяца приема агониста ГнРГ с последующим непрерывным приемом антиандрогенов	10-летняя общая выживаемость (61% против 70%, $p = 0.004$) 10-летняя DSS (76% против 88%, $p < 0.001$)	RT Группа с незначительно повышенными показателями поздней мочевыделительной, желудочно-кишечной и сексуальной дисфункции через 4 г. Показатели качества жизни равны через 4 года

Widmark et al. было изучено 875 пациентов с заболеванием среднего или высокого риска, рандомизированных для получения ADT + EBRT или только ADT. Режим ADT включал 3 месяца приема агониста GnRH с последующим непрерывным приемом антиандрогенов (Флутамида), а средняя доза облучения предстательной железы и семенных пузырьков составила 70 Gy. Было показано, что добавление облучения к ADT улучшает общую 10-летнюю выживаемость (70% против 61%, $p = 0,004$), 10-летнюю выживаемость в зависимости от заболевания (88% против 76%, $p < 0,001$) и 10-летнюю выживаемость без биохимических изменений (74% по сравнению 25%, $p < 0,001$), несмотря на дозу лучевой терапии, которая меньше, чем используется в настоящее время [4].

Эти результаты согласуются с результатами рандомизированного исследования, проведенного Р. Warde [8]. В межгрупповом исследовании T94-0110 1205 пациентов с раком предстательной железы высокого риска получали пожизненную ADT. Пациенты были рандомизированы на 2 группы для того, чтобы получать или не получать EBRT.

Пациенты первой группы получали дозу 65-69 Gy. В отличие от работы Widmark et al в ходе исследования некоторым пациентам также проводилось лечение органов малого таза средней дозой 45 Gy. Результаты исследования показали лучшие результаты в группе, которая помимо ADT получала лучевую терапию [5].

Недавно опубликованное обновление исследования продемонстрировало, что добавление EBRT к ADT значительно улучшило 10-летнюю общую выживаемость (HR 0.70, 0.57–0.85, $p < 0.001$) и 10-летнюю рак-специфичную выживаемость (HR 0.46, 0.34–0.61, $p < 0.001$), также несмотря на более низкие дозы, чем те, которые используются при современной лучевой терапии [19]. Эти исследования предоставляют убедительные доказательства, что даже при более низких дозах облучения, чем те, которые используются в настоящее время, добавление EBRT обеспечивает 10% улучшение выживаемости. Рандомизированные данные также продемонстрировали, что консервативное лечение только ADT не дает никаких преимуществ. Studer et al. исследовали применение только ADT у 985 пациентов с локализованным раком предстательной железы [20]. Пациенты были разделены на 2 группы – с предварительной ADT (двусторонняя орхиэктомия или агонист LHRH) и ADT при появлении симптомов заболевания. При среднем наблюдении за в течение 7,8 лет смертность от рака предстательной железы существенно не изменилась при первоначальном применении ADT (19% против 20%). Американская урологическая ассоциация (AUA) и национальная сеть по борьбе с раком (NCCN) рекомендуют использовать облучение у пациентов с раком простаты.

Несмотря на то, что EBRT значительно улучшает показатели выживаемости у пациентов с высоким риском, в исследованиях фигурируют дозы от 65-70 Gy, что не отражает современной практики повышения доз.

Появление лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT/ЛТМИ) позволило повысить дозы, доставляемые в простату, избегая при этом повышенной токсичности для нормальных тканей. Многочисленные исследования продемонстрировали преимущество биохимического контроля у пациентов РПЖ низкого промежуточного риска, получавших лечение в дозах, увеличенных до 74-79,2 Gy. Крупнейшим из них является RTOG 01-26, в рамках которого 1499 пациентов с индексом Глисона 6 или 7 получали лечение без ADT и были рандомизированы на 70,2 Gy, либо на 79,2 Gy фракциями по 1,8 Gy [11]. У пациентов, получавших терапию до 79,2 Gy, частота биохимических нарушений была значительно снижена – 26% против 43% через 7 лет. Аналогичным образом, повышение дозы у пациентов с РПЖ высокого риска стало обычным явлением.

Zeleftsky et al ретроспективно проанализировали результаты лечения 2047 пациентов с клинически локализованным раком предстательной железы, получавших окончательное облучение в дозах от 66 до 86,4 Gy [2]. У пациентов с признаками высокого риска многофакторный анализ продемонстрировал значительное снижение биохимической недостаточности и отдаленных метастазов при более высоких дозах облучения. В таблице 2 представлены результаты трех крупных рандомизированных исследований, которые

демонстрируют преимущества увеличения дозы у пациентов с высоким риском. Исследование MD Anderson не включало добавление ADT. Пациенты, получавшие лечение с увеличением дозы до 78 Gy, имели примерно 20-процентное преимущество в выживаемости без биохимических изменений при медиане наблюдения 8,7 лет [21]. В голландские и британские исследования было включено больше пациентов, более высокий процент которых был отнесен к группе высокого риска. Все три исследования демонстрируют, что увеличение дозы улучшает биохимический контроль, однако значительного улучшения общей выживаемости отмечено не было (табл. 2).

Таблица 2. Рандомизированные исследования, изучающие повышение дозы у пациентов с высоким риском.

Исследование	Группа исследования	Среднее время наблюдения	Варианты лечения	Результаты
MDACC Kuban et al.	301 пациентов 20% низкий риск 46% средний риск 34% высокий риск	8.7 лет	70 Gy против 78 Gy 3DRT ADT не использ.	8-лет BRFS 55% против 78% ($p = 0.004$) 8-лет OS 78% против 79% (NS) Группа высокого риска: 8-лет BRFS 26% против 63% ($p = 0.004$) 1% против 7% поздняя токсичность 3-й степени ($p = 0.02$)
Dutch	664 пациентов T1b-4 18% низкий риск 27% средний риск 55% высокий риск	5.8 лет	68 Gy против 78 Gy 3DRT с ADT	7-лет BRFS 45% против 56% ($p = 0.04$) OS не значит. отличия поздняя токсичность 3-й степени + GI (4% против 5%) and GU токсичность (12% против 13%)
UK MRCRT01	843 пациентов 19% низкий риск 37% средний риск 43% высокий риск	10 лет	64 Gy против 74 Gy 3DRT с ADT	10-лет BRFS 43% против 55% ($p = 0.0003$) OS без существенной разницы 6% против 10% поздняя токсичность 3-й степени

BRFS: биохимическая выживаемость без рецидивов, NS: незначительная, и OS: общая выживаемость, 3DRT: 3D registration technology, GU: токсичность – генито-уретральная токсичность, GI: токсичность – гастроинтестинальная токсичность

Исследования, проведенные в Великобритании и Голландии, показывают, что даже при применении ADT по-прежнему наблюдается значительное преимущество в биохимическом контроле, отдаленных результатах заболевания и общей выживаемости. Важно отметить, что не было отмечено значительного увеличения токсичности при поздней степени ≥ 3 GI или GU. Это первое рандомизированное исследование, демонстрирующее преимущества длительной ADT в условиях высоких доз облучения.

Хотя традиционная фракционированная EBRT является стандартом лечения в соответствии с рекомендациями NCCN в этой популяции, 8 недель ежедневной лучевой терапии могут оказаться сложными с организационной точки зрения для пациентов (увеличение транспортных расходов и альтернативных издержек). Кроме того, радиобиологические исследования продемонстрировали низкое соотношение альфа/бета при раке предстательной железы. Предполагается, что увеличенный размер фракции может улучшить биохимический контроль без значительного увеличения токсичности для близлежащих тканей. Многочисленные рандомизированные исследования продемонстрировали превосходный биохимический контроль с приемлемыми профилями токсичности при проведении гипофракционированных курсов у пациентов с раком предстательной железы низкого, среднего и высокого риска. Arcangeli et al. обследовали 168 пациентов высокого риска, подвергшихся традиционному фракционированию (80 Gy /40 фракций) или гипофракционированию (62 Gy /30 фракций). Все пациенты получали ADT 9 месяцев. Никаких различий в токсичности в этих двух группах отмечено не было. 5-летняя биохимическая безрецидивность наблюдалась в 95% при гипофракционировании против 83% при обычном лечении. Локальная безрецидивность 100% против 92% и отдаленная 98% против 87% были статистически эквивалентны в двух группах. При анализе подгруппы пациентов высокого риска с ПСА < 20 нг/мл гипофракционирование улучшило все три исхода [10].

Совсем недавно исследовательская группа HYPRO рандомизировала 820 пациентов с раком предстательной железы среднего (27%) и высокого риска (73%) по сравнению со стандартным (78 Gy в 39 фракциях, пять фракций в неделю) или гипофракционированное лечение (64,6 Gy в 19 фракциях, три фракции в неделю) [12]. Результаты демонстрирует эквивалентные данные в стандартной и гипофракционированной группах (5-летняя безрецидивная выживаемость 77% по сравнению с 80%, $p = 0.36$). Однако 5-летние отчеты о поздних данных о токсичности не смогли продемонстрировать, что гипофракционирование не уступало стандартному фракционированию. При этом кумулятивная токсичность для мочеполовой системы ≥ 3 степени составила 19% при использовании гипофракционирования (против 12,9% в стандартной группе). Сообщалось также, что острая токсичность по GI ≥ 2 степени была хуже в гипофракционированной группе (42% против 31%), хотя острая токсичность по GI была одинаковой в обеих группах. В то время как сообщенные профили токсичности при гипофракционировании в этом исследовании были хуже, чем при стандартном лечении, утверждалось, что это может быть связано с отсутствием гарантии качества с использованием визуализации, а также с отсутствием ограничений по дозе в мочевом пузыре [22].

Другое крупномасштабное европейское исследование гипофракционирования СННIP включало часть пациентов с высоким риском (12%) и рандомизировало 2100 пациентов либо на стандартное фракционирование (74 Gy в 37 фракциях), либо на один из двух режимов гипофракционирования: 60 Gy в 20 фракциях или 57 Gy в 19 фракциях [13]. Несмотря на то, что данные об эффективности лечения еще не опубликованы, наблюдение

за период в 50 месяцев показало низкое токсическое воздействие на кишечник. Более того, данные не отличаются между группами стандартного и гипофракционированного лечения.

Только в одном опубликованном рандомизированном исследовании с участием 124 пациентов наблюдались пациенты с гипофракционированными режимами лечения всего таза. Группу 76 Gy в 38 фракциях сравнивали с 63 Gy в 20 фракциях во 2 группе. Включенные схемы лечения органов малого таза составляли 46 Gy в 23 фракциях в группе 1 и 44 Gy в 20 фракциях в группе 2. Гипофракционированной группе проводилось одновременное лечение органов малого таза и предстательной железы. До сих пор сообщалось только об острой токсичности и было установлено, что их частота примерно одинакова в обоих случаях, хотя пациенты, проходящие лечение гипофракционированием, испытывали острую токсичность ранее во время лечения.

Использование брахитерапии предстательной железы позволяет безопасно доставлять в предстательную железу более высокую биологически эквивалентную дозу, что обеспечивает некоторые теоретические преимущества у пациентов с раком предстательной железы высокого риска. Многочисленные исследования продемонстрировали эффективность брахитерапии с высокой мощностью дозы в качестве монотерапии или в сочетании с внешним лучевым излучением. В исследовании II фазы, в котором приняли участие 200 пациентов с высоким и очень высоким риском, пациентам вводили 54 Gy в предстательную железу и тазовые лимфатические узлы с последующим введением 19 Gy в предстательную железу в четыре процедуры HDR [1]. Пятилетние результаты показали 85,1% биохимическую выживаемость без рецидивов, без значительного увеличения токсичности. Имеются также рандомизированные данные, свидетельствующие о преимуществе мультимодальной терапии с использованием низкодозной (LDR) брахитерапии. Morris et al. в ASCO в 2015 году представлены результаты проспективного рандомизированного исследования [14]. В этом исследовании 400 пациентов с заболеваниями среднего и высокого риска получали агонист LHRH в течение 8 месяцев, а затем подвергались EBRT облучению 46 Gy на весь таз в 23 фракциях. Впоследствии пациенты были рандомизированы для получения конформного усиления EBRT в дозе 32 Gy /16 фракций или усиления LDR брахитерапии в минимальной дозе 115%. 9-летняя безрецидивная выживаемость составила 83% с использованием усиленной LDR брахитерапии по сравнению с 63% при внешнем лучевом усилении (HR 0.35, 95% 0.19–0.65; $p < 0.001$). Эти результаты убедительно подтверждают необходимость увеличения дозы при проведении мультимодальной терапии у пациентов с высоким риском. Пациентам с большим объемом опухоли и высоким баллом Глисона следует рассмотреть этот вариант комбинированной терапии.

Стереотаксическая лучевая терапия тела (SBRT) предстательной железы представляет собой режим ультрагипофракционирования, обеспечивающий лечение, обычно в 4-6 фракций. Первоначальные исследования по увеличению дозы в фазе 1 проводились преимущественно у пациентов с низким и промежуточным риском, но с тех пор были проведены проспективные исследования фазы II, которые также включали небольшую

долю пациентов с высоким риском. Объединенный мультиинституциональный анализ 1100 пациентов (58% с низким риском, 30% со средним риском и 11% с высоким риском), получавших среднюю дозу 36,25 Gy в 4-5 фракциях, продемонстрировал 5-летнюю биохимическую выживаемость без рецидивов 95%, 84% и 81% у пациентов с низким, средним и высоким риском [18]. Долгосрочные показатели качества жизни пациентов, оценивавшиеся в течение 5 лет, показали первоначальное снижение функции мочевыводящих путей и кишечника в течение первых трех месяцев, однако было обнаружено, что они возвращаются к исходному уровню через 6 месяцев. Снижение сексуальной активности обычно отмечалось в течение первых девяти месяцев, а затем стабилизировалось, прежде чем снизиться до типичных возрастных показателей.

Имеются ограниченные данные о применении SBRT только у пациентов с высоким риском. Учитывая более низкий биохимический контроль после SBRT, о котором сообщалось у пациентов с заболеваниями высокого риска по сравнению с пациентами с заболеваниями низкого и промежуточного риска, предпринимались попытки увеличить дозу. Недавно опубликованное исследование фазы I/II изучало применение SBRT у пациентов высокого риска с увеличением дозы до 40 Gy в 5 фракциях наряду с 1 годом ADT [17]. Уникально то, что это исследование включало также лечение тазовых узлов (25 Gy на тазовые узлы и 40 Gy на предстательную железу в общей сложности пятью фракциями). У четырех из 15 пролеченных пациентов через шесть месяцев была отмечена токсичность по желудочно-кишечному тракту 3-й степени или выше, и исследование было закрыто досрочно. В ближайшие годы будет опубликовано множество отчетов об опыте применения SBRT у пациентов с высоким риском. По мере того, как этот метод становится более устоявшимся, необходимо будет определить подходящее применение ADT и роль облучения тазовых лимфатических узлов с помощью SBRT.

Другим изучаемым подходом является SBRT, использующая увеличение дозы до видимых поражений предстательной железы, наблюдаемых на МРТ, в отличие от ранее опубликованных отчетов, использующих гомогенное увеличение дозы или щадящий уретру метод гетерогенного увеличения дозы, опубликованный Kotecha et al [15]. Эта идея была исследована с использованием обычной IMRT, причем ранние сообщения демонстрировали безопасность при увеличении дозы для видимых МРТ-поражений до 80 Gy или 95 Gy p.

Aluwini et al. сообщалось о 50 пациентах, получавших терапию до 38 Gy в 4 дозах с одновременным повышением до 44 Gy в 4 дозах при МРТ-поражении [16]. Биохимический контроль был отличным (100%) через два года при приемлемо низкой токсичности. В настоящее время проводятся институциональные исследования, использующие аналогичный метод увеличения очаговой дозы для МРТ-поражений у пациентов с высоким риском.

Заключение

За последнее десятилетие достижения в области технологий, возможностей визуализации и улучшенного радиобиологического понимания глубоко изменили лучевую терапию рака предстательной железы, позволив повысить дозу и широко внедрить гипофракционирование. Кроме того, интеграция магнитно-резонансной томографии (МРТ) и улучшенная физическая точность доставки дозы дали толчок к дополнительному нацеливанию на внутрипростатические опухолевые поражения, ранее не зависившие от традиционной концепции определения мишени лучевой терапии. Новые данные рандомизированных клинических испытаний и наблюдательных исследований показывают, что ультрагипофракционирование является безопасным подходом, наконец, недавно опубликованное рандомизированное исследование разрешило продолжающиеся споры относительно роли лучевой терапии тазовых лимфатических узлов у пациентов с раком предстательной железы высокого риска, показав явную пользу при лечении тазовых узлов до 50 Gy.

Анализ публикаций результатов многих рандомизированных исследований показал целесообразность сочетания длительной ADT и дистанционной лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы высокого риска для максимального контроля заболевания и увеличения общей выживаемости по сравнению с лечением без комбинации. Для лечения рака предстательной железы рекомендована 2-3 годичная ADT и увеличенная доза. Данные рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что увеличение дозы при использовании LDR-брахитерапии может быть более эффективным, чем увеличение дозы только с EBRT. По мере того, как мы вступаем в новую эру экономики здравоохранения, будет становиться все более важным оказывать надлежащую медицинскую помощь, используя при этом меньше ресурсов, и гипофракционирование почти наверняка сыграет свою положительную роль.

Литература

1. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(35): 3939-3947.
2. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
3. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016; 16(3): 274-283.
4. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
5. Amini A., Jones B.L., Yeh N., Rusthoven C.G., Armstrong H., Kavanagh B.D. Survival outcomes of whole-pelvic versus prostate-only radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with use of the national cancer data base. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 93(5): 1052-1063.

6. Rusthoven C., Carlson J.A., Waxweiler T.V., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2014; 88(5): 1064-1073.
7. Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *The Lancet* 2009; 373(9660): 301-308.
8. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al., Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomized, noninferiority, phase 3 CHHiP trial *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
9. Warde P., Mason M., Ding K., et al., Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *The Lancet*, 2011; 378(9809): 2104-2111.
10. Bossi A., Blanchard P., Hypofractionation for prostate cancer: a word of caution. *The Lancet Oncology* 2016; 17(4): 406-407.
11. Lawton C. A., DeSilvio M., Roach III M., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 69(3): 646-655.
12. Aluwini S., Pos F., Schimmel E., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 16(3): 274-283.
13. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
14. Morris W.J., Tyldesley S., Pai H.H. et al., ASCENDE-RT*: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, supp. 7, abst. 3.
15. Kotecha R., Djemil T., Tendulkar R.D., et al. Dose-escalated stereotactic body radiation therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: initial dosimetry analysis and patient outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 95(3): 960-964.
16. Aluwini S., van Rooij P., Hoogeman M., Kirkels W., Kolkman-Deurloo I.-K., Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation Oncology* 2013; 8: 84.
17. Bauman G., Ferguson M., Lock M., et al. A phase 1/2 trial of brief androgen suppression and stereotactic radiation therapy (FASTR) for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 92(4): 856-862.
18. 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. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 109(2): 217-221.
19. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(19): 2143-2150.
20. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(12): 1868-1876.

21. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(1): 67-74.
22. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S., et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012; 84(5): 1172-1178.

Innovations in Radiotherapy in the Treatment of Prostate Cancer: Improving Results And Minimizing Side Effects

Beybalaeva A. T.¹

Assistant, Chair for Internal Medicine, Pediatric and Dental Faculties

Isupanova K. M.²

Student, Medical Faculty

Kastoeva A. A.³

Student, Medical Faculty

Magomedov C. G.⁴

Student, Medical Faculty

Saidova F. H.⁵

Student, Medical Faculty

Khagazheeva A. K.⁶

Student, Medical Faculty

Kutueva M. I.⁶

Student, Medical Faculty

Tagirova M. M.⁶

Student, Medical Faculty

Khabalaeva Y. R.⁶

Student, Medical Faculty

Shatilova T. A.⁶

Student, Medical Faculty

Kardanova Z. A.⁷

Student, Medical Faculty

1 – Dagestani State Medical University, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russian Federation

2 – Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Republic of Kabardino-Balkariya, Russian Federation

3 – Ingush State University, Magas, Republic of Ingushetiya, Russian Federation

4 – Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

5 – Chechen State University, Grozny, Republic of Chechnya, Russian Federation

6 – North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Republic of North Ossetiya-Alaniya, Russian Federation

7- Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

Corresponding Author: Beybalaeva Albina; **e-mail:** beybalaeva89@mail.ru

Conflict of interest: None declared.

Funding: The study had no sponsorship.

Abstract

Prostate cancer is one of the most common oncological diseases affecting men and causing an increase in the mortality rate among men worldwide. Russia has also seen a significant increase in morbidity and mortality in recent years. Currently, there is no absolutely effective method of treating prostate cancer. It is necessary to search for new economically justified methods with minor side effects or without them. The purpose of this article is to compare the methods of radiation therapy, to determine the advantages of innovative methods improving results and minimizing side effects in the treatment of patients with prostate cancer. We reviewed the current state of remote radiotherapy (EBRT/DLT) in high-risk cases, including the use of androgen deprivation therapy (ADT/ADT), the role of hypofractionation and stereotactic radiotherapy (SBRT/STLT), new data on combination therapy. An analysis of publications has shown the feasibility of combining long-term ADT and remote radiotherapy in patients with high-risk prostate cancer for maximum disease control and increased overall survival compared with treatment without this combination. Randomized data suggest that increasing the dose with LDR brachytherapy may be more effective than increasing the dose with EBRT alone. Over the past decade, advances in technology, imaging capabilities, and improved radiobiological understanding have profoundly changed radiation therapy for prostate cancer, allowing for increased dose and widespread introduction of hypofractionation. In addition, the integration of magnetic resonance imaging (MRI) and improved physical accuracy of dose delivery gave impetus to additional targeting of intra-static tumor lesions previously independent of the traditional concept of determining the target of radiation therapy.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, low dose rate brachytherapy (LDR/HMBT), high dose rate brachytherapy (HDR/HMBT), androgen deprivation therapy (ADT/ADT), hypofractionation, stereotactic radiation therapy (SBRT/STLT), intensity modulated radiation therapy (IMRT/LTMI)

References

1. Abdollah F., Karnes R.J., Suardi N., et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(35): 3939-3947.
2. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
3. Aluwini S., Pos F., Schimmel E. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2016; 16(3): 274-283.
4. Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z., Scardino P., Shippy A. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of Urology* 2008; 179(4): 1368-1373.
5. Amini A., Jones B.L., Yeh N., Rusthoven C.G., Armstrong H., Kavanagh B.D. Survival outcomes of whole-pelvic versus prostate-only radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with use of the national cancer data base. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 93(5): 1052-1063.
6. Rusthoven C., Carlson J.A., Waxweiler T.V., et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2014; 88(5): 1064-1073.
7. Widmark A., Klepp O., Solberg A., et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *The Lancet* 2009; 373(9660): 301-308.
8. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al., Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomized, noninferiority, phase 3 CHHiP trial *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.

9. Warde P., Mason M., Ding K., et al., Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *The Lancet*, 2011; 378(9809): 2104-2111.
10. Bossi A., Blanchard P., Hypofractionation for prostate cancer: a word of caution. *The Lancet Oncology* 2016; 17(4): 406-407.
11. Lawton C. A., DeSilvio M., Roach III M., et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2007; 69(3): 646-655.
12. Aluwini S., Pos F., Schimmel E., et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 16(3): 274-283.
13. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I., et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHIP trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(16): 1605-1616.
14. Morris W.J., Tyldesley S., Pai H.H. et al., ASCENDE-RT*: a multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33, supp. 7, abst. 3.
15. Kotecha R., Djemil T., Tendulkar R.D., et al. Dose-escalated stereotactic body radiation therapy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: initial dosimetry analysis and patient outcomes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2016; 95(3): 960-964.
16. Aluwini S., van Rooij P., Hoogeman M., Kirkels W., Kolkman-Deurloo I.-K., Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation Oncology* 2013; 8: 84.
17. Bauman G., Ferguson M., Lock M., et al. A phase 1/2 trial of brief androgen suppression and stereotactic radiation therapy (FASTR) for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2015; 92(4): 856-862.
18. 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. *Radiotherapy and Oncology* 2013; 109(2): 217-221.
19. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(19): 2143-2150.
20. Studer U.E., Whelan P., Albrecht W., et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European organisation for research and treatment of cancer (EORTC) trial 30891. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(12): 1868-1876.
21. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2008; 70(1): 67-74.
22. Arcangeli S., Strigari L., Gomellini S., et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2012; 84(5): 1172-1178.