



Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Д. Цыбульский, Г.А. Паншин, А.Г. Дзидзария, Р.И. Мирзаханов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Профсоюзная, 86

Контакты: Алексей Дмитриевич Цыбульский vracheg@mail.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) в России продолжает занимать лидирующее место по распространенности среди онкологических заболеваний мужского населения.

Цель исследования – изучить влияние увеличения разовой очаговой дозы при брахитерапии высокой мощности дозы (HDR-БТ) в комбинации с дистанционной лучевой терапией на безрецидивную выживаемость и локальный контроль над опухолью у больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Материалы и методы. В исследование были включены 350 мужчин с РПЖ группы высокого и крайне высокого риска прогрессирования. Все пациенты были разделены на 4 группы. В 1, 2 и 3-ю группы вошли 276 пациентов, которым в качестве boost применялась HDR-БТ источником ¹⁹²Ir с разовой дозой за 1 фракцию 10 Гр ($n = 83$), 12 Гр ($n = 46$) и 15 Гр ($n = 147$) соответственно. В 4-ю группу вошли 74 пациента, которым использовалась брахитерапия низкой мощности дозы источниками ¹²⁵I до суммарной очаговой дозы 110 Гр. На 2-м этапе проводилась дистанционная лучевая терапия на зону предстательной железы и регионарного лимфооттока в стандартном режиме фракционирования (разовая доза 2 Гр, суммарная доза 44–46 Гр).

Результаты. Из 350 пациентов за 5 лет наблюдения рецидив РПЖ отмечен у 65 (18,6 %) больных. В общей когорте пациентов 3- и 5-летняя специфическая выживаемость по уровню простатического специфического антигена (ПСА) составила 87,4 и 81,4 % соответственно. ПСА-специфическая 5-летняя выживаемость была достоверно выше в 3-й группе, чем в 4-й, и составила 89,8 и 74,2 % соответственно ($p = 0,03$). Увеличение дозы при HDR-БТ с 10 до 12 Гр за фракцию достоверно снизило частоту локальных рецидивов с 15,7 % (в 1-й группе) до 2,2 % (во 2-й группе) ($p = 0,0001$) при сохранении уровня генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности.

Заключение. Применение комбинации брахитерапии и дистанционной лучевой терапии у больных РПЖ высокого риска прогрессирования характеризуется высокой эффективностью в достижении локального контроля над опухолью. Оптимальный режим фракционирования при HDR-БТ остается предметом обсуждения. Использование дозы 15 Гр за фракцию при HDR-БТ в комбинации с дистанционной лучевой терапией является наиболее оптимальным режимом фракционирования у больных РПЖ высокого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, брахитерапия, брахитерапия высокой мощности дозы, брахитерапия низкой мощности дозы, клинические рекомендации

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Цыбульский А.Д. и др. Брахитерапия низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной лучевой терапией и андроген-депривационной терапией у больных раком предстательной железы высокого риска. Онкоурология 2021;17(2):72–82. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-72-82.

Low and high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer

V.A. Solodkiy, A. Yu. Pavlov, A.D. Tsubulskiy, G.A. Panshin, A.G. Dzidzariya, R.I. Mirzakhanov

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Aleksey Dmitrievich Tsubulskiy vracheg@mail.ru

Background. Prostate cancer (PCa) in the Russian Federation takes the leading place in the prevalence of cancer among the male population.

Objective: to investigate the effect of increasing a single focal dose in high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) in combination with external beam radiotherapy on biochemical failure-free survival and local control in patients with high-risk PCa.

Materials and methods. The study included 350 men with PCa in the group of high and extremely high risk of progression. All patients included in the study were divided into 4 groups. Groups 1, 2 and 3 included 276 patients who received HDR-BT with a ^{192}Ir source with a single dose per fraction: 10 Gy ($n = 83$), 12 Gy ($n = 46$) and 15 Gy ($n = 147$). Group 4 included 74 patients who received low-dose-rate brachytherapy with ^{125}I sources up to a total focal dose of 110 Gy. At the 2 stage, external beam radiotherapy was a conventional fractionation (single dose of 2 Gy, total – 44–46 Gy).

Results. Of 350 patients over a 5-year follow-up period, PCa recurrence was noted in 65 (18.6 %). The 3- and 5-year biochemical failure-free survival rates in the general cohort of patients were 87.4 and 81.4 %. 5-year biochemical failure-free survival was significantly higher in group 3 relative to group 4 and amounted to 89.8 and 74.2 % ($p = 0.03$). Increasing the dose for HDR-BT from 10 to 12 Gy per fraction significantly reduced the frequency of local relapses from 15.7 % (in group 1) to 2.2 % (in group 2) ($p = 0.0001$) while maintaining the level of genitourinary and gastrointestinal toxicity.

Conclusion. The use of a combination of brachytherapy and external beam radiotherapy in patients with high risk PCa is highly effective in achieving local control of the tumor. The optimal fractionation regime for HDR-BT remains a matter of debate. The use of 15 Gy per fraction for HDR-BT in combination with external beam radiotherapy is the most optimal fractionation regimen in patients with high-risk PCa.

Key words: prostate cancer, brachytherapy, high-dose brachytherapy, low-dose brachytherapy, clinical guidelines

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Tsubulskiy A.D. et al. Low and high-dose-rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for high risk prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-72-82.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в России продолжает занимать лидирующее место по распространенности онкологических заболеваний среди мужского населения. Радиотерапия является одним из ведущих методов лечения РПЖ, базируясь на современных системах дозиметрического планирования, визуализации, а также на современных представлениях о радиобиологии опухоли и нормальных тканей организма. Развитие современных технологий лучевой терапии направлено на реализацию основного принципа в радиационной онкологии: максимальное подведение дозы излучения к опухоли с минимальным воздействием на здоровые ткани организма [1].

Для лечения пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска особую популярность приобрела низкомоментная и высокомоментная брахитерапия (LDR-БТ и HDR-БТ соответственно), характеризующаяся низкой токсичностью и высокой эффективностью, что подтверждено результатами многих исследований по всему миру [2–4]. Однако у пациентов с РПЖ высокого или крайне высокого риска прогрессирования брахитерапия в монорежиме менее эффективна. В последние годы результаты клинических исследований показали, что комбинированное лечение, включающее андроген-депривационную терапию, лучевую терапию с модуляцией интенсивности и брахитерапию, является более эффективным и улучшает долгосрочный прогноз у этой сложной категории больных [5–8].

Во многих исследованиях подтверждено увеличение локального контроля над опухолью при повышении дозы в процессе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ)

[9, 10]. Тем не менее увеличение как разовой (РОД), так и суммарной (СОД) очаговой дозы при 3D-конформной лучевой терапии связано с более высокой частотой развития генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности.

За счет низкого отношения α/β в ткани предстательной железы многие клинические исследования последних 20 лет были направлены на концепцию гипофракционирования при лечении РПЖ [11, 12]. Результаты рандомизированных клинических исследований, сравнивающих стандартную дозу облучения (2 и 1,8 Гр за фракцию) с различными гипофракционными режимами облучения (от 2,5 до 3 Гр за фракцию) с использованием ДЛТ, подтвердили, что обе схемы были эквивалентны с точки зрения острой и поздней токсичности [13]. Эскалация дозы с помощью брахитерапии в комбинации с ДЛТ с СОД 44–46 Гр на область регионарного лимфооттока представляет собой технологию, позволяющую не только увеличить дозу в области предстательной железы, но и теоретически снизить токсичность лечения, а также значительно сократить время пребывания больного в стационаре.

Цель исследования — изучить влияние увеличения РОД при HDR-БТ в комбинации с ДЛТ на безрецидивную выживаемость и локальный контроль над опухолью у больных РПЖ высокого риска прогрессирования, а также сравнить HDR-БТ и LDR-БТ в качестве boost в комбинации с ДЛТ.

Материалы и методы

В период с 2009 по 2015 г. в исследование были включены 350 мужчин с гистологически подтвержденным

РПЖ группы высокого и крайне высокого риска прогрессирования согласно классификации Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2010 г. Пациенты не имели нарушений уродинамики нижних и верхних мочевых путей. Критериями исключения из исследования были наличие отдаленного метастазирования, большой объем предстательной железы (>60 см³), обструкция нижних мочевых путей. Все пациенты проходили лечение на базе Российского научного центра рентгенорадиологии.

Пациенты были разделены на 2 основные группы по технологии брахитерапии. В одну из них вошли 276 пациентов, которым в качестве boost применялась

HDR-БТ источником ¹⁹²Ir с величиной мощности поглощенной дозы более 1200 сГр/ч. В этой группе пациенты были разделены на 3 группы по величине дозы за 1 фракцию: 1-я группа – 10 Гр (n = 83), 2-я группа – 12 Гр (n = 46) и 3-я группа – 15 Гр (n = 147).

В другой основной группе (4-я группа) 74 больным использовалась LDR-БТ источниками ¹²⁵I с величиной мощности поглощенной дозы от 40 до 200 сГр/ч. СОД при LDR-БТ составляла 110 Гр.

Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, и их распределение на 4 группы представлены в табл. 1. Все группы были сопоставимы по многим параметрам.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование, по основным показателям и их распределение по группам сочетанной лучевой терапии (n = 350)

Table 1. General characteristics of patients according to the main indicators and groups enrolled in the combined radiation therapy study (n = 350)

Характеристика Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4
Лечение Treatment	HDR-БТ 10 Гр + ДЛТ HDR-БТ 10 Gy + EBRT	HDR-БТ 12 Гр + ДЛТ HDR-БТ 12 Gy + EBRT	HDR-БТ 15 Гр + ДЛТ HDR-БТ 15 Gy + EBRT	LDR-БТ 110 Гр + ДЛТ LDR-БТ 110 Gy + EBRT
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	83 (23,7)	46 (13,2)	147 (42,0)	74 (21,1)
Медиана наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	72,1 ± 22 (12–120)*	55,7 ± 11 (24–72)	37,5 ± 12 (9–66)*	59,4 ± 32 (18–144)
Возраст, лет Age, years	66,8 ± 7,1	64,9 ± 6,6	66,2 ± 7,3	64,6 ± 6,6
Стадия, n (%): Stage, n (%):				
T1a–T2abc	29 (35,0)	13 (28,3)	76 (51,7)	22 (29,7)
T3a	27 (32,5)	15 (32,6)	18 (12,2)	22 (29,7)
T3b–T4	27 (32,5)	18 (39,1)	53 (36,1)	30 (40,5)
N+	1 (1,2)	2 (4,3)	10 (6,8)	4 (5,4)
Сумма баллов по шкале Глисона (G), n (%): Gleason score (G), n (%):				
5–6 (G ₁)	35 (42,2)*	13 (28,3)	33 (22,4)*	21 (28,4)
7 (3 + 4) (G ₂)	14 (16,9)	8 (17,4)	40 (27,2)	26 (35,1)
7 (4 + 3) (G ₃)	11 (13,3)	9 (19,6)	26 (17,7)	8 (10,8)
8 (4 + 4) (G ₄)	20 (24,1)	15 (32,6)	41 (27,9)	15 (20,3)
9–10 (G ₅)	3 (3,6)	1 (2,2)	7 (4,8)	4 (5,4)
Максимальный уровень простатического специфического антигена до лечения, n (%): Maximum prostate specific antigen level before treatment, n (%):				
<10 нг/мл <10 ng/ml	27 (32,5)	12 (26,1)	31 (21,1)	12 (16,2)
10–20 нг/мл 10–20 ng/ml	23 (27,7)	13 (28,3)	41 (27,9)	21 (28,4)
20–50 нг/мл 20–50 ng/ml	29 (34,9)	16 (34,8)	54 (36,7)	29 (39,2)
>50 нг/мл >50 ng/ml	4 (4,9)	5 (10,9)	21 (14,3)	12 (16,2)

Окончание табл. 1
End of table 1

Андроген-депривационная терапия, <i>n</i> (%): Androgen deprivation therapy, <i>n</i> (%):				
нет no	0	0	0	1 (1,3)
была yes	83 (100)	46 (100)	147 (100)	73 (98,7)
Группа риска по классификации NCCN, <i>n</i> (%): NCCN risk group, <i>n</i> (%):				
низкий риск low risk	0	0	0	0
промежуточный риск intermediate risk	2 (2,4)	1 (2,2)	18 (2,2)	2 (2,7)
высокий риск high risk	54 (65,1)	25 (54,3)	68 (56,3)	35 (47,3)
крайне высокий риск extremely high risk	27 (32,5)	20 (43,5)	61 (41,5)	37 (50,0)

* $p < 0,05$.

Примечание. HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия; NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком.

Note. HDR-BT – high-dose-rate brachytherapy; LDR-BT – low-dose-rate brachytherapy; EBRT – external beam radiotherapy; NCCN – National Comprehensive Cancer Network.

Брахитерапию проводили под спинномозговой анестезией. У всех пациентов 1, 2, 3-й групп использовался источник ионизирующего излучения на основе радионуклида ^{192}Ir на аппаратах лучевой контактной терапии системы MicroSelectron. В 4-й группе имплантацию микроисточников выполняли под ультразвуковым контролем биплановым датчиком, спинномозговой анестезией с использованием микроисточников ^{125}I до СОД 110 Гр.

Через 2–3 нед после HDR-БТ и через 2–2,5 мес после LDR-БТ проводили ДЛТ в условиях объемного планирования на линейных ускорителях электронов Varian Medical Systems. В объем облучения включали предстательную железу, семенные пузырьки и зону подвздошных лимфатических узлов. Использовался стандартный режим фракционирования: РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 44–46 Гр.

Адювантную андроген-депривационную терапию получали все пациенты (кроме 1 пациента из 4-й группы) в срок от 6 до 12 мес после окончания курса ДЛТ.

Контрольное обследование заключалось в определении уровня простатического специфического антигена (ПСА) крови. Опросники IPSS (Международная шкала оценки симптомов со стороны предстательной железы) и МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции) заполняли через 1, 3, 6, 9, 12 мес, далее – каждые 6 мес. Урофлоуметрию, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, остеосцинтиграфию, а также позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томогра-

фией, выполняли при необходимости в целях выявления рецидива и отдаленного метастазирования. При подозрении на локальный рецидив выполняли повторную биопсию предстательной железы.

Первичной конечной точкой исследования являлась ПСА-специфическая выживаемость, которая оценивалась на основании критериев Phoenix (достигнутый при динамическом наблюдении минимальный уровень ПСА + 2 нг/мл). Событием считалось повышение уровня ПСА крови более чем на 2 нг/мл от надира. Для оценки показателей выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Значения $p < 0,1$ включали в многофакторный анализ. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS v. 17. Оценку ранней и поздней токсичности радиотерапии проводили согласно классификации RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer).

Результаты

Медиана наблюдения в общей когорте больных составила 51 (9–144) мес. Эффективность сочетанной лучевой терапии определяли на основании показателей 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости. За 5-летний срок наблюдения рецидив РПЖ отмечен у 65 (18,6 %) из 350 больных. ПСА-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в общей когорте пациентов составила 87,4 и 81,4 % соответственно. Данные по типу рецидива в общей когорте пациентов представлены на рис. 1.

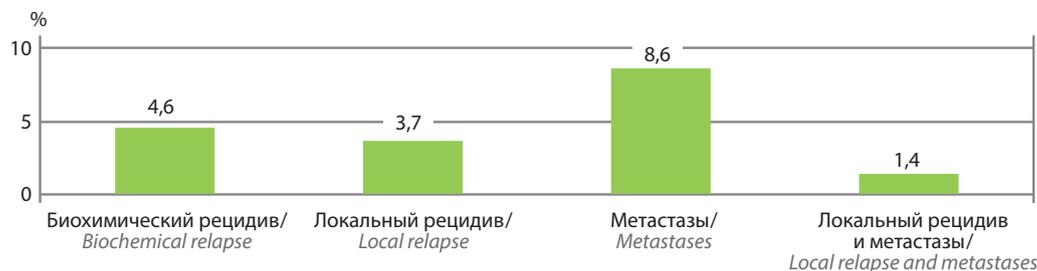


Рис. 1. Частота развития рецидива рака предстательной железы в общей когорте пациентов (n = 350) в зависимости от типа рецидива или прогрессирования

Fig. 1. Development of prostate cancer recurrence in a general cohort of patients (n = 350) depending on the type of recurrence or progression

На рис. 1 видно, что наиболее часто прогрессирование было связано с развитием регионарного и отдаленного метастазирования.

Тем не менее общая динамика уровня ПСА в 4 исследуемых группах была сопоставима (рис. 2).

На рис. 2 видно, что достоверные различия получены в каждой группе между уровнем ПСА до и после лечения ($p = 0,0001$).

При анализе ПСА-специфической выживаемости в группах не отмечена достоверная разница через 3 года наблюдения. Однако при сравнении ПСА-специфической выживаемости в группах через 5 лет наблюдения выявлены значимые различия. Данные по ПСА-специфической выживаемости в группах исследования представлены на рис. 3.

На рис. 3 видно, что наименьшие показатели 5-летней ПСА-специфической выживаемости отмечены в 1-й и 4-й группах и составили 73,3 и 74,2 % соответственно ($p = 0,882$). Не выявлено достоверных различий между 1-й и 3-й ($p = 0,075$), 1-й и 2-й ($p = 0,285$),

2-й и 4-й ($p = 0,289$) группами. Значимая разница в ПСА-специфической выживаемости получена только между 3-й и 4-й группами, в которых этот показатель составил 89,8 и 74,2 % соответственно ($p = 0,03$).

Таким образом, сравнение кривых 5-летней выживаемости без биохимического рецидива в 4 изучаемых группах после сочетанной лучевой терапии по непараметрическому критерию *log-rank* продемонстрировало наличие достоверных различий ($p = 0,048$) (рис. 4). Достоверные различия получены между 3-й и 4-й группами.

При анализе частоты развития рецидива РПЖ в группах выявлено, что в 1-й группе она была значимо больше, чем в других исследуемых группах, и составила 9,6 % ($n = 8$), а в сочетании с больными, у которых дополнительно выявлены отдаленные метастазы, – 15,7 % ($n = 13$). В других группах эти показатели достоверно не различались и составили 2,2; 0,7 и 7,1 % во 2, 3 и 4-й группах соответственно. Разница в развитии локальных рецидивов между 1-й группой и остальными 3 группами статистически значима ($p = 0,0001$) (рис. 5).

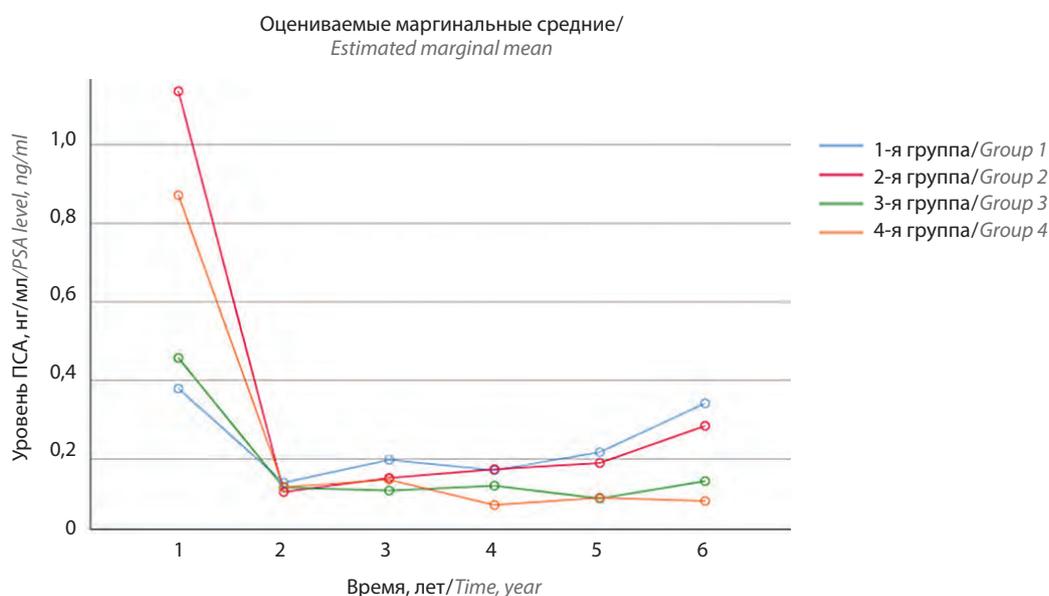


Рис. 2. Динамика уровня общего простатического специфического антигена (ПСА) крови в группах с учетом фактора времени

Fig. 2. Dynamics of total blood prostate specific antigen (PSA) in groups, taking into account the time factor

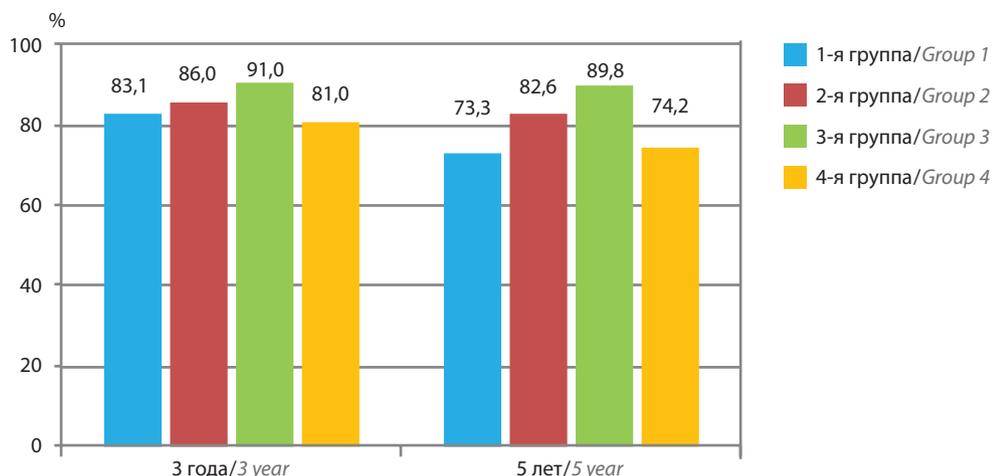


Рис. 3. ПСА-специфическая 3- и 5-летняя выживаемость в исследуемых группах. ПСА – простатический специфический антиген
 Fig. 3. Biochemical failure-free 3 and 5-year survival in the groups

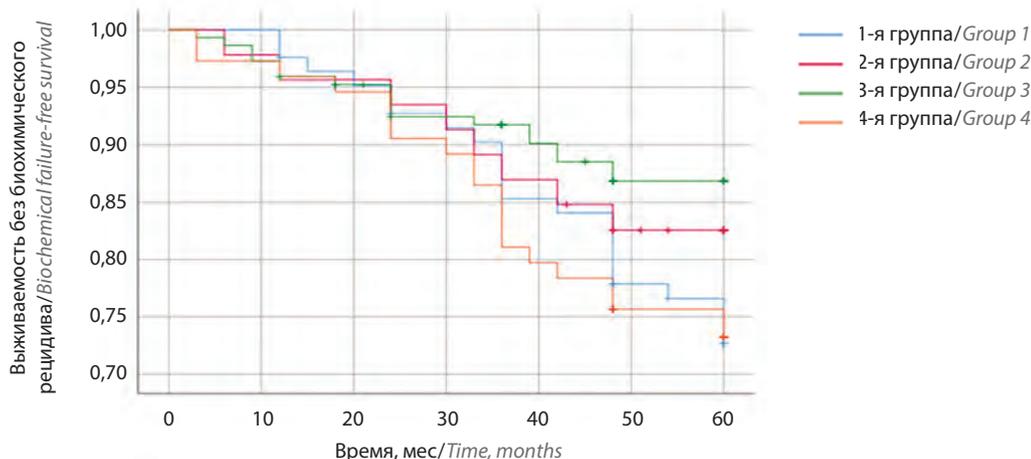


Рис. 4. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в группах (метод Каплана–Майера)
 Fig. 4. 5-year biochemical failure-free survival in groups (Kaplan–Meyer)

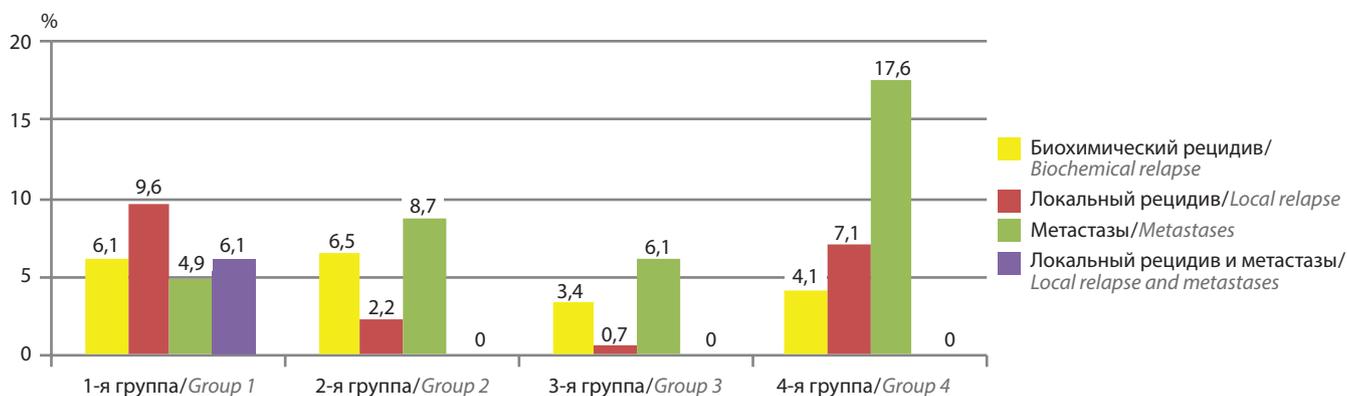


Рис. 5. Частота развития рецидива рака предстательной железы в группах в зависимости от типа рецидива или прогрессирования
 Fig. 5. Development of prostate cancer recurrence in groups depending on the type of recurrence or progression

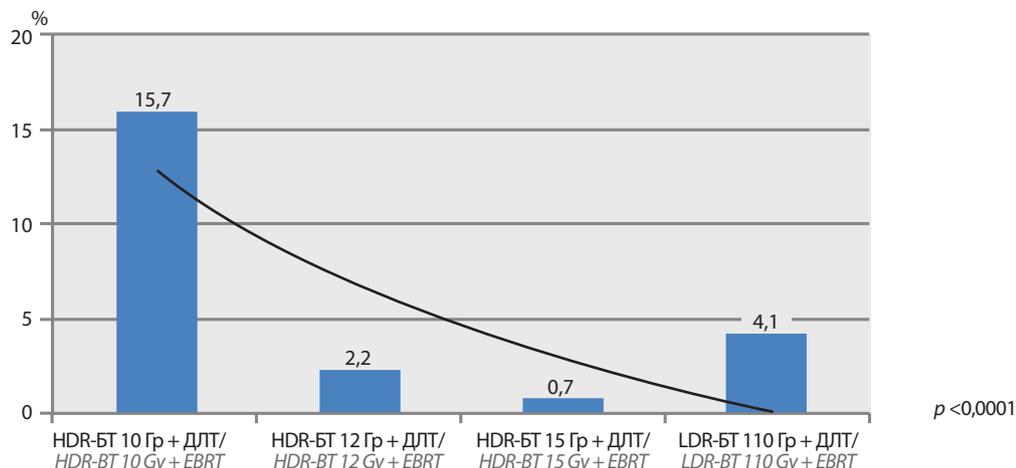


Рис. 6. Частота развития локального рецидива рака предстательной железы в зависимости от дозы за фракцию и вида брахитерапии. HDR-БТ – брахитерапия высокой мощности дозы; LDR-БТ – брахитерапия низкой мощности дозы; ДЛТ – дистанционная лучевая терапия
Fig. 6. Development local recurrence of prostate cancer depending on the dose per fraction and the type of brachytherapy. HDR-BT – high-dose-rate brachytherapy; LDR-BT – low-dose-rate brachytherapy; EBRT – external beam radiotherapy

Увеличение разовой дозы за фракцию и снижение при этом частоты локальных рецидивов говорят о том, что РОД 10 Гр за 1 фракцию не обладает достаточным опухолецидным эффектом. HDR-БТ с СОД 10 Гр в комбинации с ДЛТ с СОД 44–46 Гр эквивалентна 76,9 Гр при стандартном фракционировании (EQD₂ при $\alpha/\beta = 1,5$ Гр). Тем не менее с учетом частоты локальных рецидивов в 1-й группе 15,7 % можно предположить, что РПЖ имеет более высокое соотношение α/β , равное 3 Гр и более. Так, при $\alpha/\beta = 3$ Гр EQD₂ при 10, 12 и 15 Гр за фракцию + ДЛТ в дозе 44–46 Гр составляло бы в эквиваленте 70, 80 и 98 Гр соответственно, что более сопоставимо с частотой локальных рецидивов в группах.

Увеличение дозы с 10 до 12 Гр за фракцию достоверно снижает частоту локальных рецидивов с 15,7 % в 1-й группе до 2,2 % во 2-й группе ($p = 0,0001$) (рис. 6).

При этом надо отметить, что увеличение РОД при HDR-БТ с 12 до 15 Гр за фракцию не дало значимого снижения частоты локальных рецидивов РПЖ (с 2,2 до 0,7 %; $p = 0,119$).

Токсичность сочетанной лучевой терапии. Поздние токсические реакции у пациентов в исследуемых группах оценивали через 3 мес после окончания радиотерапии и в течение всего дальнейшего срока наблюдения: в 1-й год – 1 раз в 3 мес, далее – 1 раз в 6 мес в течение последующих 2 лет и далее – 1 раз в год.

Частота развития поздних генитоуринарных токсических реакций в группах исследования представлена в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что более чем у половины пациентов (61,1 %), получивших лечение в объеме сочетанной лучевой терапии, не зарегистрированы отдаленные

Таблица 2. Поздние генитоуринарные токсические реакции после сочетанной лучевой терапии в группах исследования, n (%)

Table 2. Late genitourinary toxic reactions after combined radiation therapy in study groups, n (%)

Степень токсичности Toxicity degree	1-я группа (n = 83) Group 1 (n = 83),	2-я группа (n = 46) Group 2 (n = 46)	3-я группа (n = 147) Group 3 (n = 147)	4-я группа (n = 74) Group 4 (n = 74)	Всего Total
Нет No	60 (72,3)	31 (67,4)	95 (64,6)	28 (37,8)	214 (61,1)
I степень Grade I	16 (19,3)	10 (21,7)	31 (21,1)	25 (33,8)	82 (23,4)
II степень Grade II	7 (8,4)	5 (10,9)	18 (12,2)	12 (16,2)	42 (12,0)
III степень Grade III	–	–	3 (2,0)	5 (6,8)	8 (2,3)
IV степень Grade IV	–	–	–	4 (5,4)	4 (1,1)

генитоуринарные токсические реакции. Такие реакции I и II степени отмечены у 23,4 и 12,0 % больных соответственно. Тяжелые нарушения мочеиспускания, соответствующие III и IV степени согласно классификации RTOG/EORTC, зафиксированы у 2,3 и 1,1 % пациентов соответственно. При этом надо отметить, что наибольшее количество тяжелых токсических реакций (III–IV степени) наблюдалось у пациентов 4-й группы ($n = 9$).

Получена достоверная разница в числе пациентов с отсутствием генитоуринарных токсических реакций. Так, в 4-й группе было наименьшее число пациентов (37,8 %), которые не отмечали каких-либо отсроченных токсических реакций в различные сроки наблюдения, что достоверно меньше, чем в 1, 2 и 3-й группах (72,3; 67,4 и 64,6 % соответственно) ($p < 0,0001$). Наименьшая токсичность наблюдалась в 1-й группе. Однако надо отметить, что увеличение дозы при HDR-БТ до 12 и 15 Гр (2-я и 3-я группы) не привело к значимому увеличению частоты отсроченных генитоуринарных токсических реакций. Всего у 3 (2 %) пациентов 3-й группы наблюдались генитоуринарные токсические реакции III степени, проявляющиеся развитием макрогематурии и снижением емкости мочевого пузыря (см. табл. 2).

Поздние гастроинтестинальные токсические реакции в группах отмечались реже, чем генитоуринарные, однако были получены достоверные различия в исследуемых группах (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что в целом сочетанная лучевая терапия в виде комбинации брахитерапии и ДЛТ имеет низкую гастроинтестинальную токсичность. Тяжелая отсроченная гастроинтестинальная токсичность в общей когорте пациентов (III и IV степени) наблюдалась менее чем в 1 % случаев. Почти 80 % больных не отмечали гастроинтестинальной токсичности. Тем не менее в 4-й группе зарегистрировано наибольшее количество

отсроченных гастроинтестинальных токсических реакций. Именно в этой группе были отмечены 3 из 4 случаев тяжелой токсичности со стороны прямой кишки, повлекшей необходимость хирургических вмешательств в виде выведения кишечной стомы. Достоверные различия в группах мы получили только между 1-й и 4-й группами по категории отсутствия гастроинтестинальной токсичности (85,5 и 67,6 % соответственно) ($p < 0,05$). Также необходимо отметить тот факт, что увеличение РОД за фракцию при HDR-БТ с 10 до 12 и 15 Гр не привело к увеличению частоты поздней гастроинтестинальной токсичности.

Наиболее значимыми осложнениями со стороны нижних мочевых путей после проведения сочетанной лучевой терапии в нашем исследовании были задержка мочеиспускания (в поздние сроки после окончания радиотерапии), недержание мочи, развитие склероза шейки мочевого пузыря и/или стриктуры уретры.

Частота развития тяжелых осложнений со стороны нижних мочевых путей у пациентов, которым применялась HDR-БТ в качестве boost в комбинации с ДЛТ, показана на рис. 7. Различия в частоте развития осложнений между 1, 2 и 3-й группами носят недостоверный характер. Напротив, в 4-й группе частота развития стриктур уретры, а также стриктур в сочетании со склерозом шейки мочевого пузыря достоверно выше, чем в других группах исследования. При межгрупповом сравнении развития осложнений со стороны нижних мочевых путей мы получили достоверную разницу между 4-й группой и 1, 2 и 3-й группами ($p = 0,017$).

В связи с незначительной частотой развития осложнений как в раннем, так и в отдаленном периоде после сочетанной лучевой терапии корреляционный анализ по выявлению прогностических факторов развития осложнений не проводился.

Таблица 3. Поздние гастроинтестинальные токсические реакции после сочетанной лучевой терапии в группах исследования, n (%)

Table 3. Late gastrointestinal toxic reactions after combined radiation therapy in study groups, n (%)

Степень токсичности Toxicity degree	1-я группа ($n = 83$) Group 1 ($n = 83$)	2-я группа ($n = 46$) Group 2 ($n = 46$)	3-я группа ($n = 147$) Group 3 ($n = 147$)	4-я группа ($n = 74$) Group 4 ($n = 74$)	Всего Total
Нет No	71 (85,5)	38 (82,6)	120 (81,6)	50 (67,6)	279 (79,7)
I степень Grade I	10 (12,0)	5 (10,9)	21 (14,3)	16 (21,6)	52 (14,9)
II степень Grade II	1 (1,2)	3 (6,5)	6 (4,1)	5 (6,8)	15 (4,3)
III степень Grade III	–	–	–	2 (2,7)	2 (0,6)
IV степень Grade IV	1 (1,2)	–	–	1 (1,4)	2 (0,6)

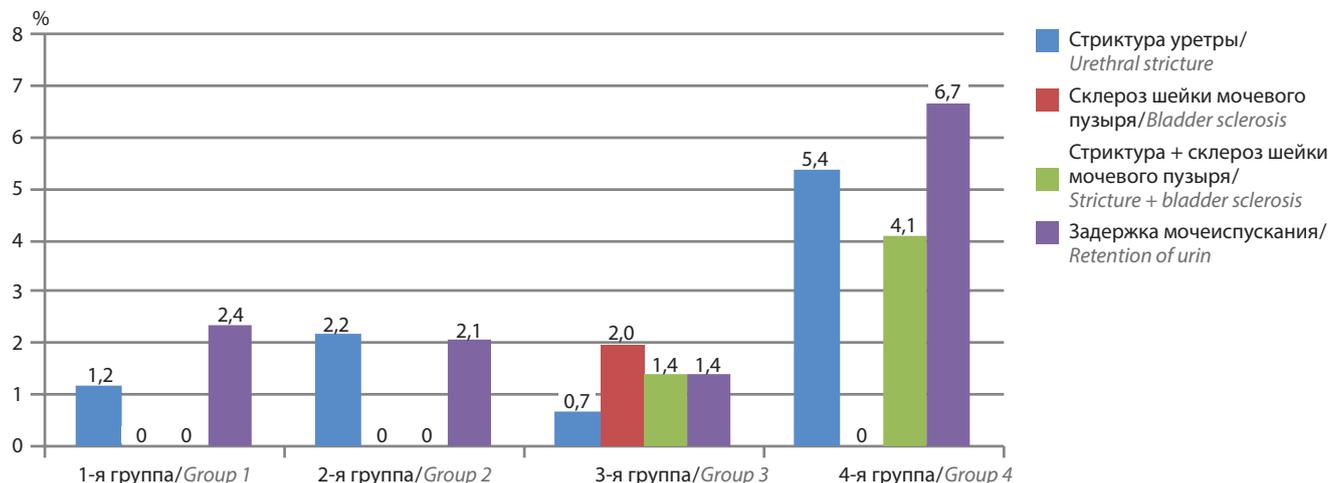


Рис. 7. Частота развития осложнений со стороны нижних мочевых путей в группах (n = 350)
 Fig. 7. The incidence of complications from the lower urinary tract in groups (n = 350)

Необходимость установки цистостомы как следствие неэффективной медикаментозной терапии по поводу задержки мочеиспускания в раннем и отдаленном периодах после сочетанной лучевой терапии в группах достоверно не различалась, но ее частота имела слабую линейную зависимость с увеличением дозы при HDR-БТ. Так в 1, 2, 3 и 4-й группах частота установки цистостомы составила 1,2; 2,2; 3,4 и 6,9 % соответственно ($p = 0,252$).

Обсуждение

По данным различных исследований, увеличение дозы при ДЛТ является существенным фактором, влияющим на ПСА-специфическую и общую выживаемость больных РПЖ группы высокого риска [14, 15]. Такая зависимость связана с тем, что большинство опухолей гетерогенны по своей структуре, т.е. часть раковых клеток будет более чувствительна к радиотерапии, а часть более резистентна. Наличие пула более радиорезистентных клеток в опухоли определяет в целом эффективность и конечный результат радиотерапии. При этом, если доза при радиотерапии будет недостаточна для того, чтобы вызвать значительную гибель стволовых клеток опухоли, в конечном итоге количество этих клеток может даже увеличиться в процессе лучевой терапии, при этом клинически опухоль может уменьшаться в размере за счет гибели более чувствительных к радиотерапии раковых клеток. РПЖ также имеет гетерогенную структуру, и раковые клетки имеют определенную тонкую организацию с наличием стволовых клеток, составляющих основу так называемого доминантного очага. В ряде исследований показано, что локальный рецидив РПЖ после ДЛТ до 90 % случаев возникает в области ранее определяющегося

внутрипростатического доминантного очага, что говорит о необходимости не только его поиска, но и эскалации дозы внутри указанной зоны или всего объема предстательной железы [16–18].

Тем не менее низкое соотношение α/β РПЖ говорит о преимуществе гипофракционных форм радиотерапии. При этом в ряде исследований показано преимущество в 5- и 10-летнем биохимическом контроле комбинации брахитерапии и ДЛТ и только ДЛТ [7, 8, 19].

В настоящее время не существует стандартных схем фракционирования при HDR-БТ. Имеются многочисленные исследования, посвященные результатам того или иного вида фракционирования HDR-БТ как в монорежиме, так и в комбинации с ДЛТ. Тем не менее наиболее выгодным как для пациента, так и для медицинского персонала является использование меньшего количества фракций, имеющих сопоставимый биологический эффект и клинический результат относительно токсичности и эффективности лечения.

В нашем исследовании мы использовали 3 варианта РОД за 1 фракцию при HDR-БТ в комбинации с ДЛТ, а также провели сравнительный анализ с технологией LDR-БТ + ДЛТ, вошедшей в большинство протоколов лечения РПЖ высокого риска. При сравнительном анализе технологий лечения выявлено, что проведения HDR-БТ с РОД 10 Гр недостаточно и требуется увеличение дозы до 12–15 Гр за фракцию, что имеет достоверно более высокую эффективность в достижении локального контроля. При этом надо отметить, что значимого увеличения частоты тяжелой токсичности (III–IV степени) со стороны мочеполовой системы, а также со стороны прямой кишки в 1, 2 и 3-й группах не выявлено. Наибольшее число токсических реакций III–IV степени получено в 4-й группе, где применялась LDR-БТ.

Заключение

В настоящее время выбор оптимальной дозы и фракционирования при HDR-БТ в лечении РПЖ высокого риска остается предметом дискуссий и до конца не изучен. При применении однофракционной схемы лечения в комбинации с ДЛТ доза за фракцию при HDR-БТ должна быть не менее 12 Гр. Использование дозы 15 Гр

за фракцию является наиболее привлекательным со стороны достижения локального контроля над опухолью при отсутствии значимого увеличения токсичности лечения. Применение LDR-БТ в комбинации с ДЛТ у пациентов группы высокого риска прогрессирования считается приемлемым, но более токсичным методом лечения по сравнению с HDR-БТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Овчинников В.А., Довнар О.С. Эффективность высокодозной брахитерапии при радикальном лечении рака предстательной железы (обзор литературы). Журнал Гродненского государственного медицинского университета 2013;2(42):18–22. [Ovchinnikov V.A., Dovnar O.S. Efficiency of high-dose-rate brachytherapy in the radical treatment of prostate cancer (literature review). Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University 2013;2(42):18–22. (In Russ.)].
2. Corkum M., Loblaw A., Hasan Y. et al. Prostate high dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer: late toxicity and patient reported outcomes from a randomized phase II clinical trial. Radiother Oncol 2021;156:160–5. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.12.021.
3. Wilt T.J., Ullman K.E., Linskens E.J. et al. Therapies for clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness review. J Urol 2021;205(4):967–76. DOI: 10.1097/JU.0000000000001578.
4. Moran B.J., Koroulakis A., Decesaris C. et al. Long-term outcomes of a prospective randomized trial of ¹³¹Cs/¹²⁵I permanent prostate brachytherapy. Brachytherapy 2021;20(1):38–43. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.07.005.
5. Kasahara T., Ishizaki F., Kazama A. et al. High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term androgen deprivation therapy for very high-risk prostate cancer. Int J Urol 2020;27(9):800–6. DOI: 10.1111/iju.14305.
6. Zhang W., Zhou H., Qin M. et al. Efficacy of brachytherapy combined with endocrine therapy and external beam radiotherapy in the treatment of intermediate and high-risk localized prostate cancer. J BUON 2020;25(5):2405–11. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.09.044.
7. Chen W.C., Li Y., Lazar A. et al. Stereotactic body radiotherapy and high-dose rate brachytherapy boost in combination with intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer: a single-institution propensity score matched analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;S0360–3016(20)34730–1. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.12.034.
8. Hsu I.C., Rodgers J.P., Shinohara K. et al. Long-term results of NRG Oncology/ RTOG 0321: a phase II trial of combined high dose rate brachytherapy and external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; S0360–3016(20)34496–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.008.
9. Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. Lancet Oncol 2007;8:475–87. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70143-2.
10. Beckendorf V., Guerif S., Le Prisé E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80:1056–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
11. Jorgo K., Polgar C., Major T. et al. Acute and late toxicity after moderate hypofractionation with simultaneous integrated boost (SIB) radiation therapy for prostate cancer. a single institution, prospective study. Pathol Oncol Res 2020;26(2):905–12. DOI: 10.1007/s12253-019-00623-2.
12. Schörghofer A., Groher M., Karner J. et al. Risk-adapted moderate hypofractionation of prostate cancer: a prospective analysis of acute toxicity, QOL and outcome in 221 patients. Strahlenther Onkol 2019;195(10):894–901 DOI: 10.1007/s00066-019-01477-y.
13. 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;79:1013–21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.045.
14. Lukka H., Hayter C., Julian J.A. et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. J Clin Oncol 2005;23(25):6132–8. DOI: 10.1200/JCO.2005.06.153.
15. 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;81(5):1271–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984.
16. Ahmed H.U., Hindley R.G., Dickinson L. et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. Lancet Oncol 2012;13(6):622–32. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1984.
17. Arrayeh E., Westphalen A.C., Kurhanewicz J. et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(5):787–93. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.030.
18. Pucar D., Hricak H., Shukla-Dave A. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(1):62–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.065.
19. Hoskin P.J., Rojas A.M., Ostler P.J. et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. Radiother Oncol 2020;154:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047.

Вклад авторов

В.А. Солодкий, Г.А. Панышин: разработка дизайна исследования;
А.Ю. Павлов: разработка дизайна исследования, научное редактирование текста рукописи;
А.Д. Цыбульский: получение данных для анализа, анализ результатов, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи;
А.Г. Дзидзария, Р.И. Мирзаханов: анализ полученных данных.

Authors' contributions

V.A. Solodkiy, G.A. Panshin: development of research design;
A.Yu. Pavlov: development of research design, article scientific editing;
A.D. Tsibulskiy: obtaining data for analysis, analyzing of results, statistical analysis of the data, article writing;
A.G. Dzidzariya, R.I. Mirzakhanov: analyzing of results.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Солодкий / V.A. Solodkiy: <https://orcid.org/0000-0002-1641-6452>
А.Ю. Павлов / A.Yu. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0002-2905-7735>
А.Д. Цыбульский / A.D. Tsibulskiy: <https://orcid.org/0000-0002-1647-6180>
Г.А. Панышин / G.A. Panshin: <https://orcid.org/0000-0003-1106-6358>
А.Г. Дзидзария / A.G. Dzidzariya: <https://orcid.org/0000-0001-5789-375X>
Р.И. Мирзаханов / R.I. Mirzakhanov: <https://orcid.org/0000-0001-9739-4744>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.01.2021. Принята к публикации: 16.04.2021.

Article submitted: 19.01.2021. Accepted for publication: 16.04.2021.