

# Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы

Н.А. Воробьев<sup>1-3</sup>, Н.И. Мартынова<sup>1</sup>, А.В. Михайлов<sup>1</sup>, Ю.В. Гуцало<sup>1</sup>, А.В. Кубасов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С. Березина»;

Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;

Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

**Контакты:** Николай Андреевич Воробьев vorobyovofficial@gmail.com

**Введение.** В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу рака предстательной железы (РПЖ). Это объясняется созданием нового оборудования, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений. Активное изучение новых режимов фракционирования привело к появлению метода стереотаксической лучевой терапии (СтЛТ). В работе представлены результаты собственного опыта применения методики СтЛТ у пациентов с локализованным РПЖ.

**Материалы и методы.** В исследование включены 48 пациентов. Облучение осуществляли с применением роботизированной радиохирургической системы кибер-нож. Предписанная суммарная очаговая доза за 5 фракций составила 36,25 Гр.

**Результаты.** При медиане наблюдения 24 мес 4-летняя безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена составила 95,8 %, медиана надир по уровню простатического специфического антигена — 0,48 нг/мл. Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степеней тяжести не отмечено.

**Заключение.** Представленные результаты применения СтЛТ при локализованном РПЖ свидетельствуют о высоком уровне биохимического контроля, сравнимом с таковым при использовании других видов терапии, а также о наличии сопоставимой, а в некоторых случаях меньшей, токсичности.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, стереотаксическая лучевая терапия, гипофракционирование, кибер-нож, радиохirurgия

**Для цитирования:** Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Михайлов А.В. и др. Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):122–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-122-129

## Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer

N.A. Vorobyov<sup>1-3</sup>, N.I. Martynova<sup>1</sup>, A.V. Mikhailov<sup>1</sup>, Yu.V. Gutsalo<sup>1</sup>, A.V. Kubasov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical and Diagnostic Center of the S. Berezin International Institute of Biological Systems;

43 Karla Marksa St., Pesochniy, Saint Petersburg 197758, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

**Background.** In the last decade, we observed a significant increase in the number of patients undergoing radiotherapy for prostate cancer (PC). It became possible with the development of new equipment that can significantly increase radiation efficiency and reduce the frequency and severity of side effects. Active investigation of new fractionation regimens led to the development of stereotactic radiotherapy (StR) technique. In this article, we describe our own experience of using StR in patients with localized PC.

**Material and methods.** The study included 48 patients treated with CyberKnife robotic radiosurgery system. The patients received a total dose of 36.25 Gy delivered in 5 fractions.

**Results.** At a median follow-up of 24 months, the estimated four-year prostate-specific antigen (PSA) relapse-free survival rate was 95.8 %. The median PSA nadir was 0.48 ng/mL. We observed no grade III–IV side effects (either early or late).

**Conclusion.** Our results suggest that the use of StR allows achieving good biochemical control comparable to that achieved by other methods and demonstrates comparable and sometimes even lower toxicity.

**Key words:** prostate cancer, stereotactic radiotherapy, hypofractionation, CyberKnife, radiosurgery

**For citation:** Vorobyov N.A., Martynova N.I., Mikhailov A.V. et al. Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):122–9.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных опухолей у мужчин. В мире выявляют около 1 млн новых случаев данного заболевания ежегодно [1]. Сегодня доступно большое количество лечебных методик, демонстрирующих схожие показатели эффективности у пациентов с локализованными формами РПЖ. Среди них радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и брахитерапия. В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу РПЖ. С одной стороны, это объясняется созданием нового оборудования для проведения лучевой терапии, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений. С другой стороны, это можно объяснить такими преимуществами ДЛТ, как отсутствие необходимости госпитализации в стационар, нахождения в реанимации, изменения обычного уклада жизни пациентов. Интерес представляет и тот факт, что в последнее время все больше пациентов самостоятельно делают выбор в пользу лучевой терапии по сравнению с другими методами. Так, в Японии доля больных РПЖ, которые предпочли лучевую терапию другим видам лечения, в период с 1996 по 1998 г. составляла 5,9 %, с 1999 по 2001 г. — 26,5 %, а с 2003 по 2005 г. — 41,4 % ( $p < 0,0001$ ) [2].

На протяжении последних лет идет активное изучение различных режимов фракционирования лучевой терапии. Это стало возможным как благодаря появлению новых данных о радиобиологии опухолевых тканей, так и в связи с совершенствованием методов доставки излучения к органу-мишени с минимальным риском для окружающих структур. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что клетки РПЖ обладают уникальными радиобиологическими характеристиками и имеют низкое значение индекса  $\alpha/\beta$  по сравнению со здоровыми тканями [3, 4]. Высказывается предположение о том, что индекс  $\alpha/\beta$  для предстательной железы значительно ниже, чем для прямой кишки и мочевого пузыря, что должно способствовать усилению терапевтического эффекта при использовании меньшего количества фракций с большей дозой излучения [5, 6]. Одним из подтверждений данной гипотезы является эффективность высокодозной брахитерапии, при которой применяют такие схемы облучения, как 6 фракций по 7 Гр, 9 фракций по 6 Гр и др., что соответствует дозе в 100 Гр и более, подведенной в режиме стандартного фракционирования (2 Гр за фракцию).

Подведение столь высоких доз излучения возможно не только методом высокодозной брахитерапии, но и с помощью стереотаксической дистанционной лучевой терапии (СтЛТ). Такая технология подразу-

мевает использование систем постоянного визуального контроля за опухолью с применением рентгенографии с возможностью коррекции в случае смещения опухоли в процессе сеанса облучения, доставку конформных пучков излучения, полностью повторяющих контур опухоли, а также возможность создания значительного градиента снижения дозы по мере удаления от опухоли и приближения к критическим структурам.

В данной работе представлены результаты собственного опыта применения методики СтЛТ у пациентов с локализованным РПЖ.

## Материалы и методы

В исследование включены 48 пациентов, страдающих локализованной формой РПЖ и проходивших лечение в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем им. С. Березина в период с 2012 по 2017 г. Средний возраст пациентов составил 67 лет (47–85 лет). Согласно рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) пациенты были разделены на 3 группы [7]: в группу низкого риска вошли 7 (14,6 %) больных, промежуточного риска — 35 (72,9 %) и высокого риска — 6 (12,5 %). Средний уровень простатического специфического антигена (ПСА) на момент начала лечения составил 10,6 нг/мл (1–34 нг/мл). Оценку выраженности расстройств мочеиспускания и симптомов, связанных с заболеванием предстательной железы, выполняли по шкале IPSS (International Prostate Symptom Score, Международная шкала оценки простатических симптомов) [8]. Наличие дизурических явлений не считали абсолютным противопоказанием к проведению облучения. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Облучение осуществляли с применением роботизированной радиохирургической системы кибер-нож. Эта система состоит из линейного ускорителя 6 МэВ, установленного на роботизированной консоли. Две ортогонально расположенные рентгеновские трубки обеспечивают непрерывное слежение за мишенью и позволяют корректировать облучение в режиме реального времени. В целях слежения за смещением предстательной железы и повышения точности облучения 4 рентгенконтрастных маркера имплантировали в ткань предстательной железы трансректально под контролем ультразвукового исследования. Компьютерно-томографическую (КТ) топометрию выполняли через 10–14 сут после имплантации маркеров. На топометрию пациент приходил с наполненным мочевым пузырем (не мочился за 2 ч до процедуры). Вначале проводили нативное КТ-исследование с толщиной среза 1,5 мм. После этого в мочевой пузырь устанавливали катетер Фолея, по которому вводили 10 мл урографина. Данная процедура позволяет

**Таблица 1.** Характеристика пациентов, прошедших курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии (n = 48)

**Table 1.** Characteristics of patients that underwent stereotactic external beam radiotherapy (n = 48)

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	67,2 ± 8,7 (47–85)
Средний уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean serum prostate-specific antigen level (range), ng/mL	10,6 ± 6,0 (1–34)
Средняя сумма баллов по шкале Глисона (диапазон) Mean Gleason score (range)	6 ± 0,7 (5–8)
Категория Т, n (%): T stage, n (%):	
T2a	14 (29)
T2b	14 (29)
T2c	20 (42)
Группы риска, n (%): Risk assessment, n (%):	
низкий low risk	7 (14,6)
промежуточный intermediate risk	35 (72,9)
высокий high risk	6 (12,5)
Средний объем предстательной железы (диапазон), см <sup>3</sup> Mean prostate volume (range), cm <sup>3</sup>	55 ± 20 (29–98)
Средняя сумма баллов по шкале IPSS Average IPSS score	9 ± 7 (0–24)
Сумма баллов по по шкале IPSS, n (%): Total IPSS score, n (%):	
0	3 (6,2)
1–7	21 (43,8)
8–19	19 (39,6)
20–35	5 (10,4)

**Примечание.** IPSS – Международная шкала оценки простатических симптомов.

Note. IPSS – International Prostate Symptom Score.

в дальнейшем визуализировать и оконтурить уретру как критическую структуру. КТ-топометрию выполняли в положении пациента на спине с использованием подколеника. Сразу после КТ-топометрии проводили магнитно-резонансную томографию. Оконтуривание мишени и критических структур выполняли по совмещенным изображениям, полученным в ходе КТ и магнитно-резонансной томографии.

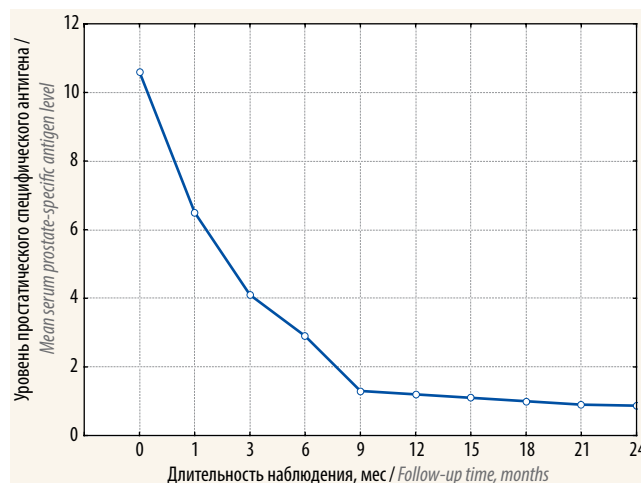
В клинический объем облучения (clinical target volume, CTV) включали предстательную железу и проксимальные отделы семенных пузырьков. Планируемый объем облучения (planning target volume, PTV) создавали путем добавления отступов к CTV

(3 мм в заднем направлении от CTV, 5 мм в переднем, латеральном и краниокаудальном направлениях). Отступ на PTV формировали с учетом возможных погрешностей укладки и наведения излучения.

Предписанная краевая разовая очаговая доза составляла 7,25 Гр, суммарная очаговая доза – 36,25 Гр. Курс лучевой терапии состоял из 5 сеансов, проводимых с интервалом в 1 сут. В качестве ограничений по допустимой дозе на здоровые ткани использовали данные, представленные R.D. Timmerman в 2008 г. [9]. Перед лечением и затем с интервалом в 3 мес выполняли исследование уровня ПСА, оценку качества мочеиспускания по IPSS, оценку токсичности. Критерием биохимического рецидива являлось повышение уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира (наименьшего значения) [10]. Спонтанное повышение уровня ПСА на 0,2 нг/мл и более с последующим снижением рассценивали как доброкачественное колебание [11]. Нежелательные явления и токсические реакции на фоне проводимой терапии оценивали в соответствии с NCI CTCAE v3.0 (Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS March 31, 2003).

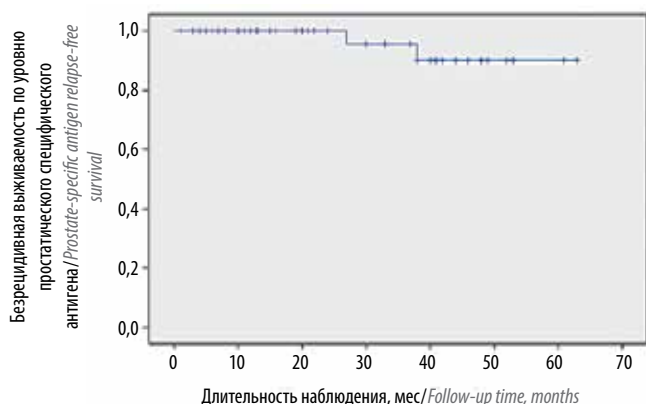
## Результаты

Медиана наблюдения составила 24 ± 17 мес (3–63 мес). Снижение уровня ПСА отмечено у всех пациентов. Средний уровень ПСА до лечения составлял 10,6 ± 6,0 нг/мл. Через 2 года после выполнения СтЛТ он снизился до 0,87 ± 0,9 нг/мл (рис. 1). Наиболее быстрое и значительное снижение уровня ПСА наблюдали в первые несколько месяцев после облучения с последующим замедлением темпов падения. Медиана надира по уровню ПСА составила 0,48 ± 0,3 нг/мл. Доброкачественные колебания уровня ПСА



**Рис. 1.** Динамика уровня простатического специфического антигена после проведения стереотаксической лучевой терапии

**Fig. 1.** Dynamics of serum prostate-specific antigen level after stereotactic radiotherapy

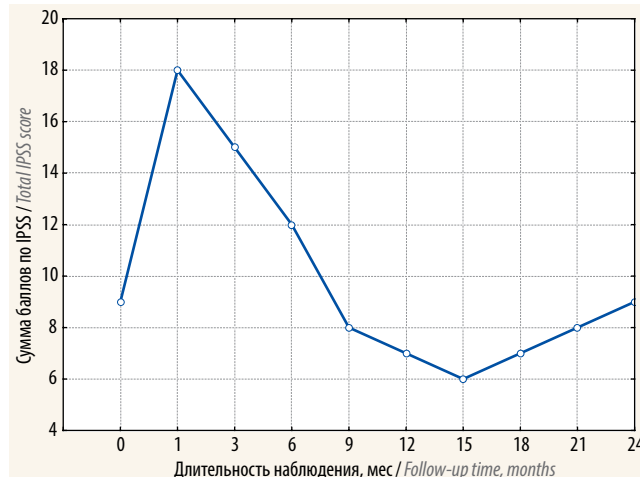


**Рис. 2.** Безрецидивная выживаемость по уровню простатического специфического антигена после проведения стереотаксической лучевой терапии

Fig. 2. Prostate-specific antigen relapse-free survival after stereotactic radiotherapy

отмечали у 9 (18,7 %) пациентов при медиане 0,5 нг/мл (0,2–0,5 нг/мл). Медиана времени до появления доброкачественных колебаний уровня ПСА составила 12 мес (6–20 мес). Четырехлетняя безрецидивная выживаемость по уровню ПСА составила 95,8 % (рис. 2). Биохимический рецидив выявлен у 2 больных (через 27 и 38 мес после СтЛТ). В обоих случаях выполнена трепан-биопсия, подтвердившая наличие злокачественной опухоли в ткани предстательной железы. При дообследовании признаков отдаленного метастазирования не обнаружено. Одному пациенту проведена радикальная позадилонная простатэктомия, второму — назначена гормонотерапия.

Наиболее частыми проявлениями токсичности со стороны мочеполовой системы были учащенное мочеиспускание и жжение при мочеиспускании.



**Рис. 3.** Динамика суммы баллов по Международной шкале оценки простатических симптомов (IPSS) после выполнения стереотаксической лучевой терапии

Fig. 3. Dynamics of the total International Prostate Symptom Score after stereotactic radiotherapy

Ранние дизурические расстройства II степени тяжести отмечены у 11 (23 %) пациентов (табл. 2). Ухудшение качества мочеиспускания в ранние сроки после облучения отражено в изменении суммы баллов по IPSS до лечения и после него. У большинства пациентов наблюдалось увеличение суммы баллов по IPSS через 2 нед после облучения, что, по-видимому, связано с развитием постлучевого отека. В последующем отмечены регресс дизурических проявлений и уменьшение суммы баллов по IPSS ниже начального показателя (рис. 3). Возможно, это связано с развитием фиброза и уменьшением влияния аденоматозного компонента. Случаев развития острой задержки

**Таблица 2.** Частота токсических реакций после проведения стереотаксической дистанционной лучевой терапии

Table 2. Frequency of toxic reactions after stereotactic external beam radiotherapy

Токсическая реакция Toxic reaction	Число пациентов (%) Number of patients (%)		
	I степень тяжести Severity I	II степень тяжести Severity II	III–IV степень тяжести Severity III–IV
<b>Ранняя:</b> Early:			
общая слабость general weakness	12 (25,0)	—	—
со стороны мочеполовой системы in the genitourinary system	20 (41,6)	11 (23,0)	—
со стороны желудочно-кишечного тракта in the gastrointestinal tract	4 (8,3)	3 (6,3)	—
<b>Поздняя:</b> Late:			
со стороны мочеполовой системы in the genitourinary system	11 (23)	6 (12,5)	—
со стороны желудочно-кишечного тракта in the gastrointestinal tract	5 (10,4)	2 (4,1)	—



мочеиспускания, а также недержания мочи за период наблюдения не зарегистрировано. Всем пациентам перед началом лечения была назначена плановая терапия альфа-блокаторами. В большинстве случаев дизурические проявления регрессировали через 1–3 мес после проведения СтЛТ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее частыми проявлениями токсичности стали диарея и ложные позывы к дефекации. Ранние нежелательные явления II степени тяжести наблюдались у 3 (6,3 %) пациентов.

Среди наиболее часто отмечаемых поздних лучевых осложнений со стороны мочеполовой системы можно выделить ноктурию, в связи с чем проводилась терапия альфа-блокаторами. У 2 пациентов в позднем постлучевом периоде выявлено кровотечение из прямой кишки через 12 и 15 мес после лечения. В обоих случаях кровотечение купировалось самостоятельно, хирургического вмешательства не потребовалось.

Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, связанных с переоблучением уретры, мочевого пузыря или прямой кишки, на протяжении всего периода наблюдения не отмечено.

### Обсуждение

В нашем исследовании 4-летняя безрецидивная выживаемость по уровню ПСА составила 95,8 %. Медиана надир по уровню ПСА —  $0,48 \pm 0,3$  нг/мл, что является благоприятным прогностическим признаком у пациентов [12, 13]. Подобные положительные результаты свидетельствуют в поддержку гипотезы о низком значении индекса  $\alpha/\beta$  для клеток РПЖ, равном 1,5 Гр. При  $\alpha/\beta = 1,5$  Гр доза излучения, подведенная к опухоли в нашем исследовании (7,25 Гр за фракцию), эквивалентна дозе в 90–96 Гр, подведенной в режиме стандартного фракционирования (1,8 Гр за фракцию).

Полученные данные безрецидивной выживаемости по уровню ПСА сравнимы с подобными показателями при использовании альтернативных методов лечения локализованного РПЖ (радикальной простатэктомии, брахитерапии, трехмерной (3D) конформной ДЛТ) [14–16]. В то же время СтЛТ обладает рядом преимуществ: короткий (5–9 сут) курс лечения, отсутствие необходимости в госпитализации, проведении анестезии и длительного восстановительного периода. Если результаты дальнейших исследований по изучению метода СтЛТ с большей медианой наблюдения также смогут продемонстрировать высокую эффективность, сравнимую с брахитерапией и хирургическим лечением, СтЛТ сможет стать наиболее предпочтительным вариантом в терапии локализованных форм РПЖ.

Большинство пациентов в нашем исследовании относились к группам низкого и промежуточного риска развития рецидива. Для больных из группы

высокого риска наиболее предпочтительным считается проведение курса 3D-конформной ДЛТ с облучением тазовых лимфатических узлов на фоне гормонотерапии. Тем не менее в исследовании A.J. Katz и соавт. метод СтЛТ продемонстрировал высокие показатели 5-летней безрецидивной выживаемости по уровню ПСА в группах низкого, промежуточного и высокого риска — 97,0; 90,7 и 74,1 % соответственно [17]. Необходимо проведение новых исследований с большим периодом наблюдения, для того чтобы определить эффективность применения СтЛТ в качестве самостоятельного вида лечения пациентов с высоким риском развития рецидива. В то же время этот метод может применяться в качестве дополнения (буста) после стандартного курса 3D-конформной ДЛТ. В одной из научных работ, опубликованной в 2010 г., продемонстрированы высокие показатели 3-летней безрецидивной выживаемости по уровню ПСА (77,7 %) при использовании СтЛТ в качестве буста (18–21 Гр за 3 фракции) после курса ДЛТ (45 Гр) [18].

Низкие показатели токсичности, представленные в нашем исследовании, свидетельствуют о хорошей переносимости СтЛТ. При медиане наблюдения 2 года не зарегистрировано нежелательных явлений III–IV степеней тяжести, связанных с лучевым повреждением мочевого пузыря или прямой кишки. Таких осложнений, как острая задержка мочеиспускания, макрогематурия, недержание мочи, лучевые язвы или прободение прямой кишки, не отмечено.

Частота и тяжесть побочных эффектов в нашем исследовании оказались схожими с результатами, представленными в других работах по изучению СтЛТ. Сравнение с классической методикой 3D-конформной ДЛТ в режиме стандартного фракционирования также свидетельствует в пользу лучшей переносимости СтЛТ (табл. 3). Представленные в табл. 3 исследования различаются не только значениями разовой и суммарной очаговой дозы, но и техникой подведения дозы, наличием или отсутствием методик визуализации и контроля за смещением мишени. Предстательная железа может смещаться на 10–15 мм во время сеанса облучения за счет перистальтики и наличия газа в прямой кишке. Применение рентгенконтрастных маркеров и контроль за положением предстательной железы в процессе облучения позволяют снизить частоту и выраженность постлучевых осложнений за счет высокой точности облучения и уменьшения отступов на РТВ. Так, в случае 3D-конформной ДЛТ без использования методов визуализации минимальные отступы на погрешности при укладке и на смещение предстательной железы составляют 10–15 мм. Применение модулированной по интенсивности лучевой терапии или СтЛТ в комбинации с рентгенконтрастными маркерами позволяет уменьшить отступы до 5–3 мм, не опасаясь при этом недооблучения мишени.

Таблица 3. Сравнение показателей поздней токсичности при проведении СтЛТ и 3D-конформной ДЛТ

Table 3. Comparison of late toxicity after sEBRT and 3D conformal EBRT

Автор, год Author, year	Исследуемый метод Method	СОД/количество фракций TD/number of fractions	Медиана наблюдения, лет Median follow-up time, years	Степень токсичности со стороны мочеполовой системы, % Severity of genitourinary toxicity, %			Степень токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта, % Severity of gastrointestinal toxicity, %		
				II	III	IV	II	III	IV
S.T. Peeters и соавт., 2006 [19] S.T. Peeters et al., 2006 [19]	3D-конформная ДЛТ, облучение с использованием 3 полей 3D conformal EBRT using the three-field technique	78/39	4,2	27	5	0	26	13	0
D.P. Dearnley и соавт., 2007 [21] D.P. Dearnley et al., 2007 [21]	3D-конформная ДЛТ с использованием 4 полей 3D conformal EBRT using the four-field technique	74/37	5,2	20	6	0	4	4	0
J.M. Martin и соавт., 2007 [22] J.M. Martin et al., 2007 [22]	IMRT с использованием рентгенконтрастных маркеров IMRT based on contrast-enhanced imaging	60/20	3,2	4	Нет данных No data	0	3	Нет данных No data	0
A.L. Zietman и соавт., 2010 [20] A.L. Zietman et al., 2010 [20]	3D-конформная ДЛТ с использованием 4 полей до СОД 50,4 + 28,8 Гр посредством протонной терапии 3D conformal EBRT using the four-field technique with TD of 50.4 + 28.8 Gy delivered using proton beam	79,2/44	8,9	24	1	0	27	2	0
M. Lock и соавт., 2011 [23] M. Lock et al., 2011 [23]	IMRT с использованием рентгенконтрастных маркеров IMRT based on contrast-enhanced imaging	63,2/20	3	25,0	3,1	1,5	14,1	4,7	0
A.J. Katz и соавт., 2013 [17] A.J. Katz et al., 2013 [17]	СтЛТ с использованием рентгенконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	36,25/5	5	9	2	0	5	0	0
R. Meier и соавт., 2015 [24] R. Meier et al., 2015 [24]	СтЛТ с использованием рентгенконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	40/5	5	12	2	0	2	0	0
Н.А. Воробьев и соавт. (настоящее исследование), 2017 N.A. Vorobyov et al. (present study), 2017	СтЛТ с использованием рентгенконтрастных маркеров, кибер-нож sEBRT based on contrast-enhanced imaging, CyberKnife	36,25/5	2	12,5	0	0	4,1	0	0

**Примечание.** СтЛТ — стереотаксическая дистанционная лучевая терапия; 3D — трехмерный; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; СОД — суммарная очаговая доза; IMRT (Intensity-modulated radiation therapy) — модулированная по интенсивности лучевая терапия.

**Note.** sEBRT — stereotactic external beam radiotherapy; 3D — three-dimensional; EBRT — external beam radiotherapy; TD — total dose; IMRT — intensity-modulated radiation therapy.

## Заключение

Представленные в исследовании результаты применения СтЛТ при локализованном РПЖ свидетельствуют о высоком уровне биохимического контроля над заболеванием, сравнимом с таковым при использовании других видов терапии, а также о наличии сопоставимой, а в некоторых случаях меньшей токсичности. Короткий курс лечения, отсутствие необходимости в госпитализации, проведении анестезии и длительно-

го восстановительного периода являются серьезными преимуществами, способными сделать СтЛТ наиболее предпочтительной по сравнению с альтернативными методами лечения локализованного РПЖ. Необходимо проведение новых рандомизированных исследований с большей медианой наблюдения, всесторонней оценкой качества жизни пациентов для получения более достоверных сведений об эффективности и переносимости СтЛТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Cancer Registry. Prostate cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. Ogawa K., Nakamura K., Sasaki T. et al. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: changing trends in the patterns of care process survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(5):1310–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.014. PMID: 20950959.
3. Pedicini P., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):e231–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.033. PMID: 23332226.
4. Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1093–104. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00132-9. PMID: 12829147.
5. Zaorsky N.G., Palmer J.D., Hurwitz M.D. et al. What is the ideal radiotherapy dose to treat prostate cancer? A meta-analysis of biologically equivalent dose escalation. *Radiother Oncol* 2015;115(3):295–300. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.05.011. PMID: 26028229.
6. Hegemann N.S., Guckenberger M., Belka C. et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2014;9:275–90. DOI: 10.1186/s13014-014-0275-6. PMID: 25480014.
7. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):686–718. DOI: 10.6004/jncn.2014.0072. PMID: 24812137.
8. <http://www.urospcc.com/uro/Forms/ipss.pdf>.
9. Timmerman R.D. An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(4):215–22.
10. Roach M. 3<sup>rd</sup>, Hanks G., Thames H. Jr et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965–74. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029. PMID: 16798415.
11. Patel C., Elshaikh M.A., Angermeier K. et al. PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology* 2004;63(1):110–3. DOI: 10.1016/j.urology.2003.08.025. PMID: 14751360.
12. Ray M.E., Thames H.D., Levy L.B. et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1140–50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.006. PMID: 16198506.
13. Stock R.G., Klein T.J., Cesaretti J.A., Stone N.N. Prognostic significance of 5-year PSA value for predicting prostate cancer recurrence after brachytherapy alone and combined with hormonal therapy and/or external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(3):753–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.049. PMID: 19084351.
14. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥ 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25–33. DOI: 10.1016/S0360-3016(03)00784-3. PMID: 14697417.
15. Kotecha R., Yamada Y., Pei X. et al. Clinical outcomes of high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2013;12(1):44–9. DOI: 10.1016/j.brachy.2012.05.003. PMID: 22831750.
16. Smith G., Pickles T., Crook J. et al. Brachytherapy improves biochemical failure-free survival in low- and intermediate-risk prostate cancer compared with conventionally fractionated external beam radiation therapy: a propensity score matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(3):505–16. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.018. PMID: 25596107.
17. Katz A.J., Santoro M., Diblasio F., Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8(1):118. DOI: 10.1186/1748-717X-8-118. PMID: 23668632.
18. Katz A.J., Santoro M., Ashley R. et al. Stereotactic body radiotherapy as boost for organ-confined prostate cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9(6):575–82. DOI: 10.1177/153303461000900605. PMID: 21070079.
19. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M. 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;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
20. Dearnley 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* 2008;9(6):475–87. DOI: 10.1016/S1473-0245(07)70143-2. PMID: 17482880.
21. Martin J.M., Rosewall T., Bayley A. et al. Phase II trial of hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1084–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.04.049. PMID: 17606331.
22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D. et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106–11. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8475. PMID: 20124169.

23. Lock M., Best L., Wong E et al. A Phase II trial of arc-based hypofractionated intensity-modulated radiotherapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(5):1306–15. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.054. PMID: 20708855.
24. Meier R., Beckman A., Henning G. et al. Five-year outcomes from a multicenter trial of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(3):s199. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.477.

#### **Вклад авторов**

Н.А. Воробьев: разработка дизайна исследования;  
 Н.И. Мартынова: обработка базы данных;  
 А.В. Михайлов: анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
 Ю.В. Гуцало: анализ полученных данных;  
 А.В. Кубасов: обзор публикаций по теме статьи.

#### **Authors' contributions**

N.A. Vorobyov: developing the research design;  
 N.I. Martynova: database processing;  
 A.V. Mikhailov: analysis of the obtained data, article writing;  
 Yu.V. Gutsalo: analysis of the obtained data;  
 A.V. Kubasov: reviewing of publications of the article's theme.

#### **ORCID авторов**

Н.А. Воробьев: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>  
 Н.И. Мартынова: <https://orcid.org/0000-0002-1679-5173>  
 А.В. Михайлов: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>  
 Ю.В. Гуцало: <https://orcid.org/0000-0001-8387-937X>

#### **ORCID of authors**

N.A. Vorobyov: <https://orcid.org/0000-0002-6998-5771>  
 N.I. Martynova: <https://orcid.org/0000-0002-1679-5173>  
 A.V. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-5240-7203>  
 Yu.V. Gutsalo: <https://orcid.org/0000-0001-8387-937X>

**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.

**Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Informed consent.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 23.05.2018. **Принята к публикации:** 22.06.2018

**Article received:** 23.05.2018. **Accepted for publication:** 22.06.2018