

# Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования

П.Д. Демешко, С.А. Красный, Е.А. Степанович, С.Л. Поляков

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040 Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Елена Александровна Степанович [Lstepanovich@tut.by](mailto:Lstepanovich@tut.by)

**Введение.** Пациенты, страдающие раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском прогрессирования, нуждаются в наиболее активной лечебной тактике. Эскалация дозы облучения и крупнофракционное облучение (в том числе внутритканевая брахитерапия высокой мощности дозы) являются перспективным подходом к лечению РПЖ.

**Цель исследования** – сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, после дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) и сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в зависимости от факторов риска.

**Материалы и методы.** В РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013–2015 гг. 207 пациентов получили курс ДЛТ и СЛТ по радикальной программе по поводу впервые выявленного РПЖ. Все пациенты относились к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network), всем проводилась неадаптивная гормонотерапия (медикаментозная или хирургическая кастрация).

Пациентов стратифицировали на 2 группы: 1-я группа получила курс СЛТ, 2-я – ДЛТ. При проведении СЛТ контактная лучевая терапия выполнялась однократно в дозе 11,5 Гр, для дистанционного облучения использовался как стандартный режим фракционирования дозы (разовая доза 2 Гр, суммарная – 44 Гр), так и режим гипофракционирования (разовая доза 3 Гр, суммарная – 36 Гр). Пациентам 2-й группы выполнялась ДЛТ по радикальной программе в суммарной очаговой дозе 78–80 Гр.

**Результаты.** В 1-й и 2-й группах медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя скорректированная выживаемость составила  $92,2 \pm 5,9$  и  $85,2 \pm 5,6$  % соответственно. У пациентов с суммой баллов по шкале Глисона  $\geq 7$  получена существенная разница в показателе скорректированной выживаемости в пользу сочетанного метода лечения: 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов 1-й группы составила  $84,6 \pm 9,8$  %, 2-й –  $71,0 \pm 11,2$  %.

**Заключение.** Применение метода СЛТ у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами лечения. В подгруппе пациентов с умеренно и низкодифференцированным РПЖ СЛТ была ассоциирована со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с ДЛТ.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия

**Для цитирования:** Демешко П.Д., Красный С.А., Степанович Е.А., Поляков С.Л. Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования. Онкоурология 2019;15(1):76–83.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-76-83

## Comparative analysis of long-term results of high-tech external beam therapy and combined radiotherapy in patients with prostate cancer and high risk of progression

P.D. Demeshko, S.A. Krasny, E.A. Stepanovich, S.L. Polyakov

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy, Minsk Region 223040, Republic of Belarus

**Background.** Patients suffering from prostate cancer (PCa) with a high risk of progression need the most active treatment tactics. Escalation of radiation dose, larger daily fractions radiation therapy (including high-dose-rate interstitial brachytherapy (HDR-BT)) is a promising approach to the treatment of PCa.

**Objective of the study.** Comparative assessment of the long-term treatment results of patients with PCa with a poor prognosis after external beam radiotherapy (EBRT) and combined radiation therapy, depending on risk factors.

**Materials and methods.** 207 patients who received a course EBRT and HDR-BT with EBRT (combined RT) on a radical program for the first detected PCa at the N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus in 2013–2015 inclusive. All patients were belonged to the group of

high and very high risk of progression according to the criteria of the NCCN (National Comprehensive Cancer Network), all were treated with neoadjuvated hormone therapy (medical or surgical castration).

The patients were stratified into two groups: HDR-BT with EBRT and EBRT. When conducting combined RT, HDR-brachytherapy was performed in single fraction with a dose of 11.5 Gy, for EBRT it was used as a conventional fractionation (single dose of 2 Gy, total – 44 Gy) and hypofractionation (single dose of 3 Gy, total – 36 Gy). Patient that were not who not included in the combined RT protocol were treated with EBRT under a radical program in a total dose of 78–80 Gy.

**Results.** It was established that in the group of patients after EBRT the median survival was not achieved, the 5-year adjusted survival (AS) was  $85.2 \pm 5.6$  %. In the combined RT group, the median survival was also not reached, the 5-year-old AS was  $92.2 \pm 5.9$  %. It was found that for the patients with a Gleason score of 7 or more, a significant difference in the AS index was obtained in favor of the HDR-BT with EBRT: the 5-year AS of patients of this subgroup who were exposed to combined RT was  $84.6 \pm 9.8$  %, while after EBRT, the 5-year-old AS was  $71.0 \pm 11.2$  %. In the subgroup of patients with Gleason sum 7–10, combined RT was associated with statistically significantly better long-term results in compared with EBRT.

**Conclusion.** The application of the method of combined RT for patients suffering from PCa with a high risk is characterized with satisfactory long-term treatment results.

**Key words:** prostate cancer, combined radiation therapy, external beam radiotherapy

**For citation:** Demeshko P.D., Krasny S.A., Stsepanovich E.A., Polyakov S.L. Comparative analysis of long-term results of high-tech external beam therapy and combined radiotherapy in patients with prostate cancer and high risk of progression. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):76–83.

## Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день представляет актуальную проблему в онкологии ввиду неуклонного роста числа вновь выявленных случаев. В 2013 г. в Республике Беларусь заболеваемость данной патологией впервые вышла на 1-е место среди злокачественных новообразований у мужчин, при этом грубый интенсивный показатель смертности составил 17,8 случаев на 100 тыс. мужского населения [1].

Отдаленные результаты лечения пациентов с РПЖ определяются распространенностью опухолевого процесса на момент установки диагноза, а также наличием ряда других факторов [2–4]. По данным О.Г. Суконко и соавт., при изучении 5-летних результатов радикального хирургического лечения в зависимости от клинической стадии выживаемость до развития биохимического рецидива у 177 пациентов с локализованным РПЖ (Т1–2) составила 73,2 %. В то же время данный показатель у 77 пациентов с клинически местно-распространенным РПЖ (Т3–4) составил всего 17,5 % [2].

Указанная категория пациентов относится к группе высокого и крайне высокого риска ожидаемого прогрессирования заболевания [5]. Выделение группы высокого и крайне высокого риска необходимо для идентификации популяции пациентов, страдающих «летальным» РПЖ, при котором существует необходимость применения наиболее активной лечебной тактики [6, 7].

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) традиционно является одним из основных методов лечения РПЖ. Однако применение лучевой терапии (ЛТ) в стандартной дозе (70–76 Гр) при высоком риске прогрессирования заболевания не демонстрирует обнадеживающих долгосрочных результатов. В частности,

G. E. Hanks и соавт. показали, что применение конформной ЛТ в суммарной очаговой дозе (СОД) 76 Гр у пациентов с высоким онкологическим риском (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона)  $\geq 7$  или уровень простатического специфического антигена (ПСА)  $>20$  нг/мл) позволило достичь выживаемости без биохимического прогрессирования в течение 5 лет лишь у 26 % пациентов [8]. Согласно современным клиническим рекомендациям пациентам с РПЖ высокого риска прогрессирования следует назначить ДЛТ в дозе 76–78 Гр.

Один из перспективных подходов к безопасному подведению высоких доз излучения при одновременном уменьшении времени курса лечения – использование крупнофракционного облучения (гипофракционирование дозы), вариантом которого является внутритканевая брахитерапия высокой мощности дозы в сочетании с ДЛТ (сочетанная ЛТ (СЛТ)).

**Цель исследования** – сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, после ДЛТ и СЛТ в зависимости от факторов риска.

## Материалы и методы

В проспективное исследование включены 207 пациентов, получивших в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013–2015 гг. включительно курс ДЛТ и СЛТ по радикальной программе по поводу впервые выявленного РПЖ. Медиана возраста составила 70,7 года (63–75 лет).

Все пациенты относились к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования (неблагоприятного прогноза) согласно критериям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [9]. Высоким

риском прогрессирования считали случаи с клинической стадией сТ3а, индексом Глисона 8–10 или уровнем ПСА >20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с 3 факторами промежуточного прогноза. Крайне высокий риск характеризовался наличием инвазии семенных пузырьков или окружающих органов (сТ3b–4) или 3 факторов высокого риска.

В исследование не включали пациентов с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Кроме этого, во всех случаях для исключения метастатического поражения костных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполняли остеосцинтиграфию с <sup>99m</sup>Tc и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам за 2–3 мес до начала ЛТ выполнялась неoadъювантная гормонотерапия (медикаментозная или хирургическая кастрация), которая продолжалась во время проведения всего курса ЛТ и после его окончания.

Перед проведением ЛТ пациентов стратифицировали на 2 группы. При отсутствии противопоказаний и согласия больного выполняли курс СЛТ.

Внутриканевую брахитерапию высокой мощности дозы (11,5 Гр) осуществляли на аппаратах MicroSelectron HDR V3 и Flexitron с применением систем планирования SWIFT и Oncenrta Prostate (Nucletron, Голландия). После выполнения ультразвукового сканирования предстательной железы (толщина среза 1,0 мм) на планирующей системе производи-

ли оконтуривание мишени (предстательная железа плюс 1–2 мм окружающих тканей, проксимальные 1–2 см семенных пузырьков), органов риска (уретры, мочевого пузыря, стенки прямой кишки) и создавали виртуальный план облучения. Далее предстательную железу фиксировали якорными иглами и проводили последовательное введение жестких интрастатов (игл) через направляющую плату в соответствии с предварительным дозиметрическим планом. Положение игл уточнялось с помощью ультразвукового сканирования в режиме реального времени.

Через 3 нед после сеанса брахитерапии проводили ДЛТ в условиях объемного планирования на линейных ускорителях электронов Trilogix и Unique Performance (Varian Medical Systems, США) по методикам IMRT/VMAT. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки. Использовали как стандартный режим фракционирования дозы (*n* = 60; разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, 5 фракций в неделю, непрерывным курсом до СОД 44 Гр), так и режим гипофракционирования (*n* = 60; РОД 3 Гр, СОД 36 Гр).

Пациентам, не включенным в протокол СЛТ, выполняли ДЛТ по радикальной программе. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки. Использовали стандартный режим фракционирования дозы непрерывным курсом до СОД 76–80 Гр. Применялось управление процессом ЛТ по изображениям (image-guided radiation therapy, IGRT).

Всего в группу ДЛТ были включены 87 пациентов, группу СЛТ – 120. Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

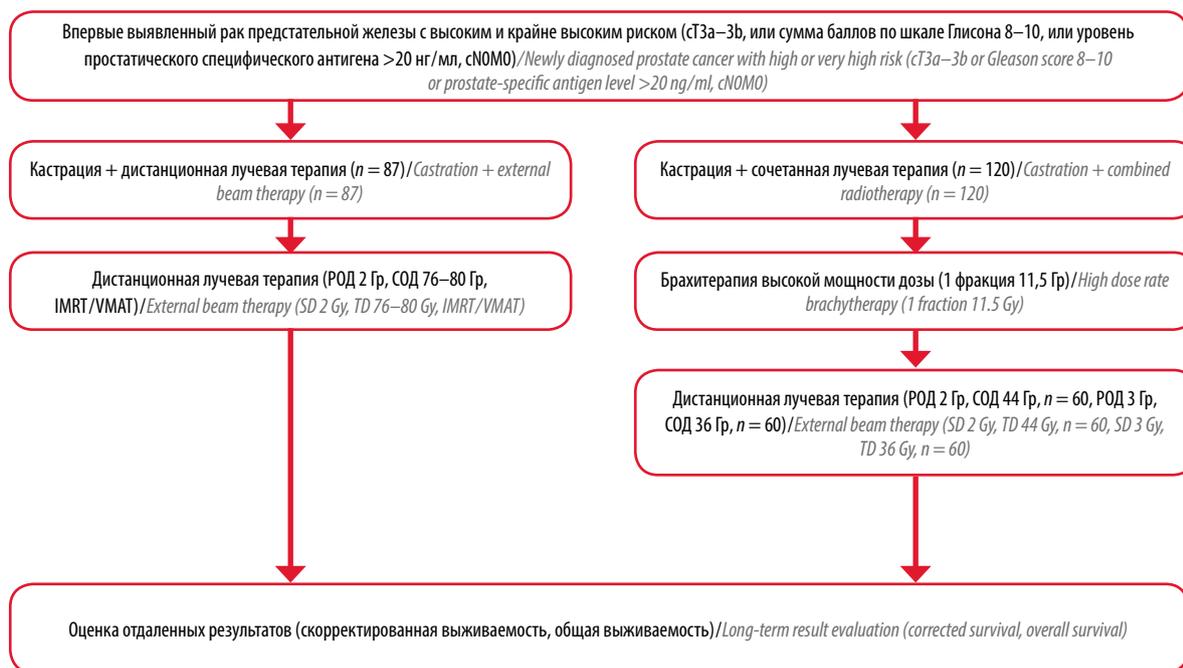


Рис. 1. Дизайн исследования. РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза  
 Fig. 1. Study design. SD – single dose; TD – total dose

Общая характеристика пациентов  
General characteristics of the patients

Показатель Characteristic	Дистанционная лучевая терапия (n = 87) External beam therapy (n = 87)	Сочетанная лучевая терапия (n = 120) Combined radiotherapy (n = 120)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	70,7 (63–75)	69,7 (66–75)	0,9*
Степень местного распространения опухоли, n (%): Local tumor advancement, n (%):			0,6**
сТ2	9 (10,3)	15 (12,5)	
сТ3	78 (89,7)	105 (87,5 %)	
Медиана уровня простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Median prostate-specific antigen level (range), ng/ml	16,1 (2,1–167,1)	19,9 (1,6–108,4)	0,2*
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):			0,08**
≤6	56 (64,4)	56 (56,7)	
≥7	31 (35,6)	64 (43,3)	

\*Критерий Манна–Уитни.

\*\*Критерий  $\chi^2$  Пирсона.

\*Mann–Whitney U test.

\*\*Pearson's  $\chi^2$  test.

В таблице представлена общая характеристика пациентов.

Как следует из представленных данных, группы пациентов были сопоставимы по основным признакам.

Первичной конечной точкой исследования явилась скорректированная выживаемость (СВ), в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считали завершенным, если пациент умер до даты окончания срока наблюдения, и цензурируемым, если к моменту окончания срока наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения, умер от причин, не связанных с основным заболеванием или получить достоверную информацию о дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату начала проведения ЛТ.

Вторичной конечной точкой явилась общая выживаемость (ОВ), в качестве события принимали факт смерти от любой причины.

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Рассчитывали точечные и интервальные оценки СВ и ОВ в различные контрольные сроки. Статистический анализ выполняли с использованием программы SPSS v. 17.

### Результаты

За период наблюдения, медиана которого составила 41,2 мес, в общей когорте пациентов была зарегистрирована 31 смерть, из них от причин, связанных

с основным заболеванием, — 10. Показатели 5-летней СВ и ОВ составили соответственно  $88,4 \pm 4,5$  и  $67,2 \pm 7,1$  %.

При анализе СВ после ЛТ в зависимости от вида лечения статистически значимых различий не выявлено ( $p_{\log\text{-rank}} = 0,07$ ). Установлено, что в группах ДЛТ и СЛТ медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя СВ составила  $85,2 \pm 5,6$  и  $92,2 \pm 5,9$  % соответственно (рис. 2).

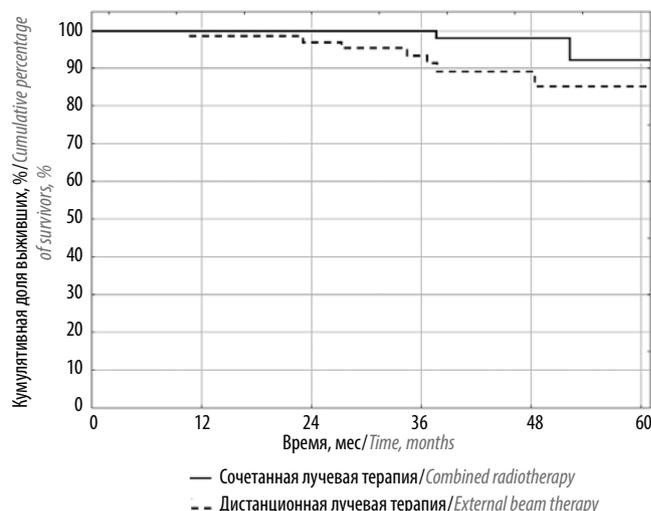


Рис. 2. Скорректированная выживаемость в зависимости от вида лечения

Fig. 2. Corrected survival depending on treatment method

Если принимать во внимание, что уровень ПСА и индекс Глисона у пациентов с местно-распространенным раком являются основными факторами—предикторами развития биохимического и клинического прогрессирования заболевания [10], был проведен подгрупповой анализ СВ в зависимости от вышеуказанных показателей (уровень ПСА <20,0 нг/мл против ≥20,1 нг/мл, индекс Глисона ≤6 против 7–10).

Согласно полученным результатам СВ в общей когорте пациентов статистически значимо от уровня ПСА не зависела и составила 95,0 ± 4,9 % при уровне ПСА <20,0 нг/мл и 87,4 ± 6,3 % при уровне ПСА ≥20,1 нг/мл ( $p = 0,2$ ) (рис. 3)

Напротив, степень злокачественности опухоли по шкале Глисона оказала статистически значимое влияние на показатели выживаемости: 5-летняя СВ у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой (индекс Глисона ≤6) составила 95,6 ± 3,5 %, в то время как при индексе Глисона ≥7 — 79,4 ± 8,4 % ( $p = 0,01$ ) (рис. 4).

С учетом того что степень злокачественности опухоли оказалась единственным прогностическим фактором относительно СВ в общей когорте пациентов, был проведен подгрупповой анализ отдаленных результатов в зависимости от индекса Глисона и метода лечения. Выявлено, что у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой показатели СВ для ДЛТ и СЛТ статистически значимо не различались: 5-летняя СВ у пациентов, перенесших ДЛТ и СЛТ, составила соответственно 92,3 ± 5,7 и 100 % ( $p = 0,8$ ).

Напротив, у пациентов с индексом Глисона ≥7 были получены существенные различия в показателях СВ в пользу сочетанного метода лечения: 5-летняя СВ пациентов данной подгруппы, перенесших СЛТ,

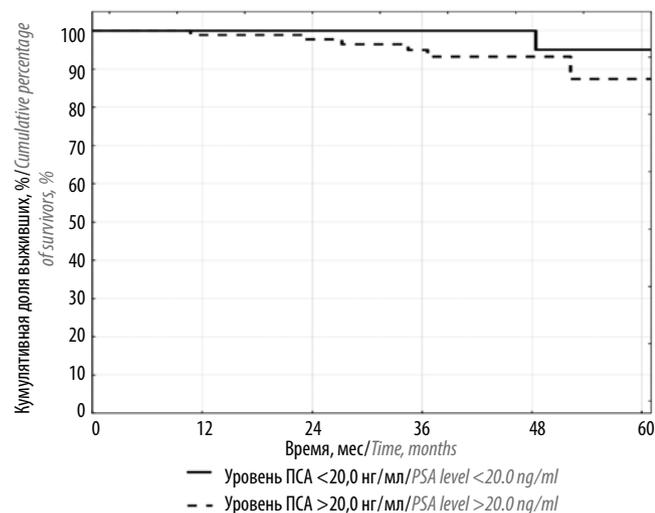


Рис. 3. Скорректированная выживаемость в зависимости от уровня простатического специфического антигена (ПСА) в общей когорте  
Fig. 3. Corrected survival depending on prostate-specific antigen (PSA) level in the total group

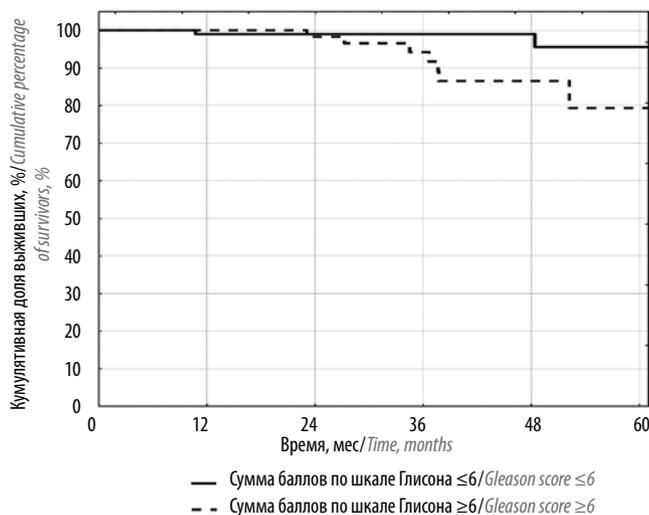


Рис. 4. Скорректированная выживаемость в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона в общей когорте  
Fig. 4. Corrected survival depending on Gleason score in the total group

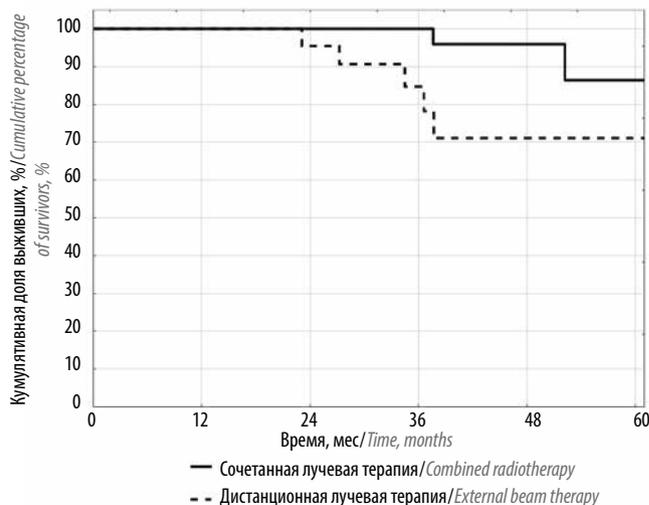


Рис. 5. Скорректированная выживаемость у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона ≥7 в зависимости от метода лечения  
Fig. 5. Corrected survival in patients with Gleason score ≥7 depending on treatment method

составила 84,6 ± 9,8 %, в то время как после ДЛТ — 71,0 ± 11,2 % ( $p = 0,03$ ) (рис. 5).

### Обсуждение

Согласно данным различных исследований эскалация дозы при проведении ЛТ РПЖ является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов, относящихся к группе промежуточного и неблагоприятного прогноза.

S. Peeters и соавт. опубликовали результаты мультицентрового рандомизированного исследования III фазы, в которое были включены 669 мужчин, страдающих клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ (cT1b–T4) и получивших

СОД 68 или 78 Гр по методике 3D-конформной ЛТ. Согласно представленным данным 5-летняя безрецидивная выживаемость в основной и контрольной группах составила 64 и 54 % соответственно при медиане наблюдения 51 мес ( $p = 0,02$ ), при этом лучшие показатели отдаленных результатов лечения были характерны для пациентов из группы промежуточного и высокого онкологического риска [11].

Согласно данным метаанализа, опубликованного G.A. Viani и соавт., риск развития биохимического рецидива снижается на 1,8 % при эскалации дозы на 1 Гр и для достижения 100 % долгосрочного биохимического контроля в когорте пациентов с промежуточным и высоким риском необходимо применять суммарные дозы, равные 90,4 и 95,5 Гр соответственно [12].

Однако эскалация дозы ионизирующего излучения сопряжена с повышением риска развития лучевых реакций со стороны здоровых тканей, причем самые выраженные постлучевые изменения отмечаются в прямой кишке. Поздние ректальные кровотечения являются наиболее частым осложнением применения высоких доз, подводимых на предстательную железу. В частности, результаты рандомизированного исследования, проведенного в M.D. Anderson Cancer Center (США) показали, что частота развития поздних лучевых повреждений со стороны прямой кишки II степени тяжести и выше в течение 5 лет после окончания лечения составила 14 % при СОД 70 Гр и 21 % при СОД 78 Гр [5]. В течение 10 лет указанный показатель в соответствующих группах составил 13 и 26 % ( $p = 0,013$ ). Развитие выраженной ректальной токсичности в группе эскалации дозы свидетельствует о том, что СОД 78 Гр является лимитом для метода 3D-конформной ЛТ.

Использование современных методов ЛТ (в частности, IMRT и VMAT) — один из эффективных механизмов снижения нагрузки на здоровые ткани. В работе J. Sveistrup и соавт. выполнено сравнение частоты развития поздних лучевых повреждений II степени тяжести и выше у пациентов, получавших лечение в режиме 3D-конформной ЛТ (СОД 76 Гр) и с использованием методов IMRT/VMAT (СОД 78 Гр). Согласно полученным результатам частота поздних лучевых повреждений со стороны прямой кишки и мочевого пузыря в группе IMRT/VMAT составила 5,8 и 29,7 % соответственно, при применении 3D-конформной ЛТ она оказалась статистически значимо выше ( $p < 0,01$ ) и составила соответственно 57,3 и 41,8 % [13].

В настоящем исследовании всем пациентам с высоким риском прогрессирования ДЛТ выполнялась с использованием IMRT/VMAT, что позволило провести эскалацию суммарной дозы до 80 Гр и добиться удовлетворительных отдаленных результатов: 5-летняя СВ составила  $85,2 \pm 5,6$  %.

Традиционное фракционирование дозы, применяемое при ДЛТ, предполагает использование дозы

1,8–2,0 Гр за 1 фракцию в день, 5 раз в неделю, при этом полный курс лечения занимает 7–9 нед. Указанная схема фракционирования опирается на классические представления о радиобиологии здоровой и быстро пролиферирующей опухолевой ткани [14, 15]. Однако в настоящее время существуют радиобиологические доказательства, свидетельствующие о том, что РПЖ существенным образом отличается от многих других злокачественных опухолей благодаря достаточно медленному темпу пролиферации, т.е. относится к так называемым поздно реагирующим тканям [16]. Для поздно реагирующей ткани использование крупных фракций ионизирующего излучения более эффективно, поскольку возрастает вероятность развития двунитевых разрывов ДНК, возникающих после каждого сеанса облучения [17, 18]. Данный факт свидетельствует о возможности применения более крупных фракций, чем при традиционном режиме облучения, т.е. использования гипофракционирования дозы, что является, с одной стороны, механизмом преодоления радиорезистентности РПЖ, с другой — расширением терапевтического окна [19–21].

На сегодняшний день опубликованы единичные сообщения об использовании внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы в сочетании с ДЛТ в режиме гипофракционирования у пациентов с местно-распространенным РПЖ или локализованной опухолью с неблагоприятным прогнозом. Одной из таких работ является нерандомизированное исследование A.C. Pellizzon и соавт., включившее 39 пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом, которым выполнялась СЛТ в режиме гипофракционирования в виде 2 сеансов внутритканевой брахитерапии высокой мощности дозы (РОД 7,5 Гр) и 3D-конформной ЛТ РОД 3 Гр до СОД 45 Гр. Авторами было показано, что данная схема обладает хорошей переносимостью: поздние лучевые повреждения III степени тяжести со стороны мочевого пузыря и уретры развились у 5 % пациентов, со стороны прямой кишки — лишь в 1 случае [22].

Согласно полученным нами данным проведение СЛТ характеризовалось удовлетворительными отдаленными результатами у пациентов с высоким риском прогрессирования: медиана выживаемости не была достигнута, 5-летняя СВ составила  $92,2 \pm 5,9$  %. В настоящем исследовании мы использовали однократную имплантацию на этапе внутритканевой брахитерапии, кроме этого, у половины пациентов было применено гипофракционирование дозы при проведении дистанционного этапа СЛТ. Применение указанного подхода в сочетании с умеренным гипофракционированием дозы излучения на дистанционном этапе СЛТ позволяет существенно сократить срок лечения по сравнению с ДЛТ с эскалацией дозы, а также потенциально улучшить отдаленные его результаты, что однако

требует изучения в проспективных рандомизированных исследованиях.

### Заключение

Применение метода СЛТ у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами лечения: 5-летняя СВ составила 92,2 ± 5,9 %, при этом статистически значимо не отличаясь от аналогичного показателя у пациентов после ДЛТ с эскалацией дозы излучения (5-летняя СВ составила 85,2 ± 5,6 %;  $p = 0,07$ ).

По данным монофакторного анализа, на показатель СВ в общей когорте пациентов с высоким риском прогрессирования влияет степень злокачественности опухоли: 5-летняя СВ у пациентов с индексом Глисона ≤6 составила 95,6 ± 3,5 %, с индексом Глисона ≥7 – 79,4 ± 8,4 % ( $p = 0,01$ ).

В подгруппе пациентов с умеренно и низкодифференцированным РПЖ (индекс Глисона ≥7) СЛТ была ассоциирована со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с ДЛТ: 5-летняя СВ составила соответственно 84,6 ± 9,8 и 71,0 ± 11,2 % ( $p = 0,03$ ).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013). Под ред. О.Г. Суконко. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. 382 с. [Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2004–2013). Ed. O.G. Sukonko. Minsk: N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, 2014. 382 p. (In Russ.)].
2. Суконко О.Г., Ролевич А.И., Поляков С.Л. и др. Результаты радикальной простатэктомии при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы. Онкологический журнал 2007;(1):98–108. [Sukonko O.G., Rolevich A.I., Polyakov S.L. et al. Results of radical prostatectomy at localized and regional prostate cancer. *Oncologycheskiy jurnal = Journal of Oncology* 2007;(1):98–108. (In Russ.)].
3. Grossfeld G.D., Latini D.M., Lubeck D.P. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high-risk prostate cancer. *J Urol* 2003;169(1):157–63. DOI: 10.1097/01.ju.0000036470.57520.a0. PMID: 12478126.
4. Freedland S.J., Terris M.K., Csathy G.S. et al. Preoperative model for predicting prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy using percent of biopsy tissue with cancer, biopsy Gleason grade and serum prostate specific antigen. *J Urol* 2004;171(6):2215–20. PMID: 15126788.
5. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405–18. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.091. PMID: 19616743.
6. Storey M.R., Pollack A., Zagars G. et al. Complications from dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(3):635–42. PMID: 11020558.
7. Chang A.J., Autio K.A., Roach M. 3<sup>rd</sup>, Scher H.I. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(6):308–23. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.68. PMID: 24840073.
8. Froehner M., Wirth M.P. Locally advanced prostate cancer: optimal therapy in older patients. *Drugs Aging* 2013;(12):959–67. DOI: 10.1007/s40266-013-0123-7. PMID: 24097331.
9. Hanks G.E., Hanlon A.L., Pinover W.H. et al. Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4):823–32. PMID: 10705002.
10. 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. PMID: 24812137.
11. Демешко П.Д., Красный С.А. Биохимический рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Минск: Принтхаус, 2015. 160 с. [Demeshko P.D., Krasny S.A. Biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Minsk: Printshaus, 2015. 160 p. (In Russ.)].
12. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990–6. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.2530. PMID: 16648499.
13. Sveistrup J., af Rosenschöld P.M., Deasy J.O. et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol* 2014;9(1):44. DOI: 10.1186/1748-717X-9-44. PMID: 24495815.
14. Thames H.D., Hendry J.H. Fractionation in radiotherapy. London: CRC Press, 1987. 298 p.
15. Steel G.G. Basic clinical radiobiology. London: Arnold, 2003. 280 p.
16. Tree A.C., Alexander E.J., Van As N.J. et al. Biological dose escalation and hypofractionation: what is there to be gained and how will it best be done? *Clin Oncol* 2013;25(8):483–98. DOI: 10.1016/j.clon.2013.05.003. PMID: 23810749.
17. Spratt J.S., Meyer J.S., Spratt J.A. Rates of growth of human neoplasms: part II. *J Surg Oncol* 1996;61(1):68–83. PMID: 8544465.
18. Nahum A.E. The radiobiology of hypofractionation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2015;27(5):260–9. DOI: 10.1016/j.clon.2015.02.001. PMID: 25797579.
19. Marzi S., Saracino B., Petrongari M.G. et al. Modeling of alpha/beta for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:117. DOI: 10.1186/1756-9966-28-117. PMID: 19689825.
20. Brenner D.J. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1013–5. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.04.014. PMID: 15519768.
21. Deore S.M., Shrivastava S.K., Supe S.J. et al. Alpha/beta value and importance of dose per fraction for the late rectal and recto-sigmoid complications. *Strahlenther Onkol* 1993;169(9):521–6. PMID: 8211671.
22. Pellizzon A.C., Fogaroli R.C., Silva M.L. et al. High-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate or high risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term urinary toxicity and biochemical control. *Int J Clin Exp Med* 2011;4(1):43–52. PMID: 21394285.

**Вклад авторов**

П.Д. Демешко: разработка дизайна исследования, анализ результатов;  
С.А. Красный: научное редактирование текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;  
Е.А. Степанович: получение данных для анализа;  
С.Л. Поляков: статистический анализ полученных данных.

**Authors' contributions**

P.D. Demeshko: development of research design, analysis of results;  
S.A. Krasny: scientific editing of manuscript text, reviewing of publications of the article's theme;  
E.A. Stsepanovich: obtaining data for analysis;  
S.L. Polyakov: statistical analysis of the data.

**ORCID авторов/ORCID of authors**

П.Д. Демешко/P.D. Demeshko: <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>  
Е.А. Степанович/E.A. Stsepanovich: <https://orcid.org/0000-0002-9402-5801>  
С.Л. Поляков/S.L. Polyakov: <https://orcid.org/0000-0003-1591-6313>

**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:** 19.01.2019. **Принята к публикации:** 28.02.2019.

**Article received:** 19.01.2019. **Accepted for publication:** 28.02.2019.