

ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ЭСКАЛАЦИЕЙ СУММАРНОЙ ОЧАГОВОЙ ДОЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГОРМОНОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.В. Гуменецкая, Ю.С. Мардынский, И.А. Гулидов,
О.Б. Карякин, В.С. Чайков

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4, e-mail: GumenetskayYul@yandex.ru

Аннотация

Внедрение современных технологий конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в практику лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) требует обеспечения гарантии качества лечения, анализа его эффективности и токсичности. **Целью исследования** явилось изучение переносимости и непосредственной эффективности конформной ДЛТ с эскалацией суммарной очаговой дозы при гормонолучевом лечении РПЖ. **Материал и методы.** В исследование включено 156 больных РПЖ; у 30 пациентов при реализации курса ДЛТ СОД составила 70 Гр, у 126 больных выполнена эскалация СОД до 72–76 Гр, в среднем – 74,0 Гр. Технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности применена у 59 пациентов. **Результаты.** Запланированный курс лечения был реализован в полном объеме у всех больных. Острые лучевые реакции (RTOG) со стороны мочевого пузыря наблюдали у 50 (32,1 %) больных: у 48 (30,8 %) пациентов отмечены реакции I степени, у 2 (1,3 %) – II степени. Лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени наблюдали у 18 (11,5 %) пациентов. Вынужденный перерыв в лечении сделан у 2 пациентов из-за дизурических явлений II степени. Поздние осложнения (RTOG/EORTC) со стороны мочевого пузыря отмечены у 9 (5,8 %) больных, в том числе I степени – у 8 (5,1 %) пациентов, II – у 1 (0,6 %) больного. Осложнения со стороны прямой кишки наблюдали у 11 (7,1 %) пациентов, при этом I и II степени тяжести у 8 (5,1 %) и 3 (1,9 %) больных соответственно. Увеличения токсичности лечения при эскалации СОД выше 70 Гр отмечено не было. За период наблюдения у одного больного выявлен рецидив заболевания. **Заключение.** Анализ результатов исследования свидетельствует о приемлемой токсичности непрерывного курса ДЛТ с эскалацией СОД при гормонолучевом лечении РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, конформная лучевая терапия, эскалация дозы, гормонолучевое лечение.

В последние годы в России отмечен существенный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) [1]. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) за длительный период своего развития стала одним из основных методов лечения РПЖ, но особенно в последнее десятилетие наблюдается значительный прогресс этого метода, в связи с чем технологии лучевой терапии вышли на качественно новый уровень. Основной тенденцией современного этапа является переход от конвенциональной ДЛТ к технологиям конформной лучевой терапии. Этому способствовали следующие факторы:

– развитие и внедрение в широкую клиническую практику методов компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, что привело к значительному улучшению визуализации опухоли и определению оптимального объема облучения в каждом конкретном клиническом случае;

– возможность интеграции точной топографо-анатомической информации в системы для планирования лучевой терапии, а также оснащение современных линейных ускорителей электронов автоматически управляемыми многолепестковыми коллиматорами, что позволило значительно изменить и улучшить способы планирования ДЛТ и подведения дозы к опухоли.

Основной целью технологий конформного облучения является создание максимального соответствия между объемным распределением подводимой дозы излучения и конфигурацией мишени (опухоли). Чем выше степень подобного соответствия, тем меньший объем здоровых тканей подвергается облучению, что уменьшает риск развития осложнений лучевой терапии. Появляется реальная возможность подведения высокой дозы в объем мишени, что увеличивает шанс достижения локального контроля и способствует улучшению выживаемости больных РПЖ.

За рубежом проведён ряд проспективных контролируемых рандомизированных исследований, в которых, при длительных сроках наблюдения за больными РПЖ, продемонстрировано статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости при повышении суммарной очаговой дозы в опухоли выше 70 Гр [2, 5, 6, 8, 11, 12, 15, 22]. В то же время эскалация СОД в опухоли может способствовать увеличению числа нежелательных последствий облучения со стороны здоровых органов и развитию осложнений лечения, что значимо влияет на качество жизни пациентов. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения постепенных, поэтапных изменений и усложнений технологий ДЛТ, внедряемых в клиническую практику, с обеспечением гарантии качества лечения и выполнения тщательного анализа его результатов.

Целью исследования явилось изучение переносимости больными и непосредственной эффективности конформной ДЛТ с эскалацией СОД при гормонотерапевтическом лечении РПЖ.

Материал и методы

В исследование включено 156 больных, которым в период с 2012 по 2015 г. в Медицинском радиологическом научном центре был проведён курс конформной ДЛТ в сочетании с гормональным лечением РПЖ. Средний возраст пациентов составил 65,7 года (диапазон от 49 до 78 лет). На момент постановки диагноза клиническая стадия $cT_2N_0M_0$ выявлена у 40 (25,6 %) больных, $cT_3N_0M_0$ – у 113 (72,4 %), $cT_4N_0M_0$ – у 3 (1,9 %) пациентов. Во всех случаях диагноз РПЖ был подтвержден морфологически, верифицирована аденокарцинома, сумма баллов по шкале Глисона равнялась 6 – у 35 (22,4 %) пациентов; 7 – у 61 (39,1 %); ≥ 8 – у 60 (38,5 %) больных РПЖ.

У большинства (131/84,0 %) больных РПЖ была проведена неoadъювантная (3–6 мес до начала ДЛТ) и сопутствующая гормональная терапия (ГТ); у 25 (16,0 %) пациентов ГТ назначена одновременно с началом ДЛТ. После завершения курса лучевой терапии больным с высокой степенью онкологического риска ГТ назначена в адъювантном режиме (12–24 мес).

Топометрическая подготовка у всех 156 пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе, с шагом исследования не более 5 мм, в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с обязательным применением фиксирующих приспособлений; 3D-дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO; оценку качества и выбор плана лечения осуществляли по гистограммам доза-объем (dose-volume histogram (DVH)). В процессе ДЛТ контроль укладки больных проводили с помощью системы объемной рентгеновской визуализации (X-ray volume imaging (XVI)).

Конформная ДЛТ у всех 156 пациентов реализована на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S, в режиме традиционного фракционирования дозы (РОД 2 Гр, ежедневно, 1 раз в день, 5 дней в неделю). На первом этапе исследования, при определении стратегии планирования и реализации курса конформного облучения, у 30 (19,2 %) больных СОД, подведенная к опухоли, составила 70 Гр. В последующем у 126 (80,8 %) пациентов выполнена эскалация СОД до 72–76 Гр (средняя СОД составила 74,0 Гр). Вместе с тем у 59 (37,8 %) пациентов группы с эскалацией СОД при локальном облучении предстательной железы была применена технология лучевой терапии с модуляцией интенсивности (intensive modulated radiation therapy, IMRT). В процессе всего курса ДЛТ и после его завершения (на протяжении не менее двух лет) больные РПЖ получали консервативное лечение с целью уменьшения частоты развития и степени тяжести лучевых осложнений.

После завершения курса ДЛТ пациенты находились под динамическим наблюдением: контрольные осмотры проводили в течение первых двух лет через каждые 3 мес, на третьем году – через 6 мес и в последующем – ежегодно. Во время осмотров исследовали уровень ПСА в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили ТРУЗИ предстательной железы (1 раз в 6 мес); УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ и другие методы исследования выполняли по показаниям.

Результаты исследования

Запланированный курс конформной лучевой терапии у всех 156 больных РПЖ был реализован в полном объеме, и, в целом, отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Острые лучевые реакции со стороны мочевого пузыря наблюдали у 50 (32,1 %) пациентов, прямой кишки – у 18 (11,5 %) больных. В абсолютном большинстве случаев отмечены лучевые реакции I степени тяжести (RTOG). Лишь у двух пациентов (1,3 %) вследствие развития дизурических явлений II степени тяжести был сделан вынужденный перерыв в лечении.

Поздние осложнения (RTOG/EORTC) со стороны мочевого пузыря отмечены у 9 (5,8 %) больных, при этом I степени тяжести – у 8 (5,1 %) пациентов, II степени (интермиттирующая макроскопическая гематурия) – у одного (0,6 %) больного. Осложнения со стороны прямой кишки наблюдали у 11 (7,1 %) пациентов, при этом I степени тяжести – у 8 (5,1 %), II степени (интермиттирующее кровотечение) – у 3 (1,9 %) больных РПЖ. Осложнений \geq III степени тяжести до настоящего времени отмечено не было.

Так как одной из задач нашего исследования было изучение влияния увеличения СОД на токсичность лечения, особое внимание мы обращали на частоту развития и степень тяжести лучевых реакций и поздних осложнений лучевой терапии

Таблица

Лучевые реакции и поздние осложнения 3D-CRT в зависимости от СОД

Реакции и осложнения		СОД 72–76 Гр (n=126)	СОД 70 Гр (n=30)
Цистит	Острый	41 (32,5 %)*	9 (30,0 %)
	Поздний	7 (5,6 %)	2 (6,7 %)
Ректит	Острый	14 (11,1 %)	4 (13,3 %)
	Поздний	6 (4,8 %)	5 (16,7 %)

Примечание: * – у 2 пациентов в процессе ДЛТ сделан перерыв в лечении из-за развития дизурических явлений II степени.

при эскалации СОД. Полученные данные свидетельствуют о вполне удовлетворительной переносимости непрерывного курса ДЛТ в СОД выше 70 Гр, проводимого в объеме гормонолучевого лечения РПЖ, увеличения нежелательных последствий облучения со стороны мочевого пузыря при эскалации СОД отмечено не было (таблица). Вместе с тем наблюдали значимое уменьшение числа поздних ректитов в группе больных с эскалацией СОД – 4,8 % против 16,7 % случаев в контрольной группе ($p < 0,05$). Данное обстоятельство мы связываем с применением почти у половины (59/46,8 %) больных РПЖ в группе с эскалацией СОД технологии IMRT, при проведении которой возможно существенное уменьшение облученного объема прямой кишки. В этой группе пациентов ($n=126$) при IMRT ($n=59$) поздние ректиты отмечены у 2 (3,4 %) больных, в то время как без применения данной технологии ($n=67$) – у 9 (9,3 %) пациентов ($p < 0,1$).

Обсуждение

В ряде современных зарубежных исследований также продемонстрировано преимущество использования при лучевой терапии РПЖ технологии IMRT, которая, как известно, позволяет улучшить подведение дозы к мишени вблизи от органов риска, что способствует уменьшению токсичности и возможности эскалации СОД в опухоли без увеличения числа осложнений лечения [4, 9, 10, 13, 16, 18, 19, 21]. Например, в недавно опубликованной работе [17] проведен сравнительный анализ токсичности ДЛТ у больных РПЖ с применением технологий 3D-CRT ($n=115$; СОД 76 Гр) и IG-IMRT ($n=388$; СОД 78 Гр). Авторы отметили статистически значимое уменьшение частоты развития клинически значимых осложнений лечения (градации \geq II) при проведении IG-IMRT. При данной технологии гастроинтестинальную (GI) токсичность наблюдали в 5,8 % случаев, в то время как при 3D-CRT – в 57,3 % случаев ($p < 0,001$). В исследовании R.C. Wortel et al. также продемонстрировано достоверное уменьшение острой GI токсичности лечения (градации \geq II) у больных РПЖ при использовании IG-IMRT в сравнении с 3D-CRT: 29 % и 49 % случаев соответственно ($p < 0,002$) [20].

Анализ результатов нашего исследования свидетельствует о том, что значимое влияние на развитие острой токсичности лечения оказывал

объем предстательной железы. Несмотря на то, что у большинства пациентов до выполнения ДЛТ проводили неоадьювантную ГТ, что способствовало уменьшению размеров железы, у 93 (59,6 %) больных до начала лучевой терапии объем железы превышал 30 см³, что естественным образом влияло на увеличение облученного объема тканей в процессе лечения. В этой группе больных острые реакции со стороны мочевого пузыря и прямой кишки отмечены у 41 (44,1 %) и 15 (16,1 %) пациентов, против 9 (14,3 %) и 3 (4,8 %) соответственно у больных с объемом железы менее 30 см³ ($p < 0,05$).

Известно, что на частоту развития осложнений лучевой терапии РПЖ оказывают влияние самые разнообразные факторы, к которым относятся не только величина подведенной СОД и режим фракционирования, но и техника облучения, объем облученных нормальных тканей и их толерантность, а также обеспечение гарантии качества проводимого лечения. Более того, в ранее проведенных исследованиях установлен ряд факторов, способствующих увеличению частоты осложнений после лучевой терапии при РПЖ и которые можно наблюдать у большинства пациентов. В частности, риск возникновения острой и поздней гастроинтестинальной токсичности увеличивается у пожилых больных, при наличии в анамнезе хирургических вмешательств или гормональной терапии, а также сопутствующей патологии (сахарный диабет, геморрой, воспалительные заболевания кишечника и др.) и её коррекции во время ДЛТ [3, 4, 7, 14]. По мнению некоторых авторов, даже увеличение РОД с 1,8 Гр до 2 Гр при эскалации СОД выше 74 Гр способствует повышению числа клинически значимых осложнений лечения у больных РПЖ [14]. Следовательно, все перечисленные факторы необходимо учитывать как при планировании лучевой терапии у больных, так и при анализе результатов лечения РПЖ. Тем не менее наш опыт проведения непрерывного курса конформной лучевой терапии с эскалацией СОД свидетельствует о вполне удовлетворительной переносимости лечения и приемлемом уровне осложнений, развившихся у больных до настоящего времени.

Медиана наблюдения за больными РПЖ составила 25,2 мес; все пациенты по состоянию на 01.12.2015 живы, находятся под динамическим наблюдением; только у одного больного РПЖ диагностирован биохимический рецидив заболевания.

Заключение

Для успешного внедрения в практику лечения РПЖ современных технологий лучевой терапии, предоставляющих реальную возможность выполнения конформного облучения с увеличением СОД в опухоли, необходим тщательный анализ не только эффективности, но и, прежде всего, частоты

и тяжести осложнений лечения. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о приемлемой токсичности непрерывного курса лучевой терапии с эскалацией СОД при гормонолучевом лечении РПЖ и необходимости продолжения работы в данном направлении – изучение отдаленных результатов лечения и качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с.
2. Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E., Cosset J.M., Bougnoux A., Chauvet B., Salem N., Chapet O., Bourdain S., Bachaud J.M., Maingon P., Hannoun-Levi J.M., Malissard L., Simon J.M., Pommier P., Hay M., Dubray B., Lagrange J.L., Luporsi E., Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (4). P. 1056–1063. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
3. Budaus L., Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 112–127. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.
4. Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liauw S.L. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy // *Cancer Med.* 2014. Vol. 3 (4). P. 954–961. doi: 10.1002/cam4.261.
5. Creak A., Hall E., Horwich A., Eeles R., Khoo V., Huddart R., Parker C., Griffin C., Bidmead M., Warrington J., Dearnaley D. Randomized pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 109 (3). P. 651–657. doi: 10.1038/bjc.2013.394.
6. Deamaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H.L., Millar J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K.B., Sydes M.R. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15 (4). P. 464–473. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3.
7. Fuentes-Raspall R., Inoriza J.M., Rosello-Serrano A., Amon-Sanz C., Garcia-Martin P., Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2013. Vol. 18 (5). P. 298–303. doi: 10.1016/j.rpor.2013.05.006.
8. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Diehlwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 104–109. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
9. Horwich A., Hugosson J., Reijke T., Wiegel T., Fizazi K., Kataja V. & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (5). P. 1141–1162. doi: 10.1093/annonc/mds624.
10. Jacobs B.L., Zhang Y., Skolarus T.A., Wei J.T., Montie J.E., Miller D.C., Hollenbeck B.K. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer // *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65 (1). P. 162–168. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.055.
11. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70 (1). P. 67–74.
12. Liauw S.L., Stadler W.M., Correa D., Weichselbaum R.R., Jani A.B. Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy // *Int. J.*

- Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (1). P. 125–130. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.074.
13. Matzinger O., Duclos F., van den Bergh A., Carrie C., Villa S., Kitsios P., Poortmans P., Sundar S., Steen-Banasik E.M., Gulyban A., Collette L., Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991 // *Eur. J. Cancer.* 2009. Vol. 45 (16). P. 2825–2834. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.009.
14. Michalski J.M., Bae K., Roach M., Marcoe A.M., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M.B., Straube W., Valicenti R.K., Cox J.D. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76 (1). P. 14–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.062.
15. Michalski J., Winter K., Roach M., Markoe A., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M., Purdy J.A., Valicenti R.K., Cox J.D. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy 3D-CRT for prostate cancer on RTOG 9406 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (3). P. 363–370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.070.
16. Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85 (3). P. 686–692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.023.
17. Sveistrup J., Rosenschold P.M., Deasy J.O., Oh J.H., Pommer T., Petersen P.M., Engelholm S.A. 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. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1748-717X-9-44.
18. Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *J. Urol.* 2013. Vol. 190 (2). P. 521–526. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012.
19. Wilcox S.W., Aherne N.J., Benjamin L.C., Wu B., Silva T.C., McLachlan C.S., McKay M.J., Last A.J., Shakespeare T.P. Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation: encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer // *Oncotargets Ther.* 2014. Vol. 30 (7). P. 1519–1523. doi:10.2147/OTT.S65238.
20. Wortel R.C., Incrocci L., Pos F.J., Lebesque J.V., Witte M.G., van der Heide U.A., van Herk M., Heemsbergen W.D. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 91 (4). P. 737–744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.
21. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., Yamada Y., Shipley A.M., Jackson A., Amols H.I. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 70 (4). P. 1124–1129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.
22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., Efsthathiou J.A., Coen J.J., Bush D.A., Lunt M., Spiegel D.Y., Skowronski R., Jabola B.R., Rossi C.J. 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. Vol. 28 (7). P. 1106–1111. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.

Поступила 30.12.15
Принята в печать 29.02.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуменецкая Юлия Васильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru. SPIN-код: 2022-7351.

Мардынский Юрий Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский

исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3393-8914.

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дистанционной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581.

Карякин Олег Борисович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: karyakin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 1486-9379.

Чайков Владимир Сергеевич, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы Медицинского радиологического научного центра имени А.Ф. Цыба – филиала «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: chaykovvv@mail.ru. SPIN-код: 2612-7198.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DOSE-ESCALATED EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY DURING HORMONO-RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER

Yu.V. Gumenetskaya, Yu.S. Mardynskiy, I.A. Gulidov,
O.B. Karyakin, V.S. Chaykov

Medical Radiological Research Center named after A.F. Tsyb – branch of the Federal State Budget Institution «National Medical Radiological Research Center» of the Russian Federation Health Ministry, 4, Korolev Street, 249031-Obninsk, Kaluga region, Russia. E-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru

Abstract

Introduction. The introduction of modern technologies of conformal external beam radiotherapy (EBRT) into clinical practice for the treatment of prostate cancer requires proper quality assurance measures as well as a careful analysis of both the efficacy and toxicity data of treatments. **The purpose of this study** was to investigate tolerance and the immediate efficacy of conformal dose-escalated EBRT during hormono-radiotherapy for prostate cancer. **Material and methods.** The study involved 156 prostate cancer patients treated with EBRT. Among them, 30 patients received a total dose of 70 Gy, and in 126 patients the total dose was escalated to 72–76 Gy (median total dose – 74.0 Gy). Fifty-nine patients received intensity modulated radiation therapy. **Results.** The prescribed course of treatment was completed in all the patients with prostate cancer. Acute radiation-induced bladder reactions (RTOG) were observed in 50 (32.1 %) patients, of whom 48 (30.8 %) experienced grade I reactions, and 2 (1.3 %) experienced grade II reactions. Eighteen (11.5 %) patients had radiation-induced rectum reactions, not above grade I. The development of grade II dysuric phenomena necessitated treatment interruption only in two patients. Of 9 (5.8 %) patients who had late bladder complications (RTOG/EORTC), 8 (5.1 %) patients developed grade I complications, and one (0.6 %) patient developed grade II complications. Of 11 (7.1 %) patients who had rectum complications, 8 (5.1 %) patients developed grade I complications, and 3 (1.9 %) patients developed grade II complications. No patients experienced the increase in toxicity of treatment during dose escalation up to a total dose exceeding 70 Gy. During the follow-up period, only one patient developed recurrent disease. **Conclusion.** The results of our study suggest acceptable levels of toxicity following a continuous course of dose-escalated EBRT given in conjunction with hormono-radiotherapy to prostate cancer patients. Further studies are needed to investigate the impact of dose escalation on long-term outcomes as well as the rate and grade of late complications.

Key words: prostate cancer, conformal radiotherapy, dose escalation, hormono-radiotherapy.

REFERENCES

1. *The state of cancer care in Russia in 2014* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2015. 236 p. [in Russian]
2. Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E., Cosset J.M., Bounoux A., Chauvet B., Salem N., Chapet O., Bourdain S., Bachaud J.M., Maingon P., Hannoun-Levi J.M., Malissard L., Simon J.M., Pommier P., Hay M., Dubray B., Lagrange J.L., Luporsi E., Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 80 (4). P. 1056–1063. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
3. Budaus L., Bolla M., Bossi A., Cozzarini C., Crook J., Widmark A., Wiegel T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61. P. 112–127. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.027.
4. Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liauw S.L. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy // *Cancer Med.* 2014. Vol. 3 (4). P. 954–961. doi: 10.1002/cam4.261.
5. Creak A., Hall E., Horwich A., Eeles R., Khoo V., Huddart R., Parker C., Griffin C., Bidmead M., Warrington J., Dearnaley D. Randomized pilot

study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 109 (3). P. 651–657. doi: 10.1038/bjc.2013.394.

6. Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H.L., Milner J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K.B., Sydes M.R. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15 (4). P. 464–473. doi: 10.1016/S1473-2045(14)70040-3.

7. Fuentes-Raspall R., Inoriza J.M., Rosello-Serrano A., Amon-Sanz C., Garcia-Martin P., Oliu-Isern G. Late rectal and bladder toxicity following radiation therapy for prostate cancer: Predictive factors and treatment results // *Rep. Pract. Oncol. Radiother*. 2013. Vol. 18 (5). P. 298–303. doi: 10.1016/j.rpor.2013.05.006.

8. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Diehlwart M.F., Lebesque J.V. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival // *Radiother. Oncol*. 2014. Vol. 110 (1). P. 104–109. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.

9. Horwich A., Hugosson J., Reijke T., Wiegelt T., Fizazi K., Kataja V. & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012 // *Ann. Oncol*. 2013. Vol. 24 (5). P. 1141–1162. doi: 10.1093/annonc/mds624.

10. Jacobs B.L., Zhang Y., Skolarus T.A., Wei J.T., Montie J.E., Miller D.C., Hollenbeck B.K. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer // *Eur. Urol*. 2014. Vol. 65 (1). P. 162–168. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.055.

11. Kuban D.A., Tucker S.L., Dong L., Starkschall G., Huang E.H., Cheung M.R., Lee A.K., Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008. Vol. 70 (1). P. 67–74.

12. Liauw S.L., Stadler W.M., Correa D., Weichselbaum R.R., Jani A.B. Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010. Vol. 77 (1). P. 125–130. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.074.

13. Matzinger O., Duclos F., van den Bergh A., Carrie C., Villa S., Kitsios P., Poortmans P., Sundar S., Steen-Banasik E.M., Gulyban A., Collette L., Bolla M. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991 // *Eur. J. Cancer*. 2009. Vol. 45 (16). P. 2825–2834. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.009.

14. Michalski J.M., Bae K., Roach M., Marcoe A.M., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M.B., Straube W., Valicenti R.K., Cox J.D. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from

the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2010. Vol. 76 (1). P. 14–22. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.01.062.

15. Michalski J., Winter K., Roach M., Markoe A., Sandler H.M., Ryu J., Parliament M., Purdy J.A., Valicenti R.K., Cox J.D. Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy 3D-CRT for prostate cancer on RTOG 9406 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2012. Vol. 83 (3). P. 363–370. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.070.

16. Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J. Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2013. Vol. 85 (3). P. 686–692. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.023.

17. Sveistrup J., Rosenschold P.M., Deasy J.O., Oh J.H., Pommer T., Petersen P.M., Engelholm S.A. 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. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1748-717X-9-44.

18. Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer // *J. Urol*. 2013. Vol. 190 (2). P. 521–526. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.012.

19. Wilcox S.W., Aherne N.J., Benjamin L.C., Wu B., Silva T.C., McLachlan C.S., McKay M.J., Last A.J., Shakespeare T.P. Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation: encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer // *Onco. Targets Ther*. 2014. Vol. 30 (7). P. 1519–1523. doi: 10.2147/OTT.S65238.

20. Wortel R.C., Incrocci L., Pos F.J., Lebesque J.V., Witte M.G., van der Heide U.A., van Herk M., Heemsbergen W.D. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2015. Vol. 91 (4). P. 737–744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.

21. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M., Yamada Y., Shippey A.M., Jackson A., Amols H.I. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2008. Vol. 70 (4). P. 1124–1129. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044.

22. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shippey W.U., Efsthathiou J.A., Coen J.J., Bush D.A., Lunt M., Spiegel D.Y., Skowronski R., Jabola B.R., Rossi C.J. 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. Vol. 28 (7). P. 1106–1111. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.

Received 16.12.15

Accepted 29.02.16

ABOUT THE AUTHORS

Gumenetskaya Yulia V., MD, DSc, Leading Researcher, of the Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru. SPIN-code: 2022-7351.

Mardynskiy Yuri S., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Branch of Radiation Therapy Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3393-8914.

Gulidov Igor A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Distant Beam Radiation Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581.

Karyakin Oleg B., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the лучевого и хирургического лечения urological diseases with a group of prostate cancer brachytherapy A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: karyakin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 1486-9379.

Chaykov Vladimir S., Researcher, Department of Radiotherapy and Surgery for Diseases of the лучевого и хирургического лечения urological diseases with a group of prostate cancer brachytherapy A.F. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre (Obninsk, Kaluga region, Russian Federation). E-mail: chaykovvv@mail.ru. SPIN-code: 2612-7198.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests