

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21

УДК: 616.65-006.6-08-06:615.849.1

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Стриканова И.А., Джабраилова С.О., Лепилина О.Г., Бoryшева Н.Б., Карякин О.Б., Иванов С.А., Каприн А.Д. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы высокого риска. Анализ осложнений лечения. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (2): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21.

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Strikanova I.A., Dzhabrailova S.O., Lepilina O.G., Borysheva N.B., Karyakin O.B., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Combined modality radiotherapy for high-risk prostate cancer. Analysis of treatment-related complications. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (2): 15–21. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-15-21.

### СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА. АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕЧЕНИЯ

**К.С. Макарова, Ю.В. Гуменецкая, В.А. Бирюков, А.А. Обухов,  
И.А. Стриканова, С.О. Джабраилова, О.Г. Лепилина, Н.Б. Бoryшева,  
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн**

Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Россия  
Россия, 249031, г. Обнинск, ул. Королева, 4. E-mail: mks.40@mail.ru

#### Аннотация

**Цель исследования** – анализ токсичности сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска прогрессирования. **Материал и методы.** Проведен анализ непосредственных результатов СЛТ у 88 больных РПЖ, получивших лечение в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с апреля 2016 г. по февраль 2018 г. Медиана наблюдения составила 13 мес (от 3 до 23 мес). Возраст пациентов варьировал от 49 до 80 лет, в среднем – 64,8 года. Инициальный уровень ПСА составлял от 3,5 до 114 нг/мл (в среднем – 16,7 нг/мл). Все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования заболевания (D'Amico et al.). В зависимости от последовательности этапов СЛТ больные были разделены на две группы. У больных первой группы (n=45) проводили курс конформной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в суммарной очаговой дозе (СОД) 44–46 Гр с последующим (через 2–3 нед) сеансом брахитерапии (<sup>192</sup>Ir в дозе 15 Гр, однократно). Во второй группе (n=43) пациентам проводили внутритканевую терапию с последующим курсом ДЛТ в СОД 44–46 Гр. **Результаты.** Запланированный курс СЛТ выполнен в полном объеме у всех больных РПЖ. Острые лучевые реакции I степени тяжести (RTOG/EORTC) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) наблюдали у 29 (32,9 %) пациентов. Острые лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени отмечены у 17 (19,3 %), II степени – у 2 (2,3 %) пациентов. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов МВП отмечены у 6 (6,8 %), II степени – у 3 (3,4 %) пациентов; формирование стриктуры уретры – у 1 (1,1 %) больного. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта отмечены у 8 (9,1 %), II степени – у 6 (6,8 %) больных. **Заключение.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости СЛТ больными РПЖ. Уровень развития острых лучевых реакций и осложнений со стороны критических органов вполне приемлем, позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов и не превышает опубликованные данные.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, сочетанная лучевая терапия, осложнения, токсичность, лучевые реакции.

## COMBINED MODALITY RADIOTHERAPY FOR HIGH-RISK PROSTATE CANCER. ANALYSIS OF TREATMENT-RELATED COMPLICATIONS

K.S. Makarova, Yu.V. Gumenetskaya, V.A. Biryukov, A.A. Obukhov,  
I.A. Strikanova, S.O. Dzhabrailova, O.G. Lepilina, N.B. Borysheva,  
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Health Ministry of the Russian Federation, Obninsk, Russia  
4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Russia. E-mail: mks.40@mail.ru

### Abstract

**Purpose:** to analyze toxicity of combined modality radiotherapy in high-risk prostate cancer patients. **Material and Methods.** Short-term outcomes after combined modality radiotherapy were analyzed in 88 prostate cancer patients treated at clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center between April 2016 and February 2018. The median follow-up time was 13 months (range, 3–23 months). The mean age of the patients was 64.8 years (range, 49–80 years). An initial PSA was in the range of 3.5–114 ng/ml (mean 16.7 ng/ml). All patients were considered high-risk according to the D'Amico classification. The patients were divided into two groups according to the sequence of combined modality radiotherapy. In group 1, the patients (n=45) received conformal EBRT to a total dose of 44–46 Gy, and 2–3 weeks later, they underwent high-dose rate <sup>192</sup>Ir- brachytherapy (one single fraction of 15 Gy) as a boost to EBRT. In group 2, the patients (n=43) were treated with interstitial brachytherapy followed by EBRT delivering at total doses of 44–46 Gy. **Results.** All patients eventually completed the combined modality radiotherapy course planned for them. Acute, grade 1 genitourinary (GU) toxicities (RTOG/EORTC) occurred in 29 (32.9 %) patients. Acute gastrointestinal (GI) toxicity was grade 1 in 17 (19.3 %) and grade 2 in 2 (2.3 %) patients. Late GU toxicity was grade 1 in 6 (6.8 %) and grade 2 in 3 (3.4 %) patients. An urethral stricture developed in 1 (1.1 %) patient. Late GI toxicity was grade 1 in 8 (9.1 %) patients and grade 2 in 6 (6.8 %) patients. **Conclusion.** The preliminary results of this study suggest satisfactory tolerability of combined modality radiotherapy by prostate cancer patients. The level of acute toxicity and complications in critical organs is quite acceptable, which maintains high quality of life for patients and does not exceed the published data.

**Key words:** prostate cancer, combined modality radiotherapy, complications, radiation reactions.

### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу наиболее распространенных злокачественных новообразований, занимая второе место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин во всем мире после рака трахеи, бронхов и легких [1]. В Российской Федерации в 2016 г. зарегистрирован 38 371 новый случай РПЖ, при этом заболеваемость мужского населения России за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза. В 2006 г. распространенность РПЖ составила 27,4 случая на 100 000 населения, в 2016 г. – 56,5 на 100 000 населения. Прирост заболеваемости составил 116,9 %, РПЖ по этому показателю занимает первое место [2]. Удельный вес больных РПЖ I–II стадий составляет 56 %, III стадии – 25,1 % [3].

Общепризнанными методами радикального лечения РПЖ являются хирургический (радикальная простатэктомия) и лучевой (дистанционная и контактная лучевая терапия). Опубликованные данные свидетельствуют о том, что эскалация суммарной очаговой дозы при проведении лучевого лечения РПЖ способствует увеличению частоты

достижения локального контроля и улучшению выживаемости пациентов без биохимического рецидива во всех группах риска прогрессирования заболевания [4, 5]. Однако современные тенденции в развитии лучевой терапии РПЖ, наряду с повышением противоопухолевой эффективности, направлены на уменьшение частоты и степени тяжести осложнений, что вместе с улучшением результатов лечения способствует сохранению высокого качества жизни больных. Эти эффекты могут быть достигнуты путем сочетания двух способов подведения дозы ионизирующего излучения – дистанционного и контактного (внутриканального) облучения. Преимущество применения сочетанной лучевой терапии заключается также в радиобиологических особенностях РПЖ. Данные большинства опубликованных исследований свидетельствуют о том, что соотношение  $\alpha/\beta$  для клеток РПЖ имеет низкое значение (0,9–2,2), и оно ниже, чем  $\alpha/\beta$  окружающих нормальных тканей [6, 7]. Таким образом, можно предполагать, что оптимальное соотношение между туморицидным эффектом лучевой терапии и повреждающим воздействием

Таблица

**Характеристика больных РПЖ, получивших  
сочетанное лучевое лечение**

Показатель	Число больных (n=88)
<b>Возраст, лет</b>	
Медиана	65
Диапазон	49–80
<b>Распространенность опухоли (категория T)</b>	
T2a	2 (2,3 %)
T2c	45 (51,1 %)
T3a	33 (37,5 %)
T3b	8 (9,1 %)
<b>Сумма баллов по шкале Глисона</b>	
<7	27 (30,7 %)
7	47 (53,4 %)
≥8	14 (15,9 %)
<b>Инициальный ПСА, нг/мл</b>	
<10	33 (37,5 %)
10–20	38 (43,2 %)
>20	17 (19,3 %)
<b>Гормональная терапия</b>	
Неoadъювантная	6 (6,8 %)
Сопутствующая	62 (70,5 %)
Не проводилась	19 (21,6 %)
Орхэктомия	1 (1,1 %)
<b>Длительность наблюдения, мес</b>	
Медиана	13
Диапазон	3–23

на нормальные ткани (соединительную ткань, эпителий) достигается при использовании облучения крупными фракциями, аналогом которого является высокоомощная брахитерапия (ВМБТ).

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) и Американской ассоциации брахитерапии (ABS), а также ведущих российских экспертов, проведение брахитерапии в режиме монотерапии возможно у пациентов с благоприятным прогнозом. Что же касается пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ, то в данной группе больных рекомендовано сочетание брахитерапии с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) либо мультимодальное лечение, включающее гормональную терапию [8–10]. В последние годы растет интерес к проведению данного вида лечения, и уже опубликованные данные свидетельствуют о высокой эффективности мультимодального подхода у больных РПЖ высокого риска [11–13]. Очевидно, что комбинация методов противоопухолевого лечения и эскалация СОД увеличивают и риск развития осложнений, поэтому необходимо тщательно анализировать все нежелательные последствия лечения, которые могут оказывать влияние на качество жизни больных.

**Целью исследования** является анализ частоты развития и степени тяжести лучевых реакций и осложнений СЛТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

**Материал и методы**

Проведен анализ непосредственных результатов СЛТ у 88 пациентов с РПЖ, получивших лечение в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба с апреля 2016 г. по февраль 2018 г. Медиана наблюдения составила 13 мес (3–23 мес). Возраст пациентов варьировал от 49 до 80 лет, в среднем – 64,8 года. Уровень ПСА до лечения составлял от 3,5 до 114 нг/мл (в среднем – 16,7 нг/мл). На момент постановки диагноза клиническая стадия cT2N0M0 выявлена у 47 (53,4 %) больных, cT3N0M0 – у 41 (46,6 %) больного. Морфологическое подтверждение диагноза РПЖ (аденокарцинома) получено во всех случаях, сумма баллов по шкале Глисона составила 6 у 27 (30,7 %); 7 – у 47 (53,4 %); 8 – у 11 (9,0 %); 9 – у 3 (3,4 %) больных РПЖ. Учитывая инициальный уровень ПСА, степень дифференцировки и местную распространенность опухоли (категория T), все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования заболевания (классификация D'Amico et al.) [14].

Большинству пациентов (46/52,2 %) была проведена неoadъювантная (от 1 до 7 мес до начала ЛТ, в среднем – 4,5 мес) и сопутствующая гормональная терапия (ГТ); у 16 (18,1 %) пациентов гормональная терапия назначена одновременно с началом ЛТ. После завершения курса сочетанной лучевой терапии ГТ продолжена в адъювантном режиме (от 12 до 24 мес). У 6 (6,8 %) пациентов прово-

дили только неoadъювантную ГТ (от 1 до 3 мес) с целью уменьшения объема предстательной железы; 1 (1,1 %) больному выполнена двусторонняя орхэктомия (по месту жительства) за 3 мес до начала ЛТ; 19 (21,6 %) пациентам ГТ не проводили (таблица).

В зависимости от последовательности этапов СЛТ больные были разделены на две группы. У больных первой группы (n=45) проводили курс конформной ДЛТ с последующим (через 2–3 нед) сеансом брахитерапии. Во второй группе (n=43) пациентам проводили внутритканевую лучевую терапию с последующим (через 2–3 нед) курсом конформной ДЛТ. Конформная ДЛТ у всех больных проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (в разовой очаговой дозе 2 Гр), 1 фракция в день 5 дней в неделю до СОД 44–46 Гр. Топометрическая подготовка у всех пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с обязательным применением фиксирующих устройств; 3D-дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и семенные пузырьки с отступом на планируемый объем мишени 1 см во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных проводили с помощью

системы объёмной визуализации мишени – IGRT (XVI). Во время курса лечения (как правило, после достижения СОД 20 Гр) все пациенты получали консервативное лечение с целью профилактики развития лучевых реакций и осложнений.

Брахитерапию проводили на аппарате Гамма-Мед Плюс под УЗ-навигацией с использованием  $^{192}\text{Ir}$ ; в РОД 15 Гр однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования брахитерапии применяли программное обеспечение Vitesse 2.5 и BrachyVision.

После завершения курса СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых двух лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров исследовали уровень ПСА в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили ТРУЗИ предстательной железы, УЗИ органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). МРТ малого таза и другие методы исследования выполняли по показаниям.

### Результаты

Запланированный курс СЛТ выполнен в полном объёме у всех больных РПЖ. Анализ токсичности лечения свидетельствовал о вполне удовлетворительной его переносимости больными. Оценка развития ранних токсических эффектов и поздних осложнений лучевой терапии производилась в соответствии с классификацией RTOG/EORTC. Острые лучевые реакции I степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) отмечены у 29 (32,9 %) больных. Острые лучевые реакции со стороны прямой кишки I степени отмечены у 17 (19,3 %), II степени – у 2 (2,3 %) больных. Ни в одном случае развитие лучевых реакций не потребовало перерыва в курсе лечения. Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов МВП отмечены у 6 (6,8 %), II степени – у 3 (3,4 %) больных. Формирование стриктуры уретры через год после проведения СЛТ отмечено у 1 (1,1 %) пациента, которому по поводу сопутствующего заболевания (рак мочевого пузыря) неоднократно (до СЛТ) выполняли трансуретральные резекции (ТУР). Поздние лучевые осложнения I степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечены у 8 (9,1 %), II степени – у 6 (6,8 %) больных.

### Обсуждение

К настоящему времени уже проведено достаточное количество контролируемых рандомизированных исследований, в которых продемонстрировано статистически значимое улучшение выживаемости больных РПЖ при проведении ДЛТ с увеличением СОД в опухоли выше 70 Гр. Вместе с тем эскалация дозы весьма лимитирована толерантностью нормальных тканей, находящихся в непосредственной близости от опухоли, и неизбежно сопровождается увеличением риска развития осложнений лечения

[15–18]. В связи с этим идет постоянный поиск способов и методик, повышающих конформность облучения при РПЖ, что позволяет выполнять эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. В настоящее время все более возрастает интерес к возможности применения у больных РПЖ методик СЛТ, которые, по данным ряда авторов, наряду с высокой эффективностью демонстрируют приемлемую переносимость лечения [19–21]. Одно из первых рандомизированных исследований, посвященных сравнительному анализу эффективности и токсичности ДЛТ и СЛТ с применением в качестве буста ВМБТ  $^{192}\text{Ir}$ , опубликовано в 2012 г. [22]. Hoskin et al. не отметили увеличения токсичности при проведении СЛТ с эскалацией СОД, при медиане наблюдения 7 лет поздние лучевые осложнения любой степени тяжести со стороны нижних отделов МВП отмечены в группе СЛТ в 31 %, а в группе без эскалации дозы – в 30 % случаев ( $p=0,5$ ). Частота клинически значимых осложнений со стороны нижних отделов МВП за первые 8 лет наблюдения при применении буста ВМБТ ( $n=110$ ) составила 4–14 %, при ДЛТ ( $n=108$ ) – 0–10 %. При этом значимые различия в группах отмечали только при наблюдении в течение 5,5 лет (14 % vs 0 %,  $p=0,02$ ). Также продемонстрировано увеличение частоты развития стриктур уретры в группе применения буста ВМБТ – 8 % vs 2 %, но различия не были статистически значимыми ( $p=0,1$ ).

В некоторых исследованиях продемонстрировано преимущество использования современных технологий ДЛТ, например, лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) в лечении РПЖ, которая, как известно, позволяет улучшить подведение дозы к мишени вблизи от органов риска, что способствует уменьшению токсичности лечения. Spratt et al. опубликовали результаты исследования с участием 870 пациентов, которым проводили или курс ДЛТ с применением технологии IMRT до СОД 86,4 Гр ( $n=470$ ), или брахитерапию в сочетании с IMRT до СОД 45–50,4 Гр. Медиана наблюдения за больными составила 5,3 года (от 1 до 14 лет). Авторы сообщают, что в сравниваемых группах актуальная 7-летняя поздняя токсичность II степени со стороны нижних отделов ЖКТ составила 4,6 % vs 4,1 % ( $p=0,89$ ), III степени – 0,4 % vs 1,4 % ( $p=0,36$ ). Осложнения II степени со стороны нижних отделов МВП наблюдали в 19,4 % vs 21,2 % ( $p=0,14$ ), III степени – в 3,1 % vs 1,4 % ( $p=0,74$ ) [23]. Авторы не отметили значимого увеличения токсичности лечения при применении СЛТ.

В 2014 г. опубликована обзорная статья о применении СЛТ в лечении РПЖ, представляющая результаты одноцентровых исследований со всего мира, включивших около 5 000 пациентов с медианой наблюдения до 10 лет. Несмотря на различия в подводимых дозах и режимах фракционирования, отмечена вполне приемлемая, по мнению автора,

токсичность лечения – поздние осложнения III степени тяжести со стороны нижних отделов ЖКТ наблюдали редко (0–3 %), поздние осложнения III степени со стороны нижних отделов МВП – в 1–14 % случаев [24].

В недавно опубликованном исследовании L. Åström et al. среди 623 пациентов, которым провели СЛТ, при 5-летнем и 10-летнем наблюдении преобладала поздняя токсичность со стороны нижних отделов МВП  $\geq$  II степени – в 22 и 28 % случаев и  $\geq$  III степени – в 4 и 6 % соответственно периодам наблюдения. Поздние осложнения со стороны ЖКТ  $\geq$  II степени отмечены в 12 %,  $\geq$  III степени – в 1 % как при 5-летнем, так и при 10-летнем наблюдении. Авторы также утверждают, что большой объем предстательной железы и ТУР в анамнезе оказывали значимое влияние на развитие осложнений  $\geq$  II степени со стороны МВП [25].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о хорошей переносимости больными до настоящего времени данными. Так, частота развития осложнений  $\geq$  II степени со стороны нижних отделов МВП составила 3,4 %, со стороны нижних отделов ЖКТ – 6,8 %. Осложнений III степени до настоящего времени не наблюдали.

Традиционно высокомоментную брахитерапию рассматривали как дополнение к ДЛТ в виде так называемого «буста», совместное применение которых представляет сочетанный вариант лучевого лечения при промежуточном и высоком риске РПЖ. Единого стандарта по проведению сочетанной терапии не существует: в каждой клинике, применяющей СЛТ, имеет место собственный протокол – от нескольких фракций брахитерапии в течение одних суток до 3–6 фракций в течение 2 нед. Оптимальной считается одна фракция в 15 Гр в со-

четании с ДЛТ до 40–46 Гр. До сих пор также нет ответа на вопрос, что следует выполнять на первом этапе СЛТ – брахитерапию или ДЛТ [26]. Поэтому вопрос об оптимальном сочетании дистанционного и внутритканевого облучения остается предметом открытой дискуссии. Предварительные результаты нашего исследования свидетельствовали об отсутствии зависимости между последовательностью этапов СЛТ и частотой развития осложнений лечения. Так, поздние осложнения со стороны нижних отделов МВП и нижних отделов ЖКТ при проведении ДЛТ до брахитерапии (в 1-й группе) наблюдали у 5 (11,1 %) и 7 (15,6 %) больных, во 2-й группе (ДЛТ после брахитерапии) подобные осложнения отмечены у 5 (11,6 %) и 7 (16,3 %) пациентов. Различий по степени тяжести поздних осложнений после реализации СЛТ в двух группах у больных до настоящего времени также не наблюдали. Необходимо дальнейшее продолжение исследования для оценки частоты развития поздних осложнений лечения при более длительном сроке наблюдения за пациентами, а также для изучения возможного влияния различных факторов на нежелательные последствия лечения у больных РПЖ.

### Заключение

Предварительные результаты исследования свидетельствуют об удовлетворительной переносимости СЛТ больными РПЖ. Уровень развития лучевых осложнений со стороны критических органов вполне приемлем, не превышает опубликованные данные и позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов. Для оценки эффективности лечения и качества жизни больных РПЖ после СЛТ нами осуществляется динамическое наблюдение за всеми пациентами и продолжается набор больных в группы исследования.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IARC. Cancer today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018 [Internet]. URL: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations> (cited 23.07.2018).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2016 (Morbidity and Mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236. (in Russian)].
4. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D., Shipley W.U., Efstathiou 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 oncology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010 Mar; 28 (7): 1106–11. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.
5. Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart 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 Jan; 110 (1): 104–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
6. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy

outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta=1.4$  (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Jan 1; 82 (1): e17–24. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.

7. Fowler J.F., Dasu A., Toma-Dasu I. Is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate tumors really low and does it vary the level of risk at diagnosis? *Anticancer Res*. 2013 Mar; 33 (3): 1009–11.

8. Yamada Y., Rogers L., Demanes D.J., Morton G., Prestidge B.R., Pouliot J., Cohen G.N., Zaider M., Ghilezan M., Hsu I.C. American Brachytherapy society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan-Feb; 11 (1): 20–32. doi: 10.1016/j.brachy.2011.09.008.

9. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M., Briers E., Cumberbatch M.G., De Santis M., Fossati N., Gross T., Henry A.M., Joniau S., Lam T.B., Mason M.D., Matveev V.B., Moldovan P.C., Van den Bergh R.C.N., Van den Broeck T., Van der Poel H.G., Van der Kwast T.H., Rouvière O., Schoots I.G., Wiegelt T., Cornford P. *Eur Urol*. 2017 Apr; 71 (4): 618–629. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.

10. Новиков С.Н., Ощепков В.Н., Канаев С.В., Баянкин С.Н., Бирюков В.А., Коротких Н.В., Молоков А.А., Новиков Р.В., Цыбульский А.Д. Рекомендации по лечению рака предстательной железы с помощью высокомоментной внутритканевой лучевой терапии (брахитерапии). Экспертное совещание. 17 ноября 2016, Москва. Экспериментальная и клиническая урология. 2017; 3: 10–23. [Novikov S.N., Oshchepkov V.N., Kanaev S.V., Bayankin S.N., Biryukov V.A., Korotkih N.V., Molokov A.A., Novikov R.V., Tsibulskiy A.D. Guidelines for prostate cancer HDR-brachytherapy treatment. Expert meeting 17th November 2016, Moscow. *Experimental and Clinical Urology*. 2017; 3: 10–23. (in Russian)].

11. Mason M.D., Parulekar W.R., Sydes M.R., Brundage M., Kirkbride P., Gospodarowicz M., Cowan R., Kostashuk E.C., Anderson J., Swanson G., Parmar M.K., Hayter C., Jovic G., Hiltz A., Hetherington J., Sathya J., Barber J.B., McKenzie M., El-Sharkawi S., Souhami L., Hardman P.D., Chen B.E., Warde P. Final Report of the Intergroup Randomized Versus Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jul 1; 33 (19): 2143–50. doi: 10.1200/JCO.2014.57.7510.
12. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P., Dubois J.B., Mirimanoﬀ R.O., Storme G., Bernier J., Kuten A., Sternberg C., Billiet I., Torecilla J.L., Pfeﬀer R., Cutajar C.L., Van der Kwast T., Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov; 11 (11): 1066–73. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0.
13. Mottet N., Peneau M., Mazon J.J., Molinie V., Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012 Aug; 62 (2): 213–9. doi: 10.1016/j.eururo.2012.03.053.
14. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Wu Y.H., Chen M., Art M., Tomaszewski J.E., Wein A. Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology.* 2000 Apr; 55 (4): 572–577.
15. Heembsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart 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 Jan; 110 (1): 104–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.
16. 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., Millar J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K., 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 Apr; 15 (4): 464–73. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3.
17. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., Bosch W., Bruner D.W., Bahary J.P., Lau H., Duclos M., Parliament M., Morton G., Hamstra D., Seider M., Lock M.L., Patel M., Gay H., Vigneault E., Winter K., Sandler H. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RT0G 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Jun 14; 4 (6): e180039. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0039.
18. 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 Jan 1; 70 (1): 67–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.
19. Joseph N., Taylor C., O'Hara C., Choudhury A., Elliott T., Logue J., Wylie J. A combined single high-dose rate brachytherapy boost with hypofractionated external beam radiotherapy results in a high rate of biochemical disease free survival in localised intermediate and high risk prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016; 121 (2): 299–303. doi: 10.1016/j.radonc.2016.09.016.
20. Shahid N., Loblaw A., Chung H.T., Cheung P., Szumacher E., Danjoux C., Sankrecha R., Zhang L., Deabreu A., Mamedov A., Morton G. Long-term Toxicity and Health-related Quality of Life after Single-fraction High Dose Rate Brachytherapy Boost and Hypofractionated External Beam Radiotherapy for Intermediate-risk Prostate Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017 Jul; 29 (7): 412–420. doi: 10.1016/j.clon.2017.01.042.
21. Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W., Merrick G.S., Stock R.G., Blasko J.C., Zelefsky M.J. American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy.* 2017 Jan-Feb; 16 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.brachy.2016.09.006.
22. Hoskin P.J., Rojas A.M., Bownes P.J., Lowe G.J., Ostler P.J., Bryant L. Randomized trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose rate brachytherapy boost for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2012 May; 103 (2): 217–22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007.
23. Spratt D.E., Zumsteg Z.S., Ghadjar P., Kollmeier M.A., Pei X., Cohen G., Polkinghorn W., Yamada Y., Zelefsky M.J. Comparison of high-dose (86.4 Gy) IMRT vs combined brachytherapy plus IMRT for intermediate-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2014 Sep; 114 (3): 360–7. doi: 10.1111/bju.12514.
24. Morton G.C. High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J Contemp Brachytherapy.* 2014 Oct; 6 (3): 323–30. doi: 10.5114/jcb.2014.45759.
25. Åström L., Grusell E., Sandin F., Turesson I., Holmberg L. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018 Apr; 127 (1): 81–87. doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.025.
26. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Брахитерапия. Обнинск: ФГБУ «ВНИИГМИ-МЦД», 2017. [Kaprin A.D., Mardynskiy Yu.S. Brachytherapy. Obninsk, 2017. (in Russian)].

Поступила/Received 09.08.18  
Принята в печать/Accepted 12.12.18

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Макарова Ксения Сергеевна**, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: mks.40@mail.ru. SPIN-код: 6327-6528. AuthorID (РИНЦ): 949055. ORCID: 0000-0001-7192-3193.

**Гуменецкая Юлия Васильевна**, доктор медицинских наук, заведующая радиологическим отделением с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: gumenetskayuul@yandex.ru. SPIN-код: 2022-7351. AuthorID (РИНЦ): 305914. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

**Бирюков Виталий Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: vitbiryukov@gmail.com. SPIN-код: 3167-0076. AuthorID (РИНЦ): 746560. ORCID: 0000-0002-6750-521X.

**Обухов Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: obuhov\_al@mail.ru.

**Стриканова Ирина Александровна**, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: strik.88@mail.ru. SPIN-код: 1814-8439. AuthorID (РИНЦ): 934764. ORCID: 0000-0002-9638-3573.

**Джабраилова Сабина Омаровна**, младший научный сотрудник радиологического отделения с группой лучевого и хирургического лечения больных с опухолями костей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: 79082892222@mail.ru.

**Лепилина Ольга Геннадьевна**, научный сотрудник отделения клинической дозиметрии и топографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 9528-6002. AuthorID (РИНЦ): 880654. ORCID: 0000-0002-1868-6894.

**Борышева Наталья Борисовна**, кандидат физико-математических наук, заведующая отделением клинической дозиметрии и топографии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 5292-4243. AuthorID (РИНЦ): 279373.

**Карякин Олег Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1486-9379. AuthorID (РИНЦ): 339511. ORCID: 0000-0002-6112-2840.

**Иванов Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор РАН, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 4264-5167. AuthorID (РИНЦ): 710405. ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Каприн Андрей Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 1759-8101. AuthorID (РИНЦ): 96775. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

### **Финансирование**

*Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 0352-2016-001.*

### **Конфликт интересов**

*Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Kseniya S. Makarova**, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: mks.40@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7192-3193

**Yuliya V. Gumenetskaya**, MD, Head of the Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: gumenetskayyul@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8163-8406.

**Vitalij A. Biryukov**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: vitbiryukov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6750-521X.

**Aleksandr A. Obukhov**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: obukhov\_a@mail.ru.

**Irina A. Strikanova**, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: strik.88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9638-3573.

**Sabina O. Dzhabrailova**, MD, Junior Researcher, Radiological Department with a group of radiotherapy and surgical treatment of patients with bone tumors, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). E-mail: 79082892222@mail.ru.

**Olga G. Lepilina**, Researcher, Department of clinical dosimetry and topometry, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1868-6894.

**Natalya B. Borysheva**, PhD, Head of the Department of clinical dosimetry and topometry, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia).

**Oleg B. Karyakin**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of radiotherapy and surgical treatment of urological diseases with a group of brachytherapy for prostate cancer, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0002-6112-2840.

**Sergej A. Ivanov**, MD, DSc, Professor, Director of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of National Medical Research Center of Radiology (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-7689-6032.

**Andrej D. Kaprin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of National Medical Research Center of Radiology, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – (Obninsk, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

### **Funding**

*The study was carried out in the framework of the State Program № 0352-2016-001.*

### **Conflict of interest**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*