

УДК (616.65-006+621.039.8)

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*С.В. Головачев, Э.К. Макимбетов*

Представлены современные литературные данные по лучевой терапии рака предстательной железы. Показаны основные результаты при проведении дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

*Ключевые слова:* рак предстательной железы; лучевая терапия; выживаемость.

---

## RADIATION THERAPY IN PROSTATE CANCER

*S.V. Golovachev, E.K. Makimbetov*

The article considers modern dates from new literature sources regarding radiation therapy in prostate cancer. The main results after distant radiation therapy and brachytherapy are shown.

*Keywords:* prostate cancer; radiation therapy; survival.

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из важнейших проблем онкоурологии и в начале XXI века стал самой распространенной болезнью среди мужского населения в большинстве стран мира. В США он является вторым по частоте летальных исходов среди онкологических заболеваний и занимает общее 4-е место среди всех причин смерти мужчин [1]. В структуре онкологической смертности мужского населения России РПЖ находится на 3-м месте после рака легкого и желудка. Смертность от РПЖ составляет 2,9 % в структуре общей смертности от онкологических заболеваний [2]. В течение первого года после установления диагноза умирает около 30 % таких больных. У большинства, 68,5–80 % больных диагностируются местно-распространенные и генерализованные формы опухолевого процесса [3].

Лучевая терапия (ЛТ) является в настоящее время одним из ведущих консервативных специальных методов лечения РПЖ как при локализованном, так и при местно-распространенном процессе [4, 5].

Дистанционное облучение с применением мегавольтных источников излучения (гамма-установка, линейные ускорители и др.) рекомендуется сейчас при всех стадиях РПЖ. Оно является альтернативой радикальной простатэктомии в начальной стадии заболевания в случае невозможности операции в связи с сопутствующими заболеваниями или отказом больного от оперативного лечения [6]. Лучевая терапия с успехом применяется как

в случаях локализованного, так и местно-распространенного РПЖ [7].

При этом в подходах к лучевому лечению у различных авторов имеются существенные различия, касающиеся техники и технологии облучения, объема лучевого воздействия и суммарных очаговых доз [8].

Отсутствие единого подхода в выборе, методах, планировании ЛТ в зависимости от стадии, критериев шкалы Глиссона, уровня инвазии, степени распространенности опухоли и др. побудило провести систематический обзор современных литературных источников.

Целью настоящего исследования явилось проведение систематического обзора и изучение возможностей лучевой терапии при РПЖ по данным литературы.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения цели этого исследования мы провели обзор литературы, обобщение доказательств и роли лучевой терапии в прогнозе и результатах лечения рака предстательной железы. Систематический поиск компьютеризированной базы данных, в базах данных MEDLINE и PUBMED был проведен для разных стран с 2010 г. по декабрь 2016 г. включительно, используя следующие ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, токсичность, осложнения и выживаемость.

**Результаты исследования.** По мнению Qi R. (2015), до 12 % европейских мужчин в возрасте 55–69 лет с диагнозом рака простаты имеют

заболевание с высокой степенью риска и, следовательно, подвержены повышенному риску смертности. До сих пор отсутствует окончательный консенсус по лечению рака простаты, хотя и ЛТ, и радикальная простатэктомия используются широко [9, 10].

В последние десятилетия были внедрены несколько инновационных приложений: технология 3-мерного конформного облучения, объемная, интенсивно вращаемая модулированная ЛТ, связанная с изображением и наведением пучка, ЛТ с гипофракционированием становятся стандартом в терапии РПЖ [11, 12].

По определению Marusić G. и др. (2010), локально распространенный РПЖ определяют как злокачественный процесс, выходящий за пределы капсулы или семенных везикул, но без отдаленных метастазов или без инвазии лимфоузлов. Опцией выбора является радикальная простатэктомия, наружное облучение (через 1 месяц), интерстициальная имплантация радиоизотопами, гормонотерапия андрогенными блокаторами [13].

Zerini D. и др. (2010) оценили полезность, токсичность и исходы 3Д-конформного облучения у 25 пациентов с РПЖ (сT1–T2, баллы по шкале Глиссона < или = 7, первичный уровень ПСА = 7,06 ng/ml) под контролем УЗИ. Они получили дозу 72 Гр за 30 фракций. Однако 28 % пациентов имели острую токсичность I степени, 16 % – II и 1 пациент – III степень. В отдаленном периоде поздняя токсичность наблюдалась у 32 % в виде G1 (первой степени) [14].

Hurwitz M.D. и др. (2011) предлагают проводить трансперитонеальную брахитерапию (45 Гр) простаты с андрогенной депривацией (6 мес.) и наружное облучение (100 Гр) при РПЖ. В Раковом центре Memorial Sloan-Kettering 6-летняя выживаемость составила 96,1 % [15].

Besa D.C. и др. (2011) считают, что интенсивность модулированной ЛТ является важным аспектом в лечении рака. С 1997 по 2008 г. 156 пациентов РПЖ были лечены традиционной ЛТ и 121 – интенсивной модулированной ЛТ. Медиана наблюдения составила 46 месяцев (4–120). Общая пятилетняя выживаемость составила 85 %. Биохимическая безрецидивная выживаемость составила при низком, промежуточном и высоком риске 100, 82 и 70 %, соответственно. Для пациентов, получивших ЛТ в дозе 76 Гр, она была равна 83 % по сравнению с 30 % больных, у которых были низкие дозы ( $p < 0,05$ ). Уринарная и гастроинтестинальная токсичность была низкой, поздние осложнения наблюдались лишь у 3 % больных [1].

Ohzeki T. и др. (2012) также изучили влияние интенсивной модулированной ЛТ для локализованного и местно-распространенного РПЖ ( $n = 25$ )

в сравнении с пациентами, которые получили неoadьювантную гормонотерапию ( $n = 28$ ). Дозы ЛТ варьировали от 70 до 74 Гр. Трехлетняя безрецидивная выживаемость по уровню ПСА была равна 90 % [12].

Cerruto M.A. и др. (2012) провели систематический обзор литературы по использованию терапии спасения после ЛТ при рецидивном РПЖ. По базе MedLine были изучены 112 статей, посвященных криохирургии, фотодинамической терапии и радиочастотной абляции. Авторы не обнаружили специального триала для возможного анализа, однако хорошие перспективы в качестве терапии спасения имела фотодинамическая терапия после ЛТ [16].

Giovanessi L. и др. (2012) изучили отдаленные результаты у пациентов ( $n = 223$ ) подвергшихся наружному облучению. У всех диагноз был подтвержден гистологически (трансперинеальной биопсией, трансуретральной резекцией). У 151 пациента была T3a стадия (экстракапсулярная экспансия) и у 72 – T3b (вовлечение семенных сосудов). ЛТ была использована у 201 пациента. Среднее время наблюдения составило 55 мес., 168 были живы (141 не имели рака и 27 человек имели рецидив), 29 пациентов умерло, в том числе 11 – от прогрессирования рака. Авторы полагают, что ЛТ является эффективным и безопасным методом лечения местно-распространенного РПЖ [17].

Apicella G. и др. (2014) показали, что послеоперационная ЛТ уменьшает риск биохимического рецидива РПЖ. Были проанализированы результаты у 282 больных. Средняя доза облучения составила 66 Гр (50–72 Гр), а разовая 1,8–2 Гр. Пятилетняя актуаральная биохимическая безрецидивная и общая выживаемость составила 76 и 95 %, соответственно [18].

Govorov A.V. и др. (2014) показали, что хорошим и минимально инвазивным методом лечения при рецидиве РПЖ после ЛТ является криоабляция. Первые опыты в России были проведены в 2010 г. и использованы у 122 пациентов РПЖ (110 в качестве первичной терапии и 12 – в качестве терапии спасения) [19].

Гипофракционная ЛТ имеет потенциальное биологическое преимущество по сравнению с конвенциональным фракционированием. White R. и др. (2015) провели лечение гипофракционным облучением СОД 57 Гр за 19 фракций в течение 3,8 недели. Авторы оценили токсичность ЛТ, которая была незначительной через 3 года (97,6 % не имели выраженной генитоуринарной токсичности) [20].

Falchook A.D. (2015) показал, что больные РПЖ с неблагоприятными патологическими факторами (положительный хирургический край, pT3) после радикальной простатэктомии, скорее всего,

не излечиваются (> 60 %), лечение только хирургическое. Поэтому необходима адьювантная ЛТ [21].

Davis J. оценил токсичность и биохимические результаты после стереотактической ЛТ. Пациенты были классифицированы на группы риска: низкий (ПСА ≤ 10 ng/ml, T1c–T2a, Глиссон ≤ 6, n = 189), промежуточный риск (ПСА 10,1–20 ng/ml, T2b–T2c, Глиссон 7, n = 215), и высокий риск (ПСА > 20 ng/ml, T3 или Глиссон ≥ 8, n = 33). Все получили ЛТ от 35 до 38 Гр. Среднее время наблюдения составило 20 мес. (ранг: 1–64 мес.). Генитоуринарная и гастроинтестинальная токсичность были минимальными (III степень и более, токсичность не была отмечена). Токсичность I и II степеней была отмечена в 25 и 8 %, соответственно. Медиана ПСА уменьшилась с 5,8 ng/ml (ранг: 0,3–43) до 0,88; 0,4 и 0,3 ng/ml в течение одного года, двух и трех лет. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила для всех пациентов 96,1 % (99,0 % при низком риске, 94,5 % – при промежуточном и 89,8 % – при высоком (p < 0,0001) [3].

Safavi-Naeini M. et al. (2015) представили первые экспериментальные результаты от прототипа с высокой мощностью дозы BrachyView, источника системы слежения для брахитерапии на основе вольфрамовых коллиматоров и матрицы кремниевых детекторов высокого разрешения [22].

Ferreira A.S. и др. (Бразилия) сравнили два режима лечения – радикальную простатэктомию (n = 65) и брахитерапию (n = 64). При стратификации по лечению выживаемость пациентов, перенесших брахитерапию, была выше (79,70 %), чем после операции (44,30 %), p = 0,0056. Риск биохимического рецидива был выше при операции, чем после брахитерапии, это могло быть связано с высоким уровнем гистологической прогрессии между предоперационной биопсии простаты и образцами ткани. Таким образом, авторы обнаружили, что брахитерапия является хорошей терапевтической опцией для РПЖ с низким риском [23].

Yamaguchi H. и др. (2016) показали, что 101 пациент РПЖ получили интенсивно модулированную ЛТ в дозе 70–78 Гр. Среднее время наблюдения составило 29 мес., а биохимический рецидив наступил у 10 больных (9,9 %) [24].

King C.R. (2016) считает, что доза, эскалированная ЛТ (70 Гр) в качестве терапии спасения, является довольно эффективной, однако могут остаться микроскопические опухолевые ткани, что подтверждает гипотезу о том, что РПЖ является, по своей сути, радиоустойчивым [25].

Rozet F. и др. (2016) предлагают следовать Национальному руководству Франции, где радикальная простатэктомия и трехмерная конформная ЛТ остаются стандартом лечения локализованного

РПЖ. Умеренное гипофракционирование обеспечивает кратковременный биохимический контроль, сопоставимый с обычным фракционированием. В случае промежуточного риска РПЖ, ЛТ может сочетаться с кратковременной блокадой андрогенов. При высоком риске стандартом лечения остается долгосрочная блокада, особенно метастатического заболевания [7].

Cornford P. и др. (2016) считают, что рецидив определяется повышением ПСА > 0,2 ng/ml после радикальной простатэктомии и > 2 ng/ml – после лучевой терапии. Позитронно-эмиссионная томография имеет ограниченную ценность, если уровень ПСА менее 1,0 ng/ml, сканирование кости и КТ может быть полезным, при уровне ПСА > 10 ng/ml, поэтому авторы предлагают после ЛТ для выявления рецидива проводить мультипараметрическую МРТ и биопсию [26].

Таким образом, обзор последних научных исследований относительно лучевой терапии при раке простаты показал, что имеются еще не решенные и не определенные аспекты. Единый консенсус Американских и Европейских руководств указывает на то, что лучевая терапия является основополагающим методом лечения как локально, так и местно-распространенного рака простаты. Она должна использоваться в контексте с хирургическим и гормональным лечением.

#### Литература

1. Besa D.C.P., Rosso A.R., Bustos C.M. Intensity modulated radiotherapy treatment for prostate cancer, first experience in Chile // *Rev Med Chil.* 2011. V. 9 (11). P. 1451–7.
2. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. Герцена, 2016. 257 с.
3. Davis J., Sharma S., Shumway R. et al. Stereotactic body radiotherapy for clinically localized prostate cancer: Toxicity and biochemical disease-free outcomes from a multi-institutional patient registry // *Cureus.* 2015. V. 4. № 7 (12). P. 395.
4. Hassen W.A., Karsan F.A., Abbas F. et al. Modification and implementation of NCCN guidelines on prostate cancer in the Middle East and North Africa region // *J Natl Compr Canc Netw.* 2010. V. 8. Suppl. 3. P. 26–8.
5. Westover K., Chen M.H., Moul J. et al. Radical prostatectomy vs radiation therapy and androgen-suppression therapy in high-risk prostate cancer // *BJU Int.* 2012. V. 110 (8). P. 1116–21.
6. Wojcieszek P., Bialas B. Prostate cancer brachytherapy: guidelines overview // *J Contemp Brachytherapy.* 2012. V. 4 (2). P. 116–20.

7. Rozet F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. CCAFU french national guidelines 2016–2018 on prostate cancer // *Prog Urol*. 2016. V. 27. Suppl. 1. P. S95–S143.
8. Wilkins A., Mossop H., Syndikus I. et al. Hypofractionated radiotherapy vs conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localized prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial // *Lancet Oncol*. 2015. V. 16. P. 1605–16.
9. Qi R., Moul J. High-risk prostate cancer: role of radical prostatectomy and radiation therapy // *Oncol Res Treat*. 2015. V. 38 (12). P. 639–44.
10. Ren W., Sun C., Lu N. et al. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc radiotherapy in patients with prostate cancer: a meta-analysis // *J Appl Clin Med Phys*. 2016. V. 8. № 17 (6). P. 6464.
11. Alongi F., Fiorentino A., De Bari B. SBRT and extreme hypofractionation: A new era in prostate cancer treatments? *Rep Pract Oncol Radiother*. 2015. V. 20 (6). P. 411–6.
12. Ohzeki T., Adomi S., Koike H. et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for localized and locally advanced prostate cancer: initial result and morbidity // *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 2012. V. 103 (6). P. 685–90.
13. Marusić G., Vojinović S., Levakov I. Treatment of locally advanced prostatic cancer // *Med Pregl*. 2010. V. 63 (9–10). P. 689–95.
14. Zerini D., Jereczek-Fossa B.A., Vavassori A. 3D-conformal hypofractionated radiotherapy for prostate cancer with daily transabdominal ultrasonography prostate localization: toxicity and outcome of a pilot study. // *Tumori*. 2010. V. 96 (6). P. 941–6.
15. Hurwitz M.D., Halabi S., Archer L. et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: long-term results of CALGB 99809 // *Cancer*. 2011. V. 15. № 117 (24). P. 5579–88.
16. Cerruto M.A., D'Elia C., Artibani W. Focal salvage therapy for locally recurrent prostate cancer: a review // *Urologia*. 2012. V. 20; 79 (4). P. 219–231.
17. Giovanessi L., Antonelli A., Bastiani N. et al. Radiotherapy in case of locally advanced prostate cancer: long-term follow-up in 223 patients // *Urologia*. 2012. V. 30. № 79. Suppl. 19. P. 53–7.
18. Apicella G., Beldi D., Marchioro G. et al. Postoperative radiotherapy in prostate cancer: Analysis of prognostic factors in a series of 282 patients // *Rep Pract Oncol Radiother*. 2014. V. 1; 20 (2). P. 113–22.
19. Govorov A.V., Vasil'ev A.O., Ivanov V.Iu. et al. Treatment of prostate cancer using cryoablation: a prospective study // *Urologia*. 2014. V. (6). P. 69–72.
20. White R., Woolf D., Li S. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer using three-dimensional conformal radiotherapy technique: 3 years toxicity analysis // *Indian J Cancer*. 2015. V. 52 (4). P. 654–7.
21. Falchook A.D., Chen R.C. Adjuvant vs salvage radiotherapy for patients at high risk for recurrence after radical prostatectomy // *Urol Oncol*. 2015. V. 33 (11). P. 451–5.
22. Safavi-Naeini M., Han Z., Alnaghy S. et al. BrachyView, a novel in-body imaging system for HDR prostate brachytherapy: Experimental evaluation // *Med Phys*. 2015. V. 42 (12). P. 7098–107.
23. Ferreira A.S., Guerra M.R., Lopes H.E. et al. Brachytherapy and radical prostatectomy in patients with early prostate cancer // *Rev Assoc Med Bras*. 2015. V. 61 (5). P. 431–9.
24. Yamaguchi H., Hori M., Suzuki O. et al. Clinical significance of the apparent diffusion coefficient ratio in prostate cancer treatment with intensity-modulated radiotherapy // *Anticancer Res*. 2016. V. 36 (12). P. 6551–6556.
25. King C.R. The dose-response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis // *Radiother Oncol*. 2016. V. 121 (2). P. 199–203.
26. Cornford P., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer // *Eur Urol*. 2016. V. 31. P. 0302–2838.