

Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия рака предстательной железы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования

К.С. Макарова¹, Ю.В. Гуменецкая¹, В.А. Бирюков¹, Т.А. Родина¹, А.Б. Галицына², Е.О. Щукина¹,
О.Б. Карякин¹, С.А. Иванов^{1,3}, А.Д. Каприн³⁻⁵

¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10;

²Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; Россия, 249039 Обнинск, тер. Студгородок, 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3

Контакты: Ксения Сергеевна Макарова mks.40@mail.ru

Введение. В настоящее время известно, что группа промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы (РПЖ) в соответствии с классификацией Национальной онкологической сети США (NCCN) включает 2 подгруппы – благоприятного и неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Оптимальный объем терапии для группы неблагоприятного промежуточного риска до настоящего времени не установлен. В частности, при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ) необходимость применения и длительность гормональной терапии (ГТ) до настоящего времени не определены.

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и токсичности СЛТ РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования в самостоятельном варианте и в комбинации с ГТ.

Материалы и методы. С мая 2016 г. по декабрь 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии 84 больным группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ проведена СЛТ. Пациенты разделены на 2 группы: дистанционная лучевая терапия + брахитерапия ($n = 40$) и дистанционная лучевая терапия + брахитерапия + ГТ ($n = 44$). Конформная дистанционная лучевая терапия проведена в режиме традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы 44–46 Гр, высокомоментная брахитерапия с источником ¹⁹²Ir – в разовой очаговой дозе 15 Гр, однократно. Медиана длительности ГТ – 6 мес. Средний возраст пациентов – 65,2 (49–80) года. Медиана наблюдения за больными – 58,1 (18,6–83,7) мес.

Результаты. При медиане наблюдения 4,8 года безрецидивная выживаемость составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,578$). Длительность перерыва между этапами СЛТ более 4 нед являлась статистически значимым фактором риска развития рецидива РПЖ ($p = 0,007$). Общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,376$).

Поздние генитоуринарные лучевые осложнения I степени тяжести зафиксированы у 8 (9,5 %) пациентов, II степени – у 1 (1,2 %). Развитие стриктуры уретры отмечено у 3 (3,6 %) больных. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести наблюдали у 7 (8,3 %) пациентов, II степени – у 1 (1,2 %). Статистически значимых различий в частоте поздних осложнений между группами с ГТ и без нее не выявлено. Отмечено статистически значимое ($p = 0,049$) влияние объема предстательной железы на частоту развития симптомов позднего лучевого ректита.

Заключение. Применение ГТ не оказало значимого влияния на безрецидивную и общую выживаемость у больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ при проведении СЛТ. Частота развития и степень тяжести нежелательных явлений вполне приемлемы и позволяют сохранить высокое качество жизни больных РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, неблагоприятный промежуточный риск прогрессирования, сочетанная лучевая терапия, гормональная терапия

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бiryukov В.А. и др. Сочетанная лучевая терапия и гормональная терапия рака предстательной железы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Онкоурология 2023;19(1):76–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84

Combined radiotherapy and hormone therapy in unfavorable intermediate risk prostate cancer

K.S. Makarova¹, Yu.V. Gumenetskaya¹, V.A. Biryukov¹, T.A. Rodina¹, A.B. Galitsyna², E.O. Shchukina¹, O.B. Karyakin¹, S.A. Ivanov^{1, 3}, A.D. Kaprin^{3–5}

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 10 Marshala Zhukova St., Obninsk 249031, Russia;

²Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering – branch of the National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 1 Territoriya Studgorodok, Obninsk 249039, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklay St., 117198 Moscow, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Kseniya Sergeevna Makarova mks.40@mail.ru

Background. Currently, the group of intermediate risk prostate cancer (PC) includes 2 subgroups – favorable and unfavorable intermediate risk according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) classification. The optimal scope of therapy is not defined for the unfavorable intermediate risk subgroup. In particular, the need for and duration of hormone therapy (HT) during combined radiotherapy (CRT) have not yet been determined.

Aim. To perform a comparative analysis of the efficacy and toxicity of CRT in patients with unfavorable intermediate risk treated with and without HT.

Materials and methods. Eighty-four (84) patients with unfavorable intermediate risk PC were treated with CRT at the clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center between May 2016 and December 2020. Patients were divided into two groups: external beam radiation therapy + brachytherapy ($n = 40$) and external beam radiation therapy + brachytherapy + HT ($n = 44$). Conformal external beam radiation therapy was delivered with conventional fractionation to a total dose of 44–46 Gy and the ¹⁹²Ir high-dose rate brachytherapy was delivered with a single fraction of 15 Gy. Median duration of HT consisting of gonadotropin-releasing hormone agonist was 6 months. Median age was 65.2 years (range: 49–80 years). Median follow-up was 58.1 months (range: 18.6–83.7 months).

Results. With a median follow-up of 4.8 years, progression-free survival was 95 % and 97.6 % in the external beam radiation therapy + brachytherapy group and external beam radiation therapy + brachytherapy + HT group, respectively ($p = 0.578$). The break between treatment stages of more than 28 days was associated with a statistically significant increase in the risk of PC recurrence ($p = 0.007$). Overall survival for the external beam radiation therapy + brachytherapy group versus external beam radiation therapy + brachytherapy + HT group was 97.5 and 93.2 % ($p = 0.376$), respectively.

Late genitourinary toxicity was grade I in 8 (9.5 %) patients and grade II in 1 (1.2 %) patient. Urethral stricture developed in 3 (3.6 %) patients. Late gastrointestinal toxicity was grade I in 7 (8.3 %) patients and grade II in 1 (1.2 %) patient. There were no statistically significant differences in the incidence of late complications between groups with and without HT. There was a statistically significant ($p = 0.049$) effect of prostate volume on the incidence of late radiation proctitis.

Conclusion. There were no statistically significant differences in progression-free survival and overall survival in patients with unfavorable intermediate risk PC who received external beam radiation therapy + brachytherapy with or without HT. The incidence and severity of adverse events were acceptable and allowed patients with PC to maintain high quality of life.

Keywords: prostate cancer, unfavorable intermediate risk of progression, combined radiotherapy, hormone therapy

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A. et al. Combined radiotherapy and hormone therapy in unfavorable intermediate risk prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2023;19(1):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-1-76-84

Введение

По данным популяционного ракового регистра, в России в 2021 г. было выявлено 40 137 новых случаев рака предстательной железы (РПЖ), из которых более половины (60,7 %) имели локализованную форму

заболевания [1, 2]. Согласно Национальной онкологической базе данных США, среди впервые выявленных случаев заболевания РПЖ 46,7 % относятся к группе промежуточного риска прогрессирования [3]. В настоящее время известно, что данная группа па-

циентов гетерогенна по составу и в соответствии с классификацией Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) включает 2 подгруппы – благоприятного и неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования (табл. 1) [4].

Необходимость выделения подгрупп связана с различием в прогнозе заболевания: по сравнению с больными с благоприятным промежуточным риском, пациенты группы неблагоприятного промежуточного риска имеют более высокий уровень биохимического прогрессирования, отдаленного метастазирования и смерти от РПЖ [5]. В настоящее время для пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ рекомендованными являются такие методы лечения, как радикальная простатэктомия с лимфаденэктомией, конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ) на протяжении 4–6 мес. Однако при проведении сочетанной лучевой терапии (СЛТ), которая позволяет существенно повысить дозу излучения в опухоли, необходимость применения и длительность ГТ до настоящего времени не определены [4, 6].

Цель исследования – сравнительный анализ эффективности и токсичности СЛТ РПЖ промежуточного неблагоприятного риска прогрессирования в самостоятельном варианте и в комбинации с ГТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 84 пациента группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ, которым в период с мая 2016 г. по декабрь 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии проведена СЛТ: конформная ДЛТ и высокомогущностная брахитерапия с источником ¹⁹²Ir. Длительность наблюдения за пациентами составила от 18,6 до 83,7 мес (медиана 58,1 мес). Средний возраст пациентов – 65,2 (49–80) года. Средний инициальный уровень простатического специфического антигена – 11,2 (3–19,8) нг/мл. У всех больных диагноз РПЖ верифицирован морфологически.

Пациенты разделены на 2 группы: в 1-й группе ($n = 40$) СЛТ проведена в самостоятельном варианте, во 2-й группе ($n = 44$) – на фоне ГТ аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона. Медиана длительности ГТ составила 6 мес. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Конформная ДЛТ у всех больных проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования: в разовой очаговой дозе (РОД) 2 Гр, 1 фракция в день, 5 дней в неделю, до суммарной очаговой дозы (СОД) 44–46 Гр. Топометрическую подготовку у пациентов выполняли на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм в положении, идентичном при реали-

Таблица 1. Классификация промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы (Национальная онкологическая сеть США, 2023)
Table 1. Classification of intermediate risk prostate cancer (National Comprehensive Cancer Network, 2023)

Факторы промежуточного риска прогрессирования рака предстательной железы Factors of intermediate risk prostate cancer	Промежуточный риск Intermediate risk	Характеристика Characteristic
T2b–T2c Сумма баллов по шкале Глисона 7 (3 + 4) или 7 (4 + 3) Уровень простатического специфического антигена 10–20 нг/мл T2b–T2c Gleason score 7 (3 + 4) or 7 (4 + 3) Prostate-specific antigen level 10–20 ng/mL	Благоприятный Favorable	1 фактор промежуточного риска, и сумма баллов по шкале Глисона 6 (3 + 3) или 7 (3 + 4), и <50 % положительных столбиков при биопсии 1 factor of intermediate risk and Gleason score 6 (3 + 3) or 7 (3 + 4) and <50 % of positive biopsy cores
	Неблагоприятный Unfavorable	2 или 3 фактора промежуточного риска, и/или сумма баллов по шкале Глисона 7 (4 + 3), и/или ≥50 % положительных столбиков при биопсии 2 or 3 factors of intermediate risk and/or Gleason score 7 (4 + 3) and/or ≥50 % of positive biopsy cores

зации сеансов ДЛТ, с применением фиксирующих устройств; 3D-дозиметрическое планирование проводили на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и проксимальные отделы семенных пузырьков с отступом на планируемый объем мишени 10 мм во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных

проводили с помощью системы объемной визуализации мишени – IGRT (XVI).

Брахитерапию проводили на аппарате ГаммаМед Плюс под ультразвуковой навигацией с использованием источника ^{192}Ir ; в РОД 15 Гр, однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования применяли программное обеспечение Vitesse и BrachyVision.

Таблица 2. Характеристика пациентов

Table 2. Patient characteristics

Характеристика Characteristic	Все пациенты (n = 84) All patients (n = 84)	1-я группа (без гормональной терапии) (n = 40) 1 st group (without hormone therapy) (n = 40)	2-я группа (с гормо- нальной терапией) (n = 44) 2 nd group (with hormone therapy) (n = 44)	p
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	65,2 (49–80)	63,9 (54–80)	66,3 (49–78)	0,09
Стадия T, n (%): T stage, n (%):				0,45
2a	4 (4,8)	1 (2,5)	3 (6,8)	
2b	6 (7,1)	3 (7,5)	3 (6,8)	
2c	74 (88,1)	36 (90,0)	38 (86,4)	
Инициальный уровень простатического специфического антигена: Initial prostate-specific antigen level:				0,69
<10 нг/мл, n (%) <10 ng/mL, n (%)	39 (46,4)	20 (50)	19 (43,2)	
≥10 нг/мл, n (%) ≥10 ng/mL, n (%)	45 (53,6)	20 (50)	25 (56,8)	
среднее значение (диапазон), нг/мл mean value (range), ng/mL	11,1 (3–19,8)	11,2 (3–19,8)	11,3 (3–19,2)	
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):				0,9
6 (3 + 3)	18 (21,4)	7 (17,5)	11 (25,0)	
7 (3 + 4)	37 (44,1)	21 (52,5)	16 (36,4)	
7 (4 + 3)	29 (34,5)	12 (30,0)	17 (38,6)	
Сопутствующие заболевания, n (%): Concomitant disorders, n (%):				
сахарный диабет diabetes mellitus	13 (15,5)	6 (15,0)	7 (15,9)	0,9
инфаркт миокарда myocardial infarction	9 (10,7)	3 (7,5)	6 (13,6)	0,37
инсульт stroke	2 (2,4)	1 (2,5)	1 (2,3)	0,95
гипертоническая болезнь hypertensive disease	67 (79,8)	33 (82,5)	34 (77,3)	0,55
Перерыв между этапами сочетанной лучевой терапии, n (%): Break between the stages of combined radiotherapy, n (%):				0,76
<28 дней <28 days	62 (73,8)	30 (75)	32 (72,7)	
≥28 дней ≥28 days	22 (26,2)	10 (25)	12 (27,3)	
медиана, дни median, days	21	21	20	
Медиана длительности наблюдения (диапазон), мес Median follow-up (range), months	58,1 (18,6–83,7)	57,5 (32,9–75,4)	59,1 (18,6–83,7)	0,38

В соответствии с принятым протоколом СЛТ перерыв между этапами лучевого (дистанционного и контактного) лечения должен составлять 2–3 нед. В исследуемой группе пациентов медиана длительности перерыва между этапами СЛТ составила 21 день. Тщательный анализ длительности перерывов свидетельствовал о незапланированном его увеличении (≥ 28 дней) у 22 из 84 пациентов из-за сопутствующих острых заболеваний пациентов (острой респираторной вирусной инфекции), а также из-за перерывов, связанных с официальными праздничными днями и др.

Тем не менее запланированный курс СЛТ выполнен у всех больных. За 2 этапа лечения суммарная эквивалентная доза (EQD2), подведенная к предстательной железе и проксимальной части семенных пузырьков, составила 114,7–116,7 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$).

После завершения СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых 2 лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров определяли уровень простатического специфического антигена в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес); проводили трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). Магнитно-резонансную томографию органов малого таза и другие методы исследования выполняли по показаниям.

Анализ функции выживания проводили с помощью метода Каплана–Майера. Анализ развития поздних осложнений лучевой терапии осуществляли в соответствии с классификацией RTOG/EORTC (Онкологи-

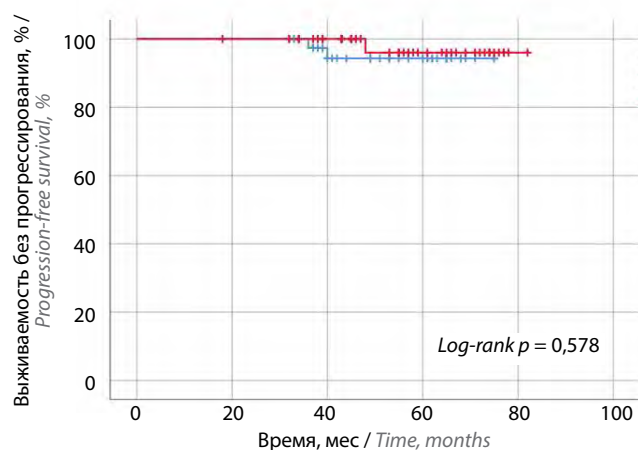
ческой группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

В течение периода наблюдения прогрессирование РПЖ отмечено у 3 (3,6 %) из 84 пациентов. В группе без ГТ у 1 (2,5 %) пациента наблюдали локальный рецидив заболевания, еще у 1 (2,5 %) пациента одновременно зафиксирован локорегионарный рецидив с метастазами в парааортальных лимфатических узлах. В группе с применением ГТ у 1 (2,3 %) больного отмечен биохимический рецидив. Среднее время до развития рецидива РПЖ от окончания лечения составило 30 мес. При медиане наблюдения 4,8 года выживаемость без прогрессирования составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,578$) (рис. 1).

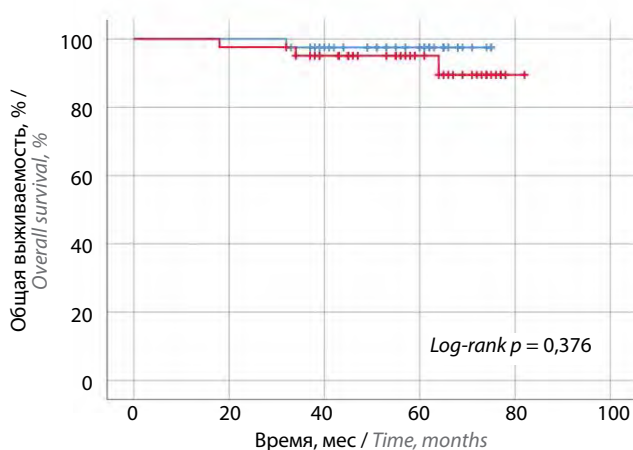
При дополнительном анализе выявлено, что длительность перерыва между этапами лучевой терапии более 4 нед являлась статистически значимым фактором риска развития рецидива РПЖ ($p = 0,007$).

За время наблюдения умерли 4 (4,8 %) больных, из них 3 пациента группы с применением ГТ (1 – от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 1 – от хронической сердечной недостаточности, 1 – от рака легкого). В группе без применения ГТ умер 1 пациент (от черепно-мозговой травмы). Таким образом, опухолевоспецифическая выживаемость в обеих группах составила 100 %. Общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,376$) (рис. 2).



- Без гормональной терапии / Without hormone therapy
- С гормональной терапией / With hormone therapy
- + Без гормональной терапии, цензурировано / Without hormone therapy, censored
- + С гормональной терапией, цензурировано / With hormone therapy, censored

Рис. 1. Кривые Каплана–Майера, характеризующие выживаемость без прогрессирования в зависимости от режима терапии
Fig. 1. Kaplan–Meier curves characterizing progression-free survival depending on the treatment regimen



- Без гормональной терапии / Without hormone therapy
- С гормональной терапией / With hormone therapy
- + Без гормональной терапии, цензурировано / Without hormone therapy, censored
- + С гормональной терапией, цензурировано / With hormone therapy, censored

Рис. 2. Кривые Каплана–Майера, характеризующие общую выживаемость в зависимости от режима терапии
Fig. 2. Kaplan–Meier curves characterizing overall survival depending on the treatment regimen

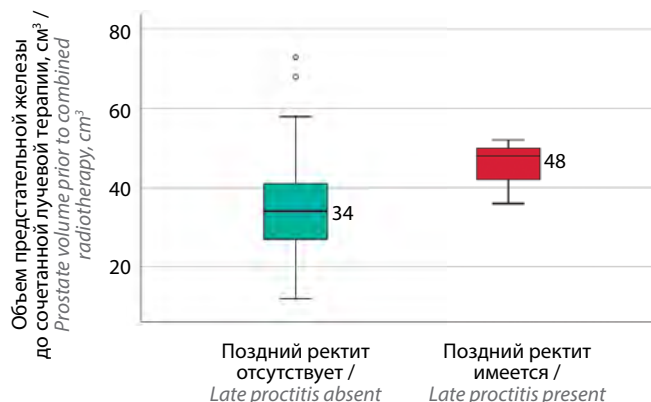


Рис. 3. Взаимосвязь между объемом предстательной железы и развитием позднего лучевого ректита
 Fig. 3. Relationship between prostate volume and the development of late radiation proctitis

Поздние лучевые осложнения I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 8 (9,5 %) из 84 пациентов, поздние лучевые осложнения II степени – у 1 (1,2 %). Развитие стриктуры уретры зарегистрировано у 3 (3,6 %) больных. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести наблюдали у 7 (8,3 %) пациентов. Поздние лучевые осложнения II степени – у 1 (1,2 %) пациента. Статистически значимых различий в частоте поздних осложнений между группами с ГТ и без нее не выявлено.

Отмечена взаимосвязь между объемом предстательной железы до начала СЛТ и частотой возникновения позднего лучевого ректита. Так, среди пациентов с симптомами позднего лучевого ректита объем предстательной железы составлял в среднем 48 (42–50) см³, тогда как у пациентов без позднего лучевого ректита – 34 (27–41) см³ ($p = 0,049$) (рис. 3).

Обсуждение

В ряде исследований продемонстрировано преимущество комбинации конформной ДЛТ с эскалацией дозы и ГТ у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Так, К.О. Castle и соавт. предоставили убедительные данные об увеличении выживаемости без прогрессирования РПЖ при добавлении короткого курса ГТ (≤ 6 мес) к конформной ДЛТ до СОД 75,6–78 Гр (IMRT или 3D). При медиане наблюдения 58 мес выявлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования РПЖ в группе с применением ГТ – 74 и 94 % соответственно ($p = 0,0049$) [7]. Z.S. Zumsteg и соавт. также продемонстрировали повышение эффективности лечения больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ при комбинации конформной ДЛТ с эскалацией СОД ≥ 81 Гр и ГТ на протяжении 6 мес. В исследование были включены 600 пациентов. Медиана наблюдения

составила 71 мес. Применение ГТ улучшало 8-летние показатели выживаемости без биохимического прогрессирования (75,1 % против 65,3 %; $p = 0,002$), снижало риск отдаленного метастазирования (6,4 % против 10,6 %; $p = 0,045$) и смерти от РПЖ (2,2 % против 7,2 %; $p = 0,013$) [5].

Однако до настоящего времени нет ответа на вопрос, насколько необходимо назначение ГТ при эскалации дозы в опухоли выше 81 Гр у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Данные об эффективности СЛТ \pm ГТ у этой группы больных противоречивы. В ряде исследований продемонстрировано повышение эффективности лечения при комбинации СЛТ и ГТ. Так, L.C. Mendez и соавт. опубликовали результаты сравнительного анализа эффективности СЛТ (высокомощностной брахитерапии в РОД 15 Гр однократно с последующим курсом конформной ДЛТ в РОД 2,5 Гр до СОД 37,5 Гр) РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования с применением ГТ на протяжении 4–6 мес и без нее. В анализ включены 156 пациентов. Авторы продемонстрировали статистически значимое увеличение 3- и 6-летней безрецидивной выживаемости в группе больных с применением гормонотерапии в сравнении с СЛТ в самостоятельном варианте – 97,9 % против 92,4 % и 90,4 % против 81,8 % соответственно ($p = 0,043$). Однако добавление ГТ не улучшало показатели выживаемости без отдаленных метастазов РПЖ ($p = 0,221$) [8]. В нашем исследовании при медиане наблюдения 4,8 года выживаемость без прогрессирования составила 95 и 97,6 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно ($p = 0,578$). При анализе литературы мы не нашли исследований, посвященных вопросу длительности перерыва между этапами ДЛТ и брахитерапии. В большинстве опубликованных работ перерыв составляет 2–3 нед [8–10]. В нашем исследовании медиана длительности перерыва составила 21 день. При этом перерыв между этапами лечения ≥ 28 дней значимо повышал риск рецидива РПЖ ($p = 0,007$).

N. Andruska и соавт. на основании Национальной онкологической базы данных США провели сравнительный анализ эффективности различных методов лучевой терапии у пациентов группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования РПЖ [11]. Среди групп исследования СЛТ была проведена 3440 пациентам, комбинация СЛТ с ГТ – 2418. При медиане наблюдения 60 мес между группами не было выявлено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости (отношение рисков 0,99; 95 % доверительный интервал 0,87–1,11; $p = 0,82$). В нашем исследовании общая выживаемость составила 97,5 и 93,2 % в группах без ГТ и с ее применением соответственно. Различия в группах также были статистически незначимы ($p = 0,376$).

Также представляются интересными данные анализа частоты применения ГТ при проведении СЛТ у больных РПЖ промежуточного риска прогрессирования в США, опубликованного в 2019 г., согласно которому среди 35 045 больных группы неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования ГТ в клинической практике получают только 42 % пациентов, а среди пациентов моложе 65 лет этот показатель еще несколько ниже и составляет 40,1 %. Более того, применение ГТ у данной группы пациентов снизилось на 8,1 % за период 2010–2015 гг. по сравнению с периодом 2004–2009 гг. (42,1 % против 50,2 %) [12].

С учетом изложенного необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для более точного определения терапевтической роли ГТ в комбинации с СЛТ в лечении больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска (например, в настоящее время продолжается исследование RTOG 08-15 (NCT00936390)).

Гормональную терапию назначают для повышения эффективности лечения. При этом к настоящему времени опубликовано достаточное количество работ, в том числе метаанализов, по изучению влияния ГТ на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, остеопороза и ряда других заболеваний [13–16]. В 2017 г. T. Pickles и соавт. представили результаты анализа влияния короткого курса ГТ в объеме гормонотерапевтического лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска прогрессирования ($n = 2013$) на частоту смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Медиана наблюдения составила 7,9 года. Медиана длительности ГТ – 6 мес. Многофакторный анализ подтвердил повышение частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при применении ГТ по сравнению с группой, в которой лучевая терапия была проведена в самостоятельном варианте (отношение рисков 1,95; 95 % доверительный интервал 1,15–3,34; $p = 0,014$) [17]. В нашем исследовании после проведенного лечения в группе без ГТ вновь возникшие сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, аритмия, отмечены у 1 (2,5 %) пациента, в группе с применением ГТ – у 4 (9,8 %). Различия статистически незначимы ($p = 0,359$), однако обращает на себя внимание почти 4-кратное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, которым проведена ГТ.

Согласно опубликованным данным, несмотря на различия в подводимых дозах и режимах фракционирования, авторы исследований отмечают приемлемую токсичность СЛТ. Так, по данным H. Yamazaki и соавт., поздняя генитоуретральная и гастроинтестинальная токсичность \geq II степени составила 15 и 3 % [18], по дан-

ным В.В. Махнева и Д.Л. Бенциона – 5,6 и 2,2 % соответственно [19]. В исследовании N. Shahid и соавт. поздняя токсичность со стороны мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта \geq III степени составила 4 и 0 % соответственно [20]. В исследовании L. Åström и соавт. при 10-летнем наблюдении поздняя генитоуретральная токсичность \geq II степени тяжести составила 28 %, \geq III степени – 6 %. Поздняя гастроинтестинальная токсичность \geq II степени отмечена в 12 % случаев, \geq III степени – в 1 %. Авторы отметили, что большой объем предстательной железы и трансуретральная резекция в анамнезе оказывали значимое влияние на развитие осложнений со стороны мочевыводящих путей \geq II степени [21]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о приемлемом уровне токсичности СЛТ. Клинически значимые осложнения со стороны нижних отделов мочевыводящих путей \geq II степени мы наблюдали у 4 (4,8 %) пациентов, со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта – только у 1 (1,2 %) пациента (в соответствии с классификацией RTOG/EORTC). Статистически значимых различий в частоте развития поздних осложнений СЛТ между группами с применением и без ГТ не выявлено.

По данным нашего исследования, объем предстательной железы не влиял на частоту развития осложнений со стороны мочевыводящих путей. При этом выявлена взаимосвязь между объемом предстательной железы и частотой развития позднего лучевого ректита. У пациентов с симптомами позднего лучевого ректита объем предстательной железы составлял в среднем 48 (42–50) см³, тогда как у пациентов без позднего лучевого ректита – 34 (27–41) см³ ($p = 0,049$). Очевидно, что на увеличение частоты развития нежелательных явлений лучевой терапии со стороны прямой кишки оказало влияние увеличение объемов облучения при большом размере предстательной железы.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного нами исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Применение ГТ не оказало значимого влияния на выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований для определения роли ГТ в комбинации с СЛТ в лечении больных РПЖ неблагоприятного промежуточного риска прогрессирования. Частота развития и степень тяжести нежелательных явлений вполне приемлемы и позволяют сохранить высокое качество жизни больных РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2022. 252 p. (In Russ.).
3. Fletcher S.A., Landenberg N., Cole A.P. et al. Contemporary national trends in prostate cancer risk profile at diagnosis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):81–7. DOI: 10.1038/s41391-019-0157-y
4. NCCN Guidelines, Version 1.2023. Prostate cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Zumsteg Z.S., Spratt D.E., Pei I. et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013;64(6):895–902. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.033
6. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы, 2021. *Prostate Cancer Guidelines*, 2021. (In Russ.).
7. Castle K.O., Hoffman K.E., Levy L.B. et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(3):693–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.06.030
8. Mendez L.C., Martell K., Warner A. et al. Does ADT benefit unfavourable intermediate risk prostate cancer patients treated with brachytherapy boost and external beam radiotherapy? A propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol* 2020;150:195–200. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.039
9. Vigneault E., Morton G., Parulekar W.R. et al. Randomised phase II feasibility trial of image-guided external beam radiotherapy with or without high dose rate brachytherapy boost in men with intermediate-risk prostate cancer (CCTG PR15/ NCT01982786). *Clin Oncol* 2018;30(9):527–33. DOI: 10.1016/j.clon.2018.05.007
10. Morton G.C., Loblaw D.A., Sankrecha R. et al. Single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for men with intermediate-risk prostate cancer: analysis of short- and medium-term toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):811–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.054
11. Andruska N., Fischer-Váluck B.W., Carmona R. et al. Is the addition of brachytherapy and/or androgen deprivation therapy associated with improved overall survival in unfavorable intermediate-risk prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy? *Brachytherapy* 2022;21(5):617–25. DOI: 10.1016/j.brachy.2022.04.001
12. Mohiuddin J.J., Narayan V., Venigalla S. et al. Variations in patterns of concurrent androgen deprivation therapy use based on dose escalation with external beam radiotherapy vs. brachytherapy boost for prostate cancer. *Brachytherapy* 2019;18(3):322–31. DOI: 10.1016/j.brachy.2019.01.016
13. Keating N.L., O’Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(27):4448–56. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2497
14. Bosco C., Bosnyak Z., Malmberg A. et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68(3):386–96. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.039
15. Scailteux L.M., Naudet F., Alimi Q. et al. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine* 2016;95(24):e3873. DOI: 10.1097/MD.0000000000003873
16. Beyer D.C., McKeough T., Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1299–305. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.08.024
17. Pickles T., Tyldesley S., Hamm J. et al. Brachytherapy for intermediate risk prostate cancer, androgen deprivation and the risk of death. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;100(1):45–52. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.042
18. Yamazaki H., Masui K., Suzuki G. et al. High-dose-rate brachytherapy with external beam radiotherapy versus low-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Sci Rep* 2021;11(1):6165. DOI: 10.1038/s41598-021-85682-9
19. Махнев В.В., Бенцион Д.Л. Ранняя и поздняя токсичность сочетанной лучевой терапии при раке предстательной железы по материалам ГБУЗ СО «СООД». Материалы первого Международного форума онкологии и радиологии. М., 2018. Makhnev V.V., Benzion D.L. Early and late toxicity of concomitant radiation therapy in prostate cancer according to the materials of Sverdlovsk Regional Oncology Center. Proceedings of the First International Forum of Oncology and Radiology. Moscow, 2018. (In Russ.).
20. Shahid N., Loblaw A., Chung H.T. et al. 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* 2017;29(7):412–20. DOI: 10.1016/j.clon.2017.01.042
21. Åström L., Grusell E., Sandin F. et al. Two decades of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;127(1):81–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.12.025

Вклад авторов

К.С. Макарова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
Ю.В. Гуменецкая: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
В.А. Бирюков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала;
Т.А. Родина, Е.О. Шукина: сбор и обработка материала;
А.Б. Галицына: сбор и обработка материала, написание текста статьи;
О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи.

Authors' contributions

K.S. Makarova: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;
Yu.V. Gumenetskaya: developing the research concept and design, article writing, article editing;
V.A. Biryukov: developing the research concept and design, collection and processing of material;
T.A. Rodina, E.O. Shchukina: collection and processing of material;
A.B. Galitsyna: collection and processing of material, article writing;
O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: article editing, reviewing of publications of the article's theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Макарова / K.S. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-7192-3193>
Ю.В. Гуменецкая / Yu.V. Gumenetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8163-8406>
В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>
Т.А. Родина / T.A. Rodina: <https://orcid.org/0000-0003-2361-1915>
Е.О. Шукина / E.O. Shchukina: <https://orcid.org/0000-0001-5431-8696>
О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

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