DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-3-97-105

УДК 616.65-006.6-085.849.1-06

Оценка осложнений сочетанной лучевой терапии у больных раком предстательной железы с применением традиционного и нетрадиционного фракционирования дозы

Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Стриканова И.А., Джабраилова С.О., Киреева Т.А., Карякин О.Б.

МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

В исследовании проведён анализ токсичности сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) с применением традиционного и нетрадиционного режимов фракционирования дозы при реализации этапа дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). При применении традиционного фракционирования: лучевые реакции 1 степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) отмечены у 66 (25,4%), 2 степени – у 3 (1,2%) больных. Лучевые реакции 1 степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечены у 35 (13,5%), 2 степени – у 5 (1,9%) пациентов. Поздние осложнения 1 степени со стороны МВП наблюдали у 29 (11,1%), 2 степени – у 6 (2,3%) больных. Развитие стриктуры уретры – в 3 (1,2%) случаях. Поздние осложнения 1 степени со стороны ЖКТ отмечены у 13 (5%), 2 степени тяжести – у 8 (3,1%) пациентов. При использовании режима гипофракционирования острая токсичность 1 степени со стороны МВП отмечена у 11 (26,2%), 2 степени – у 2 (4,8%) больных. Острая токсичность 1 степени со стороны ЖКТ отмечена у 10 (23,8%), 2 степени – у 1 (2,38%) пациента. Поздние осложнения 1 степени тяжести со стороны МВП наблюдали у 5 (11,9%) больных. Поздних осложнений со стороны ЖКТ не отмечено. Результаты исследования свидетельствуют о вполне приемлемом уровне токсичности СЛТ, что позволяет сохранить высокое качество жизни пациентов, как во время, так и после завершения лечения РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, сочетанная лучевая терапия, дистанционная лучевая терапия, брахитерапия, эскалация дозы, гипофракционирование, лучевые реакции, токсичность, осложнения.

Введение

В настоящее время сохраняется устойчивая тенденция к росту показателей заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ), в 2018 г. в мире зарегистрировано более 1,2 млн новых случаев заболевания [1]. В России частота заболеваемости РПЖ за последние 10 лет возросла на 87,7% [2].

Стратификация пациентов позволяет определить оптимальный объём терапии для каждой группы больных. Так, для пациентов высокого риска прогрессирования РПЖ одним из рекомендованных методов лечения является сочетание дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) с брахитерапией (БТ). К настоящему времени уже имеются контролируемые рандомизированные исследования, в которых анализируют эффективность конформной ДЛТ и сочетанной лучевой терапии (СЛТ), и результаты этих исследований убедительно свидетельствуют о преимуществе выполнения СЛТ у больных при необходимости эскалации дозы в опухоли [3-6]. Применение СЛТ обосновано и радиобиологическими особенностями РПЖ. Например, соотношение α/β для клеток РПЖ, по данным ряда экспериментальных работ, имеет низкое значение (0,9-2,2), что позволяет предполагать возможное преимущество облучения крупными фракциями [7-9]. До

Макарова К.С.* – врач-радиолог; Гуменецкая Ю.В. – зав. отделением, д.м.н.; Бирюков В.А. – ст. научн. сотр., к.м.н.; Обухов А.А. – ст. научн. сотр., к.м.н.; Стриканова И.А. – врач-радиолог; Джабраилова С.О. – врач-радиолог; Киреева Т.А. – мл. научн. сотр.; Карякин О.Б. – зав. отделением, д.м.н., проф. МРНЦ им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, 4. Тел.: +7 (484) 399-31-57; e-mail: mks.40@mail.ru.

настоящего времени нет однозначных рекомендаций относительно режимов СЛТ как в отношении этапа БТ, так и в отношении этапа дистанционного облучения, – в каждой клинике имеет место собственный протокол. Более того, в некоторых исследованиях, наряду с традиционным режимом фракционирования дозы, апробированы и варианты гипофракционирования.

В МРНЦ им. А.Ф. Цыба метод СЛТ при раке предстательной железы применяется с 2016 г. [10], и после проведения анализа переносимости и непосредственной эффективности методик СЛТ с использованием традиционного режима фракционирования, мы сочли необходимым изучить возможность применения при данном способе лечения РПЖ режим гипофракционирования дозы.

Целью настоящего исследования является анализ переносимости и токсичности сочетанной лучевой терапии РПЖ с применением традиционного и нетрадиционного режимов фракционирования дозы при реализации этапа конформной ДЛТ.

Материалы и методы

Первая группа пациентов представлена 260 больными РПЖ, которым в период с апреля 2016 г. по апрель 2019 г. проведена СЛТ (конформная дистанционная лучевая терапия в режиме традиционного фракционирования дозы и брахитерапия (источник ^{192}Ir , в РОД 15 Гр, однократно)). Длительность наблюдения за пациентами составила от 7 до 43 месяцев (медиана – 21 месяц). Средний возраст пациентов – 65 лет (49-83 года). Инициальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) – от 1,8 до 232 нг/мл (в среднем – 19,3 нг/мл). Стадия cT2N0M0 установлена у 103 (39,6%) больных, а местнораспространённые формы заболевания (cT3N0M0) – у 157 (60,4%) пациентов. У всех больных РПЖ диагноз верифицирован морфологически.

Дифференцировка РПЖ по шкале Глисона была представлена следующим образом: 6 баллов у 72 (27,7%) пациентов; 7 баллов – у 126 (48,5%); 8 – у 54 (20,7%); 9 – у 7 (2,7%); 10 – у 1 (0,4%) больного.

В соответствии с классификацией D'Amico все пациенты относились к группе высокого риска прогрессирования РПЖ [11].

СЛТ в комбинации с гормональной терапией (ГТ) проводили большинству больных (215/82,7%); 3 пациентам (1,2%) выполнена двусторонняя орхэктомия; 42 (16,1%) пациентам ГТ не проводили.

Во второй группе – у 42 пациентов (с апреля 2018 г. по апрель 2019 г.) при реализации этапа конформной ДЛТ применён режим умеренного гипофракционирования – в РОД 2,5 Гр до СОД 37,5 Гр.

Медиана наблюдения за пациентами составила 13,9 месяцев (от 9 до 21 месяца). Средний возраст пациентов – 65 лет (52-81 год). Средний уровень ПСА до начала лечения – 22,1 нг/мл (5,1 – 165 нг/мл). Стадия cT2N0M0 установлена у 6 (14,3%) больных, cT3N0M0 – у 36 (85,7%) больных. Морфологическая верификация диагноза РПЖ получена во всех случаях.

Степень дифференцировки РПЖ по шкале Глисона составила 6 у 10 (23,8%); 7 – у 21 (50%); 8 – у 10 (23,8%); 9 – у 1 (2,4%) больного. В соответствии с классификацией D'Amico все пациенты, как и в первой группе, относились к группе высокого риска прогрессирования РПЖ.

Так же, как и в первой группе, большинству больных (38/90,5%) СЛТ проводили в комбинации с ГТ; 4 (9,5%) пациентам ГТ не проводили.

Этап конформной ДЛТ у всех больных реализован на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S после проведения рентгенотопометрической подготовки на спиральном ком-

пьютерном томографе с применением иммобилизирующих устройств и выполнения объёмного дозиметрического планирования. В соответствии с протоколом исследования в объём облучения включали предстательную железу и семенные пузырьки. Всем пациентам при реализации ДЛТ применена технология объёмной визуализации мишени (IGRT-XVI). Для профилактики развития лучевых осложнений больные получали сопроводительную терапию во время курса ДЛТ.

Данная исследовательская работа выполнена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, на протяжении многих лет сочетающего в своей работе экспериментальные исследования и их клиническое применение [12-14].

Результаты

Запланированный курс СЛТ выполнен в полном объёме у всех больных РПЖ. Анализ частоты развития и степени выраженности ранних и поздних нежелательных явлений лечения проведён в соответствии с классификацией RTOG/EORTC.

Результаты исследования показали, что при применении традиционного режима фракционирования дозы явления ранней токсичности 1 степени со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (МВП) отмечены у 66 (25,4%) больных, 2 степени – у 3 (1,2%) больных. Ранняя токсичность 1 степени со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечена у 35 (13,5%) пациентов, 2 степени – у 5 (1,9%) больных.

Поздние нежелательные явления 1 степени со стороны нижних отделов МВП наблюдали у 29 (11,1%) больных, 2 степени – у 6 (2,3%) больных. Развитие стриктуры уретры – у 3 (1,2%) пациентов. Поздние нежелательные явления 1 степени со стороны нижних отделов ЖКТ отмечены у 13 (5%) больных, 2 степени тяжести – у 8 (3,1%) больных.

При использовании режима гипофракционирования явления ранней токсичности 1 степени со стороны нижних отделов МВП отмечены у 11 (26,2%) больных, 2 степени – у 2 (4,8%) больных, т.е. в несколько раз чаще, чем при традиционном режиме, однако статистической значимости эти результаты не имели ($p=0,16$). Ранняя токсичность 1 степени со стороны нижних отделов ЖКТ отмечена у 10 (23,8%) пациентов, 2 степени – у 1 (2,38%) больного, что практически в 2 раза чаще, чем при традиционном режиме фракционирования дозы и при оценке уровня значимости различий получена тенденция к статистической значимости ($p=0,06$).

Поздние нежелательные явления 1 степени тяжести со стороны нижних отделов МВП наблюдали у 5 (11,9%) больных. Поздних нежелательных явлений со стороны нижних отделов ЖКТ не отмечено.

Обсуждение

В 2018 г. Daniel L.C. Kee и соавт. опубликовали результаты мета-анализа, который подтвердил статистически значимое улучшение безрецидивной 5-летней выживаемости больных РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования при применении БТ в качестве «boost» в сравнении с только ДЛТ (HR: 0,49 [95% CI, 0,37-0,66], $p<0,01$) [15]. Авторы заключили, что результаты исследования позволяют предполагать о рассмотрении СЛТ в качестве рекомендаций (степени А и 1 уровня доказательности) для больных РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования. Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность, остается неясным вопрос о частоте развития осложнений подобного лечения, риск возникновения которых увеличивается при эскалации дозы при СЛТ.

Различные подходы к выполнению СЛТ так же не позволяют сделать однозначные выводы о токсичности сочетанного лечения РПЖ. Весьма интересные результаты применения СЛТ почти у 5000 больных РПЖ с медианой наблюдения до 10 лет представлены в обзорной статье, опубликованной в 2014 г. [16]. По мнению автора, отмечена вполне приемлемая токсичность лечения, но в то же время, есть и работы, в которых сообщается о том, что осложнения 3 степени тяжести со стороны нижних отделов МВП могут наблюдаться у каждого 7-го пациента. В исследовании ASCENDE-RT, опубликованном в 2017 г., уровень поздних осложнений со стороны нижних отделов МВП 3 степени составил 18,4% и 5,2% в группе с применением БТ (boost) и ДЛТ с эскалацией дозы соответственно ($p < 0,001$). В половине случаев осложнения были представлены стриктурой уретры [17]. Авторы исследования связывают такой уровень осложнений с техническими погрешностями на этапе планирования лучевой терапии. Результаты настоящего исследования, проведённого в условиях одного Центра, свидетельствуют о вполне удовлетворительной переносимости и токсичности предлагаемого режима СЛТ. Так, например, формирование стриктуры уретры было отмечено только у 3 (1,15%) пациентов (в сроки через 6, 16 и 17 месяцев после завершения СЛТ).

До настоящего времени единого подхода относительно режимов СЛТ как в отношении этапа БТ, так и в отношении этапа дистанционного облучения не определено. Опубликованы работы, в которых проводится сравнительный анализ эффективности и токсичности различных вариантов гипофракционирования при внутритканевой лучевой терапии. Например, в 2017 г. опубликованы результаты исследования Alexander T. Falk et al. с участием 159 пациентов по оценке эффективности и токсичности СЛТ с применением трёх режимов фракционирования этапа БТ – 3 фракции по 6 Гр, 2 фракции по 9 Гр и 1 фракции 14 Гр. Этап конформной ДЛТ проведен в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр [18]. Авторы заключают, что статистически значимых различий в 5-летней выживаемости без биохимического рецидива, частоте ранних и поздних осложнений лучевой терапии не выявлено. В отношении этапа дистанционного облучения с различными разовыми и суммарными очаговыми дозами подобного анализа не проводилось.

В некоторых исследованиях апробированы варианты гипофракционирования дозы при проведении этапа ДЛТ. Например, G. Morton с коллегами реализуют конформную ДЛТ в режиме гипофракционирования (РОД 2,5 Гр за 15 фракций до СОД 37,5 Гр) в комбинации с одной фракцией ВМБТ Ir-192, СОД 15 Гр. Проведено лечение 123 пациентов промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Авторы сообщают о довольно существенном уровне клинически значимой токсичности подобной методики СЛТ, – при медиане наблюдения 24 месяца острые лучевые реакции 2 степени тяжести наблюдали у 63,6% и 7% пациентов со стороны нижних отделов МВП и ЖКТ соответственно [19].

В то же время, предварительные результаты нашего исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий в острой токсичности двух режимов фракционирования – традиционного и варианта умеренного гипофракционирования. В целом, абсолютное большинство пациентов во время проведения лечения жалоб не предъявляли. Явления клинически значимой острой токсичности (2 степени тяжести) со стороны нижних отделов МВП мы наблюдали у 2 (4,8%) пациентов в группе гипофракционирования и у 3 (1,2%) пациентов в группе традиционного фракционирования. Ранняя токсичность 2 степени тяжести со стороны нижних отделов ЖКТ отмечена в группе традиционного фракционирования у 5 (1,9%) пациентов, а в группе гипофракционирования – у 1 (2,38%) больного. Таким образом, результаты ис-

следования свидетельствовали о тенденции к увеличению случаев острой токсичности лечения при использовании умеренного гипофракционирования при реализации этапа ДЛТ. Вместе с тем, все нежелательные явления были контролируемы консервативной терапией и ни в одном случае не потребовали незапланированного перерыва в лечении.

Следует отметить, что увеличение случаев острой токсичности при использовании РОД 2,5 Гр не коррелировало с частотой развития поздних осложнений. В группе традиционного фракционирования осложнения 2 степени тяжести со стороны нижних отделов МВП наблюдали у 6 (2,3%) больных; формирование стриктуры уретры – у 3 (1,2%) пациентов. Со стороны нижних отделов ЖКТ осложнения 2 степени отмечены у 8 (3,1%) больных. В то же время, клинически значимых (≥ 2 степени) осложнений лечения при реализации ДЛТ в режиме гипофракционирования до настоящего времени мы не наблюдали.

Вероятно, что подобный уровень осложнений лечения обусловлен протоколом исследования, включением в объём облучения только предстательной железы и семенных пузырьков, что существенно снижает лучевую нагрузку на критические органы по сравнению с вариантами ДЛТ, предусматривающими воздействие на зоны регионарного метастазирования. Вместе с тем, вопрос об оптимальном объёме дистанционного облучения в сочетании с внутритканевой терапией при РПЖ до настоящего времени остаётся открытым. Возможно, что продолжение настоящей работы и более длительный период наблюдения за пациентами и, несомненно, проведение проспективных рандомизированных исследований позволят решить данную проблему. Вместе с тем, мы считаем, что важнейшим условием для сохранения высокого качества жизни пациентов является обеспечение известных гарантий качества – от этапа принятия решения о возможности и целесообразности выполнения СЛТ у каждого конкретного больного до периода наблюдения за ним после реализации лечения.

Заключение

Предварительные результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что метод СЛТ в комбинации высокомоментной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии, проводимой как в режиме традиционного фракционирования, так и в режиме умеренного гипофракционирования дозы, вполне удовлетворительно переносится пациентами. Частота развития и степень тяжести нежелательных явлений (ранних и поздних осложнений) вполне приемлемы и, что наиболее важно, позволяют сохранить высокое качество жизни больных РПЖ как во время, так и после завершения лечения. Продолжение исследования позволит нам оценить влияние различных факторов на нежелательные последствия сочетанной лучевой терапии у пациентов.

Литература

1. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries //CA Cancer J. Clin. 2018. V. 68, N 6, P. 394-424.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) /Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
3. **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 //Radiat. Oncol. 2012. V. 103, N 2. P. 217-22.
4. **Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A., Guo Q., Daya D., Dayes I.S.** Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate //J. Clin. Oncol. 2005. V. 23, N 6. P. 1192-1199.
5. **Vigneault E., Morton G., Parulekar W.R., Niazi T.M., Springer C.W., Barkati M., Chung P., Koll W., Kamran A., Monreal M., Ding K., Loblaw A.** 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. (R Coll. Radiol.). 2018. V. 30, N 9. P. 527-533.
6. **Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S., Halperin R., Pai H., McKenzie M.** Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V. 98, N 2. P. 275-285.
7. **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. V. 82, N 1. P. 17-24.
8. **Fowler J.F., Dasu A., Toma-Dasu I.** Is the α/β ratio for prostate tumors really low and does it vary the level of risk at diagnosis? //Anticancer Res. 2013. V. 33, N 3. P. 1009-1011.
9. **Leborgne F., Fowler J., Leborgne J.H., Mezzera J.** Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. V. 82, N 3. P. 1200-1207.
10. **Макарова К.С., Гуменецакая 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. Т. 18, № 2. С. 15-21.
11. **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. V. 55, N 4. P. 572-577.
12. **Каприн А.Д., Галкин В.Н., Жаворонков Л.П., Иванов В.К., Иванов С.А., Романко Ю.С.** Синтез фундаментальных и прикладных исследований – основа обеспечения высокого уровня научных результатов и внедрения их в медицинскую практику //Радиация и риск. 2017. Т. 26, № 2. С. 26-40.
13. **Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., Смирнов В.П., Иванов С.А., Костин А.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Денисенко М.В., Эпатова Т.В., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Гафаров М.М., Романко Ю.С.** К истории развития лучевой терапии (часть I) //Biomedical Photonics. 2019. Т. 8, № 1. С. 52-62.
14. **Каприн А.Д., Смирнов В.П., Иванов С.А., Полихов С.А., Решетов И.В., Фатьянова А.С., Бабаева Ю.В., Денисенко М.В., Семенова Н.М., Коренев С.В., Терещенко А.В., Филоненко Е.В., Южаков**

- В.В., Корякин С.Н., Сухова Т.Е., Гафаров М.М., Огданская К.В., Романко Ю.С.** К 115-летию отечественной радиологии. История развития лучевой терапии: лучевая диагностика в МРНЦ им. А.Ф. Цыба //Biomedical Photonics. 2019, Т. 8, № 2. С. 47-50.
15. **Kee D.L.C., Gal J., Falk A.T., Schiappa R., Chand M.E., Gautier M., Doyen J., Hannoun-Levi J.M.** Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: systematic review with meta-analysis of randomized trials //Cancer Treat. Rev. 2018. V. 70. P. 265-271.
 16. **Morton G.C.** High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique //J. Contemp. Brachytherapy. 2014. V. 6, N 3. P. 323-330.
 17. **Rodda S., Tyldesley S., Morris W.J., Keyes M., Halperin R., Pai H., McKenzie M., Duncan G., Morton G., Hamm J., Murray N.** ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2017. V. 98, N 2. P. 286-295.
 18. **Falk A.T., Demontoy S., Chamorey E., Chand M.E., Gautier M., Azria D., Zaki S., Chevallier D., Cham Kee D.L., Hannoun-Lévi J.M.** High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: comparison of three different fractionation schemes //Brachytherapy. 2017. V. 16, N 5. P. 993-999.
 19. **Morton G.C., Loblaw D.A., Sankrecha R., Deabreu A., Zhang L., Mamedov A., Cheung P., Keller B., Danjoux C., Szumacher E., Thomas G.** 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. V. 77, N 3, P. 811-817.

Assessment of complications of combined modality radiotherapy in patients with prostate cancer using conventionally and non-conventionally fractionated doses

**Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Strikanova I.A.,
Dzhabrailova S.O., Kireeva T.A., Karyakin O.B.**

A. Tsyb MRRC, Obninsk

The study analysed the toxicity of combinatorial radiation therapy (RT) involving conventionally and non-conventionally fractionated conformal external beam radiation therapy (EBRT) in the treatment of prostate cancer (PCa). Conventionally fractionated RT induced acute grade 1 reactions of the lower urinary tracts (UT) in 66 (25.4%) patients and acute grade 2 reactions of the lower UT in three (1.2%) patients; acute grade 1 reactions of the lower gastrointestinal tract (GIT) in 35 (13.5%) and acute grade 2 reactions of the lower GIT in 5 (1.9%) patients. Late radiation-induced lower UT complications of the grade 1 were in 29 patients (11.1%) and grade 2 complications occurred in 6 patients (2.3%). Three (1.2%) patients developed the urethral stricture. Late radiation-induced lower GIT complications of the grade 1 occurred in 13 patients (5%) and 8 patients (3.1%) developed complications of the grade 2. Hypofractionated RT induced acute grade 1 reactions of the lower UT in 11 (26.2%), acute grade 2 reactions of the lower UT in 2 (4.8%) and acute grade 1 reactions of the lower GIT in 10 (23.8%) patients, acute grade 2 reactions of the lower GIT occurred in 1 patient (2.38%). Late radiation-induced lower UT complications of the grade 1 occurred in 5 patients (11.9%). No late radiotherapy – related lower GIT complications were developed. The results of the study demonstrate quite acceptable level of toxicity, that allows ensuring the sustainability of well-being of prostate cancer survivors.

Key words: *prostate cancer, high risk, combined modality radiotherapy, external beam radiotherapy, brachytherapy, dose escalation, hypofractionation, acute morbidity, toxicity, complications.*

Makarova K.S.* – Radiologist; **Gumenetskaya Yu.V.** – Head of Dep., MD; **Biryukov V.A.** – Sen. Res., C. Sc., Med.; **Obukhov A.A.** – Sen. Res., C. Sc., Med.; **Strikanova I.A.** – Radiologist; **Dzhabrailova S.O.** – Radiologist; **Kireeva T.A.** – Junior Researcher; **Karyakin O.B.** – Head of Dep., MD, Prof. A. Tsyb MRRC, Obninsk.

*Contacts: 4 Korolyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: +7 (484) 399-31-57; e-mail: mks.40@mail.ru.

References

1. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394-424.
2. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. 250 p. (In Russian).
3. **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. *Radiat. Oncol.*, 2012, vol. 103, no. 2, pp. 217-222.
4. **Sathya J.R., Davis I.R., Julian J.A., Guo Q., Daya D., Dayes I.S.** Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol. 23, no. 6, pp. 1192-1199.
5. **Vigneault E., Morton G., Parulekar W.R., Niazi T.M., Springer C.W., Barkati M., Chung P., Koll W., Kamran A., Monreal M., Ding K., Loblaw A.** 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. (R Coll. Radiol.)*, 2018, vol. 30, no. 9, pp. 527-533.
6. **Morris W.J., Tyldesley S., Rodda S., Halperin R., Pai H., McKenzie M.** Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2017, vol. 98, no. 2, pp. 275-285.
7. **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, vol. 82, no. 1, pp. 17-24.
8. **Fowler J.F., Dasu A., Toma-Dasu I.** Is the α/β ratio for prostate tumors really low and does it vary the level of risk at diagnosis? *Anticancer Res.*, 2013, vol. 33, no. 3, pp. 1009-1011.
9. **Leborgne F., Fowler J., Leborgne J.H., Mezzera J.** Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2012, vol. 82, no. 3, pp. 1200-1207.
10. **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. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 15-21. (In Russian).
11. **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, vol. 55, no. 4, pp. 572-577.
12. **Kaprin A.D., Galkin V.N., Zhavoronkov L.P., Ivanov V.K., Ivanov S.A., Romanko Yu.S.** Synthesis of basic and applied research is the basis of obtaining high-quality findings and translating them into clinical practice. *Radiatsia i Risk – Radiation and Risk*, 2017, vol. 26, no. 2, pp. 26-40. (In Russian).
13. **Kaprin A.D., Mardinskiy Yu.S., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Kostin A.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatianova A.S., Denisenko M.V., Epatova T.V., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Gafarov M.M., Romanko Yu.S.** The history of radiation therapy (part I). *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 52-62.

14. **Kaprin A.D., Smirnov V.P., Ivanov S.A., Polikhov S.A., Reshetov I.V., Fatyanova A.C., Babaeva Yu.V., Denisenko M.V., Semenova N.M., Korenev S.V., Tereshchenko A.V., Filonenko E.V., Yuzhakov V.V., Koryakin S.N., Sukhova T.E., Gafarov M.M., Ogdanskaya K.V., Romanko Yu.S.** To the 115th anniversary of Russian radiology. The history of the development of radiation therapy: radiation diagnosis in the A. Tsyb MRRC. *Biomedical Photonics*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 47-50.
15. **Kee D.L.C., Gal J., Falk A.T., Schiappa R., Chand M.E., Gautier M., Doyen J., Hannoun-Levi J.M.** Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat. Rev.*, 2018, vol. 70, pp. 265-271.
16. **Morton G.C.** High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *J. Contemp. Brachytherapy*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 323-330.
17. **Rodda S., Tyldesley S., Morris W.J., Keyes M., Halperin R., Pai H., McKenzie M., Duncan G., Morton G., Hamm J., Murray N.** ASCENDE-RT: an analysis of treatment-related morbidity for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost with a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2017, vol. 98, no. 2, pp. 286-295.
18. **Falk A.T., Demontoy S., Chamorey E., Chand M.E., Gautier M., Azria D., Zaki S., Chevallier D., Cham Kee D.L., Hannoun-Lévi J.M.** High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: comparison of three different fractionation schemes. *Brachytherapy*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 993-999.
19. **Morton G.C., Loblaw D.A., Sankrecha R., Deabreu A., Zhang L., Mamedov A., Cheung P., Keller B., Danjoux C., Szumacher E., Thomas G.** 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, vol. 77, no. 3, pp. 811-817.