

ОУ ЛДЦ МИБС,
ГБОУ ВПО СЗГМУ
им. И.И. Мечникова,
г. Санкт-Петербург

ЛОКАЛИЗОВАННЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЗГЛЯД РАДИОЛОГА

Н.А. Воробьев

Высокая эффективность и низкая частота побочных эффектов, а также отсутствие такого значимого для пациентов осложнения, как недержание мочи и относительно низкая частота развития эректильной дисфункции, свидетельствуют о том, что ЛТ может быть достойной альтернативой хирургическому лечению при условии тщательного отбора пациентов и грамотного выбора вида и объема лучевого воздействия.

В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа больных, подвергающихся лучевой терапии по поводу рака предстательной железы. С одной стороны, это объясняется появлением нового оборудования для проведения лучевой терапии, способного значительно повысить эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных эффектов. С другой стороны, это можно объяснить такими преимуществами дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), как отсутствие необходимости госпитализации в стационар, нахождения в реанимации, изменения обычного уклада жизни пациентов. Интерес представляет и тот факт, что в последнее время все больше больных самостоятельно делают выбор в пользу ЛТ по сравнению с другими методами. Так, в Японии доля больных РПЖ, которые предпочли ЛТ другим видам лечения, в период с 1996 по 1998 гг. составляла 5,9%, с 1999 по 2001 гг. – 26,5%, а с 2003 по 2005 гг. – 41,4% ($p < 0,0001$) [21].

Дистанционная лучевая терапия

Золотым стандартом в лучевой терапии локализованных форм рака предстательной железы (ЛРПЖ) является проведение 3D-конформной ДЛТ с применением методик IMRT и IGRT. Данные методы позволяют существенно увеличить дозу излучения, тем самым повышая эффективность терапии при минимальном риске развития побочных эффектов.

Термин IMRT (модулированная по интенсивности лучевая терапия) подразумевает, что в процессе облучения многолепестковый коллиматор постоянно изменяет интенсивность и конфигурацию пучка излучения, придавая ему форму опухоли. Методика IGRT обеспечивает постоянное визуальное наблюдение за органом-мишенью при помощи рентгенографии на протяжении всего сеанса облучения.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что увеличение дозы облучения достоверно способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных ЛРПЖ [3, 15, 22, 29, 33]. Согласно рекомендациям NCCN Guidelines 2012, пациентам, относящимся к группе с низким риском развития рецидива заболевания (T1-T2a, сумма Глисона ≤ 6 , ПСА < 10 нг/мл) может быть рекомендовано проведение ДЛТ в дозе 75,6-79,2 Гр. Пациентам групп промежуточного (T2b-T2c, или сумма Глисона 7 или ПСА 10-20 нг/мл) и высокого риска (T3a, или сумма Глисона 8-10, или ПСА > 20 нг/мл) рекомендовано увеличение дозы до 81 Гр, т.к. это достоверно способствует увеличению времени до прогрессирования по ПСА [20]. При этом настоятельно рекомендуется применять 3D-конформную лучевую терапию с использованием методик IMRT и IGRT.

Одной из наиболее широко обсуждаемых тем при выборе объема облучения у больных ЛРПЖ, по-прежнему, остается целесообразность облучения тазовых лимфоузлов. Использование номограмм и проностических таблиц является наиболее распространенным способом определения риска поражения лимфоузлов. Однако, используя данные методы, стоит опасаться возможной недооценки истинного риска распространения заболевания. В то же время, ни одно рандомизированное исследование не показало увеличения выживаемости больных ЛРПЖ при облучении тазовых лимфоузлов.

По мнению ряда исследователей непосредственно облучение тазовых лимфоузлов у больных ЛРПЖ не приводит к повышению показателей безрецидивной выживаемости [24]. В то же время, сочетание гормонотерапии с облучением зон лимфооттока достоверно способствует увеличению времени до прогрессирования по ПСА [30]. Согласно данным Roach, наилучших показателей безрецидивной выживаемости по ПСА удастся достичь при проведении неoadъювантной и сопровождающей гормонотерапии в сочетании с ДЛТ у больных из группы промежуточного риска, в то время как пациентам с высоким риском развития рецидива заболевания требуется проведение длительной адъювантной гормонотерапии [25]. Говоря об использовании гормонотерапии в сочетании с облучением, сложно однозначно утверждать, какой из видов воздействия вносит наибольший вклад в увеличение показателей безрецидивной выживаемости. В 2007 году были опубликованы результаты исследования GETUG-01, одной из задач которого было определение роли облучения тазовых лимфоузлов в лечении больных ЛРПЖ [24]. В период с 1998 по 2004 год в исследование было включено 444 пациента, страдающих раком предстательной железы с клиническими стадиями T1b-T3, N0 pNx, M0, рандомизированных на 2 группы. Пациентам первой группы проводился курс ДЛТ на область предстательной железы и тазовых лимфоузлов, во второй группе облучение лимфоузлов не выполнялось. Курс неoadъювантной и конкурентной гормонотерапии был проведен только тем больным, у которых был отмечен высокий риск поражения лимфоузлов и развития рецидива заболевания. Согласно результатам исследования, показатели 5-летней безрецидивной выживаемости по ПСА и общей выживаемости у пациентов обеих групп значимо не различались. Также было установлено, что такие факторы, как проведение гормонотерапии и низкий риск поражения лимфоузлов, ассоциируются с увеличением показателей безрецидивной выживаемости. В то же время какой-либо зависимости между проведением ДЛТ и улучшением безрецидивной выживаемости выявлено не было. Существенным недостатком данного исследования является тот факт, что более 50% пациентов имели низкий риск поражения тазовых лимфоузлов.

В 2007 году были представлены результаты рандомизированного исследования III фазы по сравнительной оценке эффективности облучения в объеме предстательная железа+лимфоузлы (ПЖЛУ), либо только предстательная железа (ПЖ) в комбинации с неoadъювантной (НГТ) и адъювантной гормонотерапией (АГТ). Наилучшие показатели безрецидивной выживаемости были выявлены в группе ПЖЛУ+НГТ, меньшие показатели были отмечены в группах ПЖ+НГТ и ПЖЛУ+АГТ. В то же время, частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была достоверно выше в группе ПЖЛУ+НГТ по сравнению с другими группами [17].

Представленные данные об отсутствии увеличения показателей безрецидивной выживаемости на фоне облучения тазовых лимфоузлов у больных ЛРПЖ ставят под сомнение целесообразность проведения ДЛТ на область тазовых лимфоузлов.

По результатам большинства клинических исследований, проведение сопутствующей гормонотерапии оказывает положительный эффект на показатели общей и безрецидивной выживаемости только у пациентов из групп промежуточного и высокого риска [12].

Согласно рекомендациям NCCN Guidelines 2012, проведение гормонотерапии или лучевой терапии на область тазовых лимфоузлов при низком риске рецидива заболевания не показано. Пациентам из группы промежуточного риска является целесообразным облучение лимфоузлов в комбинации с 4-6-месячным курсом гормонотерапии. В группе высокого риска рекомендовано проведение сеанса ДЛТ на область лимфоузлов в комбинации с длительной гормонотерапией на протяжении 2-3 лет [20].

Одним из подходов в лечении ЛРПЖ является сочетание тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ) и ДЛТ на область предстательной железы и семенных пузырьков, либо брахитерапии. Однако среди урологов до сих пор нет однозначного мнения относительно целесообразности и эффективности выполнения ТЛАЭ у больных ЛРПЖ. В 2008 г. были опубликованы данные исследования Weight и соавт. по оценке эффективности выполнения ТЛАЭ у больных ЛРПЖ группы низкого риска. В исследование вошло 806 пациентов. Пациентам первой группы была выполнена РПЭ+ТЛАЭ. Пациентам второй группы ТЛАЭ не выполнялась. Показатели 10-летней безрецидивной выживаемости по ПСА у пациентов обеих групп значимо не различались и составили 83,8% и 87,9% соответственно ($p=0,33$) [31].

В недавнем обзоре Joung и соавт. также приведен ряд исследований, согласно которым не было отмечено увеличения показателей безрецидивной выживаемости по ПСА у больных ЛРПЖ из группы низкого риска, подвергшихся ТЛАЭ по сравнению с пациентами, которым лимфаденэктомия не выполнялась. В то же время, отмечается достоверное увеличение показателей безрецидивной выживаемости в случае выполнения ТЛАЭ у пациентов из групп промежуточного и высокого риска [13].

Обобщая полученные данные, можно говорить о нецелесообразности выполнения ТЛАЭ у пациентов из группы низкого риска. Пациентам из группы промежуточного и высокого риска, напротив, может быть рекомендовано выполнение лапароскопической ТЛАЭ с целью уточнения стадии заболевания, определения объема облучаемых тканей и необходимости проведения гормонотерапии.

Перед проведением ДЛТ пациенты должны быть подробно проинформированы о возможном развитии ранних и поздних осложнений. Большая часть нежелательных явлений приходится на органы мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. В настоящее время,

несмотря на всеобщую тенденцию к увеличению дозы облучения, токсичность, благодаря использованию технологии IMRT, остается на приемлемом уровне. Согласно данным Peeters и соавт., в ходе сравнения режимов ДЛТ с дозами 68 и 78 Гр не было выявлено статистически значимых различий в развитии ранних и поздних осложнений как со стороны мочеполовой системы, так и со стороны ЖКТ, за исключением случаев никтурии и эпизодов кровотечения из прямой кишки в позднем постлучевом периоде [23].

Результаты наиболее масштабного исследования по оценке поздней токсичности после ДЛТ были представлены Zelefsky и соавт. в 2008 году [32]. В исследовании был включен 1571 пациент с лРПЖ. Целью исследования являлась оценка развития частоты осложнений на протяжении 10 лет после применения 3D-конформной лучевой терапии и использования метода IMRT. Согласно представленным данным, частота развития нежелательных явлений ≥ 2 степени со стороны органов ЖКТ составила 9%. Использование методики IMRT позволило существенно снизить негативное воздействие на ЖКТ. Частота нежелательных явлений со стороны ЖКТ в группе IMRT составила 5%, а в группе 3D-конформной лучевой терапии – 13% ($p < 0,001$). Частота развития нежелательных явлений ≥ 2 степени со стороны органов мочеполовой системы составила 15%. Частота возникновения нежелательных явлений 3 степени со стороны органов ЖКТ и мочеполовой системы составила 1% и 3% соответственно. Также было установлено, что проявление ранних токсических реакций является неблагоприятным прогностическим признаком развития поздних постлучевых осложнений. Так, в группе пациентов, не отмечавших нежелательных явлений в раннем постлучевом периоде, частота развития поздних осложнений составила 9%, а в группе пациентов, отметивших осложнения в короткие сроки после ДЛТ, поздние осложнения встречались в 42% случаев ($p < 0,0001$).

Известно, что ДЛТ существенно повышает риск развития вторичных злокачественных опухолей. В исследовании, проведенном Baxter и соавт., была проведена оценка риска развития рака прямой кишки после ДЛТ в сравнении с РПЭ [2]. В ходе оценки данных о 30552 больных, получавших ДЛТ, и 55263 больных, подвергшихся РПЭ, было установлено, что риск развития рака прямой кишки в группе ДЛТ в 1,7 раза выше, нежели в группе РПЭ. В то же время, в 2008 году были опубликованы результаты другого исследования, свидетельствующие о минимальном риске развития радиоиндуцированных опухолей после ДЛТ по поводу РПЖ, равному 0,16% (160 случаев на 100 000 пациентов) [1].

Брахитерапия

Метод брахитерапии (интерстициальная лучевая терапия) подразумевает расположение источника ионизирующего излучения в ткани опухоли или в непосредственной близости от нее. История применения брахи-

терапии при лечении РПЖ берет начало в 1914 году, когда Pasteau впервые предложил вводить радий через катетер в простатическую часть уретры. Несмотря на достигнутый локальный контроль, побочные эффекты такого лечения были значительными. В последующие годы предпринимались многочисленные попытки совершенствования метода брахитерапии, однако появление и быстрое развитие линейных ускорителей, а также отсутствие методов визуализации и контроля в процессе имплантации изотопов вытеснило этот вид лучевой терапии на долгие годы. В 1972 году Whitmore предложил метод «открытой» брахитерапии при помощи имплантации I-125 в предстательную железу, используя позадилонный доступ. Однако, опять же, по причине отсутствия хорошей визуализации, эффективность лечения была крайне низкой и сопровождалась большим количеством осложнений. В начале 80-х годов с появлением метода трансректального УЗИ (ТРУЗИ) ситуация с применением брахитерапии кардинально изменилась. В 1983 году HansHolm впервые осуществил чрезпростежностную имплантацию радионуклидных источников под контролем ТРУЗИ, а в 1987 году Mate и Gottesman предложили использовать специализированное программное обеспечение для дозиметрического планирования и расстановки источников излучения.

Различают 2 вида брахитерапии: низкодозную и высокодозную. При низкодозной брахитерапии в качестве источников излучения используются I-125 и Pd-103. После установки корректировка положения источников или их удаление невозможны. В то же время, в некоторых случаях отмечается самостоятельная миграция источников после их установки, вследствие чего реальное распределение дозы может отличаться от запланированного. По этой причине всегда необходимо выполнять процедуру постимплантационной дозиметрии.

Одним из осложнений низкодозной брахитерапии является миграция радиоактивных источников и, как следствие, эмболия мелких ветвей легочной артерии. Частота встречаемости данного осложнения по разным данным составляет от 5% до 18%, при этом клинических проявлений эмболии не отмечается, что можно объяснить малыми размерами источников [16, 19].

При высокодозной брахитерапии в качестве источника излучения используется Ir-192. Доставка источника осуществляется по специальным полым катетерам – аппликаторам, устанавливаемым в предстательную железу под контролем ТРУЗИ или КТ. После установки катетеров выполняется планирование облучения. При необходимости производится коррекция положения катетеров. На следующем этапе выполняется автоматическая доставка источников излучения по аппликаторам в предстательную железу. По истечении расчетного времени экспозиции источники автоматически извлекаются из аппликаторов. Преимуществами данного метода являются отсутствие миграции источников, возможность проведения дозиметрии в режи-

ме реального времени и корректировки положения источников при необходимости, удаление источников непосредственно после процедуры и отсутствие резидуального излучения.

Абсолютными противопоказаниями к проведению брахитерапии являются ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет, наличие отдаленных метастазов, выраженные анатомические дефекты предстательной железы после выполненной трансуретральной резекции. К относительным противопоказаниям относятся ДЛТ на область таза в анамнезе, объем железы >50 см³, наличие большой средней доли, высокий балл IPSS, распространение опухоли на семенные пузырьки. Основным недостатком метода можно считать необходимость в проведении спинальной или общей анестезии.

Брахитерапия может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ДЛТ и гормонотерапией. Такой метод используется при лечении пациентов с подозрением на поражение лимфоузлов, семенных пузырьков, высоким риском экстракапсулярной инвазии.

Наиболее распространенным осложнением брахитерапии является дизурия, наблюдаемая у 40-60% пациентов. В некоторых случаях может развиваться острая задержка мочеиспускания (1,5-22%), требующая катетеризации, либо наложения эпицистостомы. Установлено, что прогностическими факторами развития острой задержки мочеиспускания являются объем предстательной железы и индекс IPSS, в то время как доза облучения не увеличивает частоту данного осложнения [27]. У подавляющего большинства пациентов

Таблица 1.
Вероятность сохранения эректильной функции после лечения по поводу ЛРПЖ, %

Вид лечения	1 год после терапии	≥2 года после терапии
Брахитерапия	76	-
Брахитерапия+ДЛТ	60	60
ДЛТ	55	52
Радикальная простатэктомия нервосберегающая стандартная	34 25	25 25
Криотерапия	13	15

Таблица 2.
Показатели эффективности низкодозной брахитерапии

Показатель	Число больных	Медиана наблюдения, лет	Безрецидивная выживаемость по ПСА, %			
			Все пациенты	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск
Ragdeetal., 2000	147	10	66			
Blaskoetal., 2000	279	5	94			
Grimmetal., 2001	125	7	87			
Beyeretal., 2003	551	4		85	77	55
Kollmeieretal., 2003	243	6		88	81	65
Pottersetal., 2005	1449	7	81	89	78	63
Merrick, 2005	180	5		97	96	
Stocketal., 2006	571	4	85			
Zelefkyetal., 2007	2693	5		82	70	48

Таблица 3.
Показатели эффективности высокодозной брахитерапии

Показатель	Число больных	Медиана наблюдения, лет	Безрецидивная выживаемость по ПСА, %
Yoshiokaetal., 2006	111	2,3	100% низкий риск 89% промежуточный риск 70% высокий риск
Corneretal., 2008	110	2,5	100% все группы
Ghadjaretal., 2008	36	3	100% низкий и промежуточный риск
Rogersetal., 2010	284	3	94% промежуточный риск
Marketal., 2010	301	8	88% все группы
Demanasetal., 2010	298	5,2	97% низкий и промежуточный риск

нежелательные явления разрешаются в течение короткого периода времени. В случае стойкой задержки мочеиспускания возможно выполнение уретротомии или ТУРПЖ, однако данное вмешательство рекомендовано выполнять не ранее, чем через 6 месяцев после брахитерапии.

Частота развития нежелательных явлений III степени составляет менее 5%. При использовании метода высокодозной брахитерапии побочные эффекты встречаются значительно реже. Согласно данным Demanes и соавт., частота развития транзиторных симптомов учащенного мочеиспускания составляет 10%, а задержка мочеиспускания развивается менее чем в 3% случаев. Нежелательные явления со стороны ЖКТ проявляются менее чем у 10% пациентов [7]. При использовании брахитерапии отмечается наименьшая частота развития эректильной дисфункции по сравнению с другими методами лечения ЛРПЖ. Согласно данным мета-анализа, проведенного Robinson и соавт., вероятность сохранения половой функции после брахитерапии составляет 76%, после ДЛТ – 55%, а после РПЭ – 25% (табл.1) [26].

Высокие показатели эффективности брахитерапии при низкой частоте побочных эффектов позволяют рассматривать этот метод как альтернативу хирургическому лечению у пациентов групп низкого и среднего риска рецидива заболевания (табл.2, 3).

В 2012 году были опубликованы результаты сравнительного исследования эффективности ДЛТ и брахитерапии у больных ЛРПЖ [5]. В исследование было включено 596 больных. Медиана наблюдения составила 8,6 лет и 7,4 лет в группах ДЛТ и брахитерапии соответственно. Безрецидивная 8-летняя выживаемость в группе ДЛТ составила 7,7%, а в группе брахитерапии – 16,1%, однако данное различие не является статистически достоверным ($p=0,42$). Оценка показателей качества жизни в данном исследовании не проводилась. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности и низком риске развития биохимического рецидива у больных ЛРПЖ вне зависимости от метода лучевой терапии. Благодаря этому пациенты могут обоснованно выбирать наиболее предпочтительный для них вид лучевого воздействия в зависимости от индивидуальных представлений о переносимости и влиянии на качество жизни того или иного вида лечения, не опасаясь при этом за недостаточную эффективность терапии.

Новые режимы фракционирования

На протяжении последних лет идет активное изучение различных режимов фракционирования. С одной стороны, это стало возможным благодаря появлению новых данных о радиобиологии опухолевых тканей, с другой – в связи с совершенствованием методов доставки излучения к органу-мишени с минимальным риском для окружающих структур. Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что клетки рака

предстательной железы обладают уникальными радиобиологическими характеристиками и имеют низкое значение индекса α/β по сравнению со здоровыми тканями [4, 9]. Высказывается предположение о том, что индекс α/β для предстательной железы значительно ниже, нежели для прямой кишки и мочевого пузыря, что должно способствовать усилению терапевтического эффекта при использовании меньшего количества фракций, но содержащих большую дозу излучения [6, 18]. Одним из подтверждений данной гипотезы является эффективность высокодозной брахитерапии, при которой используются такие схемы облучения, как 6 фракций по 7 Гр, 9 фракций по 6 Гр и др., что соответствует дозе в 100 Гр и более, подведенных в режиме стандартного фракционирования (2 Гр за фракцию).

Подведение столь высоких доз излучения возможно не только методом высокодозной брахитерапии, но и при помощи методики стереотаксической дистанционной лучевой терапии (СтЛТ). Технология СтЛТ подразумевает использование систем постоянного визуального контроля за опухолью при помощи рентгенографии с возможностью коррекции в случае смещения опухоли в процессе сеанса ЛТ, доставку конформных пучков излучения, полностью повторяющих контур опухоли, а также возможность создания значительного градиента снижения дозы по мере удаления от опухоли и приближения к критическим структурам.

Поскольку данное направление лучевой терапии стало активно развиваться лишь в последнее десятилетие, нельзя однозначно говорить об эффективности метода гиподифракционирования. В литературе можно найти лишь небольшое количество работ, свидетельствующих в пользу эффективности и хорошей переносимости данного вида ДЛТ [11, 14].

На сегодняшний день доступна только одна публикация, содержащая сведения о 5-летнем наблюдении за пациентами, получившими курс СтЛТ в режиме гиподифракционирования по поводу ЛРПЖ [10]. В исследование был включен 41 пациент, страдающий ЛРПЖ. Все пациенты соответствовали критериям низкого риска прогрессирования заболевания. Перед началом лечения пациентам под контролем ТРУЗИ было установлено по 4 рентгенконтрастных маркера в предстательную железу с целью обеспечения непрерывного слежения за возможным перемещением простаты во время сеанса облучения. Курс облучения состоял из 5 фракций по 7,25 Гр, суммарной дозой 36,25 Гр. Согласно представленным результатам, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 92,7%. Среднее значение уровня ПСА на фоне лечения снизилось с $5,4 \pm 2,4$ нг/мл до $0,34 \pm 0,35$ нг/мл. Медиана надир (наименьшего значения) ПСА составила 0,3 нг/мл. В ходе наблюдения не было отмечено случаев токсичности 3 и 4 степени со стороны органов ЖКТ, нежелательные явления 1 и 2 степени наблюдались у 13% и 2,5% пациентов соответственно. У 1 пациента отмечено нежелательное явление 3 степени со стороны органов мочеполовой системы, потребовавшее

буживания уретры. Ранние побочные реакции 1 и 2 степени со стороны уретры и мочевого пузыря были отмечены у 25% и 7% пациентов соответственно.

Представленные результаты, полученные в ходе первого анализа 5-летнего наблюдения пациентов, перенесших СтЛТ, свидетельствуют о высоком уровне биохимического контроля над заболеванием, сравнимым с таковым при использовании других видов терапии, а также о наличии сопоставимой, а в некоторых случаях меньшей токсичности. Преимуществами данного метода являются короткий курс лечения (1-2 недели), отсутствие необходимости в госпитализации, проведении анестезии, отсутствии длительного восстановительного периода. Необходимо проведение новых рандомизированных исследований с целью получения более достоверных сведений об эффективности и переносимости СтЛТ.

Протонная терапия

Одним из перспективных направлений развития ДЛТ является протонная терапия. В основе метода лежит свойство протонов отдавать максимум энергии в конце пути пробега. Помимо этого, пучок протонного излучения характеризуется выраженным градиентом снижения дозы за пределами точки окончания пробега, что способствует снижению лучевой нагрузки на окружающие ткани.

Сегодня в мире насчитывается 44 центра протонной терапии, 17 из которых предназначены для научно-исследовательских работ, 27 для лечения онкологических заболеваний. Малое количество центров объясняется высокой стоимостью оборудования и необходимостью постоянного присутствия большого количества высококвалифицированных инженеров, физиков и врачей. Число клинических исследований, посвященных изучению эффективности протонной терапии у больных ЛРПЖ, также невелико. В 2004 году были опубликованы данные исследования по оценке эффективности использования протонов при ЛРПЖ в одном из крупнейших мировых центров протонной терапии – Университете LomaLinda, США [28]. В исследование было включено 1255 больных, проходивших лечение в центре в период с 1991 по 1997 г. В ходе лечения использовался стандартный режим фракционирования по 2 Гр за фракцию, СОД 74 Гр. Медиана наблюдения составила 62 месяца.

Показатели 5-летней и 8-летней безрецидивной выживаемости по ПСА составили 75% и 73% соответственно. Ранние токсические проявления 3 и 4 степени наблюдались менее чем у 1% больных. Показатели поздней токсичности 3 степени были отмечены у 1%, а 4 степени – у 0,2% пациентов.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения протонной терапии с целью повышения эффективности лечения больных РПЖ.

За последние несколько лет революционные технологии привели к значительному изменению методики и режимов проведения лучевой терапии. Предъявляются новые требования к планированию облучения, отбору пациентов. Новые технологии, среди которых 3D-конформная лучевая терапия, IMRT, стереотаксическая лучевая терапия, активно внедряются в практику, повышая эффективность лечения и минимизируя побочные эффекты. В 2008 году были опубликованы результаты проспективного исследования по сравнительной оценке качества жизни больных ЛРПЖ, перенесших РПЭ, ДЛТ или брахитерапию [8]. В ходе двухлетнего наблюдения и последующего анализа данных 836 пациентов установлено, что у пациентов, перенесших простатэктомию, основными факторами, значимо снижающими качество жизни, являются развитие эректильной дисфункции и недержание мочи. У пациентов, подвергавшихся ДЛТ, основным фактором, оказывающим умеренное негативное влияние на качество жизни, являются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, в то время как у пациентов, перенесших брахитерапию, – дизурические расстройства.

На сегодняшний день не проведено ни одного рандомизированного исследования по сравнительной оценке эффективности РПЭ, ДЛТ и брахитерапии у больных ЛРПЖ. Однако имеющиеся показатели безрецидивной и общей выживаемости при проведении ЛТ сравнимы с таковыми в случае хирургического лечения. Побочные эффекты лечения в случае ЛТ в большинстве случаев выражены умеренно и не оказывают значимого влияния на качество жизни пациентов, а эффективность лечения, в большей степени, определяется тщательным отбором пациентов, правильным стадированием и выбором адекватного метода воздействия.

Список литературы

1. Abdel-Wabab M., Reis LM., Hamilton K. Second primary cancer after radiotherapy for prostate cancer—a seer analysis of brachytherapy versus external beam radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol.72(1). – P.58-68.
2. Baxter N.N., Trepper J.E., Durham S.B. et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol.128(4). – P. 819-824.
3. Beckendorf V., Guerif S., Le Prise E. et al. The GETUG 70 Gyvs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 60(4). – P.1056-1065.
4. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol.43. – P.1095-1101.
5. Coen J.J., Zietman A.L., Rossi C.J. et al. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82. – P.e25–e31.

6. Dasu A. Is the alpha/beta value for prostate tumours low enough to be safely used in clinical trials? // *Clin. Oncol. (Coll Radiol)*. – 2007. – Vol. 19. – P.289-301.
7. Demanes DJ, Martinez AA, Gbulezan M. et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.81. – P.1286-1292.
8. Ferrer M., Suñez J.F., Guedea F. et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2008. – Vol.72. – P.421-432.
9. Fowler J.F., Ritter M.A., Chappell R.J., Brenner D.J. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol.56. – P.1093-1104.
10. Freeman D.E., King C.R. Stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer: five-year outcomes // *Radiation Oncology*. – 2011.
11. Friedland J.L., Freeman D.E., Masterson-McGary M.E., Spellberg D.M. Stereotactic body radiotherapy: an emerging treatment approach for localized prostate cancer // *Technol. Cancer. Res. Treat.* – 2009. – Vol.8. – P.387-392.
12. Jones C.U., Hunt D., McGowan D.G. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol.365(2). – P.107-118.
13. Joung J.Y., Choi C., Lee K.H. Role of pelvic lymph node dissection in prostate cancer treatment // *Korean. J. Urol.* – 2011. – Vol.52(7). – P. 437-445.
14. King C.R., Brooks J.D., Gill H. et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol.73. – P.1043-1048.
15. Kuban DA., Tucker S.L., Dong L. et al. Long term results of the MD Anderson randomized dose escalation trial for prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2008. – Vol.70(1). – P.67-74.
16. Kunos C.A., Resnick M.I., Kinsella T.J., Ellis R.J. Migration of implanted free radioactive seeds for adenocarcinoma of the prostate using a Mick applicator // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol.39(3). – P.667-670.
17. Lawton C.A., DeSilvio M., Roach M. et al. An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions // *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* – 2007. – Vol.69. – P.646-655.
18. Macias V., Biete A. Hypofractionated radiotherapy for localised prostate cancer. Review of clinical trials // *Clin Transl Oncol.* – 2009. – Vol.11. – P.437-445.
19. Nag S., Vivekanandam S., Martinez-Monge R. Pulmonary embolization of permanently implanted radioactive palladium-103 seeds for carcinoma of the prostate // *Brachytherapy*. – 2004. – Vol.3(2). – P.71-77.
20. NCCN Guideline Version 3.2012 Prostate Cancer http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
21. Ogawa K., Nakamura K., Sasaki T. et al. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan: changing trends in the patterns of care process survey // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.81. – №5. – P. 1310-1318.
22. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M. et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol.24(13). – P. 1990-1996.
23. Peeters S.T., Heemsbergen W.D., van Putten W.L. et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2005. – Vol.61. – P.1019-1034.
24. Pommier P., Chabaud S., Lagrange J.L. et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01 // *Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25(34). – P.5366-5373.
25. Roach M. 3rd. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? // *J. Urol.* – 2003. – Vol.170. – P.35-40.
26. Robinson J.W., Moritz S., Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2002. – Vol.54. – P.1063-1068.
27. Roeloffzen E.M., Battermann J.J., van Deursen M.J. et al. Influence of dose on risk of acute urinary retention after iodine-125 prostate brachytherapy // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2011. – Vol.80. – P.1072-1079.
28. Slater J.D., Rossi C.J., Jr., Yonemoto L.T. et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience // *Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys.* – 2004. – Vol.59. – P.348-352.
29. Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol.74(5). – P.1405-1418.
30. Wang D., Lawton C. Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: who, why, and when? // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol.18(1). – P.35-40.
31. Weight C.J., Reuther A.M., Gunn P.W. et al. Limited pelvic lymph node dissection does not improve biochemical relapse-free survival at 10 years after radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer // *Urology*. – 2008. – Vol.71(1). – P.141-145.

32. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M. et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer // Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys. – 2008. – Vol.70. – P.1124-1129.

33. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. A randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol.294(10). – P.1233-1239.