

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.65–006.6-039.36-085.849(476)

СТЕПАНОВИЧ
Елена Александровна

**ДИСТАНЦИОННАЯ И СОЧЕТАННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

Минск, 2021

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: Демешко Павел Дмитриевич, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: Жаврид Эдвард Антонович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Пархоменко Лариса Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится «27» октября 2021 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «___» сентября 2021 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время в Республике Беларусь занимает первое место по темпам прироста среди всех злокачественных новообразований и находится на первом месте среди злокачественных новообразований у мужчин. По данным канцер-регистра Беларуси, число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ в республике увеличилось с 920 в 1996 г. до 4877 в 2018 г. (в 5,3 раз). Заболеваемость увеличилась с 19,3 в 1996 г. до 111,5 на 100 000 населения в 2018 г. [Океанов А.Е. и соавт., 2019].

Данное заболевание характеризуется гетерогенным характером течения, в связи с чем с целью определения тактики лечения пациентов применяются различные стратификации на группы риска прогрессирования, в соответствии с которыми лечебные опции могут включать активное наблюдение, радикальное хирургическое, лучевое и комплексное лечение, паллиативную терапию [Heidenreich A. et al., 2014].

Группа пациентов с неблагоприятным прогнозом (или группа высокого и крайне высокого риска), включающая в том числе и пациентов с местнораспространенным процессом, характеризуется наиболее агрессивным течением заболевания и, соответственно, требует применения активной лечебной тактики [Mottet N. et al., 2017].

Лучевая терапия (ЛТ) (дистанционная и контактная), применяемая как потенциально излечивающий метод, претерпела в течение последних десятилетий значительный прогресс с внедрением современной аппаратуры, систем планирования и гарантии качества. Благодаря этому стало возможно проведение облучения в суммарных дозах, превышающих стандартные 70-74 Гр (эскалация дозы), которое позволяет значительно улучшить отдаленные результаты в виде локо-регионарного контроля, выживаемости до биохимического рецидива (ВБХР), безметастатической и скорректированной выживаемости [Kalbasi A. et al., 2015]. В то же время, указанный подход может приводить к развитию выраженных радиационно-индуцированных осложнений со стороны здоровых тканей, негативно влияющих на качество жизни пациентов [Glass A. S. et al., 2013; Fonteyne V. et al., 2014; Vanneste B. et al., 2015].

Использование высокотехнологичных методик ЛТ, в частности ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) и ЛТ с объемной модуляцией интенсивности (volumetric modulated arc therapy, VMAT) являются одним из эффективных механизмов снижения нагрузки на здоровые ткани. Однако, проведение облучения с применением традиционного фракционирования дозы (1,8-2,0 Гр за одну фракцию, 1 фракцию в день 5 раз в

неделю), является длительным процессом, при этом полный курс лечения занимает 7-9 недель.

Одним из современных подходов к проведению ЛТ по радикальной программе с эскалацией дозы излучения при одновременном укорочении курса лечения является использование дистанционного крупнофракционного облучения (гипофракционирования дозы) и брахитерапии высокой мощностью дозы (БтВМД). На сегодняшний день опубликованы несколько исследований, свидетельствующих о возможности сочетания БтВМД с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) в режиме гипофракционирования дозы, у пациентов с местнораспространенным РПЖ или локализованной опухолью, но с неблагоприятным прогнозом. Данная методика продемонстрировала удовлетворительные непосредственные результаты в плане развития ранних и поздних лучевых реакций, частота которых не отличалась от стандартного режима облучения [Демешко П. Д. и соавт., 2016]. Однако, актуальным является изучение отдаленных результатов указанного подхода в сравнении с современным высокотехнологичным дистанционным облучением.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения как локализованного, так и местнораспространенного резектабельного РПЖ [Bill-Axelsson A. et al., 2005]. В этой связи проведение адъювантного лечения способно улучшить отдаленные результаты и предотвратить развитие клинического прогрессирования болезни. В частности, в случае наличия местнораспространенного процесса с инвазией перипростатической клетчатки или нерадикальном характере операции проведение адъювантной ЛТ является стандартным подходом. Тем не менее, не у всех пациентов, подвергнутых локальному облучению, наблюдается стойкая ремиссия заболевания [Sineshaw H. M. et al., 2015], в связи с чем актуальным является определение индивидуализированных показаний к применению данного вида лечения. Кроме этого, применение гормонотерапии (ГТ) в комбинации с ЛТ у пациентов с биохимическим рецидивом (БхР) рационально при наличии высокого риска системного прогрессирования заболевания, а вопрос назначения адъювантного гормонального лечения у пациентов с неопределяемым уровнем простат-специфического антигена (ПСА) после РПЭ и отсутствии метастазов в лимфатических узлах остается не до конца изученным [Dal Pra A. et al., 2018].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках тем научно-исследовательских работ:

«Разработать и внедрить комплексный метод лучевой и гормональной терапии пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии», номер госрегистрации 20142685 от 10 октября 2014 г., 2014-2019 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»); «Разработать методы оценки распространенности опухолевого процесса и лучевого лечения пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы и его биохимическим рецидивом путем включения в диагностический алгоритм ПЭТ/КТ с 18F-PSMA-1007», номер госрегистрации 20201528 от 10 августа 2020 г., 2020-2021 гг. (инициативная НИР).

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166, раздел 4 «Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний») и пункту 4.2 перечня приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг. (Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12 марта 2015 г. № 190: «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, онкологических и других социально значимых заболеваний»).

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с впервые выявленным РПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить выживаемость пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования после ДЛТ с эскалацией дозы в режиме облучения с модуляцией интенсивности дозы излучения.

2. Оценить выживаемость пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, после СЛТ.

3. В проспективном рандомизированном исследовании в сравнительном аспекте оценить отдаленные результаты лечения по показателям скорректированной (СВ) и общей выживаемости (ОВ) после СЛТ в стандартном режиме и в режиме гипофракционирования дозы излучения.

4. Выявить влияние адъювантной ЛТ на отдаленные результаты лечения пациентов, перенесших РПЭ, в зависимости от пред- и послеоперационных факторов прогноза.

Научная новизна

В рамках проспективного рандомизированного исследования оценены отдаленные результаты применения современной высокотехнологичной ДЛТ с модуляцией интенсивности дозы, СЛТ по стандартной методике, а также разработанного метода СЛТ с гипофракционированием дозы излучения у пациентов, страдающих РПЖ с неблагоприятным прогнозом.

Оценена эффективность адъювантной ЛТ у пациентов с высоким риском местного рецидива после РПЭ и определена подгруппа пациентов, в которой проведение указанного лечения в самостоятельном виде имеет наибольший эффект.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение метода СЛТ у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования заболевания характеризуется удовлетворительными отдаленными результатами лечения: 5-летняя скорректированная выживаемость составила $92,2 \pm 5,9\%$, при этом статистически значимо не отличаясь от аналогичного показателя у пациентов после ДЛТ с эскалацией дозы излучения (5-летняя скорректированная выживаемость составила $85,2 \pm 5,6\%$, $p=0,07$).

2. Отдаленные результаты радикального лучевого лечения пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, статистически различаются в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона ($p < 0,05$). У пациентов с суммой баллов Глисона 7-10 проведение СЛТ позволяет увеличить 5-летнюю СВ на $13,6\%$ по сравнению с радикальным курсом ЛТ с эскалацией дозы излучения ($p=0,03$).

3. Отдаленные результаты сочетанного использования контактного внутритканевого облучения предстательной железы и ДЛТ в режиме гипофракционирования дозы излучения (разовая очаговая доза (РОД) 3 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 36 Гр) статистически значимо не различаются по сравнению со стандартной СЛТ: 5-летняя СВ для гипофракционированного и стандартного режимов составила 100% и $81,2 \pm 13,3\%$ ($p=0,2$), ОВ – $80,2 \pm 13,2\%$ и $75,0 \pm 12,9\%$ ($p=0,7$). При этом применение гипофракционирования позволяет на $54,5\%$ сократить продолжительность дистанционного этапа облучения по сравнению со стандартным подходом.

4. Проведение адъювантной ЛТ после РПЭ в СОД 60 Гр у пациентов с местнораспространенным РПЖ (pT3a-b) или при локализованном процессе после нерадикального хирургического вмешательства (pT2R1) и

аденокарциноме с суммой Глисона 6 по данным послеоперационного морфологического исследования позволяет статистически значимо на 25,7% повысить 5-летний показатель выживаемости до БхР (ВБхР) ($p=0,047$) по сравнению с наблюдением. Адьювантное лечение пациентов с местнораспространенным РПЖ и суммой Глисона 7-10, кроме локальной ЛТ, требует проведения системной терапии (гормональной или химиотерапии).

Личный вклад соискателя

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в следующем: обоснование темы исследования совместно с руководителем работы, участие в составлении исследовательских протоколов; выполнение патентно-информационного поиска и аналитического обзора литературы по проблеме исследования; определение цели и задач исследования; разработка планов лучевого лечения и курация пациентов, получавших ДЛТ; обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, страдающих РПЖ и проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; осуществление динамического наблюдения за пациентами; статистическая обработка материала, оформление результатов исследования; подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях; участие в подготовке инструкции по применению; оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 3, 4, 5]. Сеансы внутритканевой брахитерапии выполнялись сотрудниками радиологического отделения № 3 государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автором в соавторстве разработан «Метод комплексного лечения рака предстательной железы I-III стадии у пациентов с неблагоприятным прогнозом с использованием сочетанной лучевой терапии» (инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № № 199–1218 от 14 декабря 2018 г.).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях: XII Конгресс Российского общества онкоурологов, 5-6 октября 2017 г., г. Москва, Российская Федерация; научная сессия БГМУ, 24 января 2019 г., г. Минск, Беларусь; конференция Совета молодых ученых РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 6 февраля 2019 г., г. Минск, Беларусь; съезд пользователей

Varian, 6-7 сентября 2019 г., г. Белек, Турция; республиканский научно-практический семинар «Современные аспекты медицинской физики и радиационной онкологии», РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 29 ноября 2019 г., г. Минск, Беларусь.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», учреждении здравоохранения «Гродненская университетская клиника», учреждении здравоохранения «Брестский областной онкологический диспансер», используется в лекционных курсах кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 5 тезисов докладов научных конференций, одна инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Всего имеется 5 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных статей – 2,3 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 80 страницах и состоит из введения; общей характеристики работы; обзора литературы; материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в двух главах, заключения и библиографического списка, включающего 146 литературных источников, 11 публикаций соискателя. Работа содержит 8 таблиц, иллюстрирована 25 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили данные о 294 пациентах, которым в 2008–2015 гг. было проведено лучевое, хирургическое и комплексное лечение по поводу РПЖ.

В проспективное исследование включены 207 пациентов, получивших в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2013-2015 гг. включительно курс ДЛТ и СЛТ по радикальной программе по поводу впервые выявленного РПЖ. В том

числе 120 пациентов включены в рандомизированное исследование. Медиана возраста составила 70,7 года (от 63 до 75 лет).

Критериями включения пациентов в исследования являлись: впервые выявленный, гистологически верифицированный РПЖ I–III стадии с высоким и крайне высоким риском прогрессирования; уровень ПСА менее 50 нг/мл до проведения ГТ; отсутствие противопоказаний к проведению брахитерапии.

Критериями исключения явились: отказ пациента от участия в исследовании; наличие противопоказаний к проведению брахитерапии: наличие психоза, деменции либо нарушенного психического статуса вследствие других причин; наличие психологических, семейных, социальных и географических причин, препятствующих участию пациента в исследовании и осуществлению наблюдения за ним.

Все пациенты относились к группе высокого и крайне высокого риска прогрессирования (неблагоприятного прогноза) согласно критериям NCCN. Высоким риском считали случаи с клинической стадией сТ3а, суммой баллов Глисона 8-10 или уровнем ПСА >20 нг/мл. Также к данной группе были отнесены пациенты с тремя факторами промежуточного прогноза (сТ2b-с и сумма баллов Глисона 7 и ПСА 10-20 нг/мл). Крайне высокий риск характеризовался наличием инвазии семенных пузырьков или окружающих органов (сТ3b-4) или трёх факторов высокого риска (сТ3а, сумма баллов Глисона 8-10 или ПСА >20 нг/мл). В исследование не включались пациенты с клинически выявляемыми метастазами в регионарных лимфатических узлах по данным КТ или магнитно-резонансной томографии. Кроме этого, во всех случаях для исключения метастатического поражения костных структур, лимфатических узлов забрюшинного пространства и/или органов брюшной полости выполнялась остеосцинтиграфия с ^{99m}Технецием и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам за 2-3 месяца до начала ЛТ проводилась неoadьювантная ГТ (медикаментозная или хирургическая кастрация), которая продолжалась во время проведения всего курса ЛТ и после его окончания.

Перед проведением лучевого лечения пациенты стратифицировались на две группы. При отсутствии противопоказаний и согласии пациента проводился курс СЛТ. На первом этапе выполняется сеанс БтВМД в РОД 13,5 Гр. Через 3 недели после сеанса брахитерапии проводилась ДЛТ. Перед ее началом проводилась рандомизация с помощью компьютерной программы, генерирующей случайные числа. Использовался как стандартный режим фракционирования дозы (60 пациентов), РОД 2 Гр, 5 фракций в неделю, непрерывным курсом до СОД 44 Гр, так и режим гипофракционирования (60 пациентов) – РОД 3 Гр, СОД 36 Гр. Разработка режима фракционирования дозы излучения проведена с учетом данных, полученных в исследовании П. Д.

Демешко с соавт. [Демешко П. Д. и соавт., 2016], в котором было показано, что проведение СЛТ с РОД на этапе внутритканевой брахитерапии 11,5 Гр и дальнейшем дистанционном облучении в СОД 36 Гр у 29 включенных в основную группу пациентов характеризовалось удовлетворительной переносимостью (частота развития ранних и поздних лучевых реакций I-II ст. не отличалась от стандартного курса СЛТ, лучевых реакций III и выше степени тяжести не отмечено). В связи с указанным, в настоящем исследовании проведена эскалация дозы излучения на этапе внутритканевой брахитерапии до 13,5 Гр. Принимая во внимание $\alpha/\beta = 1,1$ Гр для аденокарциномы простаты, эквивалентная доза за весь курс СЛТ составила 111,2 Гр (эскалация дозы в пересчете на EQD_{2Гр} составила 15,1%).

Пациентам, не включенным в протокол СЛТ выполнялась ДЛТ по радикальной программе. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки. Использовался стандартный режим фракционирования дозы непрерывным курсом до СОД 76-80 Гр. Применялось управление процессом ЛТ по изображениям, (image-guided radiation therapy (лучевая терапия под визуальным контролем, IGRT).

Всего в группу ДЛТ (группа А) включено 87 пациентов, группу СЛТ (группа Б) – 120.

Медиана возраста пациентов в группе А была 70,7 года, а в группе Б – 69,7. Медиана уровня ПСА до начала лечения была несколько выше в группе СЛТ: 19,9 нг/мл, против 16,1 нг/мл ($p=0,2$). В группе А у 14 (32,6%) пациентов не было жалоб при первичном обращении к врачу, а в группе Б – у 11 (24,4%).

По местному распространению процесса пациенты распределялись следующим образом: Т2 в группе А выявлено в 9 (10,3%) случаях, Т3а-б – у 78 (89,7%) пациентов; в группе Б первичная опухоль характеризовалась критерием Т2 у 15 (12,5%), Т3а-б – 105 (87,5%) пациентов. Таким образом, в обеих группах большинство пациентов характеризовались местнораспространенным характером процесса.

Морфологическая градация по Глиссону в группе ДЛТ распределилась следующим образом: сумма Глиссона 6 была у 56 (64,4%) пациентов, сумма Глиссона 7 была у 20 (23,0%) пациентов, сумма Глиссона 8-10 – у 11 (12,6%) пациентов. В группе СЛТ сумма Глиссона 6 определена у 59 (49,2%) пациентов сумма Глиссона 7 – у 31 (25,8%) и сумма Глиссона 8-10 – у 30 (25,0%) пациентов.

Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по характеристике опухолевого процесса (местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, уровню ПСА) ($p>0,05$). Группа СЛТ характеризовалась большей, статистически незначимой, частотой встречаемости суммы Глиссона 8-10 в биоптате ($p>0,05$). ДЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов Trilogy iX и Unique Performance (Varian Medical Systems, США), БтВМД

осуществлялась на аппаратах Microselectron HDR V3 и Flexitron с применением систем планирования SWIFT и Oncenrta Prostate (Nucletron, Голландия).

Объектом для ретроспективного анализа послужили данные 87 пациентов, которые в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова получали лечение по поводу РПЖ в период с 2008 по 2013 гг. Из указанного числа случаев 44 пациентам выполнена РПЭ с последующей адьювантной ЛТ (основная группа), 43 пациентам проведено только хирургическое лечение (контрольная группа). Медиана возраста составила 66,5 года.

Критериями включения пациентов в исследования являлись: наличие по данным послеоперационного морфологического исследования инвазии опухоли в перипростатическую клетчатку и/или семенные пузырьки (pT3a-b) с негативными краями отсечения (R0); рост опухоли в крае отсечения от уретры (R1).

Критериями исключения являлись: послеоперационный уровень ПСА $\geq 0,2$ нг/мл; наличие метастатического поражения тазовых лимфатических узлов по данным послеоперационного морфологического исследования; проведение адьювантной ГТ.

Основанием для проведения ЛТ являлось наличие роста опухоли в крае отсечения от уретры (R1), либо инвазия опухоли в перипростатическую клетчатку и/или семенные пузырьки (pT3a-b) с негативными краями отсечения (R0), но высокой вероятностью наличия позитивных хирургических краев по мнению оперирующего хирурга (в таком случае ЛТ назначалась консилиумом с участием радиационного онколога с последующим обсуждением клинической ситуации с пациентом).

Облучение проводилась с использованием стандартного режима фракционирования дозы (РОД 2 Гр, 1 раз в день, 5 раз в неделю) непрерывным курсом до СОД 60 Гр без андрогенной депривации.

Статистический анализ результатов исследования. В исследовании оценивалась общая выживаемость (ОВ), скорректированная выживаемость (СВ) и ВБхР. За начало наблюдения принималась дата установления диагноза. В качестве события принимали факт смерти пациента вне зависимости от ее причины (ОВ), смерти от основного заболевания (СВ) и факта развития биохимического рецидива после РПЭ (ВБхР) (который констатировали в случае повышения уровня ПСА более 0,2 нг/мл).

Данные о статусе пациента уточнялись на основе данных Белорусского карцер-регистра. Статус пациента («жив», «умер») оценивался на момент достижения предельного срока наблюдения. Для расчета точечных показателей выживаемости и медианы выживаемости использован метод Каплана-Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank, в трех и более – критерий χ^2 .

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 7. и SPSS v.16.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической эффективности высокотехнологичной дистанционной лучевой терапии (IMRT/VMAT) в условиях эскалации дозы излучения и сочетанной лучевой терапии

Анализ токсичности лечения. Степень тяжести лучевых реакций со стороны мочевого пузыря и прямой кишки определялась по шкале токсичности RTOG и RTOG/EORTC. После окончания ЛТ в обеих группах пациентов острая генитоуринарная и гастроинтестинальная токсичность III степени тяжести не зафиксирована. Острые лучевые реакции II степени со стороны мочевыводящих путей в виде лучевого цистита, проявлявшегося учащением мочеиспускания, особенно выраженным в ночное время (до 5 раз за ночь), ощущением не полностью опорожненного мочевого пузыря после микции и потребовавшим назначения противовоспалительной терапии, отмечены у 24 пациентов группы ДЛТ и у 21 человека группы СЛТ, частота развития составила 27,5% и 17,5% соответственно. Все имевшие место проявления острой токсичности со стороны прямой кишки относились к I степени тяжести и не требовали специального лечения.

Учитывая относительно длительную ожидаемую продолжительность жизни пациентов, получивших лечение по радикальной программе, наибольший интерес представляет анализ поздней токсичности (по прошествии 90 дней с момента окончания ЛТ), поскольку степень ее выраженности в значительной мере отражается на качестве жизни пациентов.

Медиана наблюдения при оценке поздней токсичности в группе ДЛТ составила 26,9 месяца, в группе СЛТ – 29,2 месяца. Поздние лучевые реакции II степени со стороны мочевыводящих путей в виде клиники хронического цистита, требующего назначения противовоспалительной терапии, отмечены у 6 пациентов группы ДЛТ и у 9 группы СЛТ, частота развития составила 6,9% и 7,5% соответственно ($p=0,9$).

В группе ДЛТ зафиксирован 1 (1,1%) случай поздней токсичности III степени тяжести со стороны мочеполовой системы в виде развития острой задержки мочи, потребовавшей наложения цистостомы через 9 месяцев после

лечения. Подобный 1 (0,8%) случай имел место в группе СЛТ, развитие острой задержки мочи в срок 12 месяцев после окончания лечения.

В группе ДЛТ случаев поздней токсичности со стороны прямой кишки II и III степеней зафиксировано не было. Все имевшие место проявления поздней токсичности со стороны прямой кишки в группе СЛТ относились к постлучевому ректиту, относящемуся ко II степени тяжести (таблица 1).

Таблица 1. – Частота развития генитоуринарной и гастроинтестинальной токсичности II и III степени в группах ДЛТ и СЛТ

| Группа пациентов | Поздняя токсичность | | | | | |
|------------------|---------------------------|-----------|-----|--------------------------------|---------|-----|
| | генитоуринарная, абс. (%) | | | гастроинтестинальная, абс. (%) | | |
| | II ст. | III ст. | P* | II ст. | III ст. | P* |
| ДЛТ | 6 (6,9 %) | 1 (1,1 %) | 0,9 | 0 (0%) | 0 (0%) | 0,6 |
| СЛТ | 9 (7,5 %) | 1 (0,8 %) | | 2 (1,7 %) | 0 (0%) | |

Примечание: * – χ^2 Пирсона.

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 41,2 месяца (максимальное время наблюдения – 117,1 месяца и минимальное – 3 месяца). Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 41,2 месяца (максимальное время наблюдения – 117,1 месяца и минимальное – 3 месяца). За указанный срок умер 31 пациент (15,0%), в том числе от основного заболевания 10 пациентов. Медиана СВ в общей когорте пациентов достигнута не была, показатель 5-летней СВ составил $88,4 \pm 4,5$. Медиана ОВ также достигнута не была, 5-летняя выживаемость в общей когорте пациентов составила $67,1 \pm 7,1\%$.

При проведении анализа показателя СВ в зависимости от изучаемой группы имела место тенденция к лучшим результатам при использовании метода СЛТ по сравнению со стандартным курсом дистанционного лучевого лечения, однако статистически значимых различий получено не было ($p=0,07$): в группе ДЛТ медиана выживаемости достигнута не была, 5-летняя СВ составила $85,2 \pm 5,6\%$. В группе СЛТ медиана выживаемости также достигнута не была, 5-летняя СВ составила $92,2 \pm 5,9\%$.

Принимая во внимание, что уровень ПСА и сумма Глисона у пациентов с местнораспространенным РПЖ являются основными факторами-предикторами развития биохимического и клинического прогрессирования заболевания, был проведен подгрупповой анализ скорректированной выживаемости в

зависимости от вышеуказанных показателей (уровень ПСА <20,0 нг/мл против $\geq 20,1$ нг/мл, сумма Глисона 6 против 7-10).

СВ в общей когорте пациентов статистически значимо от уровня ПСА не зависела и составила при уровне ПСА <20,0 нг/мл $95,0 \pm 4,9\%$, при уровне $\geq 20,1$ нг/мл – $87,4 \pm 6,3\%$ ($p=0,2$). Напротив, степень злокачественности опухоли по шкале баллов Глисона оказалась статистически значимое влияние на выживаемость: 5-летняя СВ у пациентов с суммой Глисона 6 составила $95,6 \pm 3,5\%$, в то время, как при сумме Глисона 7-10 скорректированная выживаемость (СВ) была равна $79,4 \pm 8,4\%$ ($p=0,01$).

Учитывая, что степень злокачественности опухоли оказалась единственным прогностическим фактором относительно СВ в общей когорте пациентов, был проведен подгрупповой анализ отдаленных результатов в зависимости от суммы Глисона и метода лечения. Было выявлено, что у пациентов с суммой Глисона 6 показатели СВ для ДЛТ и СЛТ статистически значимо не различались: 5-летняя СВ у пациентов, перенесших ДЛТ и СЛТ, составила соответственно $92,3 \pm 5,7\%$ и 100% ($p=0,8$). Напротив, у пациентов с суммой Глисона 7-10 была получена существенная разница в показателе СВ в пользу сочетанного метода лучевого лечения: 5-летняя СВ пациентов данной подгруппы, перенесших СЛТ, составила $84,6 \pm 9,8\%$, в то время как, после дистанционного лучевого лечения 5-летняя СВ была равна $71,0 \pm 11,2\%$ ($p=0,03$) (таблица 2).

Таблица 2. – СВ в зависимости от вида лечения при сумме Глисона 7-10

| Группа | Показатель выживаемости | | p |
|--------|-------------------------|----------------------|------|
| | медиана, мес. | 5-летняя, % \pm SE | |
| ДЛТ | не достигнута | $71,0 \pm 11,2$ | 0,03 |
| СЛТ | не достигнута | $84,6 \pm 9,8$ | |

Изучение клинической эффективности гипофракционирования дозы излучения при проведении сочетанной лучевой терапии

Характеристика объекта исследования. В соответствии с дизайном исследования, в подгруппе пациентов, получивших СЛТ, проведено изучение отдаленных результатов в зависимости от вида фракционирования дозы излучения на дистанционном этапе облучения. В первой группе (контрольная) проводилась СЛТ с классическим фракционированием дозы при проведении дистанционного этапа облучения, во второй группе (исследуемая) – с гипофракционированием дозы. Исследуемые группы пациентов были сопоставимы по характеристике опухолевого процесса (местной распространенности, степени дифференцировки опухоли) и уровню ПСА.

Статистически значимые различия по приведенным показателям в группах отсутствовали ($p > 0,05$).

В обеих группах преобладали пациенты с местнораспространенным процессом (сТ3): в группе стандартного фракционирования они составили 70,0%, в группе гипофракционирования – 78,3%.

В обеих группах у большинства пациентов имел место рак с суммой Глисона 6, который в основной и контрольной группах составил соответственно 53,3% и 45,0%, сумма Глисона 8-10 имела место в 20,0% и 30,0% случаев соответственно, сумма Глисона 7 опухоли составили соответственно 26,7% и 25,0%.

Отдаленные результаты лечения. За период наблюдения, медиана которого составила 41,2 месяца, в группе пациентов после СЛТ с гипофракционированием дозы умерло 5 пациентов, все от причин, не связанных с основным заболеванием (5-летняя СВ составила 100%). В группе контроля отмечено 2 случая смерти от РПЖ (у всех пациентов развилось прогрессирование в виде метастатического поражения костей скелета и резистентность к кастрации), 5-летняя СВ составила $81,2 \pm 13,3\%$ ($p = 0,2$).

При анализе ОВ также различий в показателе получено не было: в основной и контрольной группе 5-летняя выживаемость составила соответственно $75,0 \pm 12,9\%$ и $80,2 \pm 13,2\%$ ($p = 0,7$).

Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и адъювантной лучевой терапии у пациентов, страдающих местнораспространенным раком предстательной железы

Характеристика объекта исследования. Материалом для исследования послужили 87 пациентов, которые в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова получали лечение по поводу РПЖ в период с 2008 по 2013 гг. Из указанного числа случаев 44 пациентам выполнена РПЭ с последующей адъювантной ЛТ (основная группа), 43 пациентам проведено только хирургическое лечение (контрольная группа). Медиана возраста составила 66,5 года. Средний срок начала ЛТ составил 3,8 месяца с момента выполнения РПЭ (но не позднее 6 месяцев после хирургического лечения).

У всех пациентов из группы контроля имел место местнораспространенный РПЖ (pТ3a-b) с негативными краями отсечения.

В исследование не включались пациенты с послеоперационным уровнем ПСА $\geq 0,2$ нг/мл, с метастатическим поражением тазовых лимфатических узлов, а также получавшие адъювантную ГТ.

Обе группы характеризовались высоким дооперационным уровнем ПСА (более 20 нг/мл), относящим пациентов к высокому риску прогрессирования. Кроме этого, аденокарцинома с суммой Глисона 7-10 в основной группе

составила 56,8% случаев, в группе контроля – 46,8%, что также характеризует изучаемую когорту как имевшую повышенный риск прогрессирования заболевания.

Отдаленные результаты лечения. Медиана наблюдения в общей когорте пациентов составила 50,1 месяца, в течение которых было зарегистрировано 40 (46,0%) случаев возврата заболевания, медиана ВБхР в общей когорте пациентов составила 61,6 месяца, 5-летняя выживаемость – $51,5 \pm 6,0\%$.

При анализе выживаемости без прогрессирования после ЛТ в зависимости от группы (РПЭ + адъювантная ЛТ и РПЭ) статистически значимые различия не выявлены ($p=0,45$): в группе пациентов, которым проводилась послеоперационная ЛТ медиана выживаемости составила 48,4 месяца, 5-летняя ВБхР составила $47,2 \pm 11,1\%$.

Принимая во внимание, что предоперационный уровень ПСА и сумма Глисона по данным послеоперационного морфологического исследования у пациентов с местнораспространенным РПЖ являются основными факторами-предикторами развития биохимического и клинического прогрессирования заболевания, был проведен подгрупповой анализ ВБхР в зависимости от вышеуказанных показателей:

- уровень ПСА до радикального хирургического лечения $<20,0$ нг/мл против $\geq 20,1$ нг/мл,
- сумма Глисона по данным послеоперационного морфологического исследования 6 против 7-10.

Было выявлено, что у пациентов с суммой Глисона 7-10 показатели ВБхР для основной и контрольной групп статистически значимо не различались, хотя тенденция в пользу адъювантной терапии сохранялась: 5-летняя ВБхР пациентов составила соответственно $31,3 \pm 12,9\%$ и $20,0 \pm 5,5\%$ ($p=0,2$).

Напротив, у пациентов с суммой Глисона 6 была получена существенная разница в показателе ВБхР в пользу комбинированного метода лечения: 5-летняя ВБхР пациентов данной подгруппы, перенесших РПЭ + адъювантная ЛТ, составила $78,2 \pm 11,4\%$ (медиана выживаемости не достигнута), в то время как после хирургического лечения без адъювантной ЛТ 5-летняя ВБхР была равна $52,5 \pm 8,1\%$ (медиана – 61,6 месяца) ($p=0,047$).

При анализе отдаленных результатов лечения пациентов в зависимости от дооперационного уровня ПСА статистически значимых различий получено не было.

У пациентов с уровнем ПСА менее 20 нг/мл показатели 5-летней ВБхР составили $62,3 \pm 7,1\%$ и $61,5 \pm 8,1\%$ для основной и контрольной групп соответственно ($p=0,8$). У пациентов с уровнем ПСА более 20 нг/мл показатель 5-летней ВБхР для основной группы составил всего $25,3 \pm 12,1\%$, в контрольной

группе 48 месяцев без прогрессирования не пережил ни один пациент, однако данная разница не достигла статистической значимости ($p=0,5$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Отдаленные результаты СЛТ и ДЛТ с эскалацией дозы облучения у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуются удовлетворительными показателями: 5-летняя СВ составила $92,2\pm 5,9\%$ и $85,2\pm 5,6\%$ соответственно ($p=0,07$) [3, 7].

2. По данным монофакторного анализа фактором, влиявшим на показатель СВ в общей когорте пациентов с высоким риском прогрессирования, являлась степень злокачественности опухоли: 5-летняя СВ у пациентов с суммой Глисона 6 составила $96,5\pm 3,5\%$, при сумме Глисона 7-10 – $79,4\pm 8,4\%$ ($p=0,01$) [3, 5].

3. В подгруппе пациентов с РПЖ с суммой Глисона 7-10 сочетанное лучевое лечение ассоциировано со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с дистанционной ЛТ: 5-летняя СВ в случаях СЛТ и ДЛТ составила соответственно $84,6\pm 9,8\%$ и $71,0\pm 11,2\%$ ($p=0,03$) [5, 10].

4. Применение гипофракционирования дозы излучения при проведении дистанционного этапа СЛТ по отдаленным результатам статистически значимо не отличается от стандартного подхода: показатели 5-летней СВ для основной и контрольной групп составили соответственно 100% и $81,2\pm 13,3\%$ ($p=0,2$), ОВ – $80,2\pm 13,2\%$ и $75,0\pm 12,9\%$ ($p=0,7$). При этом проведение гипофракционирования в РОД 3 Гр СОД 36 Гр позволяет на $54,5\%$ сократить продолжительность дистанционного этапа облучения по сравнению со стандартным подходом [4, 8].

5. Адьювантная ЛТ после РПЭ при местнораспространенном РПЖ (pT3a-b) или при локализованном раке после нерадикального хирургического вмешательства (pT2R1) и сумме Глисона 6 по данным послеоперационного морфологического исследования позволяет повысить 5-летнюю ВБхР по сравнению с наблюдением с $52,5\pm 8,1\%$ до $78,2\pm 11,4\%$ ($p=0,047$). Адьювантное лечение пациентов с местнораспространенным РПЖ и суммой Глисона 7-10, кроме локальной ЛТ, требует проведения системной терапии [1, 2, 6, 9].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Дистанционная и сочетанная лучевая терапия у пациентов, страдающих раком простаты с высоким риском прогрессирования

Проведение курса ДЛТ по радикальной программе у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, проводится с использованием методик IMRT или VMAT с управлением процессом облучения по изображениям в условиях эскалации СОД до 78-80 Гр при использовании классического фракционирования.

При планировании дистанционного облучения анализ дозиметрических показателей осуществляется с помощью гистограмм «доза-объем». Планы облучения должны удовлетворять следующим условиям: однородное покрытие объемов PTV 95% изодозой (95% объема PTV должно быть охвачено 95% изодозой); объемы прямой кишки и мочевого пузыря, получающие 40 Гр и 20 Гр (V_{40} и V_{20}) не должны превышать 25% и 50% соответственно; объем V_{40} головок бедренных костей не более 5%.

К высокому риску прогрессирования относят пациентов при наличии одного из следующих факторов: сТ3а, сумма баллов Глисона 8-10 или ПСА >20 нг/мл. Также к данной группе могут быть отнесены пациенты с тремя факторами промежуточного прогноза (сТ2b-с и сумма баллов Глисона 7 и ПСА 10-20 нг/мл). Кроме этого, NCCN отдельно выделяет группу крайне высокого риска, к которой относят пациентов с клинически определяемой инвазией опухоли в семенные пузырьки или прилежащие органы (сТ3b-4), а также при наличии трех факторов высокого риска.

При отсутствии противопоказаний альтернативной методикой является проведение курса СЛТ: на первом этапе выполняется сеанс БтВМД в РОД 13,5 Гр, через 3 недели проводится дистанционный этап облучения в РОД 3,0 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 36,0 Гр (или в режиме классического фракционирования до СОД 44 Гр) на линейных ускорителях электронов с использованием методик IMRT или VMAT [10], при этом использование СЛТ наиболее эффективно у пациентов с суммой Глисона 7-10 [11].

Адьювантная лучевая терапия после хирургического лечения

Облучение проводится в режиме классического фракционирования дозы (РОД 2,0 Гр) до СОД 60 Гр на зону ложа удаленной простаты локально при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным морфологического исследования при наличии послеоперационных факторов риска прогрессирования (pT3a-b, pT2R1). В случае наличия рака с суммой Глисона 7-10 целесообразно рассмотрение вопроса о системной терапии (гормональной и/или химиотерапии) [2].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1. Результаты лучевой и гормональной терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии с высоким риском системного прогрессирования / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Степанович, А. А. Минич // Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 27–31.

2. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и адъювантной лучевой терапии у пациентов, страдающих местнораспространенным раком предстательной железы / С. А. Красный, П. Д. Демешко, С. Л. Поляков, Е. А. Степанович, А. А. Минич // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 5. – С. 109–114.

3. Дистанционная лучевая терапия IMRT/VMAT при раке предстательной железы / П. Д. Демешко, И. И. Минайло, И. А. Шалковская, Е. А. Степанович, Н. Б. Сплошной, М. Н. Дригель // Здоровоохранение. – 2019. – № 6. – С. 46–50.

4. Демешко, П. Д. Сочетанная лучевая терапия с гипофракционированием дозы излучения у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования / П. Д. Демешко, Е. А. Степанович // Онколог. журн. – 2019. – Т. 13, № 1. – С. 55–58.

5. Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования / П. Д. Демешко, С. А. Красный, Е. А. Степанович, С. Л. Поляков // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 76–83.

Материалы конференций и тезисы докладов

6. Демешко, П. Д. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и адъювантной лучевой терапии у пациентов, страдающих местнораспространенным раком предстательной железы / П. Д. Демешко, Е. А. Степанович, С. А. Красный // Тезисы X съезда онкологов России, г. Нижний Новгород, 17–19 апреля 2019 года – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2019. – С. 36.

7. Сравнительный анализ отдаленных результатов высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования / П. Д.

Демешко, Е. А. Степанович, С. А. Красный, С. Л. Поляков // Тезисы X съезда онкологов России, г. Нижний Новгород, 17–19 апреля 2019 года – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2019. – С. 36–37.

8. Демешко, П. Д. Сочетанная лучевая терапия с гипофракционированием дозы излучения у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования / П. Д. Демешко, Е. А. Степанович, С. А. Красный // Тезисы X съезда онкологов России, г. Нижний Новгород, 17–19 апреля 2019 года – Москва : Медицинское маркетинговое агентство, 2019. – С. 37.

9. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и послеоперационной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы высокого риска / П. Д. Демешко, Е. А. Степанович, С. А. Красный, И. И. Минайло // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы республиканской научн.-практ. конф., посвященные 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, г. Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 22–23.

10. Отдаленные результаты высокотехнологичной дистанционной лучевой и сочетанной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования / П. Д. Демешко, Е. А. Степанович, В. А. Сулова, И. А. Шалковская, И. И. Минайло // Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы республиканской научн.-практ. конф., посвященные 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, г. Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 23–24.

Инструкция по применению

11. Метод комплексного лечения рака предстательной железы I-III стадии у пациентов с неблагоприятным прогнозом с использованием сочетанной лучевой терапии : инструкция по применению № 199–1218 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14 декабря 2018 г. / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: П. Д. Демешко, С. А. Красный, В. А. Сулова, И. И. Минайло, Е. А. Степанович, Д. И. Козловский. – Минск, 2019. – 7 с.

РЭЗІЮМЭ

Сцепановіч Алена Аляксандраўна

Дыстанцыйная і спалучаная прамянёвая тэрапія пацыентаў, якія пакутуюць на рак прадсталёвай залозы з высокай рызыкай прагрэсавання

Ключавыя словы: рак прадсталёвай залозы (РПЗ), радыкальная прастатэктамія (РПЭ), дыстанцыйная прамянёвая тэрапія (ДПТ), брахітэрапія, спалучаная прамянёвая тэрапія (СПТ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з ракам прастатычнай залозы, які быў выявлены ўпершыню і мае высокую рызыку прагрэсавання.

Матэрыял і метады даследавання: у праспектыўнае даследаванне па вывучэнні аддаленых вынікаў ДПТ і СПТ увайшло 207 пацыентаў, у тым ліку 120 пацыентаў уключаныя ў рандомізаванае даследаванне. Яшчэ 87 чалавек увайшло ў рэтрэспектыўнае даследаванне па вывучэнні вынікаў ад'ювантнай ПТ у пацыентаў, якія пакутуюць на мясцова-распаўсюджаны РПЖ.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: аддаленыя вынікі СПТ і ДПТ з эскалацыйнай дозы апраменьвання ў пацыентаў, якія пакутуюць на РПЗ з высокай рызыкай прагрэсавання, характарызуюцца здавальняючымі паказчыкамі: 5-гадовая адкарэктаваная выжывальнасць (АВ) склала $92,2 \pm 5,9\%$ і $85,2 \pm 5,6\%$ адпаведна ($p = 0,07$). У падгрупе пацыентаў з сумай Глісона 7-10 СПТ лячэнне асацыяванае са статыстычна значна лепшымі аддаленымі вынікамі ў параўнанні з ДПТ: 5-гадовая АВ у выпадках СПТ і ДПТ склала адпаведна $84,6 \pm 9,8\%$ і $71,0 \pm 11,2\%$ ($p = 0,03$). Прымяненне гіпафракцыянавання дозы выпраменьвання пад час правядзення дыстанцыйнага этапа СПТ па аддаленых выніках статыстычна значна не адрозніваецца ад стандартнага падыходу, пры гэтым правядзенне гіпафракцыянавання ў РАД 3 Гр САД 36 Гр дазваляе на 54,5% скараціць працягласць дыстанцыйнага этапа апраменьвання ў параўнанні за стандартным падыходам. Ад'ювантная ПТ пасля РПЭ пры мясцовараспаўсюджаным РПЗ (pT3a-b) або пры лакалізаваным раку пасля нерадыкальнага хірургічнага ўмяшальніцтва (pT2R1) і суме Глісона 6 па дадзеных пасляоперацыйнага марфалагічнага даследавання дазваляе павысіць 5-гадовую выжывальнасць да біяхімічнага рэцыдыву у параўнанні з назіраннем з $52,5 \pm 8,1\%$ да $78,2 \pm 11,4\%$ ($p = 0,047$).

Ступень выкарыстання: вынікі працы ўкаранёныя ў практыку ва ўстановах аховы здароўя, у навучальны працэс кафедры анкалогіі ДУА БелМАПА.

Галіна ўжывання: анкалогія, прамяневая тэрапія, сістэма вышэйшай адукацыі.

РЕЗЮМЕ

Степанович Елена Александровна

Дистанционная и сочетанная лучевая терапия пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия, сочетанная лучевая терапия (СЛТ).

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования заболевания.

Материал и методы исследования: в проспективное исследование по изучению отдаленных результатов ДЛТ и СЛТ вошли 207 пациентов, в том числе 120 пациентов включены в рандомизированное исследование. Еще 87 человек вошли в ретроспективное исследование по изучению результатов адъювантной ЛТ у пациентов, страдающих местнораспространенным РПЖ.

Полученные результаты и их новизна: отдаленные результаты СЛТ и ДЛТ с эскалацией дозы излучения у пациентов, страдающих РПЖ с высоким риском прогрессирования, характеризуются удовлетворительными показателями: 5-летняя скорректированная выживаемость (СВ) составила $92,2 \pm 5,9\%$ и $85,2 \pm 5,6\%$ соответственно ($p=0,07$). В подгруппе пациентов с суммой Глисона 7-10 СЛТ лечение ассоциировано со статистически значимо лучшими отдаленными результатами по сравнению с ДЛТ: 5-летняя СВ в случаях СЛТ и ДЛТ составила соответственно $84,6 \pm 9,8\%$ и $71,0 \pm 11,2\%$ ($p = 0,03$). Применение гипофракционирования дозы излучения при проведении дистанционного этапа СЛТ по отдаленным результатам статистически значимо не отличается от стандартного подхода, при этом проведение гипофракционирования в РОД 3 Гр СОД 36 Гр позволяет на 54,5% сократить продолжительность дистанционного этапа облучения по сравнению со стандартным подходом. Адъювантная ЛТ после РПЭ при местнораспространенном РПЖ (pT3a-b) или при локализованном раке после нерадикального хирургического вмешательства (pT2R1) и сумме по данным послеоперационного морфологического исследования позволяет повысить 5-летнюю выживаемость до биохимического рецидива по сравнению с наблюдением с $52,5 \pm 8,1\%$ до $78,2 \pm 11,4\%$ ($p=0,047$).

Степень использования: результаты работы внедрены в практику в учреждениях здравоохранения, в учебный процесс кафедры онкологии ГУО БелМАПО.

Область применения: онкология, лучевая терапия, система высшего образования.

SUMMARY

Stsepanovich Alena Alexandrovna

External and combined radiation therapy for patients with prostate cancer with a high risk of progression

Key words: prostate cancer (PCa), radical prostatectomy (RPE), external beam radiation therapy (EBRT), interstitial brachytherapy, combined radiation therapy (CRT).

Purpose: to increase the effectiveness of treatment of patients with newly diagnosed prostate cancer with a high risk of disease progression.

Material and methods: totally 207 patients were included in a prospective analysis of long-term results of CRT and EBRT, including 120 patients included in a randomized study. Another 87 people were included in a retrospective analysis of the results of adjuvant RT in patients with locally advanced PCa.

Results and their novelty: long-term results of CRT and EBRT with an escalation of radiation dose in patients with high risk prostate cancer are characterized as satisfactory: 5-year corrected survival (CS) was $92.2 \pm 5.9\%$ and $85.2 \pm 5.6\%$, respectively ($p = 0.07$). In the subgroup of patients with a Gleason score of 7-10 CRT, was associated with statistically significantly better long-term results compared to EBRT: 5-year CS in cases of CRT and EBRT was $84.6 \pm 9.8\%$ and $71.0 \pm 11.2\%$, respectively ($p = 0.03$). The use of hypofractionation does not statistically significantly differ from the standard approach according to long-term results, while the hypofractionation reduces treatment duration by 54.5% as compared to the standard approach. Adjuvant RT after RP in locally advanced prostate cancer (pT3a-b) or in localized cancer after non-radical surgery (pT2R1) and Gleason 6 according to the postoperative morphological study can increase the 5-year survival rate to biochemical recurrence compared with follow-up from $52.5 \pm 8.1\%$ to $78.2 \pm 11.4\%$ ($p = 0.047$).

Degree of use: the results of the work have implemented in health care of Belarus, in the educational process departments oncology of Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Scope: oncology, radiology, higher school education.