

Режим гипофракционирования при лечении рака предстательной железы

Академик РАН В.А. Солодкий, профессор А.Ю. Павлов, профессор Г.А. Паньшин, к.м.н. Р.А. Гафанов, П.В. Полушкин, д.м.н. Т.Р. Измайлов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Используя данные результатов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии, было показано, что реакция при раке простаты на режим фракционирования больше схожа с таковой у поздно реагирующих, а не рано реагирующих тканей. Это привело к выводу, что гораздо меньшее количество фракций, чем обычно (с оптимально уменьшенной суммарной дозой), должно быть в равной степени эффективным при лечении рака простаты, сочетаться с преимуществом в цене, логистике и удобстве для пациентов. За последние 18 лет проведено большое количество крупных рандомизированных клинических исследований с целью проверки концепции гипофракционирования. Данные исследований говорят о том, что умеренное гипофракционирование, обычно включающее 15–25 фракций с разовой очаговой дозой (РОД) 2,5–3,5 Гр, не уступает стандартному фракционированию, включающему 40–45 фракций с РОД 2 Гр. С недавнего времени исследуется экстремальное гипофракционирование, обычно включающее 4–7 фракций с гораздо большими дозами за фракцию. Пока слишком рано судить о значении экстремального гипофракционирования в рутинной практике, однако ранняя токсичность вызывает обеспокоенность.

Ключевые слова: рак предстательной железы, дистанционная лучевая терапия, гипофракционирование, разовая очаговая доза, брахитерапия, лучевая токсичность.

Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Паньшин Г.А. и др. Режим гипофракционирования при лечении рака предстательной железы // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 12. С. 52–56.

ABSTRACT

Hypofractionation mode in the treatment of prostate cancer

V.A. Solodkii, A.Yu. Pavlov, G.A. Panshin, R.A. Gafanov, P.V. Polushkin, T.R. Izmailov

Russian Research Center of Radiology and Nuclear Medicine, Moscow

In the 1980s, a significant difference in the response of normal and malignant tissues to irradiation depending on the fractionation time and mode was revealed. Most likely, this is due to the difference in the proportion of dividing cells. In 1999, it was proved that this relationship is true for most tumors, but it was completely unsuitable for prostate cancer due to the fact that this tumor is characterized by slow growth. Using data from the results of remote radiotherapy and brachytherapy, it was shown that the reaction to the fractionation regime in prostate cancer is more similar to that of late-responsive, rather than early-responsive tissues. Moderate hypofractionation, usually involving 15–25 fractions with a single fraction dose of 2.5–3.5 Gy, is not inferior to standard fractionation, including 40 to 45 fractions with a single fraction dose of 2 Gy. Recently, extreme hypofractionation, usually comprising from 4 to 7 fractions with much higher doses per fraction, has been studied. It is too early to judge the significance of extreme hypofractionation in routine practice, however, early toxicity is a concern.

Key words: prostate cancer, external beam radiation therapy, hypofractionation, single fraction dose.

For citation: Solodkii V.A., Pavlov A.Yu., Panshin G.A. Hypofractionation mode in the treatment of prostate cancer // RMJ. Medical Review. 2018. № 12. P. 52–56.

ВВЕДЕНИЕ

До сих пор ведется дискуссия между историками о том, кто впервые использовал ионизирующее излучение для лечения онкологических заболеваний из множества претендентов на эту роль по обе стороны Атлантики. В то же время существует общее мнение, что радиотерапевтическая практика в течение первых двух десятилетий XX в. принадлежала немецкой школе в Эрлангене, ученики которой были сторонниками использования единственной, «кастрирующей» дозы рентгеновского излучения [1]. Учитывая относительно примитивное оборудование того времени, неудивительно, что клинические результаты были неудовлетворительными. Уже в 1930 г. эксперименты над живот-

ными в Институте Кюри в Париже показали, что растягивание дозы на период в несколько недель может улучшить контроль над опухолью при сопоставимой токсичности для окружающих тканей. Затем последовали исследования по изучению эффектов, зависящих от длительности лечения, и, как итог, публикации Coutard [2], показавшие результаты лечения опухолей головы и шеи, которые явно превосходили немецкие данные. Это определило основную тенденцию в радиотерапии на большей части земного шара на протяжении практически 50 лет, с общепринятыми 20–40 фракциями в течение 3–6 нед. Суть фракционирования в лучевой терапии можно пояснить следующим образом. Деление дозы на несколько фракций помогает

сохранить нормальные ткани благодаря их способности восстанавливать сублетальные повреждения между отдельными фракциями, а также способности к репопуляции, если общее время облучения достаточно длительное. Вместе с тем деление дозы на несколько фракций увеличивает повреждение опухоли благодаря реоксигенации и перераспределению клеток в радиочувствительные фазы клеточного деления между фракциями. Преимуществами длительного лечения являются отсрочка развития ранних лучевых реакций и возможность адекватной реоксигенации опухоли. Однако чрезмерно пролонгированное лечение позволяет выжившим опухолевым клеткам делиться во время лечения.

Знаковым достижением в радиобиологии в 1980-х гг. было принятие систематических различий между острыми и поздними реакциями нормальных тканей в зависимости от типа фракционирования [3]. Поздние реакции более зависимы от величины дозы за фракцию, чем острые реакции. С точки зрения линейно-квадратичной модели взаимосвязи между дозой и эффектом ранние эффекты соответствуют большому отношению α/β , поздние эффекты — меньшему отношению α/β . Отношение α/β показывает ту дозу, при которой клеточная гибель, определяемая линейным компонентом α , равна клеточной гибели, определяемой квадратичным компонентом β . Это проиллюстрировано на рисунке 1. Для ранних эффектов отношение α/β высокое; как следствие, α доминирует при низких дозах, так что кривая доза-ответ имеет выраженный начальный наклон и не сгибается до высоких доз. Линейный и квадратичный компоненты клеточной гибели не равны вплоть до дозы 10 Гр. Как следствие, фракционирование дозы приводит к умеренному уменьшению биологического эффекта. Напротив, для поздних эффектов отношение α/β маленькое, так что β изменяется уже при низких дозах, отсюда кривая доза-объем сгибается уже при низких дозах и выглядит более согнутой; линейный и квадратичный компоненты клеточной гибели уравниваются примерно при 2 Гр. Таким образом, фракционирование дозы приводит к значительному снижению биологического эффекта. Разница между ранними и поздними тканевыми реакциями отображена на рисунке 2.

Биологическая реакция на радиотерапевтические дозы, например клеточная гибель, это линейно-квадратичная

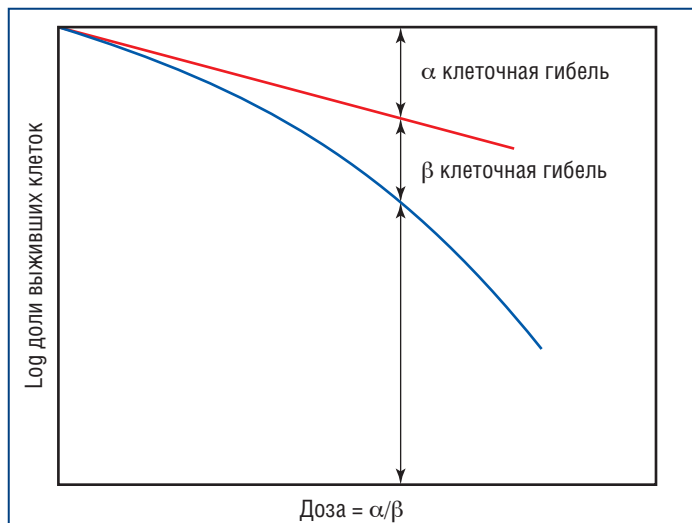


Рис. 1. Линейно-квадратичная модель оценки эффекта облучения

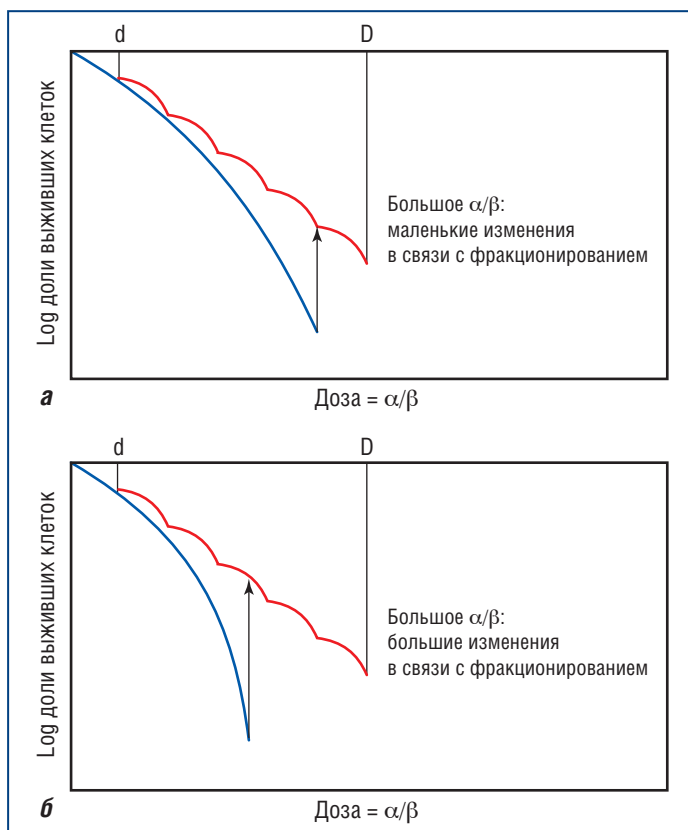


Рис. 2. Разница между ранними и поздними тканевыми реакциями:
 а — большинство опухолей и рано реагирующих тканей;
 б — поздно реагирующие ткани

функция дозы. Количество выживших клеток после дозы D может быть описано как $\exp(-\alpha D - \beta D^2)$. При низкой дозе кривая доза-ответ является линейной функцией дозы (α — компонент клеточной гибели), но при больших дозах кривая доза-ответ направляется вниз (β — квадратичный компонент). Доза, при которой линейный и квадратичный компоненты уравниваются, называется отношением α/β . Если отношение α/β является большим (например, 10 Гр), отношение доза-ответ не будет сильно искривлено, это характерно для большинства злокачественных опухолей, а также для большинства остро реагирующих здоровых тканей, в которых отношение α/β приравнено к 10 Гр. Если отношение α/β маленькое, отношение доза-ответ будет сильно искривлено, это встречается у большинства поздно реагирующих нормальных тканей, в которых отношение α/β обычно приравнено к 2 Гр.

Когда отношение α/β большое, т. е. доза, при которой линейный и квадратичный компоненты уравниваются, является высокой, фракционирование приводит к незначительным изменениям биологического эффекта. Это характерно для большинства злокачественных опухолей, так же как и для рано реагирующих нормальных тканей (рис. 2а). В случае если отношение α/β маленькое, например для поздно реагирующих нормальных тканей, фракционирование ведет к большим изменениям биологического эффекта (рис. 2б). Как уже было сказано, большинство опухолей простаты обладают очень медленным ростом и, таким образом, могут реагировать на изменения фракционирования так же, как поздно реагирующие нормальные ткани.

Подобное понимание разницы между рано реагирующими (большинство опухолей) и поздно реагирующими тка-

ниями в 1980–1990-х гг. породило тенденцию увеличивать количество фракций в целях увеличения разницы между реакцией поздно реагирующих тканей и реакцией опухоли, т. е. улучшения контроля над опухолью при меньшей токсичности для нормальных тканей. Были проведены клинические исследования с большим количеством фракций вплоть до 70, с возможностью подведения двух фракций за день с интервалом в 6 ч [4]. Клинические исследования показали превосходство гиперфракционирования для некоторых локализаций опухолей, подтверждая достоверность радиобиологических доказательств. Между тем гиперфракционирование никогда не являлось основным типом лечения из-за сложности планирования времени лечения в течение рабочего дня вследствие занятости радиотерапевта.

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРОСТАТЫ

В 1999 г. Brenner и Hall предположили [5], что общепринятый аргумент о том, что множественные фракции могли бы уменьшить токсичность поздно реагирующих тканей при определенном уровне контроля над опухолью, необязательно подходит применительно к раку простаты, возможно, потому, что эта опухоль обладает медленным ростом. Они предложили метод для вычисления отношения α/β для рака простаты путем сравнения опубликованных данных дистанционной лучевой терапии с данными брахитерапии и определили отношение α/β для рака простаты, примерно равное 1,5 Гр (0,8–2,2), сравнимое с таковым для поздно реагирующих тканей и гораздо меньшее, чем для большинства других опухолей [5]. Хотя причина различий отношения α/β для рано и поздно реагирующих тканей никогда не была окончательно доказана, существует вероятная гипотеза, что отношение α/β определено пропорцией делящихся и неделящихся клеток. Ввиду того, что большинство опухолей простаты обладают медленным ростом, не существует большой разницы с точки зрения темпов клеточного деления между типичным раком простаты и окружающими, поздно реагирующими нормальными тканями. Эта находка сглаживает преимущества множественных фракций и позволяет предположить, что «если чувствительность к фракционированию для опухоли и для окружающих, поздно реагирующих нормальных тканей одинакова, гораздо меньшее количество фракций (с подходяще уменьшенной суммарной дозой) было бы ожидаемо эффективнее, кроме того, логистически и финансово выгоднее» [5]. Такая техника использования меньшего количе-

ства фракций с увеличенной разовой дозой стала известна как гипофракционирование при раке простаты.

Тогда же Duchesne и Peters независимо друг от друга затронули вопрос величины отношения α/β для рака простаты и пришли к выводу, что существует обстоятельное доказательство того, что отношение α/β при раке простаты схоже с таковым у поздно реагирующих тканей, а «использование гипофракционной брахитерапии может быть выгодным, а не просто целесообразным и может увеличить терапевтическое преимущество при лечении локализованного рака простаты» [6].

С тех пор, как эти два утверждения были опубликованы в 1999 г., произошли два значительных события.

Первое. Было предпринято несколько независимых попыток определить ценность отношения α/β для рака простаты из клинических данных. Эти показатели были суммированы в таблице 1 [7–15]. Полученные результаты, несмотря на определенный лимит доверия, оказались в основном гораздо ниже, чем обычные показатели [16] для других типов опухолей, поддержав оригинальную гипотезу [5], что рак простаты реагирует на фракционирование таким же образом, как поздно реагирующие нормальные ткани, а не рано реагирующие. Но тем не менее не существует точного свидетельства, подтверждающего это, кроме упоминания в докладах Valdagni et al. [17] и Pollack et al. [18, 19]. Вполне вероятно, что прогрессирующий агрессивный рак простаты может не иметь низкого отношения α/β , и в таком случае гипофракционирование может не подходить как режим лечения.

Второе. Исследователи по всему миру стремятся провести проспективные исследования с целью проверки гипотезы гипофракционирования при раке простаты. Первоначально были опубликованы нерандомизированные, а относительно недавно рандомизированные исследования [19–28], некоторые из них включали около 100 пациентов, однако затем появились исследования, включающие от 1000 до 3000 пациентов. Некоторые запланированы с целью показать, что гипофракционирование дает результаты такие же хорошие, как стандартная терапия, т. е. показать, что гипофракционирование не уступает обычному режиму.

В таблице 2 суммируются результаты 8 рандомизированных клинических исследований [19–28], представляющих умеренно гипофракционированное лучевое лечение рака простаты. «Умеренно гипофракционированное» означает использование разовой дозы в пределах 2,5–3,5 Гр за фракцию. Исследования значительно различаются по масшта-

Таблица 1. Анализ клинических исследований, проводивших оценку отношения α/β для рака простаты

Исследование	В исследованиях проанализировано	Отношение α/β (доверительный интервал), Гр
Brenner et al., 2002 [7]	Стандартное фракционирование + высокодозная брахитерапия	1,2 (0,03–4,1)
Wang et al., 2003 [8]	Стандартное фракционирование + брахитерапия	3,1±0,5
Bentzen и Ritter, 2005 [9]	Гиперфракционирование + стандартное фракционирование	1,12 (-3,3–5,6)
Williams et al., 2007 [10]	Стандартное фракционирование + брахитерапия	2,6 (0,9–4,8)
Proust-Lima et al., 2011 [11]	Стандартное фракционирование: степень нарастания ПСА	1,55 (0,46–4,52)
Miralbell et al., 2012 [12]	Гипофракционирование + стандартное фракционирование	1,4 (0,9–2,2)
Vogelius и Bentzen, 2013 [13]	Стандартное + альтернативное фракционирование	Несколько оценок <4,1
Pedicini et al., 2013 [14]	Гипофракционирование + стандартное фракционирование	2,96 (2,41–3,53)
Boonstra et al., 2016 [15]	Стандартное фракционирование + брахитерапевтический буст	7,7 (4,1–12,5); 18,0 (8,2–∞)

Примечание. ПСА – простат-специфический антиген

бам, одни включают несколько сотен пациентов, другие — тысячи. Исследования также значительно расходятся по суммарным гипофракционным дозам и дозам, использованным за фракцию.

В рандомизированных исследованиях PROFIT [28] и СННiP [26] использовали 3 Гр за фракцию. В исследовании СННiP использовали суммарную дозу 57–60 Гр, а в PROFIT — 60 Гр с медианой наблюдения в 5 и 6 лет соответственно. Оба эти исследования показали, что гипофракционирование не уступало по контролю над опухолью, кроме того, не отмечено значительной разницы при оценке поздних токсических реакций. В исследовании RTOG 0415 [27] использовали низкие дозы за фракцию (2,5 Гр), но большие суммарные дозы (70 Гр) при медиане наблюдения в 69 мес. Что касается исследований PROFIT и СННiP, то в RTOG 0415 продемонстрированы результаты, не уступающие первым двум в отношении контроля над опухолью при гипофракционном режиме, однако с увеличением поздней гастроинтестинальной и генитоуринарной токсичности. Вещеодном исследовании, HYPRO [23–25], применялись значительно более высокие разовые дозы — 3,4 Гр и суммарная доза 64,6 Гр по сравнению с PROFIT и СННiP; HYPRO показало отсутствие превосходства с точки зрения контроля над опухолью, а также увеличенную гастроинтестинальную острую токсичность (Grade 2+) и высокую генитоуринарную токсичность (Grade 3+). Данные токсические реакции могут быть связаны с более высокими разовой и суммарной дозами в исследовании HYPRO.

Отметим два специфических наблюдения: 1) 4 больших исследования, и только одно с целью демонстрации увеличенной токсичности нормальных тканей при использовании больших разовых доз; 2) единственное исследование [20] показало значительное преимущество гипофракционирования с точки зрения контроля над опухолью. Между тем оно имеет некоторые особенности: во-первых, это сравнительно небольшое исследование с 217 пациентами; во-вторых, возможность сравнения с точки зрения уровней рисков между гипофракционированным и стандартными режимами может породить вопросы [20]. В общем, в то время как преимущество гипофракционирования в контроле над опухолью, как кажется, было установлено, стало очевидно, что «исследования превосходства», основанные на гипотезе о том, что умеренное гипофракционирование может увеличить эффективность контроля над опухолью по сравнению со стандартным фракционированием, показали отрицательные результаты, хотя это ожидалось с тех пор, как в ретроспективе переоценивалось потенциальное преимущество гипофракционирования над стандартным режимом фракционирования. Цитата из оригинального документа: «Оптимально спланированный гипофракционный режим ожидаемо приведет к контролю над опухолью и ожидаемым поздним последствиям, а также облегчит течение острых реакций, вместе с логистическими и финансовыми преимуществами меньшего количества фракций». С возможным уменьшением острой токсичности, которая, кажется, остается на преж-

Таблица 2. Результаты рандомизированных исследований умеренно гипофракционированной лучевой терапии рака простаты

Исследование	Количество пациентов	Годы проведения	Группы риска	СОД; РОД; техника	СОД, доза за фракцию	Медиана наблюдения, мес.	Токсичность	Контроль над опухолью
Yeoh et al., 2011 [20]	217	1996–2003	Смешанная группа риска	55 Гр; 2,75 Гр. Преимущественно 2D RT	64/2 Гр	90	Нет разницы в поздней GI или ГУ токсичности за 60 мес.	Гипофракционирование превосходит
Arcangeli et al., 2017 [21]	168	2003–2007	Преимущественно высокие группы риска	62 Гр; 3,1 Гр; 3D CRT	80/2 Гр	108	Схожая токсичность	Гипофракционирование не превосходит
Pollack et al., 2013 [19]	303	2002–2006	Преимущественно высокие группы риска	70,2 Гр; 2,7 Гр	76/2 Гр	68,4	Схожая поздняя токсичность. Пациенты с урологической симптоматикой имели увеличенную позднюю токсичность	Гипофракционирование не превосходит
Hoffman et al., 2014 [22]	203	2001–2010	Промежуточная группа риска	72 Гр; 2,4 Гр; IMRT	75,2/1,8 Гр	72	Незначительное увеличение GI токсичности, вызванное дозиметрическими факторами	Гипофракционирование не превосходит
Incrocci et al., 2016; Aluwini et al., 2015, 2016, HYPRO trial [23–25]	820	2007–2010	Промежуточная/высокая группа риска	64,6 Гр; 3,4 Гр; 3 фракции за неделю. Преимущественно IMRT	78/2 Гр	60	GI токсичность II+ степени, ГУ токсичность III+ степени	Гипофракционирование не превосходит
Dearnaley et al., 2016, СННiP [26]	3216	2002–2010	Промежуточная группа риска	57 и 60 Гр; 3 Гр; IMRT	74/2 Гр	62	Нет значительной разницы в поздней токсичности	Гипофракционирование (60 Гр) не уступает
Lee et al., 2016, RTOG-0415 [27]	1092	2006–2009	Низкая группа риска	70 Гр; 2,5 Гр; 3D CRT или IMRT	73,8/1,8 Гр	69	Увеличенная GI токсичность (II степень) и поздняя ГУ токсичность	Гипофракционирование не уступает

Примечание. RT – радиотерапия; 3D-CRT – 3D конформная радиотерапия; GI – гастроинтестинальный; СОД – суммарная очаговая доза; РОД – разовая очаговая доза; ГУ – генитоуринарный; IMRT – радиотерапия с модулированной интенсивностью

нем уровне, эти прогнозы в 1999 г. появились благодаря последовательным рандомизированным клиническим исследованиям. В самом деле, сейчас это возможно — утвердить основанное на доказательстве руководство по умеренно гиподифракционированным режимам [29].

ЭКСТРЕМАЛЬНОЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ РАКА ПРОСТАТЫ

Все дискуссии, изложенные выше, относились к так называемому умеренному гиподифракционированию, которое обычно предусматривает разовые дозы в 2,5–3,5 Гр и количество фракций по меньшей мере 15. Также было отмечено некоторое количество исследований, в которых использовалось меньшее количество фракций (4–12) с большими разовыми дозами 4–10 Гр — так называемое экстремальное гиподифракционирование. Такие исследования были инициированы благодаря использованию преимуществ дозного распределения стереотаксического облучения, роботизированной радиохирургии или протонной терапии. Ранние клинические результаты экстремального фракционирования на сегодняшний день пересмотрены Nischt et al. [30]. В итоге оказалось, что наряду с достигнутым контролем над опухолью отмечаются токсические явления (от умеренных до тяжелых острых реакций), распространенность которых достаточно высока — от 10 до 20%. Большинство исследований экстремального гиподифракционирования еще недостаточно изучены для того, чтобы судить о поздних нежелательных реакциях [31].

Также важно отметить, что использование экстремального гиподифракционирования основано не только на низком отношении α/β для рака простаты. Такая методика лечения создана, возможно, благодаря технологическим преимуществам в дозном распределении, которые позволяют подводить большие разовые дозы к опухоли с сокращенными отступами и высоким градиентом дозы по мере отдаления от объема облучения. Как следствие, объем нормальных тканей, подверженных высоким дозам облучения, значительно снижен. Такие высококонформные методики уже продемонстрировали впечатляющие результаты при лечении опухолей легких и головного мозга и считаются особенно подходящими для лечения небольших опухолей, окруженных нормальными тканями, в которых функциональные субъединицы располагаются в непосредственной близости [32]. Между тем при лучевой терапии простаты реагируют и прямая кишка, и мочевого пузырь, по крайней мере их большая часть, ввиду последовательной организации их функциональных субъединиц [33, 34].

Большинство исследований экстремального гиподифракционирования при раке простаты, опубликованных к настоящему времени, не были рандомизированными [30]. Ранние результаты рандомизированных исследований 2-й фазы были представлены Lukka et al. [35], результаты 3-й фазы опубликованы Widmark et al. [36]. Эти рандомизированные и многие другие нерандомизированные исследования экстремального гиподифракционирования остаются многообещающими, однако еще предстоит оценить контроль над опухолью и токсичность для нормальных тканей. В этой связи проводится несколько исследований 3-й фазы для определения эффективности экстремального гиподифракционирования при применении 5 фракций. Дозы за фракцию варьируют от 7,25 [37] до 7,6 Гр [38] и вплоть до 8 Гр [39]. В этих исследованиях доставка дозы является

высококонформной, с применением стереотаксической лучевой [37, 39] или протонной [38] терапии. Две проблемы ждут своего решения в этих исследованиях. Первая — достижение контроля над опухолью, в особенности важен вопрос, будет ли достаточно 5 фракций для преодоления опухолевой гипоксии [40]. Вторая — каковы будут поздние последствия, которые должны определить, достаточно ли дозное распределение, используемое в этих исследованиях, для уменьшения токсичности довольно агрессивной с биологической точки зрения эффективной дозы [29]. Главный вопрос исследований — это целесообразность потенциального использования экстремального гиподифракционирования при лечении рака простаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиподифракционирование при раке простаты представляет собой замечательный пример успешного трансляционного исследования рака. Начальные предположения по поводу умеренного гиподифракционирования при лечении рака простаты выросли из с трудом завоеванной механистического понимания фундаментальной основы фракционирования лучевой терапии [3] и развились после многочисленных дебатов в литературе, обсуждений нерандомизированных и рандомизированных клинических исследований. Умеренное гиподифракционирование в наши дни, вероятно, становится стандартом при лучевой терапии рака простаты. Перспективы использования экстремального гиподифракционирования пока что не ясны.

Литература

1. Wintz H. Die Einzeitbestrahlung // *Strahlentherapie*. 1937. Vol. 58. P.545–551.
2. Coutard H. The Results and Methods of Treatment of Cancer by Radiation // *Ann Surg*. 1937. Vol. 106. P.584–598.
3. Thames H.D. Jr, Withers H.R., Peters L.J. et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982. Vol. 8. P.219–226.
4. Horiot J.C., Le Fur R., N'Guyen T. et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 1992. Vol. 25. P.231–241.
5. Brenner D.J., Hall E.J. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 43. P.1095–1101.
6. Duchesne G.M., Peters L.J. What is the α/β ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 44. P.747–748.
7. Brenner D.J., Martinez A.A., Edmundson G.K. et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002. Vol. 52. P.6–13.
8. Wang J.Z., Guerrero M., Li X.A. How low is the α/β ratio for prostate cancer? // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 55. P.194–203.
9. Bentzen S.M., Ritter M.A. The α/β ratio for prostate cancer: what is it, really? // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 76. P.1–3.
10. Williams S.G., Taylor J.M., Liu N. et al. Use of individual fraction size data from 3756 patients to directly determine the α/β ratio of prostate cancer // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68. P.24–33.
11. Proust-Lima C., Taylor J.M., Secher S. et al. Confirmation of a low α/β ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79. P.195–201.
12. Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E. et al. 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. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. P.17–24.
13. Vogelius I.R., Bentzen S.M. Meta-analysis of the α/β ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. P.89–94.
14. Pedicini P., Strigari L., Benassi M. Estimation of a self-consistent set of radiobiological parameters from hypofractionated versus standard radiation therapy of prostate cancer // *Int. Journal Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. P.231–237.
15. Boonstra P.S., Taylor J.M., Smolska-Ciszewska B. et al. α/β (alpha/beta) ratio for prostate cancer derived from external beam radiotherapy and brachytherapy boost // *Br. Journal Radiol.* 2016. Vol. 89(1061). P.20150957.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>