

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-196-201

# Ультрагипофракционирование при локализованном раке предстательной железы: первый опыт применения протонной лучевой терапии в рамках одного центра — данные за первые два года

Н.А. Катаев<sup>1</sup>, Н.А. Воробьев<sup>1,2</sup>, А.В. Михайлов<sup>1,3</sup>, Б.И. Касимов<sup>4</sup>, М.А. Черкашин<sup>1</sup>,  
Н.А. Березина<sup>1</sup>, К.С. Супрун<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ООО «ЛДЦ МИБС», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** анализ собственного опыта применения методики ультрагипофракционирования с использованием протонного пучка для лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) с оценкой поздней токсичности по данным за первые 2 года применения данной методики.

**Материал и методы:** всего в период с февраля 2019 г. по февраль 2021 г. 73 пациента с РПЖ прошли лечение с использованием протонной терапии с модулированной интенсивностью (ИМРТ) в режиме ультрагипофракционирования. Нами были изучены данные по поздней токсичности радиотерапии и по биохимической безрецидивной выживаемости у 56 больных, 17 были потеряны из последующего наблюдения и исключены из анализа. Данные по уровню содержания простат-специфического антигена (ПСА) у пациентов и поздней токсичности радиотерапии РПЖ (PCRT) были собраны по результатам телефонного опроса с использованием стандартизированного валидизированного опросника и проанализированы спустя 22 (2; 46) мес.

**Результаты исследования:** поздняя токсичность по критериям NCI CTCAEv.5.0 была со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): явления 1-й степени развились у 10 (17,9%) пациентов, 2-й степени — у 3 (5,3%). Ни один пациент не сообщил о хронической токсичности со стороны ЖКТ 3-й степени и выше. Со стороны мочеполовой системы: токсичность 1-й степени наблюдалась у 8 (14,3%) пациентов, 2-й степени — у 6 (10,7%), ни один пациент не сообщил о токсичности 3-й степени и выше. У 8 (14,3%) пациентов также было зарегистрировано развитие эректильной дисфункции. Два (2,7%) пациента умерли от причин, не связанных с РПЖ. При анализе данных биохимического и клинического исследования прогрессирования не наблюдалось. О смертельных исходах, связанных с РПЖ, не сообщалось.

**Заключение:** у пациентов, получивших ИМРТ в режиме ультрагипофракционирования, уровень поздней токсичности со стороны мочеполовой системы и ЖКТ был аналогичен данным единственного в литературе зарубежного исследования применения протонной лучевой терапии в данном режиме. Полученный нами уровень биохимического контроля сходен с другими методами лучевой терапии со сходными режимами подведения доз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак предстательной железы, лучевая терапия, протонная терапия, токсичность, выживаемость, режим ультрагипофракционирования.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Катаев Н.А., Воробьев Н.А., Михайлов А.В. и др. Ультрагипофракционирование при локализованном раке предстательной железы: первый опыт применения протонной лучевой терапии в рамках одного центра — данные за первые два года. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(4):196–201. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-196-201.

## Ultrahypofractionation in localized prostate cancer: the first experience of using proton radiation therapy in one center. Data for the first two years

N.A. Kataev<sup>1</sup>, N.A. Vorobyov<sup>1,2</sup>, A.V. Mikhailov<sup>1,3</sup>, B.I. Kasimov<sup>4</sup>, M.A. Cherkashin<sup>1</sup>,  
N.A. Berezina<sup>1</sup>, K.S. Suprun<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to analyze our experience of using the ultra-hypofractionated proton radiation therapy for patients with localized prostate cancer (PC) with an assessment of late toxicity according to data for the first two years of using this therapy.

**Patients and Methods:** 73 patients with PC were treated using intensity modulated proton therapy (IMPT) in ultra-hypofractionation mode from February 2019 to February 2021. We studied data on late toxicity of radiotherapy and biochemical recurrence-free survival (BRFS) in

56 patients, 17 were excluded from the follow-up. Data on the level of prostate-specific antigen (PSA) in patients and late toxicity of prostate cancer radiotherapy (PCRT) were collected based on the results of a telephone survey using a standardized questionnaire and analyzed after 22 (2; 46) months.

**Results:** late toxicity according to the criteria of NCI CTCAEv.5.0 was from the gastrointestinal (GI) tract: grade 1 phenomena developed in 10 (17.9%) patients, grade 2 — in 3 (5.3%). None of the patients reported grade 3 (or higher) chronic GI toxicity. From the genitourinary system: grade 1 toxicity was observed in 8 (14.3%) patients, grade 2 — in 6 (10.7%), none of the patients reported grade 3 (or higher) toxicity. The erectile dysfunction was also registered in 8 (14.3%) patients. Two (2.7%) patients died from causes unrelated to PC. No progression was observed when analyzing the data of the biochemical and clinical studies. There have been no reported fatal outcomes related to PC.

**Conclusion:** in patients who received IMPT in the ultra-hypofractionated mode, the level of late toxicity from the genitourinary system and gastrointestinal tract was similar to the data of the only foreign literature study on the use of ultra-hypofractionated proton radiation therapy. The level of biochemical control we obtained was similar to other methods of radiation therapy with similar modes of dose adjustment.

**KEYWORDS:** prostate cancer, radiation therapy, proton therapy, toxicity, survival, ultra-hypofractionated mode.

**FOR CITATION:** Kataev N.A., Vorobyov N.A., Mikhailov A.V. et al. *Ultrahypofractionation in localized prostate cancer: the first experience of using proton radiation therapy in one center. Data for the first two years.. Russian Medical Inquiry. 2023;7(4):196–201 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-4-196-201.*

## ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в Соединенных Штатах [1] и вторым по распространенности в Европейском союзе [2]. В Российской Федерации РПЖ — одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в структуре онкологической заболеваемости (2-е место) и смертности (6-е место) среди мужского населения [3, 4].

В последнее десятилетие отмечается значительный рост числа пациентов, подвергающихся лучевой терапии по поводу РПЖ. В ранних рандомизированных клинических исследованиях III фазы начала 2000-х годов применение дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) было расширено и продемонстрировало улучшение показателей биохимического контроля при лечении локализованного РПЖ данным методом [5, 6].

Одним из ключевых факторов, который произвел революцию в области лучевой терапии РПЖ, было низкое соотношение  $\alpha/\beta$  для РПЖ, радиобиологического параметра, показывающего потенциальную чувствительность РПЖ к облучению, как у поздно реагирующих нормальных тканей, которое было показано в исследовании R. Miralbell et al. [7]. Так, они рассчитали соотношение  $\alpha/\beta$  на уровне 1,3, 1,6 и 1,8 для РПЖ низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. Это в сочетании с более высоким соотношением  $\alpha/\beta$  для тканей с острым (10) и поздним ( $\approx 3-4$ ) ответом теоретически может улучшить терапевтический коэффициент гипофракционированной радиотерапии.

Данное исследование послужило толчком к активному изучению новых режимов фракционирования, постепенному увеличению разовых очаговых доз и уменьшению числа фракций, используемых в исследованиях, и в конечном итоге — к появлению методики ультрагипофракционирования.

С внедрением нового оборудования и увеличением его доступности значительно повысилась эффективность облучения при уменьшении частоты и выраженности побочных явлений [8]. Методика ультрагипофракционирования применяется в нашем центре (ООО «ЛДЦ МИБС», г. Санкт-Петербург) с 2012 г. [9]. Термин «ультрагипофракционирование» обычно используется как синоним стереотаксической лучевой терапии тела, хотя первый термин относится строго к размеру фракции, а второй — к платформе доставки луча и технике облучения. Ультрагипо-

фракционирование обычно проводится с использованием высокоточных методов при помощи лучевой терапии с контролем по изображениям, а также с использованием систем контроля за движением мишени, включая системы отслеживания рентгеноконтрастных маркеров, а также с использованием фиксации мишени.

Руководство по гипофракционированию Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Американской урологической ассоциации (AUA) определяет умеренное гипофракционирование как лечение с разовой очаговой дозой (РОД) 2,4–3,4 Гр, а ультрагипофракционирование — как лечение с РОД 5,0 Гр или выше [10].

Экспертная группа по РПЖ Немецкого общества радиационной онкологии (DEGRO) и Рабочая группа по радиационной онкологии Немецкого онкологического общества (DKG-ARO) определяют умеренное гипофракционирование как лечение с РОД 2,2–4,0 Гр, а ультрагипофракционирование — как лечение с РОД 4,0 Гр или выше [11].

Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Рак предстательной железы» от 2021 г.<sup>1</sup>, разработанные специалистами Ассоциации онкологов России (АОР), общероссийской общественной организации «Российское общество онкоурологов» (РООУ), общероссийской общественной организации «Российское общество клинической онкологии» (RUSSCO) и общероссийской общественной организации «Российское общество урологов» (РОУ), определяют режим умеренного гипофракционирования как лечение с РОД 2,4–4,0 Гр за фракцию в течение 4–6 нед., а экстремальное гипофракционирование — с РОД  $\geq 6,5$  Гр.

Огромным скачком к повышению точности определения объемов облучения и критических структур малого таза — здоровых органов, дозу на которые необходимо снижать при планировании лучевой терапии, было внедрение МРТ-топометрии, которая значимо влияет на точность определения объемов облучения, что особенно важно при применении высоких разовых доз. Одним из преимуществ ультрагипофракционирования является адаптивность к объемам и целям облучения, требуемым в различных клинических ситуациях, и к применению андроген-депривационной терапии (АДТ).

Не менее важен другой плюс данного подхода, который стал наиболее очевидным в последние 3 года, когда во мно-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Рак предстательной железы. (Электронный ресурс.) URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/rak-predstatelnoj-zhelezy.pdf> (дата обращения: 15.01.2022).

гих странах мощности отделений лучевой терапии были ограничены из-за мер инфекционного контроля в результате пандемии COVID-19<sup>2</sup>, — сокращение времени лечения или числа фракций без ухудшения результатов, что весьма важно для пациентов и врачей<sup>3</sup>.

Таким образом, ультрагипофракционирование предлагает высокий уровень удобства для пациентов за счет более низкого общего времени лечения без избытка токсичности. Данный режим лечения рассматривается в первую очередь как привлекательная альтернатива хирургическому вмешательству, позволяющая избежать госпитализации и рисков хирургического лечения [12]. Однако остается неясным его влияние на развитие долгосрочных эффектов.

**Цель исследования:** анализ собственного опыта применения методики ультрагипофракционирования с использованием протонного пучка для лечения пациентов с локализованным РПЖ с оценкой поздней токсичности по данным за первые 2 года применения данной методики.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективный анализ данных было включено 73 пациента с локализованным РПЖ, получивших лечение с использованием протонной терапии с модулированной интенсивностью (IMPT) в режиме ультрагипофракционирования в период с февраля 2019 г. по февраль 2021 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, включавшее в себя разрешение на ретроспективный и проспективный сбор данных о лечении и его последствиях.

В данной статье представлен первый опыт применения нового режима протонной терапии, в котором мы оценивали непосредственные результаты в виде биохимической безрецидивной выживаемости и поздней токсичности, группа сравнения в данной публикации не планировалась.

Из 73 больных 25 (34,2%) имели низкий риск прогрессии заболевания по D'Amico, 37 пациентов (50,7%) — промежуточный риск и 11 (15,1%) пациентов составляли группу высокого риска прогрессии заболевания. Градирующая группа WHO/ISUP 1 была у 48 (66,7%), 2 — у 21 (28,7%), 3 — у 3 (4,1%) и 4 — у 1 (0,5%) пациента. Из 73 пациентов 17 были потеряны из последующего наблюдения и поэтому исключены из анализа. Данные по уровню содержания простат-специфического антигена (ПСА) у пациентов и поздней токсичности радиотерапии РПЖ (PCRT) были собраны по результатам телефонного опроса с использованием стандартизированного валидизированного опросника и проанализированы спустя 22 (2; 46) мес.

Средняя СОД составила  $36,83 \pm 0,41$  Гр в 5 фракциях (от 36,0 до 37,5 Гр). Медиана времени лечения составила 5,3 (5; 5) дня. Средний возраст на момент лечения составил  $63,9 \pm 8,4$  года (от 32 до 82 лет), а среднее значение ПСА —  $11,0 \pm 6,4$  нг/мл (от 2,83 до 32,00 нг/мл). Кроме того, 9 (12,3%) пациентам была проведена неoadъювантная АДТ, а адъювантная АДТ не проводилась ни одному пациенту.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программного обеспечения Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США). Качественные показатели представлены как аб-

солютное значение и относительное, выраженное в процентах. Характер распределения количественных данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро — Уилка. Показатели, распределение которых соответствовало нормальному, представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) с указанием минимального и максимального значений. Показатели, распределение которых не соответствовало нормальному, представлены как медиана и верхний и нижний квартили  $Me$  (Q1; Q3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в анализ эффективности лечения вошло 56 пациентов. Поздняя токсичность по критериям NCI CTCAEv.5.0 была следующей. Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): явления 1-й степени развились у 10 (17,9%) пациентов, 2-й степени — у 3 (5,3%). Ни один пациент не сообщил о хронической токсичности со стороны ЖКТ 3-й степени и выше. Со стороны мочеполовой системы: токсичность 1-й степени наблюдалась у 8 (14,3%) пациентов, 2-й степени — у 6 (10,7%), ни один пациент не сообщил о токсичности 3-й степени и выше. У 8 (14,3%) пациентов также было зарегистрировано развитие эректильной дисфункции.

По уровню ПСА ( $10,7 \pm 7,2$  нг/мл) и анализу анкетных данных биохимического и клинического прогрессирования не наблюдалось. Два (2,7%) пациента умерли от причин, не связанных с РПЖ.

Нам представляется важным обсудить полученные результаты и сравнить их с опубликованными ранее [13, 14]. В исследовании NUPRO-RT-PC [13] у пациентов с верифицированным РПЖ промежуточной и высокой групп риска прогрессии заболевания по D'Amico сравнивалась стандартная лучевая терапия (38 фракций, 5 дней в неделю до СОД 78,0 Гр) с ультрагипофракционированным режимом (7 фракций, 3 дня в неделю до СОД 42,7 Гр). Медиана наблюдения в данном исследовании составила 5 лет, показатель выживаемости без прогрессии заболевания — 84% в обеих группах. Токсичность оценивалась по критериям Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Через 5 лет наблюдения частота развития токсичности была одинаковой — 5% в обеих группах. Разницы в токсичности со стороны ЖКТ не было, в том числе через 5 лет наблюдения.

Следует отметить, что данное исследование имеет некоторые особенности и различия по сравнению с многочисленными, но ретроспективными протоколами испытаний, которые накопились за последнее десятилетие. Из него были исключены пациенты с низким риском прогрессии заболевания (на данный момент единственное подобное исследование), на которых концентрировали свое внимание другие авторы, и, наоборот, были включены пациенты с промежуточным и высоким риском прогрессии заболевания. Также в этой работе использовалось 7 фракций вместо общепринятых 5 фракций. Кроме того, у этих пациентов не проводилась АДТ. Эта особенность дизайна исследования идет в разрез с общепринятой практикой назначения АДТ у подобных пациентов, что могло значимо повлиять на такие

<sup>2</sup> World Health Organization. COVID-19: Operational Guidance for Maintaining Essential Health Services during an Outbreak: Interim Guidance. (Electronic resource.) URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential\\_health\\_services-2020-2-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332240/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020-2-eng.pdf) (access date: 13.01.2023).

<sup>3</sup> NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Delivery of Radiotherapy, NICE Guideline [NG162]. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng162> (access date: 13.01.2023).

конечные точки, как выживаемость без прогрессии и общая выживаемость. Для пациентов с группами риска, включенных в данное исследование, нет доказательств того, что гипофракционирование или эскалация дозы (или и то, и другое) могут компенсировать отсутствие АДТ, которая, как известно, улучшает как биохимический контроль, так и общую выживаемость [15].

Отдельно следует отметить особенности самой техники облучения: она не соответствовала самым высоким стандартам. Ни использование магнитно-резонансной томографии для контурирования, ни лечение с помощью методов лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) и лучевой терапии с модуляцией в объеме (VMAT) не были обязательными в данном исследовании. Фактически 80% пациентов лечились с помощью 3D-конформной лучевой терапии, однако такая особенность дизайна исследования позволила быстрее набрать пациентов [16].

Также вызывает вопросы руководство по оконтуриванию объемов облучения в данном исследовании: семенные пузырьки не включались в клинический объем облучения (CTV), что вызывает сомнения, поскольку руководство EORTC рекомендует облучать проксимальные 1 или 2 см у пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессии заболевания соответственно [17]. Отступ на планируемый объем облучения (PTV) также был довольно большим (7 мм), несмотря на то, что лучевая терапия с визуальным контролем по изображению (IGRT) и верификация положения мишени по имплантируемым маркерам использовались в 100% случаев.

Сравнение данного исследования с нашими данными возможно только с применением значимых ограничений, в первую очередь это связано с различиями в режимах фракционирования. Также данное исследование расходится с нашими данными в базовой популяции пациентов — в него не включали пациентов группы низкого риска, в нашем наблюдении таких было 19 (33,9%) человек.

При рассмотрении второго рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) — RACE-B [14] — обращает на себя внимание другой подход к дизайну исследования. Исследование было спланировано по дизайну как non-inferiority. Использовалось 3 группы сравнения: у пациентов с верифицированным РПЖ низкой и промежуточной групп риска прогрессии заболевания по D'Amico

сравнивалась стандартная лучевая терапия (38 фракций, 5 дней в неделю до СОД 78,0 Гр), режим умеренного гипофракционирования (20 фракций, 5 дней в неделю до СОД 62,0 Гр) и режим ультрагипофракционирования (5 фракций, 3–5 раз в неделю до СОД 36,25 Гр).

С точки зрения острой токсичности не было значительной разницы между группами, но наблюдалась небольшая тенденция уменьшения частоты развития острой токсичности в пользу группы ультрагипофракционирования (23% против 27%). Это противоречит результатам исследования [13], в котором тенденция к увеличению острой токсичности, наоборот, наблюдалась в ускоренном режиме.

Стоит отметить, что использовались различные методы подведения дозы в группе ультрагипофракционирования. Так, 41% пациентов в данной группе лечились с помощью киберножа, 58,3% — обычным линейным ускорителем с использованием VMAT. Однако IGRT и внутрифракционный контроль движения были обязательными во всех случаях.

К сожалению, объем именно РКИ по данной проблеме крайне мал, и основные данные мы получаем из реальной клинической практики. Всего в данный момент в мета-анализах обобщены данные по 9358 пациентам, которые прошли лечение с помощью различных режимов ультрагипофракционирования с большими различиями в размере фракции, общей дозе и технике облучения. Так, наиболее значимые исследования с большими когортами пациентов были обобщены и повторно проанализированы в трех крупных обзорах [18–20]. Они различались по объему рассматриваемых групп, а также по критериям включения и исключения в обзор. Полученные в этих обзорах данные представлены в таблице.

Однако здесь, возможно, неоднородность суммы баллов по Глиссону среди пациентов могла потенциально влиять на радиочувствительность опухолей [21].

В исследовании A.U. Kishan et al. [19] оценивалась частота развития острых токсических событий 3-й степени или выше: она составила для острых мочеполовых токсических явлений 3-й степени или выше 0,6% (n=13), желудочно-кишечных токсических явлений — 0,09% (n=2). Общая совокупная частота поздних мочеполовых токсических явлений 3-й степени или выше за 7 лет составила 2,4% (95% ДИ 1,8–3,2%), поздних желудочно-кишечных токсических явлений 3-й степени или выше — 0,4% (95% ДИ 0,2–0,8%).

**Таблица.** Значимые обзоры, посвященные лечению локализованного РПЖ ДЛТ в режиме ультрагипофракционирования  
**Table.** Significant reviews on the ultra-hypofractionated EBRT treatment of localized PC

Исследование Study	Число пациентов, абс. Number of patients, abs.	Включено исследований, абс. Included studies, abs.	Медиана наблюдения, мес Median follow-up period, months	Медиана СОД, Гр Median total focal dose, Gy	Медиана числа фракций Fractions median	Группа риска, % / Risk group, %			АДТ, % Androgen deprivation therapy, %	bFRS, % (длительность наблюдения, годы) / bFRS, % (follow-up period, years)		
						низкий / low	промежуточный / intermediate	высокий / high		низкий риск / low risk	промежуточный риск / intermediate risk	высокий риск / high risk
King C.R. et al. [18]	1100	8	36	36,25	4–5	58	30	11	14	95 (5)	84 (5)	8 (5)
Kishan A.U. et al. [19]	2142	12	81	36,25	4–5	55,3	44,7	-	-	95,5 (7)	89,8 (7)	-
Jackson W.C. et al. [20]	6116	38	39	37	5	45	47	8	-	96,7 (5)	92,1 (5)	-

В исследовании W.C. Jackson et al. [20] наблюдалось значительное пересечение пациентов с группами пациентов двух предыдущих публикаций [18, 19]. В этом исследовании были представлены данные о 5- и 7-летних показателях биохимической безрецидивной выживаемости (bFRS), а также данные о токсичности, однако медиана наблюдения меньше 5- и 7-летних результатов, что не позволяет корректно оценивать результаты данного исследования.

Однако большинство исследований применения протонной лучевой терапии (ПЛТ) при данном режиме содержат данные по дозному распределению и острой токсичности в небольших группах пациентов [22–24]. Касаемо клинического опыта и онкологических результатов лечения на данный момент опубликована одна статья с 5-летними результатами применения ПЛТ в режиме ультрагипофракционирования [25].

Эти данные Пражского центра ПЛТ непосредственно по 279 пациентам за период с 2013 по 2016 г. В них показана 5-летняя bFRS в группе низкого риска — 96,9%, в группах промежуточно благоприятного и промежуточного неблагоприятного рисков — 91,7 и 83,5% соответственно, что несколько ниже, чем по данным метаанализов применения фотонной терапии.

Остается неясным, связано ли это с особенностями отбора пациентов и планированием лучевой терапии или непосредственно с физикой ПЛТ [26]. Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть данные центров, которые могут проводить как фотонную лучевую терапию, так и ПЛТ.

В нашем исследовании не представлены данные по острой токсичности. Что касается частоты развития хронической токсичности 3-й степени или выше, то она составила 0,36% для побочных эффектов со стороны мочеполовой системы и 0% для побочных эффектов со стороны ЖКТ, что несколько ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях с применением фотонной лучевой терапии [19, 20].

Данные единственного зарубежного исследования применения ПЛТ [26] согласуются с полученными нами — мы не наблюдали пациентов с токсичностью 3-й степени и выше, однако период наблюдения в нашем исследовании значимо меньше (22 мес.), чем в исследовании [26] (61 мес.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов, получивших ПЛТ с модулированной интенсивностью в режиме ультрагипофракционирования, уровень поздней токсичности со стороны мочеполовой системы и ЖКТ был аналогичен имеющимся в литературе данным единственного зарубежного исследования применения ПЛТ в данном режиме. По уровню ПСА и анализу анкетных данных биохимического и клинического прогрессирования не наблюдалось. Полученный нами уровень биохимического контроля сходен с другими методами лучевой терапии со сходными режимами подведения доз.

## Литература / References

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58(2):71–96. DOI: 10.3322/CA.2007.0010.
- Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина. 2020;23(3):149–155. DOI: 10.17116/profmed202023031149. [Somov A.N., Suslin S.A. Prostate cancer. Epidemiology, risk factors and early detection. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2020;23(3):149–155 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed202023031149.

- Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–1403. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.
- Геворкян А.Р. Факторы риска, современные особенности заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Москве. Вестник Ивановской медицинской академии. 2017;22(1):40–46. [Gevorkyan A.R. The risk factors, modern features of morbidity, mortality of prostate cancer among the inhabitants of the megalopolis (in the example of Moscow). *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii.* 2017;22(1):40–46 (in Russ.).]
- Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. Comparison of conventional-dose vs. high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1233–1239. DOI: 10.1001/jama.294.10.1233.
- Dearnaley D.P., Sydes M.R., Graham J.D. et al. Escalated-Dose versus Standard-Dose Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer: First Results from the MRC RT01 Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):475–487. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70143-2.
- Miralbell R., Roberts S.A., Zubizarreta E., Hendry J.H. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets:  $\alpha/\beta=1,4$  (0.9–2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e17–24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.075.
- Junius S., Haustermans K., Bussels B. et al. Hypofractionated intensity modulated irradiation for localized prostate cancer, results from a phase I/II feasibility study. *Radiat Oncol.* 2007;2:29. DOI: 10.1186/1748-717X-2-29.
- Воробьев Н.А., Мартынова Н.И., Михайлов А.В. и др. Стереотаксическая лучевая терапия при локализованном раке предстательной железы. *Онкоурология.* 2018;14(2):122–129. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-122-129. [Vorobyov N.A., Martynova N.I., Mikhailov A.V. et al. Stereotactic body radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Onkourologiya=Cancer Urology.* 2018;14(2):122–129 (in Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-122-129.
- Morgan S.C., Hoffman K., Loblaw D.A. et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(6):354–360. DOI: 10.1016/j.prro.2018.08.002.
- Marzi S., Saracino B., Petrongari M.G. et al. Modeling of  $\alpha/\beta$  for late rectal toxicity from a randomized phase II study: conventional versus hypofractionated scheme for localized prostate cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:117. DOI: 10.1186/1756-9966-28-117.
- Wolf F., Sedlmayer F., Aebbersold D. et al. Ultrafractionation of localized prostate cancer: Statement from the DEGRO working group prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(2):89–96. DOI: 10.1007/s00066-020-01723-8.
- Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. et al. Ultra-Hypofractionated versus Conventionally Fractionated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the HYPO-RT-PC Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 Trial. *Lancet.* 2019;394(10194):385–395. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31131-6.
- Brand D.H., Tree A.C., Ostler P. et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1531–1543. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30569-8.
- Beck M., Böhmer D., Aebbersold D.M. et al. Role of combined radiation and androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer: Statement from the DEGRO working group on prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(2):109–116. DOI: 10.1007/s00066-019-01553-3.
- Goldner G. Extreme Hypofraktionierung beim lokalisierten Prostatakarzinom. 5-Jahresergebnisse der HYPO-RT-PC-Studie: Kommentar II. *Strahlenther Onkol.* 2019;195:1119–1121. DOI: 10.1007/s00066-019-01536-4.
- Salembier C., Villeirs G., De Bari B. et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018;127(1):49–61. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.014.
- King C.R., Freeman D., Kaplan I. et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013;109(2):217–221. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.030.

19. Kishan A.U., Dang A., Katz A.J. et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019;2(2):e188006. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.8006.
20. Jackson W.C., Silva J., Hartman H.E. et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(4):778–789. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.03.051.
21. Fowler J.F., Toma-Dasu I., Dasu A. Is the  $\alpha/\beta$  ratio for prostate tumours really low and does it vary with the level of risk at diagnosis? *Anticancer Res*. 2013;33(3):1009–1011. PMID: 23482774.
22. Kubeš J., Vondráček V., Andrlík M. et al. Extreme hypofractionated proton radiotherapy for prostate cancer using pencil beam scanning: Dosimetry, acute toxicity and preliminary results. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(6):829–835. DOI: 10.1111/1754-9485.12947.
23. Kirk M.L., Tang S., Zhai H. et al. Comparison of prostate proton treatment planning technique, interfraction robustness, and analysis of single-field treatment feasibility. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(2):99–105. DOI: 10.1016/j.prro.2014.05.008.
24. Kole T.P., Nichols R.C., Lei S. et al. A dosimetric comparison of ultra-hypofractionated passively scattered proton radiotherapy and stereotactic body radiotherapy (SBRT) in the definitive treatment of localized prostate cancer. *Acta Oncol*. 2015;54(6):825–831. DOI: 10.3109/0284186X.2014.953260.
25. Kubeš J., Haas A., Vondráček V. et al. Ultrahypofractionated Proton Radiation Therapy in the Treatment of Low and Intermediate-Risk Prostate Cancer-5-Year Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(4):1090–1097. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.014.
26. Bertolet A., Carabe-Fernandez A. Clinical implications of variable relative biological effectiveness in proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol*. 2020;59(10):1171–1177. DOI: 10.1080/0284186X.2020.1762928.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Катаев Никита Андреевич** — врач-радиотерапевт ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43.

**Воробьев Николай Андреевич** — к.м.н., заведующий отделением протонной лучевой терапии, врач-радиотерапевт ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43; доцент кафедры онкологии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; ORCID iD 0000-0002-6998-5771.

**Михайлов Алексей Валерьевич** — к.м.н., заведующий отделением лучевой терапии, врач-радиотерапевт ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43; ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0002-5240-7203.

**Касимов Булат Ильгамович** — младший лаборант кафедры ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; ORCID iD 0000-0003-2503-8008.

**Черкашин Михаил Александрович** — заместитель главного врача по медицинской части ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43; ORCID iD 0000-0002-5113-9569.

**Березина Наталья Александровна** — к.м.н., главный врач ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса, д. 43; ORCID iD 0000-0001-9772-4387.

**Супрун Кирилл Сергеевич** — к.м.н., заместитель главного врача по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности ООО «ЛДЦ МИБС»; 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Карла Маркса,

д. 43; доцент кафедры общей хирургии СПбГУ; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

**Контактная информация:** Катаев Никита Андреевич, e-mail: kataev@ldc.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 13.02.2023.**

**Поступила после рецензирования 13.03.2023.**

**Принята в печать 05.04.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Nikita A. Kataev** — radiotherapist, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation.

**Nikolay A. Vorobyov** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Proton Radiation Therapy, radiotherapist, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Oncology, St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6998-5771.

**Alexey V. Mikhailov** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Radiation Therapy, radiotherapist, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5240-7203.

**Bulat I. Kasimov** — junior laboratory assistant, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2503-8008.

**Mikhail A. Cherkashin** — Deputy Chief Medical Officer, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5113-9569.

**Natalia A. Berezina** — C. Sc. (Med.), Chief Medical Officer, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9772-4387.

**Kirill S. Suprun** — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer for Internal Quality Control and Safety of Medical Care, Treatment and Diagnostic Center of the Medical Institute named after Berezin Sergey; 43, Karl Marx str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation; Associate Professor of the Department of General Surgery, St. Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation.

**Contact information:** Nikita A. Kataev, e-mail: kataev@ldc.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 13.02.2023.**

**Revised 13.03.2023.**

**Accepted 05.04.2023.**