

ФГУ «Российский научный
центр радиологии и
хирургических технологий
(РНЦРХТ)
Росмедтехнологий»,
Санкт-Петербург

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ (ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ, БРАХИТЕРАПИЯ, СИСТЕМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ) БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ, МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В.Метелев, Г.М.Жаринов, Н.Ю.Некласова

Лучевая терапия – один из ведущих методов лечения больных раком предстательной железы. При локализованных опухолях она успешно конкурирует с радикальной простатэктомией..., при местнораспространенном раке – является обязательным элементом комбинированного лечения. При генерализации опухолевого процесса лучевая терапия способствует увеличению продолжительности жизни и улучшает ее качество

Лучевая терапия (ЛТ) – один из ведущих методов консервативного лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Мегавольтная дистанционная ЛТ (ДЛТ) используется в настоящее время при всех стадиях заболевания и является методом выбора при локализованном и местнораспространенном опухолевом процессе. При локализованном РПЖ она не бесосновательно конкурирует с радикальной простатэктомией (РПЭ) и брахитерапией (БТ). Несмотря на то, что ДЛТ при локализованном раке проводится прогностически наиболее неблагоприятному контингенту больных, показатели выживаемости после РПЭ, БТ и ДЛТ сравнимы [34]. Кроме этого, по качеству последующей жизни, учитывая послеоперационные осложнения, многие специалисты и пациенты отдают предпочтение ЛТ.

В комбинированном лечении местнораспространенного РПЖ, учитывая нецелесообразность РПЭ и неизбежное развитие вторичной гормонорезистентности во время гормонотерапии (ГТ), ДЛТ занимает ключевую позицию.

Стандартом лечения диссеминированного РПЖ в настоящее время считается ГТ [6, 17]. По рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU) и Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) ЛТ является методом выбора у пациентов T1-3N0M0. При стадиях опухолевого процесса T4 и N+M0 радиотерапия не является стандартным видом лечения, а при M+ обычно назначается для симптоматического лечения [6, 8, 17].

Лечение **локализованного РПЖ** (T1-2N0M0) может быть хирургическим или лучевым. 5-летняя выживаемость у больных ранними формами рака после ЛТ составляет 75-95%, а 10-летняя достигает 55-90%, что практически соответствует специфической выживаемости после РПЭ [8, 34]. Следует учесть, что выживаемость больных локализованным РПЖ в большей степени зависит от степени злокачественности опухоли, чем от метода лечения. По мнению большинства авторов, при локализованной опухоли и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет, методом выбора является РПЭ, а при ожидаемой выживаемости больного менее 10 лет – ЛТ [40].

Для радикального лечения РПЖ в настоящее время применяются три вида ЛТ – дистанционная (конвенциональная, конформная, модулированная по интенсивности (IMRT – intensity-modulated radiotherapy), визуализационная (управляемая изображением) IMRT – под прямым визуальным контролем (IGRT – image-guided radiotherapy), внутритканевая (БТ) и сочетанная (сочетание ДЛТ и БТ) радиотерапия. Наиболее широко распространенным является дистанционное облучение на высокоэнергетических источниках ионизирующего излучения с использованием многопольных статических и подвижных методик.

При точно установленной локальной стадии заболевания возможно облучение только первичной опухоли, особенно у больных,отягощенных серьезной сопутствующей патологией. Вопрос о лучевом воздействии на регионарные зоны мета-

стазирования при ранних стадиях заболевания до сих пор обсуждается в литературе [60]. Возможность субклинического микроскопического поражения регионарных внутритазовых лимфатических узлов уже в стадии локального рака ставит радиологов перед выбором рациональных объемов облучения. Так, частота обнаружения лимфогенных метастазов при стадии T1 составляет 2%, а при стадии T2 метастазы выявляются уже в 30% случаев [13]. Основными независимыми прогностическими факторами у больных локализованным РПЖ являются уровень простатического специфического антигена (ПСА) до начала лечения и показатель Глисона (ПГ) [8, 51]. A.W.Partin и соавт. [47] показали, что при ПСА < 2,8 нг/мл и ПГ < 4 частота поражения регионарных лимфатических узлов не превышает 1%, а при ПСА > 40 нг/мл и ПГ > 8, метастазы в лимфатические узлы таза и инвазия опухоли в семенные пузырьки определяются у 60% пациентов. В связи с этим большинство радиологов даже при ранних стадиях опухолевого процесса включают в зону облучения регионарные внутритазовые лимфатические узлы при уровне ПСА > 20 нг/мл и ПГ > 6 [8].

С целью оценки риска метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата на основании уровня ПСА, клинической стадии и ПГ, A.W.Partin и соавт. [47] предложили таблицы и номограммы, а M.Roach и соавт. [54] – формулу для определения риска поражения лимфатических узлов:

$$\text{Риск позитивных лимфоузлов} = 2/3 \text{ ПСА} + [(ПГ - 6) \times 10],$$

где ПСА – максимальный уровень ПСА до начала лечения, а ПГ – показатель Глисона, определенный по результатам биопсии. Риск поражения метастазами лимфатических узлов считается высоким, если рассчитанный показатель больше 15%. При этом большинство авторов считают, что таким пациентам необходимо усиливать ЛТ неoadьювантной и адьювантной ГТ.

Конвенциональная (традиционная) ДЛТ при лечении локализованного РПЖ дает достаточно хорошие отдаленные результаты. Так 15-летняя безрецидивная выживаемость, по данным M.Bagshaw и соавт. [18], составила при T0 – 85%, T1 – 70%, T2 – 50%, T3 – 35%. При этом отчетливо прослеживается зависимость от основных прогностических факторов – уровня ПСА и ПГ до начала лучевого лечения. G.K.Zagars и A.Pollack [69] оценили 5-летнюю биохимическую безрецидивную выживаемость у 461 пациента с T1-2 стадией заболевания в зависимости от уровня ПСА до ЛТ – до 4 нг/мл, от 4 до 10 нг/мл, от 10 до 20 нг/мл и выше 20 нг/мл, которая составила соответственно 91, 69, 62 и 38%. W.U.Shipley и соавт. [58] проанализировали результаты дистанционного облучения 1765 больных локализованным РПЖ. В зависимости от показателей ПСА и Глисона они сформировали 4 прогностические группы: 1-я – ПСА < 9,2 нг/мл; 2-я – ПСА 9,2-19,7 нг/мл; 3-я – ПСА > 19,7 нг/мл и ПГ 2-6; и 4-я – ПСА > 19,7 нг/мл и ПГ 7-10. Показатель 5-летней выживаемости без биохимического рецидива составил 81, 69, 47 и 29% соответственно. Эти данные подтверждают более агрессивное течение забо-

левания у пациентов с высокой шкалой Глисона и высоким инициальным ПСА.

Не менее важными характеристиками эффективности ЛТ являются частота локальных рецидивов и отдаленных метастазов. Так, у больных с T1 [18] за 10-летний период наблюдения частота локальных рецидивов составила 20%, T2 – 24%, T3 – 40%, а отдаленные метастазы выявлялись в среднем у 20% пациентов с T1-2 и у 40% с T3 [48]. В этом случае решающее значение имеют такие прогностические факторы, как степень дифференцировки опухоли и уровень ПСА до лечения. G.K.Zagars и соавт. [68], изучив результаты ЛТ в стадии T1b-T3, показали, что риск развития рецидива или метастазов в течение четырех лет имеют 5% больных при уровне ПСА < 4 нг/мл, 20% – при ПСА 4-10 нг/мл и уже 60% пациентов – при ПСА 20-30 нг/мл. По данным С.А.Perez [48], актуальная 10-летняя частота отдаленных метастазов при ПСА < 4 нг/мл равнялась 18%, при значении ПСА от 4 до 20 нг/мл – 60% и в случаях ПСА > 20 нг/мл – 78%.

На частоту появления местных рецидивов, а, по данным некоторых авторов, и частоту отдаленных метастазов [25,71] оказывает влияние величина суммарной очаговой дозы (СОД) локального облучения простаты. Так, G.E. Hanks [30], проанализировав результаты конвенциональной ЛТ 1348 больных в стадии T2-T3, установил, что при подведении СОД 60 Гр рецидивы наблюдались у 37% пациентов, 60-64 Гр – у 36%, 65-69 Гр – у 29%, более 70 Гр – у 19% больных. Следовательно, увеличение СОД уменьшает вероятность появления местных рецидивов. Однако эскалация радиационной дозы выше 70 Гр с использованием традиционного двухмерного дозиметрического планирования и стандартной техники конвенционального облучения приводит к неприемлемому повышению частоты местных лучевых повреждений. Так, по данным W.G. Smit и соавт. [59], 2-летний показатель поздних лучевых проктитов возрастает с 20% у пациентов, которым подведена СОД меньше 75 Гр, до 60% у больных с более высоким уровнем СОД. Риск поздних лучевых повреждений возрастает и с увеличением возраста пациентов, особенно при увеличении объема облучаемых тканей за счет включения регионарных внутритазовых лимфатических узлов. У больных старше 77 лет при конвенциональной ЛТ в СОД на простату больше 68 Гр наблюдается достоверное увеличение частоты поздних проктитов и циститов II степени с 1,3 до 16,7% [63]. Имеются также сообщения о том, что длительная неoadьювантная и адьювантная ГТ снижает толерантность нормальных тканей к облучению, что увеличивает вероятность поздних лучевых повреждений почти в 2 раза [56].

Существенным шагом в развитии ЛТ стало внедрение в клиническую практику трехмерного (3D) дозиметрического планирования, дистанционного конформного облучения и IMRT, при которых клинический объем облучения соответствует форме облучаемой опухоли [2, 3, 8, 22, 51]. Использование 3D-планирования и конформного облучения значительно повышают возможность создания более высокого градиента дозы на границе опухоль –

нормальная ткань, а IMRT в некоторых клинических ситуациях позволяет создать еще более благоприятное дозное распределение по сравнению с конформной радиотерапией [2]. В частности, использование IMRT-технологии, по сравнению с конвенциональной ЛТ, позволяет в среднем на 15% уменьшать дозу на тестикулы, что способствует сохранению потенции [64]. При конформном облучении дозное распределение считается неблагоприятным, если более 20% объема прямой кишки или 30% мочевого пузыря включается в 95% изодозу [28]. Уменьшение объема облучения позволяет значительно снизить лучевую нагрузку на эти «критические» органы, а, следовательно, снизить частоту радиационных осложнений [48]. Так, по данным P.C.Koreg и соавт. [36], количество ранних лучевых осложнений при конформном облучении уменьшается с 16 до 8% по сравнению с конвенциональным. Число поздних лучевых повреждений, по данным D.P.Dearnaley и соавт. [27], сокращается с 15 до 5%, что, однако, не влияет на выживаемость.

Анализ результатов конформного и модулированного по интенсивности облучения показал, что увеличение СОД на опухоль на 10-15% позволило уменьшить риск возникновения локальных рецидивов на 20-30% без увеличения, а в ряде исследований – с уменьшением частоты местных поздних лучевых повреждений [24]. Эти данные подтверждаются и более поздним рандомизированным исследованием V.Chauvet и соавт. [25], проведенным у больных локализованным РПЖ. Исследование показало, что повышение СОД с 70 до 80 Гр позволяет достоверно увеличить число пациентов без признаков рецидива с 69 до 79%. Кроме того, установлено, что при конформной ЛТ, по сравнению с конвенциональной, увеличение СОД на предстательную железу с 66-70 Гр до 74-80 Гр позволяет увеличить количество больных с постлучевым уровнем ПСА < 1 нг/мл в течение 5 лет после облучения с 45 до 75% [20], а 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с T1-2 стадией возрастает с 77 до 95% [37]. При этом D.Khuntia и соавт. [35] при изучении показателей выживаемости без биохимических признаков рецидива пришли к выводу, что величина радиационной дозы является наиболее значимым терапевтическим фактором. Это было подтверждено в нескольких недавних рандомизированных исследованиях [45], а EAU в своих последних рекомендациях определила, что СОД на простату должна быть не менее 72 Гр при низком и промежуточном риске и 78 Гр – при высоком риске прогрессирования [31].

Однако осуществление конформной ЛТ и IMRT требует более жесткого и юстированного позиционирования пациента и учета стандартной девиации предстательной железы во время сеанса облучения. Обычная визуализация только перед сеансом радиотерапии снижает точность подведения дозы, а допущения при этом снижают качество и безопасность лечения. Встроенные системы визуализации, которые используются при IGRT-технологии и томотерапии, позволяют наблюдать за пациентом непосредственно во время лечения и осуществлять автоматическое позиционирование больного, как на этапе

укладки, так и во время сеанса облучения [32, 38]. Система визуализации комбинирует двухмерную портальную визуализацию и трехмерную с помощью встроенной волюметрической компьютерной томографии конусным пучком, стробирует и непрерывно в автоматизированном режиме подстраивает характеристики пучка излучения под движения пациента (смещение мишени облучения) непосредственно на лечебном столе в режиме реального времени.

Следует отметить, что 3D-конформная радиотерапия и IMRT основаны на использовании новейшей дорогостоящей диагностической, симуляторной, радиотерапевтической, фиксирующей техники, систем лазерного контроля подготовки к облучению, 3D-дозиметрического планирования, верификации во время каждого сеанса облучения и многого другого. Это приводит к удорожанию ЛТ в 4-5 раз [34]; IGRT-технологии еще больше увеличивают стоимость ДЛТ. В связи с этим, некоторые авторы подвергают сомнению использование сложного и дорогого оборудования для ЛТ, когда перспективы для улучшения выживаемости и качества жизни, в лучшем случае, низкие [34].

Наряду с ДЛТ для радикального лечения локализованного РПЖ в настоящее время широко используется БТ [23]. Основным преимуществом БТ является возможность подведения к предстательной железе более высокой дозы. Кроме этого, после БТ у пациентов менее выражена эректильная сексуальная дисфункция. В качестве имплантатов, которые вводятся непосредственно в простату, чаще всего применяются радионуклиды йода-125 (^{125}I), палладия-103 (^{103}Pd), иридия-192 (^{192}Ir). СОД при самостоятельной БТ составляет в среднем 140-160 Гр при использовании ^{125}I и 115-125 Гр для ^{103}Pd [16].

В соответствии с рекомендациями, разработанными в 2000 году совместно ESTRO, Урологической брахитерапевтической группой и EORTC, БТ в качестве единственного метода лечения показана при локализованном РПЖ в стадиях T1c-T2b, дифференцировке опухоли по шкале Глисона ≤ 6 и ПСА < 10 нг/мл [16]. Однако Ассоциация брахитерапевтов США (ABS) [44] рекомендует БТ в самостоятельном плане у больных с более благоприятным прогнозом – в стадии $\leq \text{T}2\text{a}$ при тех же ПГ и ПСА. У пациентов с высоким риском прогрессирования – в стадии $\geq \text{T}2\text{c}$, градации Глисона ≥ 8 , ПСА ≥ 20 нг/мл, БТ, по мнению ABS, должна проводиться в сочетании с ДЛТ, длительной неoadъювантной (3-6 месяцев) и последующей адъювантной ГТ. У больных с умеренным риском прогрессирования (стадия T2b, ПГ – 7, ПСА – 10-20 нг/мл) четких показаний к использованию БТ, сочетанного и комплексного лечения не определено.

По мнению большинства радиационных онкологов, БТ не показана больным местнораспространенным РПЖ с регионарными и отдаленными метастазами и низкодифференцированной формой рака [8].

Таким образом, показания и противопоказания к БТ сходны с таковыми для РПЭ; сходными оказываются и результаты. Так, по данным L.Blank и соавт. [21], у больных

со стадией процесса T1c-T2в 7-летняя безрецидивная выживаемость составила 83%. При сравнительной оценке эффективности БТ и дистанционного облучения локализованного РПЖ J.Sharkey и соавт. [57] признали, что результаты сравнимы как по продолжительности жизни, так и по негативным последствиям облучения. При этом отмечено, что после предварительно выполненной трансуретральной резекции простаты значительно увеличивается число больных с некрозами уретры и недержанием мочи; это подтверждается и другими авторами [43]. D.C.Beyer и D.G.Brachman [19] установили, что ДЛТ и БТ одинаково эффективны при низком риске прогрессирования (T1-2, ПГ < 6 и ПСА < 10 нг/мл), однако, если уровень ПСА > 20 нг/мл, БТ не обеспечивает удовлетворительных результатов. Таким образом, если в ранних стадиях результаты лечения примерно одинаковы, то при более распространенном процессе результаты дистанционного облучения достоверно выше. Это связано со значительным риском экстракапсулярного распространения опухоли и инвазии семенных пузырьков. Как показывают данные A.V. De Amico et al. [26], при увеличении уровня ПСА в стадии T1-2 от ≤ 4 до 40 нг/мл и более, вероятность прорастания опухоли в семенные пузырьки возрастает с 0 до 42%, а прорастания капсулы железы – с 11 до 63%. Это подтверждается результатами исследования R.G.Stock и соавт. [62], которые установили, что при T1-2, ПГ > 7 и ПСА > 20 нг/мл, вовлечение в опухолевый процесс семенных пузырьков выявлено у 52% больных. Подобная корреляция установлена между этими показателями и частотой метастазов в регионарные лимфатические узлы, которая при увеличении уровня ПСА с ≤ 0 до ≥ 20 нг/мл и градации Глисона с < 7 до > 7 возрастает соответственно с 6 до 24% и с 2 до 35%.

В связи с изложенным, в радиационной онкологии достаточно популярна идея о целесообразности сочетания дистанционного облучения и БТ в лечении локализованного РПЖ. Большинство авторов считает, что в лечении локального рака БТ нужно сочетать с ДЛТ, начиная со стадии T1b и выше, дифференцировкой по шкале Глисона > 6 и ПСА > 10 нг/мл [32]. D.E.Soto и P.W.McLaughlin [61] делают вывод о том, что сочетанная ЛТ должна использоваться также при сомнении в качественной постановке имплантатов и представляют потенциальные выгоды комбинации БТ с IMRT.

ДЛТ у больных **местнораспространенным РПЖ** является в настоящее время ведущим методом лечения. К местнораспространенным формам традиционно относятся опухоли, выходящие за пределы предстательной железы – T3-4N0M0 или имеющие регионарные метастазы – T1-4N1M0 [5]. ДЛТ в комбинированном лечении местнораспространенного РПЖ занимает ключевую позицию, однако не всеми признается как альтернатива ГТ [17].

Выбор оптимального объема облучения до настоящего времени остается предметом дискуссии [67]. Однако, учитывая высокую вероятность наличия микрометастазов в тазовых лимфатических узлах в стадии T3-4N0M0,

большинство онкологов склоняются к необходимости включения в зону облучения регионарного лимфатического аппарата (локорегионарное облучение). Локорегионарное облучение больных местнораспространенным РПЖ в стадии T3N0-ХМ0 обеспечивает лучшие, по сравнению с локальной ЛТ только на простату, результаты лечения. Так, 5-летняя выживаемость после ДЛТ простаты и тазовых лимфатических узлов составила 72% по сравнению с 40% в группе локального облучения предстательной железы [5].

Европейская Ассоциация Урологов в рекомендациях 2003 года [17] не считает ЛТ методом выбора у больных РПЖ в стадиях T1-3N1M0. Несмотря на это, большинство радиологов широко используют локорегионарное облучение у больных этой категории (РС, 2002). Радиотерапевтическая онкологическая группа (RTOG) провела проспективное клиническое исследование, в котором суммированы результаты самостоятельной ЛТ 1557 больных в стадии T1-3N1M0 [55]. У большинства пациентов (59%) была установлена клиническая стадия T3. 10-летняя специфическая выживаемость больных с ПГ 2-5, 6-7 и 8-10 составила соответственно 87, 75 и 44%.

Не вполне удовлетворительные отдаленные результаты ЛТ местнораспространенного РПЖ связаны с возможностью локального рецидива и последующей диссеминации заболевания или дальнейшим развитием уже имеющих к моменту установления диагноза микрометастазов. Как указывалось выше, на частоту местных рецидивов при лучевом лечении оказывают влияние ПГ, уровень ПСА до начала лечения, а также величина первичной опухоли и СОД. При T1-2, по данным большинства авторов, местные рецидивы возникают не более чем у 10-20% больных, а при T4 – частота их возрастает до 40-50% [8]. По данным G.K.Zagars и соавт. [70], риск рецидива или метастазов в течение 6 лет у больных с T3N0-ХМ0 при СОД 68-70 Гр и ПСА < 10 нг/мл есть у 24% пациентов, а при уровне ПСА > 10 нг/мл этот риск увеличивается до 50%, несмотря на то, что СОД составляет не менее 70 Гр.

Перспектива улучшения результатов консервативного лечения больных РПЖ лежит в комбинации ЛТ и ГТ, внедрении IMRT, использовании радиомодифицирующих агентов, гипертермии и новых режимов фракционирования, из которых наиболее перспективным считается гипофракционирование [9, 32, 42, 45, 51].

ЛТ у пациентов **генерализованным РПЖ** в настоящее время используется в виде паллиативного и симптоматического дистанционного облучения [10, 14, 51], а также системной радионуклидной терапии [7, 11, 12, 29]. Крайне важной клинической особенностью диссеминированного рака простаты является его «остеофильная природа» [66], когда раковые клетки обладают тропностью к костной ткани, метастазы в костях скелета являются типичными и часто бывают первыми проявлениями заболевания. P.C.Albertsen [15], проведя обзор литературы, заключил, что РПЖ неизбежно прогрессирует с системным поражением и ведет к смерти через довольно длительный период времени. В то же время риск смерти от рака зави-

сит от суммы Глисона и возраста больного к моменту установления диагноза. Так, при выявлении рака в возрасте 55-59 лет и опухоли с ПГ в пределах 2-4, риск смерти от РПЖ в ближайшие 15 лет < 3%, а при сумме Глисона 8-10 > 80%.

Роль ДЛТ в симптоматическом лечении диссеминированного в кости рака простаты в настоящее время доказана и в радиологической среде не оспаривается. Выраженный болевой синдром, который зачастую не купируется наркотическими анальгетиками, и патологические переломы костей, приводящие в 20-30% случаев к тяжелым неврологическим миелопатическим осложнениям, отрицательно влияют на качество жизни пациентов и общую выживаемость.

Локальное симптоматическое облучение костных метастазов ведет к снижению болевого синдрома более чем у 80-90% больных, в том числе к его полному купированию – у 54-75% пациентов [14, 51]. Оптимальные дозы и режимы фракционирования до сих пор не определены. Используются различные режимы симптоматической радиотерапии – от высокодозного фракционированного до однократного или низкодозного облучения [14, 33, 46]. Одни исследователи считают, что высокодозная протрагированная радиотерапия в СОД > 40 Гр дает лучшие показатели полного ответа – 75%, по сравнению с СОД < 40 Гр – 62% и ассоциируется с меньшей необходимостью повторного облучения [33]. Другие убеждены, что нужно проводить локальную ДЛТ в одной крупной фракции [46]. Третьи полагают, что традиционный фракционированный режим облучения не имеет преимуществ перед крупнофракционными режимами по частоте общего эффекта, но достоверно повышает вероятность достижения полного эффекта при поражениях позвоночника [14]. Большинство считает, что одна крупная фракция уместна у тяжелых пациентов с предполагаемой короткой продолжительностью жизни [51].

Таким образом, локальная симптоматическая ДЛТ несомненно приводит к выраженному обезболивающему эффекту у большинства больных. Однако особенностью костного метастатического поражения у больных РПЖ является его множественный характер в 88,5% случаев [4], что значительно затрудняет использование локального облучения при множестве болевых очагов. В некоторых радиологических центрах используется широкопольное, так называемое субтотальное облучение тела (СТОТ) [1, 51]. Преимуществом его является воздействие на большинство отдаленных метастазов. Результаты исследования RTOG 78-10 [50] показали, что после СТОТ субъективное снижение интенсивности болевого синдрома наступило у 73% больных, стабилизация – у 20%, ухудшение – у 7% пациентов. Однако серьезной негативной стороной СТОТ, ограничивающей его использование, является выраженная токсичность, включающая гематологические осложнения, тошноту, рвоту, диарею, а при облучении верхней половины тела – тотальные лучевые пневмониты [51].

Следует отметить, что альтернативой СТОТ у больных РПЖ с диссеминацией в кости может быть более щадя-

щее сегментарное облучение таза [10] и системная радионуклидная ЛТ костных метастазов, которая используется в настоящее время все шире, как в комбинации с ГТ, так и в сочетании с ДЛТ, химиотерапией, бисфосфонатами [11, 12, 53]. Наиболее часто в настоящее время с этой целью используются радионуклиды стронция-89 (^{89}Sr), самария-153 (^{153}Sm), фосфора (^{32}P , ^{33}P), рения (^{186}Re , ^{188}Re), олова-117m ($^{117\text{m}}\text{Sn}$), лютеция-177 (^{177}Lu) [7, 51]. Как альтернативная терапия, этот метод имеет ряд важных преимуществ: адресное поступление препарата с избирательным накоплением во всех вовлеченных в метастатический процесс участках костной ткани ограничивает облучение здоровых тканей с одновременным усилением лечебного эффекта. Из всех радионуклидов, использующихся в настоящее время, наиболее приемлемые характеристики и биокинетика имеет ^{89}Sr . Он является практически чистым β -излучателем с периодом полураспада 50,6 дня и средней энергией бета частиц 1,46 МэВ. Химически схожий с кальцием, стронций имитирует его обмен, внедряясь в минеральную матрицу кости. Преимущественное накопление препарата идет в метастатических депозитах, где происходят активные остеобластные процессы, а частота остеобластического поражения составляет при РПЖ от 60 до 98% [4, 13]. Поскольку ^{89}Sr является практически чистым β -эмиттером, пациенты не представляют радиационной опасности для родственников и лечение может осуществляться в амбулаторных условиях. Однако в связи с выведением препарата через почки в течение 10-14 дней после его назначения требуется соблюдать некоторые меры предосторожности во время мочеиспускания, особенно у пациентов с недержанием мочи.

Эффективность системной ЛТ ^{89}Sr достаточно высокая, однако не всегда оценивается однозначно. Так, по данным W.C.Mertens и соавт. [41], полное или частичное купирование болевого синдрома наблюдалось от 0 до 82% случаев. Такой широкий разброс клинического ответа связан, скорее всего, с недостаточно четкими критериями оценки и различным объемом метастатического поражения в сравниваемых группах больных. Например, в многоцентровом исследовании A.N.Laing et al. [39] симптоматический ответ был зарегистрирован у 78% пациентов с минимальными метастатическими изменениями и лишь у 42% больных с выраженным метастатическим поражением. Сравнение паллиативного эффекта ^{89}Sr и ДЛТ показало, что локальное облучение метастазов оказывает примерно такой же эффект, как ^{89}Sr , хотя новых болевых зон появлялось достоверно меньше после радионуклидной ЛТ [52]. При этом лечение ^{89}Sr ассоциировалось с меньшей гастроинтестинальной и большей гематологической токсичностью по сравнению с ДЛТ; различий в выживаемости не отмечалось.

Для оценки эффективности терапии ^{89}Sr в дополнение к локальной ДЛТ было проведено трансканадское рандомизированное трехфазное исследование [49]. Результаты его показали, что в группе сочетанного лучевого лечения объективно определяемый ответ (снижение более чем на 50% уровня ПСА и щелочной фосфатазы в сыворотке кро-

ви) был значительно выше. Также значительно выше была доля пациентов, прекративших прием анальгетиков (40% против 23%). У леченых ^{89}Sr больных был более продолжительный безболевого период без повторных курсов ДЛТ, однако гематологическая токсичность, как и ожидалось, была выше; различий в выживаемости не наблюдалось.

В настоящее время нет единого мнения по поводу влияния системной ЛТ на выживаемость больных генерализованным РПЖ. Так, K. Van Laere и соавт. [65] в обзоре литературы по современному состоянию проблемы отмечают, что системное радионуклидное лечение позволяет существенно повысить качество жизни и увеличить выживаемость. С другой стороны, многие авторы приводят более низкие цифры по симптоматическому эффекту и

считают, что выживаемость при использовании ^{89}Sr не увеличивается [49, 52]. В нашем исследовании системная ЛТ ^{89}Sr существенно уменьшала интенсивность болевого синдрома, однако достоверно не влияла на длительную выживаемость больных [11].

Таким образом, ЛТ может эффективно использоваться на всех этапах развития РПЖ. При локализованном раке она успешно конкурирует с радикальной простатэктомией и позволяет излечивать большинство больных. При местнораспространенном раке ЛТ является обязательным элементом комбинированного лечения. При генерализации опухолевого процесса – способствует увеличению продолжительности жизни и улучшает ее качество.

Литература

1. Виноградов В.М. Субтотальное облучение онкологических больных / Пособие для врачей. – СПб: МАПО, 1993. – 23 с.
2. Виноградов В.М. Перспективные методики лучевой терапии // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 194-203.
3. Канаев С.В. Радикальная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы // *Практ. онкол.* – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 32-37.
4. Карелин М.И. Возможности паллиативной и симптоматической терапии рака предстательной железы // *Практ. онкол.* – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 28-31.
5. Карякин О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы // *Практ. онкол.* – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 24-27.
6. Клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению при раке предстательной железы // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). – М.: Изд. гр. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2003. – С. 69-72.
7. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия при метастатических поражениях костей // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 65-74.
8. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Ткачев С.И. Рак предстательной железы // *Клинич. онкоурология* / Под ред. Б.П.Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 433-606.
9. Метелев В.В., Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Карелин М.И., Козлов А.А., Школьник М.И. Эффективность лучевого и термолучевого лечения больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 63-67.
10. Метелев В.В., Жаринов Г.М., Некласова Н.Ю., Ялфимов А.Н. Эффективность лучевой терапии больных генерализованным раком предстательной железы // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* – 2005. – Т. 50, № 6. – С. 41-46.
11. Метелев В.В., Ялфимов А.Н., Жаринов Г.М., Корытова Л.И., Некласова Н.Ю., Соколов А.В., Ильина Д.А. Эффективность радионуклидной терапии стронцием-89 при генерализованном раке предстательной железы // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* – 2006. – Т. 51, № 2. – С. 69-73.
12. Мечёв Д.С., Щербина О.В., Бабий Я.С. и соавт. Радионуклидная и сопроводительная лекарственная терапия метастатических поражений скелета // *Мед. радиол. и радиац. безоп.* – 2004. – Т. 49, № 3. – С. 51-61.
13. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. – Харьков: Факт, 2004. – 232 с.
14. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А. Рандомизированное исследование эффективности различных вариантов крупнофракционной лучевой терапии метастатических поражений скелета // *Вопр. онкол.* – 2004. – Т. 50, № 3. – С. 347-350.
15. Albertsen P.C. The natural history of prostate cancer // *Care and Cancer.* – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 18-25.
16. Ash D., Flynn A., Battermann J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 57, № 3. – P. 315-321.
17. Aus G., Abbou C., Heidenreich A. et al. Руководство по раку предстательной железы / Методические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов (EAU). – Карм. изд. 2. – EAU, 2003. – P. 9-19.
18. Baggshaw MA., Kaplan I.D., Cox R.C. Radiation therapy for localized disease // *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 939-952.
19. Beyer D.C., Brachman D.G. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 57, № 3. – P. 263-267.
20. Bey P. 3D-CRT in prostate carcinoma: some European experiences // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64, Suppl. 1. – P. 104.
21. Blank L.E.C.M., Gonzalez G.D., de Reijke T.M. et al. Brachytherapy with transperineal 125-Iodine seeds for localized prostate cancer // *Radiother. Oncol.* – 2000. – Vol. 57, № 3. – P. 307-313.
22. Cablon O., Hunt M., Zelefsky M.J. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 48-57.

23. *Cesaretti J.A., Stone N.N., Skouteris V.M. et al.* Brachytherapy for the treatment of prostate cancer // *Cancer J.* – 2007. – Vol.13, №5. – P. 302-312.
24. *Chauvet B., Oozeer R., Bey P. et al.* Radiotherapie conformationnelle des cancer de la prostate: revue generale // *Cancer Radiother.* – 1999. – Vol. 3, № 5. – P. 393-406.
25. *Chauvet B., Alfonsi M., de Rauglaudre G. et al.* Prostate cancer: has local radiation treatment had an impact in survival? // *Cancer Radiother.* – 2002. – Vol. 6, № 3. – P. 141-146.
26. *DeAmico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al.* A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 32. – P. 473-477.
27. *Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R. et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353, № 9149. – P. 267-272.
28. *Ghilezan M., Ivaldi G., Cattani F. et al.* 3D-conformal radiation therapy in prostate cancer. Technical considerations after 5 years of experience and 334 patients treated the insituto Europeo di Oncologia of Milan Italy // *Tumori.* – 2001. – Vol. 87, № 5. – P. 317-323.
29. *Gunawardana D.H., Lichtenstein M., Better N., Rosenthal M.* Results of Strontium-89 therapy in patients with prostate cancer resistant to chemotherapy // *Clin. Nucl. Med.* – 2004. – Vol. 29, № 2. – P. 81-85.
30. *Hanks G.E.* External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Patterns of care studies in the United States // *Monogr. Natl. Cancer Ins.* – 1988. – Vol. 7. – P. 75-84.
31. *Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al.* EAU guidelines on prostate cancer // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol.53, №1. – P.68-80.
32. *Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R.* Evidence-based radiation oncology: definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer // *Radiother. Oncol.* – 2007. – Vol.84, №2. – P. 197-215.
33. *Jun-guo B., Ya-wei Y., Xin-jie C.* // *Di-yi junyi daxue xuebao = J. First Mil. Med. Univ.* – 2000. – Vol. 20, № 3. – P. 281-282.
34. *Kagan A.R., Shulz R.J.* Intensity-modulated radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate: A point of view // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 62, № 2. – P. 454-459.
35. *Khuntia D., Reddy C.A., Mahadevan A.* Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, № 6. – P. 1283-1292.
36. *Koper P.C., Stroom J.C., van Putten W.L. et al.* Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 727-734.
37. *Kupelian P.A., Buchsbaum J.C., Reddy C.A. et al.* Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, Biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – Vol. 50, № 3. – P. 621-625.
38. *Kupelian P.A., Langen K.M., Willoughby T.R. et al.* Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol.18, №1. – P. 58-66.
39. *Laing A.H., Ackery D.M., Bayly R.J. et al.* Strontium-89 chloride for pain palliation in prostatic skeletal malignancy // *Br. J. Radiol.* – 1991. – Vol. 64. – P. 816-822.
40. *Madersbacher S.* Erkrankungen der Prostata im Alter. Benigne Prostatakarzinom // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2001. – Bd. 151, № 18-20. – S. 430-438.
41. *Mertens W.C., Filipczak L.A., Ben-Josef E. et al.* Systemic bone-seeking radionuclides for palliation of painful osseous metastases: Current concepts // *CA: Cancer J. Clin.* – 1998. – Vol. 48, № 6. – P. 361-374.
42. *Miles E.F., Lee W.R.* Hypofractionation for prostate cancer: a critical review // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol.18, №1. – P.41-47.
43. *Moreira S.G., Seigne J.D., Ordorica R.C. et al.* Devastating complications after brachytherapy in the treatment of prostate adenocarcinoma // *B. J. U. Int.* – 2004. – Vol. 93, № 1. – P. 31-35.
44. *Nag S., Stone N., Theodorescu D. et al.* Prostate brachytherapy and androgen deprivation: recommendations of the American Brachytherapy Society // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64, № 1. – P. 279.
45. *Nguyen P.L., Zietman A.L.* High-dose external beam radiation for localized prostate cancer: current status and future challenges // *Cancer J.* – 2007. – Vol. 13, №5. – P. 295-301.
46. *Nielsen O.S.* Palliative radiotherapy of bone metastases. There is now evidence for the use of single fractions // *Radiother. Oncol.* – 1999. – Vol. 52, № 2. – P. 95-96.
47. *Partin A.W., Yoo J., Carter H. et al.* The use of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer // *J. Urol.* – 1993. – Vol. 150. – P. 110-114.
48. *Perez C.A.* Prostate // *Principal and practice of radiation oncology* / Ed. by Perez C.A., Brady L.W. – Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1998. – P. 1583-1694.
49. *Porter A.T., McEwan A.J., Powe J.E. et al.* Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1993. – Vol. 25. – P. 805-813.
50. *Porter A.T., Forman J.* The use of systemic radionuclides in the treatment of metastatic bone disease // *Radiation oncology: technology and biology* / Ed. by Mauch P.M., Loeffler J.S. – Philadelphia: WB Saunders, 1994. – P. 381-386.

51. Prostate cancer: Principles and practice / Ed. by Kantoff P.W., Carroll P.R., D'Amico A.V. – Philadelphia, Baltimore: LWW, 2002. – P. 317-601.
52. *Quilty P.M., Kirk D., Bolger J.J. et al.* A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer // *Radiother. Oncol.* – 1994. – Vol. 31. – P. 33-40.
53. *Ren X., Ying J., Yao D. et al.* Combined treatment for pain from bone metastases in patients with prostate cancer // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 188-190.
54. *Roach M., Pickett B., Rosenthal S.A. et al.* Defining treatment margins for six field conformal irradiation of localized prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol. 28. – P. 267-275.
55. *Roach M., Lu J., Pilepich M.V. et al.* Long-term survival after radiotherapy along: RTOG prostate cancer trials // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. – P. 864-868.
56. *Sanguineti G., Agostinelli S., Foppiano F. et al.* Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86, № 12. – P. 1843-1847.
57. *Sbarkey J., Chouinick S.D., Bebar R.J. et al.* Minimally invasive treatment for localized adenocarcinoma of the prostate: review of 1048 patients treated with ultrasound – guided palladium-103 brachytherapy // *J. Endourol.* – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 343-350.
58. *Shipley W.U., Thames H.D., Sandler H.M. et al.* Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis // *J. A. M. A.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1598-1604.
59. *Smit W.G., Helle P.A., van Putten W.L. et al.* Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external radiotherapy in relation to rectal dose // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol. 18. – P. 23-29.
60. *Soto D.E., Glaser S., Roberts R.H.* Impact of common iliac nodal treatment on radiation outcomes in localized prostate cancer // *Urology.* – 2008. – Vol. 71, №2. – P. 313-317.
61. *Soto D.E., McLaughlin P.W.* Combined permanent implant and external-beam radiation therapy for prostate cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol. 18, №1. – P. 23-34.
62. *Stock R.G., Stone N.N., Januzzi C. et al.* Seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection: implications for patient selection in the radiotherapeutic management of prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1995. – Vol. 33. – P. 815-821.
63. *Valentini V., Cellini N., Pomper L. et al.* Prostate cancer: impact of age on acute toxicity from external beam radiotherapy // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64, № 1. – P. 280.
64. *Valinta D., Orthuon A., Floiras J.* Testis dose in IMRT of the prostate // *Radiother. Oncol.* – 2002. – Vol. 64, № 1. – P. 268.
65. *Van Laere K., Gemmel F., De Winter F. et al.* Radionuclidentherapie bij skeletmetastasen: Huidige stand en toekomstperspectief // *Tijdschr. Geneesk.* – 2002. – Vol. 58, № 24. – P. 1620-1630.
66. *Ye X.C., Choueiri M., Tu S.M., Lin S.H.* Biology and clinical management of prostate cancer bone metastasis // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, №12. – P. 3273-3286.
67. *Wang D., Lawton C.* Pelvic lymph node irradiation for prostate cancer: who, why, and when? // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2008. – Vol. 18, №1. – P. 35-40.
68. *Zagars G.K., von Eschenbach A.C.* Prostate-specific antigen: an important marker for prostate cancer treated by external beam radiation therapy // *Cancer.* – 1993. – Vol. 72. – P. 538-548.
69. *Zagars G.K., Pollack A.* Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate specific antigen and disease outcome // *Urology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 476-483.
70. *Zagars G.K., Pollack A., Smith L.G.* Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3NX/OM0) adenocarcinoma of the prostate // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 44, № 4. – P. 809-819.
71. *Zelefsky M.J., Reuter V.E., Fuks Z.* Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 179, №4. – P. 1368-1373.