

# Клиническая медицина

## Clinical medicine

УДК 616.08:612.014.481.1:616.04

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2020.78.96.001

*Александрович А.С., Зиматкина Т.И., Жмакина Е.Д., Довнар О.С.*

### РАДИОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЛУЧЕВЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*УО «Гродненский государственный медицинский университет» Министерства образования  
Республики Беларусь*

**Аннотация.** В работе проведено радиобиологическое обоснование и изучены лучевые реакции при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы. Установлено, что увеличения биологически эффективной дозы по данным линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости с  $203,4 \pm 1,0$  Гр до  $250,5 \pm 0,6$  Гр недостаточно для существенного роста частоты биохимического контроля при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы. С увеличением дозы брахитерапии с 8,5 до 10,5 Гр при сочетанной лучевой терапии возрастает частота острых лучевых реакций 1-2 степеней со стороны мочевыделительной системы и кишечника.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радиобиологическое обоснование, сочетанная лучевая терапия.

*Aleksandrovich A.S., Zimatkina T.I., Zhmakina E.D., Dovnar O.S.*

### RADIO BIOLOGICAL JUSTIFICATION AND BEAM REACTIONS AT THE COMBINED RADIATION THERAPY OF THE PROSTATE CANCER

*EE «Grodno State Medical University» Ministry of Education of the Republic of Belarus*

**Abstract.** In work radiobiology, justification is carried out and beam reactions at the combined radiation therapy of a prostate cancer are studied. It is established that increase in biologically effective dose by data linearly - square model of cellular survival from  $203,4 \pm 1,0$  Gr to  $250,5 \pm 0,6$  Gr is not enough for significant growth of frequency of biochemical control at the combined radiation therapy of a prostate cancer. With increase in a dose of brachytherapy from 8,5 the frequency of acute beam reactions of 1-2 degrees from an urinary system and intestines increases up to 10,5 Gr at the combined radiation therapy.

**Keywords:** prostate cancer, radio biological justification, combined radiation therapy

**Актуальность.** Одним из современных высокотехнологичных способов лечения рака предстательной железы (РПЖ) является сочетанная лучевая терапия (СЛТ): дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) в сочетании с высокодозной брахитерапией (ВДБ). ВДБ имеет определенные преимущества перед другими высокотехнологичными видами лучевой терапии [3] в связи с избирательным подведением дозы излучения к облучаемому

проявления злокачественной опухоли [3]. Кроме того, учитывая низкий уровень пролиферативной активности РПЖ (отношение  $\alpha/\beta$  1,5), лучевое воздействие крупными фракциям при ВДБ оказывает более положительное влияние на результаты лечения, чем облучение низкой мощностью дозы или обычным фракционированием дозы [5]. Используются различные разовые и суммарные дозы ВДБ при проведении СЛТ при РПЖ, что вызывает необходимость оценки радиобиологического эф-

фекта такого лечения. Известно, что биологический эффект радиации зависит не только от суммарной дозы излучения, но и от дозы за фракцию, мощности дозы, общей длительности лечения. Среди предложенных моделей, позволяющих прогнозировать биологическую эффективность лучевой терапии линейно-квадратичная модель (ЛКМ) была наилучшим образом подтверждена экспериментальными и клиническими данными [5].

В то же время биологическая эффективность сочетанной лучевой терапии с применением ВДБ при этом заболевании остается недостаточно изученной, в том числе в комплексе с андрогенной депривацией.

**Цели.** Оценить биологическую эффективность сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы с использованием линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости при различных дозах высокодозной брахитерапии и андрогенной депривации (8,5 Гр; 9,5 Гр; 10,5 Гр) при радикальном лечении рака предстательной железы.

**Материалы и методы.** Проведены наблюдения у 112 пациентов с РПЖ. Возраст 51-77 лет.

Изучался уровень общего простатспецифического антигена (ПСА) до лечения и через 3 - 6 - 12 - 18 - 24 месяца после окончания СЛТ. Выполнялись также и другие исследования в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Алгоритмах диагностики и лечения злокачественных образований. Минск, 2012» [1].

В нашем исследовании для планирования дозового распределения при ВДБ использовалось ультразвуковое исследование. В результате такого планирования дозового распределения предписанная 100% изодоза включала от 67,8% до 97,5% объема предстательной железы, в среднем,  $93,0 \pm 0,7\%$ .

Органы риска: прямая кишка, мочевой пузырь, уретра получили  $75,8 \pm 0,7\%$ ,  $72,5 \pm 2,8\%$ ,  $115,2 \pm 0,2\%$  предписанной дозы.

У всех пациентов диагноз верифицирован морфологически – аденокарцинома. Локализованный РПЖ (Т2а-с) был в 83 случаях, местно-распространенный – в 29 (Т3а). Во всех случаях локализованный рак был с неблагоприятным прогнозом (стадия Т2с или сумма Глисона > 7, или ПСА > 20 нг/мл).

Всем пациентам проводилась телегамматерапия (ТГТ) на область предстательной железы и семенных пузырьков, лимфатических узлов таза в режиме обычного фракционирования дозы до суммарной дозы 40-44 Гр (средняя суммарная доза  $40,5 \pm 0,2$  Гр). ВДБ с иридием 192 проводилась в виде двух имплантаций по 8,5 Гр; 9,5 Гр; 10,5 Гр на предстательную железу до или после ТГТ. Общая длительность СЛТ составляла 41-210 дней, в среднем  $85,1 \pm 2,1$  дня. Все пациенты получали адъ-

ювантную гормонотерапию: флутамид по 0,25 три раза в день внутрь.

Тридцати девяти пациентам СЛТ применялась с ВДБ в разовой дозе 8,5 Гр (первая группа) из них – 24 пациента после андрогенной депривации (двусторонняя орхиэктомия). Тридцати шести пациентам СЛТ использовалась с ВДБ в разовой дозе 9,5 Гр (вторая группа), из них – 15 пациентов после двусторонней орхиэктомии. Тридцати семи пациентам проводилась СЛТ с ВДБ 10,5 Гр, из них у 15 после двусторонней орхиэктомии. Возраст пациентов, длительность лечения, количество пациентов с андрогенной депривацией в рассматриваемых группах не различались статистически достоверно.

Для оценки биологического эффекта при лучевой терапии применялась ЛКМ. ЛКМ получила свое название от уравнения, описывающего фракции выживших клеток, которая представлена линейной ( $\alpha$ ) и квадратичной ( $\beta$ ) зависимостью от дозы. Гибель клеток, обусловленная одномоментными и двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией. Квадратичная часть уравнения описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счет накопления одиночных разрывов. Отношение  $\alpha/\beta$ , измеряемое в единицах «Грэй», представляет собой дозу, при которой  $\alpha$ - и  $\beta$ -компоненты гибели клеток равны:  $\alpha d = \beta d^2$ , отсюда  $d = \alpha/\beta$ . Для клеток рака предстательной железы принимается  $\alpha/\beta = 1,5$  Гр [5]. Отношение  $\alpha/\beta$  для прямой кишки принималось равным 4, а для уретры 3 [2].

Расчет биологически эффективной дозы (BED) для клеток рака предстательной железы, прямой кишки и уретры проводили по формуле, [5]:

$$BED = n_1 d_1 [1 + d_1 / (\alpha / \beta)] + n_2 d_2 [1 + d_2 / (\alpha / \beta)] - d_3 n_3$$

где:  $n_1$  – число фракций телегамматерапии,  $n_2$  – число фракций ВДБ,  $n_3$  – общая длительность лечения в днях,  $d_1$  – доза за фракцию при телегамматерапии,  $d_2$  – доза за фракцию (имплантацию) при ВДБ,  $d_3$  – эквивалентная доза репопуляции клеток рака предстательной железы = 0,1 Гр/день [5],  $n_3$  – общая длительность лечения в днях.

Произведение  $d_3 n_3$  для уретры и прямой кишки не применялось, поскольку считается, что эквивалентная доза репопуляции клеток здоровых тканей в этих условиях равна нулю [5].

Лучевые реакции оценивались по общепринятой классификации.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2010.

**Результаты исследования.** BED в предстательной железе, то есть в зоне опухолевого поражения возросла на 10,2% с  $203,4 \pm 1,0$  Гр в 1-й группе (разовая доза ВДБ в этой группе 8,5 Гр) до  $224,3 \pm 0,6$  Гр,  $p < 0,001$  во 2-й группе (разовая доза ВДБ в этой

группе 9,5 Гр) и до 250,5±0,6 Гр,  $p<0,001$  в 3-й группе (на 23,1% относительно 1-й группы).

На органы риска: прямую кишку и простатическую часть уретры радиационное воздействие также возросло в этих условиях – BED увеличилась на 8,9% в прямой кишке (с 95,3±1,1 Гр до 103,8 ±1,1 Гр,  $p<0,001$ ) и на 9,4% в уретре (с 148,7±0,8 Гр до 168,9±0,5 Гр,  $p<0,001$ ) во 2-й группе относительно 1-й группы. До 109,7±0,2 Гр ( $p<0,001$ ) и 186,2±0,4 Гр ( $p<0,001$ ) в 3-й группе соответственно.

Со стороны кишечника в первой группе лучевые реакции были первой степени в 15 наблюдениях (38,5%), второй степени – в 4 случаях (10,3%).

Во второй группе лучевые реакции первой степени со стороны кишечника были у 22 пациентов (61,0%), в 4 случаях – второй степени (11,0%).

В третьей группе пациентов лучевые реакции первой степени со стороны кишечника были у 22 пациентов (59,5%), в 2 случаях – второй степени (11,0%), в 6 случаях наблюдались реакции 3 степени (16,2%)

Со стороны мочевыделительной системы в первой группе лучевые реакции были первой степени в 15 наблюдениях (86%), второй степени – в 8 случаях (20,5%).

Во второй группе лучевые реакции первой степени со стороны мочевыделительной системы были у 22 пациентов (61,0%), в 5 случаях – второй степени (13,9%).

В третьей группе пациентов лучевые реакции первой степени со стороны мочевыделительной системы были у 28 пациентов (75,7%), в 5 случаях – второй степени (13,5%), в 1 случае наблюдались реакции 3 степени (2,7%).

Биохимический контроль (БК) – отсутствие биохимического рецидива, то есть превышения надипра (плато ПСА после первоначального снижения на фоне терапии) на 2,0 нг/мл и более [2]. Рост ПСА, или биохимический рецидив, свидетельствует об активизации болезни и предшествует ее прогрессированию.

В 1-й группе БК в течение 2-х лет составил 29 случаев (74,4±7,0%). Во второй группе БК в течение 2-х лет был у 32 пациентов (88,9±5,2%), в 3-й группе у 33 пациентов (89,2±5,1%) что не отличалось статистически достоверно от первой группы. Указанное повышение BED не приводило к статистически достоверному увеличению количества пациентов с отсутствием биохимического рецидива в течение двух лет наблюдения.

Не наблюдалось статистически достоверного увеличения частоты лучевых реакций со стороны мочевыделительной системы и кишечника в сравниваемых группах.

Возможно в нашем исследовании не достигнут

порог биологической эффективности лучевого воздействия для реализации статистически значимого терапевтического эффекта СЛТ при РПЖ. В связи с этим обращают внимание результаты работы [4], которые показывают, что при увеличении BED (>268 Гр) в условиях СЛТ улучшается терапевтический эффект в виде увеличения БК и уменьшения числа локальных рецидивов и отдаленных метастазов.

Указанная эскалация дозы оказалась недостаточной для повышения эффективности СЛТ. Вместе с тем приемлемый уровень лучевых реакций позволяет рассматривать возможность дальнейшего повышения дозы при СЛТ РПЖ.

**Выводы.** Увеличения биологически эффективной дозы по данным линейно-квадратичной модели клеточной выживаемости с 203,4±1,0 Гр до 250,5±0,6 Гр недостаточно для существенного роста частоты биохимического контроля при сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы.

С увеличением дозы брахитерапии с 8,5 до 10,5 Гр при сочетанной лучевой терапии возрастает частота острых лучевых реакций 1-2 степеней со стороны мочевыделительной системы и кишечника.

#### Литература

1. Сукоко О.Г. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями. Минск; 2012.
2. Armpilla C.I. The determination of radiobiologically optimized half-lives for radionuclides used in permanent brachytherapy implants. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2003; 55 (2): 378-385.
3. Chodak G.W. Prostate cancer treatment & management // Medscape [Electronic resource]. – 2018. – Mode of access: <https://emedicine.medscape.com/article/1967731-treatment> – Date of access: 14.04.2018.
4. Martinez A.A. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011; 79 (2): 363-370.
5. Price P, Sikora K, Illidge T. Mathematical modelling and its application in oncology. Treatment of Cancer. Fifth Ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group; 2008: 58-73.

#### Контакты авторов:

Александрович А.С.  
e-mail: [aleks\\_as@tut.by](mailto:aleks_as@tut.by)

**Конфликт интересов:** отсутствует