

ЭСКАЛАЦИЯ РАЗОВОЙ ДОЗЫ ПРОТОННОГО БУСТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Е.В. Хмелевский¹, И.Н. Канчели²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Минздрава РФ, Москва

² Институт теоретической и экспериментальной физики, Москва

Цель. Оценка токсичности и противоопухолевой эффективности протонно-фотонной лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ) при увеличении разовой дозы протонного буста.

Материал и методы. Проведены рандомизированные исследования, включавшие 293 пациентов РПЖ с высоким и промежуточным риском прогрессирования. 116 пациентам основной группы после стандартного фотонного облучения малого таза провели локальное облучение простаты пучком протонов энергией 220 МэВ с использованием специального ректального маркера-эндостата. ОБЭ протонов была принята 1,1; α/β для опухоли простаты – 3,0 Гр. Суммарная доза 28–28,8 Гр (RBE) на простату подводилась при разном фракционировании: ежедневно по 3 Гр (RBE)/8 фр (46 пациентов), либо по 4 Гр (RBE)/за 5 фр: 3 или 5 фр/нед (44 пациента), либо по 5,5 Гр(РБЭ)/3 фр: 3 фр./нед. (24 пациента). Вместе с фотонной компонентой (44 Гр/22 фр на малый таз) доза на простату составила 72,8, 72 и 72 Гр (RBE), соответственно. У 177 пациентов контрольной группы аналогичные дозы на малый таз дополняли облучением простаты фотонами до дозы 68–72 Гр за 12–14 фракций.

Токсичность оценивали по шкале RTOG/EORTC. Выживаемость рассчитывали по методике Каплана-Майера, независимые факторы прогноза прогрессирования и постлучевых повреждений определяли с помощью регрессионной модели Кокса. Медиана наблюдения составила 151 мес.

Результаты. Острая гастро-интестинальная (ГИ) токсичность максимально 2 ст. оказалась достоверно ниже в основной группе: 54,4 % и 69,2 % случаев ($p<0,01$). Отличий в частоте и интенсивности острых генито-уринарных (ГУ) повреждений между группами не было. Частота поздних ГИ повреждений 2 ст. в 3 раза реже в основной группе: 6,2 % против 21,4±% ($p<0,01$). Поздние ГУ повреждения встречались одинаково часто: 2 ст. – у 10,6 % и 10,1 % пациентов, соответственно, а 3–4 ст. в 3,5 % и 7,7 % случаев ($p>0,05$). Достоверной зависимости поздней ГИ и ГУ токсичности от разовой дозы протонного буста, не было.

Заключение. Протонный буст в дозе 28–28,8 Гр (RBE), дополняющий облучение объёма малого таза достоверно уменьшает выраженность постлучевых ректитов. Риск повреждений нижних отделов мочевыводящих путей заметно не изменяется. Противоопухолевая эффективность протонно-фотонной лучевой терапии в сравнении с традиционным облучением одинакова. Эскалация разовой дозы протонов в диапазоне от 3 до 5,5 Гр(РБЭ) при уменьшении количества фракций с 8 до 3 не привело к достоверному изменению токсичности и противоопухолевой эффективности лечения, однако уменьшило продолжительность и стоимость лечения.

Ключевые слова: рак простаты, лучевая терапия, протоны, гипофракционирование, токсичность

Введение

Высокодозная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) – наиболее массовый и динамично развивающийся метод лечения локализованного рака предстательной железы (РПЖ). Одно из самых перспективных её направлений – протонная лучевая терапия (ПЛТ) – активно изучается в крупнейших центрах ПЛТ, главным образом США и Японии [1–4]. В среднем 37,5 % пациентов, прошедших ПЛТ, страдали от РПЖ.

Наряду с этим, в последние годы ведется активный поиск возможностей увеличения терапевтического интервала с помощью различных режимов гипофракционирования [5–12]. Следует, однако, отметить, что при изучении эффективности и протонной терапии, и режимов гипофракционирования внимание исследователей было сосредоточено почти исключительно на группе больных РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования, когда зона воздействия ограничена простатой и семенными пузырьками. Проявится ли преимущество протонных пучков, когда последние используются лишь на этапе дополнительного локального облучения простаты (буста)? И какие режимы фракционирования протонов окажутся оптимальными, с точки зрения как токсичности, так и противоопухолевой эффективности? Именно эти вопросы были в центре нашего внимания при планировании собственного рандомизированного исследования новых методик протонно-фотонного облучения больных РПЖ с высоким риском поражения тазовых лимфоузлов.

Материал и методы

Клиническую эффективность методик протонно-фотонного облучения с различными вариантами гипофракционирования протонного буста оценивали в рандомизированном исследовании. Отбор в основную и контрольную группы осуществляли по времени поступления пациентов на лечение. Подобный способ рандомизации определялся особенностями работы медицинского протонного пучка синхротрона ИТЭФ: 3–4 трёхнедельных цикла в течение календарного года с интервалами между циклами от 2 до 4 мес. В период работы протонного пучка формировалась основная группа. Последовательно изучались 3 режима фракционирования протонного буста: по 3, 4 и 5,5 Гр(РВЕ). К очередному новому режиму пере-

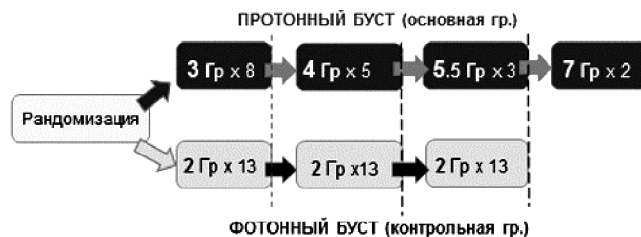


Рис. 1. Схема рандомизации пациентов

ходили не ранее, чем через 3 года после начала использования, лишь после предварительной оценки степени выраженности поздней токсичности. При отсутствии протонного пучка на протяжении всего периода исследования формировалась контрольная группа, в которую входили все пациенты с местнораспространённым РПЖ, подвергавшиеся стандартной ДЛТ (рис. 1).

За период 2000–2011 гг. в исследование включены 293 больных РПЖ $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ стадий. Основную группу составили 116 пациентов после сочетанной протонно-фотонной терапии, контрольную – 177 пациентов после стандартного 8-польного фотонного облучения. Средний возраст пациентов основной группы – 66,3 г, контрольной – 69,5 лет.

Более 2/3 пациентов относились к группе высокого риска прогрессирования: 68 % – в основной и 66 % – в контрольной группе, а остальные – к промежуточной. Средний уровень ПСА составил 28,7 нг/мл и 28,0 нг/мл соответственно, а соответствующая частота исходного ПСА > 50 нг/мл – 15,8 % и 11,4 % ($p > 0,05$). Только у 14 % пациентов основной и 13 % контрольной групп облучению подвергались простата и семенные пузырьки. Во всех остальных случаях в облучаемый объём включались все тазовые лимфоузлы.

Лучевой терапии в большинстве случаев предшествовал 3–12-месячный вводный курс гормональной терапии, как правило, в режиме максимальной андрогенной блокады.

В обеих группах 4–6-польное фотонное облучение всего объёма малого таза проводили до суммарной дозы 44 Гр за 22 ежедневные фракции. Далее, в контрольной группе облучение малого таза дополняли локальным 3D фотонным облучением простаты до 68–72 Гр за 12–14 фракций по 2 Гр. В основной же группе при последующей локальной протонной терапии на синхротроне ИТЭФ суммарная доза

28–28,8 Гр(RBE) подводилась на простату за 8 ежедневных фракций по 3 Гр(RBE) (46 пациентов), либо за 5 фракций по 4 Гр(RBE): 3 или 5 фр/нед (44 пациента), либо за 3 фракции по 5,5 Гр(RBE): 3 фр/нед (24 пациента). При радиобиологическом планировании облучения опирались на вариант LQ-модели [13]:

$$NTD = D[(\alpha/\beta+d)/(\alpha/\beta+2)].$$

Для рака простаты была выбрана величина $\alpha/\beta=3$ Гр, для прямой кишки (острый ректит) $\alpha/\beta=8$ Гр. Величина ОБЭ протонов была принята постоянной и равной 1,1.

Физико-дозиметрическое планирование протонного облучения

Планирование облучения проводили с помощью специализированной программы Procom-Progam. Входными данными были рентгеновская томограмма и дозовое распределение немодифицированного пучка протонов. Пассивный горизонтальный пучок протонов с энергией 220 МэВ был получен методом двойного рассеяния. 3D массив распределения доз в воде для немодифицированного пучка протонов получен измерением в водном фантоме с использованием полупроводникового дозиметра.

При расчёте распределения доз в зоне интереса использовали метод эквивалентной радиационной толщины, ткани дифференцировали по электронным плотностям относительно воды, полученным при компьютерной томографии. В случае наличия только рентгенограмм проводилась ручная сегментация тканей со следующими относительными электронными плотностями: мягкая ткань – 1,0; внутрикостная ткань – 1,1; кость – 1,5, при этом объём мишени определяли по огибающей всех заданных сечений, расположенных на заданных глубинах. Оконтуривание мишени и критических структур (прямая кишка, мочевого пузыря) во всех случаях проводили вручную с помощью специально разработанной программы Protag. Срезы томограммы с сегментированными структурами вводили в программу Progam, там же определялся объём мишени.

Началом координат в системе, связанной с пациентом, являлась крайняя точка рентгеноконтрастного маркера-эндостата. Точка в мишени, через которую проходила ось круглого в сечении пучка, задавалась врачом. Сложение немодифицированных пучков, при котором обеспечивалось покрытие мишени заданной

90 %-изодозой, и визуализация полученного распределения доз осуществлялись при помощи специально разработанной программы Beamadd (от 3 до 7 немодифицированных пучков с каждого направления). Т.к. программа Progam разрабатывалась для конвенциональной терапии, её адаптация для пучка протонов Procom не позволяла полностью автоматизировать процесс планирования, поэтому для предварительного определения толщины тормозителя для дистальной границы модифицированной кривой Брэгга была создана специальная программа Prostate. Окончательно расчёт тормозителя, расчёт и визуализация апертуры индивидуального коллиматора, гистограмм доза–объём проводили при помощи системы планирования Progam. Индивидуальный коллиматор изготавливали по чертежу, выданному системой планирования, отливкой из сплава Вуда. Тормозитель модифицированной кривой Брэгга собирали из набора стандартных пластин, изготовленных из ПММА (оргстекла). Для тормозителя и коллиматора на оптической оси пучка размещались специальные крепления, позволявшие установить средства формирования рассчитанного дозового распределения в положении, определённом планом облучения.

Во всех без исключения случаях требуемую дозу подводили с двух противоположных боковых полей. В объём планируемой (клинической) мишени PTV (CTV) включались простата и проксимальные отделы семенных пузырьков, а отступ для PTV составлял 5 мм в зоне прямой кишки и 10 мм – в остальных направлениях (рис. 2). Апертура индивидуального коллиматора определялась по огибающей

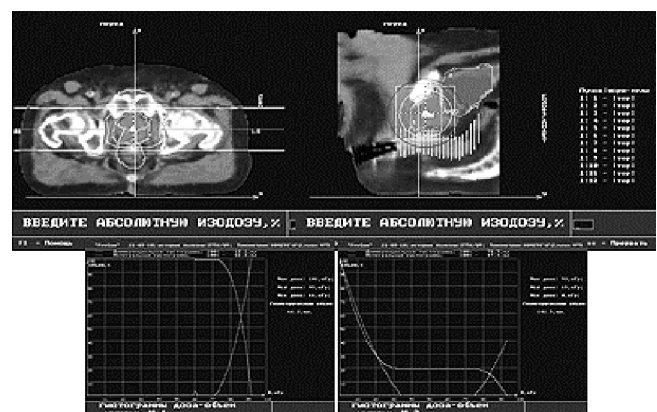


Рис. 2. Планирование облучения простаты с двух противоположных боковых полей пучком протонов с энергией 220 МэВ

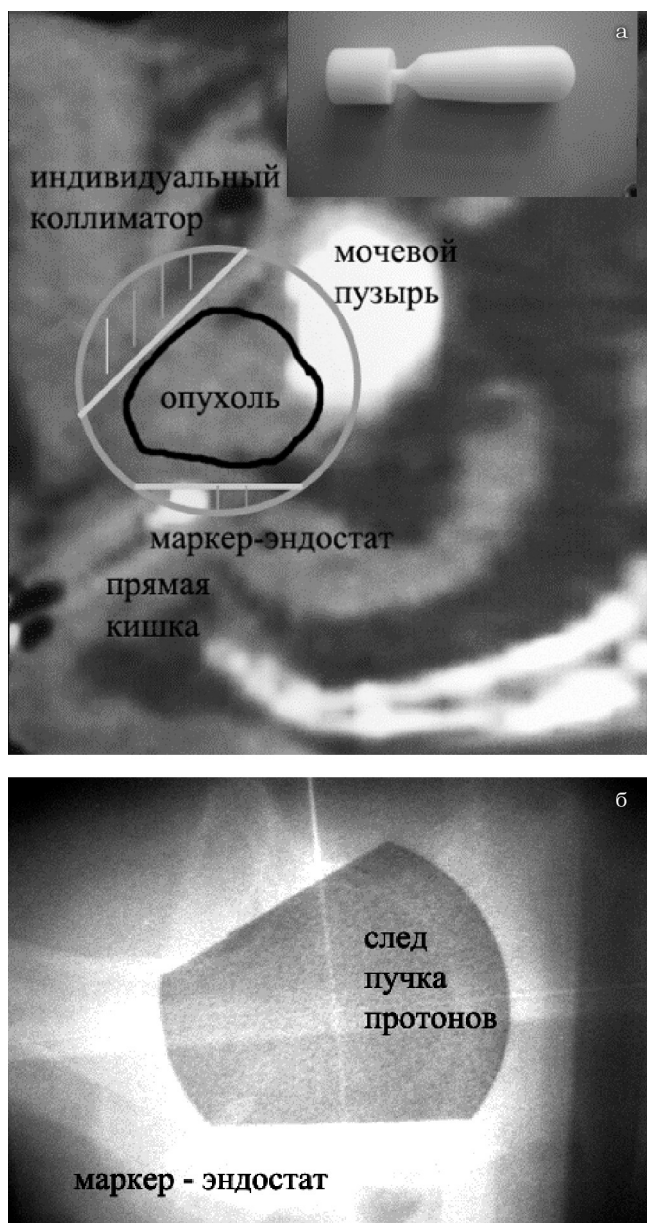


Рис. 3. Относительное расположение планируемой мишени, маркера-эндостата и органов риска при локальном облучении простаты пучком протонов 220 МэВ

проекции всех контуров структуры на плоскость, перпендикулярную оси пучка (вид в пучке, BEV).

Позиционирование, после фиксации пациента термопластической сеткой на специальном столе-позиционере, проводили при помощи световой, лазерной и рентгеновской систем позиционирования. Однократная или по-

вторная (после коррекции позиции пациента при автоматическом перемещении стола-позиционера) верификация взаимного расположения сформированного индивидуальным коллиматором распределения доз и мишени осуществлялась с помощью порталных рентгеновских изображений (рис. 3).

Облучение проводилось с двух латеральных направлений при 2D сканировании пучка протонов по глубине в соответствии с расчётом.

Критерии эффективности

Эффективность лечения оценивали по уровню общей и безрецидивной выживаемости, частоте местного и регионарного прогрессирования. Признаком биохимического рецидива считали повышение уровня ПСА выше надир при трех последовательных исследованиях с интервалом 3–4 нед., (критерий ASTRO). Токсичность оценивали на основании стандартной шкалы RTOG/EORTC. Помимо интенсивности ранних и поздних постлучевых повреждений изучали сроки их появления, сроки и полноту купирования, а также частоту вынужденных модификаций программы лучевой терапии.

Статистика

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистического анализа STATISTICA 6.0. В качестве критериев достоверности отличий использовали t-критерий Стьюдента и F-критерий Фишера. Актуариальную выживаемость и частоту местно-регионарного прогрессирования рассчитывали по методике Каплана–Мейера, а для поиска независимых факторов прогноза прогрессирования и постлучевых повреждений применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

Медиана наблюдения составила 151 мес.

Острая токсичность

Результаты оценки острой токсичности представлены в табл. 1.

Острые гастро-интестинальные (ГИ) повреждения максимально 2 ст. тяжести достоверно реже встречались в основной группе. Частота и степень выраженности острых генито-уринарных (ГУ) повреждений достоверно не от-

Таблица 1

Острая гастро-интестинальная (ГИ) и генито-уринарная (ГУ) токсичность после протонно-фотонной и фотонной лучевой терапии

Группа	ГИ-токсичность		ГУ-токсичность	
	2 ст., %	3-4 ст., %	2 ст., %	3-4 ст., %
Основная (протонный буст)	54,4	0	33,3	0
Контрольная (фотонный буст)	69,2	1,9	36,1	1,9
Достоверность отличий	$p < 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 2

Острая ГИ и ГУ токсичность протонно-фотонной лучевой терапии в зависимости от режима фракционирования протонного буста

Режим фракционирования протонного буста	ГИ-токсичность		ГУ-токсичность	
	2 ст., %	3-4 ст., %	2 ст., %	3-4 ст., %
3 Гр 8 фр = 28,8 Гр(РБЭ)	41,3*	30,4	30,4	30,4
4 Гр 5 фр = 28 Гр(РБЭ)	68,2*	38,6	38,6	38,6
5,5 Гр 3 фр = 28 Гр(РБЭ)	50,0	29,2	29,2	29,2
Достоверность отличий	$*p = 0,03$		$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 3

Зависимость острой токсичности от режима облучения при разовой дозе протонного буста 4 Гр(РБЭ)

Режим облучения	ГИ-токсичность		ГУ-токсичность	
	2 ст., %	3-4 ст., %	2 ст., %	3-4 ст., %
4 Гр(РБЭ) 5 фр. (5 фр/нед)	88,2	35,3	35,3	35,3
4 Гр(РБЭ) 5 фр. (3 фр/нед)	55,6	40,7	40,7	40,7
Достоверность отличий	$p > 0,05$		$p > 0,05$	$p > 0,05$

личались. Зависимость острой токсичности максимального уровня от режима фракционирования протонного буста отражена в табл. 2 (изменения 3–4 ст. в группе протонной терапии отсутствовали).

На начальном этапе использования режима “5 фракций по 4 Гр(RBE)” мы столкнулись с заметным ростом частоты острых постлучевых ГИ-повреждений в сравнении с режимом “8 фракций по 3 Гр(RBE)” (88,2 % против 41,3 %, соответственно, $p = 0,03$). Это вынудило нас перейти от ежедневного облучения (5 фр/нед) к облучению через день (3 фр/нед), что, в конечном итоге, привело к заметному снижению ГИ-токсичности (табл. 3). Этот же режим облучения – 3 фр/нед – в последующем использовали и для разовой дозы 5,5 Гр(RBE).

Поздняя токсичность

Сравнительная частота и степень выраженности поздних ГИ и ГУ-повреждений представлена в табл. 4. Поздняя ГИ-токсичность оказалась достоверно менее выраженной в группе протонного буста. При этом отличий ГУ-токсичности выявить не удалось.

Влияние режима фракционирования протонного буста на частоту и выраженность поздних постлучевых повреждений представлено в табл. 5. Достоверных отличий частоты и выраженности поздних постлучевых повреждений в зависимости от фракционирования ни со стороны прямой кишки, ни со стороны нижних отделов мочевыделительного тракта выявить не удалось.

Таблица 4

Показатели поздней токсичности в основной и контрольной группах

Группа	ГИ-токсичность		ГУ-токсичность	
	2 ст.	3–4 ст.	2 ст.	3–4 ст.
Основная (протонный буст)	6,2	0,9	10,6	7,7
Контрольная (фотонный буст)	21,4	1,8	10,1	3,5
Достоверность отличий	$p=0,0003$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Таблица 5

Зависимость поздней токсичности от режима фракционирования протонного буста

Доза за фракцию	Медиана наблюдения, мес.	ГИ-токсичность		ГУ-токсичность	
		2 ст., %	3–4 ст., %	2 ст., %	3–4 ст., %
3	183	8,8	2,2	10,8	4,3
4	141	0	0	9,1	2,2
5,5	104	11,5	0	11,5	3,8
Достоверность отличий		$p=0,15$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Таблица 6

Влияние различных факторов на риск развития поздних постлучевых ГУ-повреждений 3–4 ст. выраженности

Независимые факторы риска	Влияние	Уровень достоверности p
Возраст	Нет	0,59
Длительность неoadъювантной гормонотерапии	Нет	0,24
Предварительная ТУРП (да, нет)	Да	0,018
Интенсивность острых постлучевых ГУ-повреждений	±	0,055
Время появления острых ГУ-повреждений, сут	Нет	0,09
Время появления пика острых ГУ-повреждений, сут	Нет	0,28
Длительность пика острых ГУ-повреждений, сут	Нет	0,48
Время восстановления после острых ГУ-повреждений, сут	±	0,064
Риск рецидива заболевания (да, нет)	Нет	0,47
Облучение всей области малого таза (да, нет)	Нет	0,50
Группа (основная, контрольная)	Нет	0,88

Влияние различных факторов на риск развития выраженных (3–4 ст.) поздних генито-уринарных повреждений, в наибольшей степени влияющих на качество жизни пациентов, оценивали с помощью регрессионной модели Кокса (табл. 6). Лишь трансуретральная резекция простаты, выполненная до проведения лучевой терапии, оказалась независимым фактором риска развития тяжелых постлучевых повреждений нижних отделов мочевыделительного тракта – мочевого пузыря и уретры. На грани достоверности оказалось влияние интенсивности острых ГУ-повреждений и срок их репарации.

Выживаемость

Результаты протонно-фотонной и фотонной лучевой терапии местнораспространённого РПЖ приведены на рис. 4.

Как 15-летняя безрецидивная – 32,2±7,0 % и 32,5±5,9 % для протонного и фотонного бустов, так и 15-летняя общая выживаемость – 40,3±7,5 % против 41,4±7,0 % в основной и контрольной группах оказались абсолютно идентичными. В то же время при сравнении как безрецидивной, так и общей выживаемости у пациентов с различными режимами фракционирования протонного буста отличия, на первый взгляд, оказались весьма заметными (рис. 5).

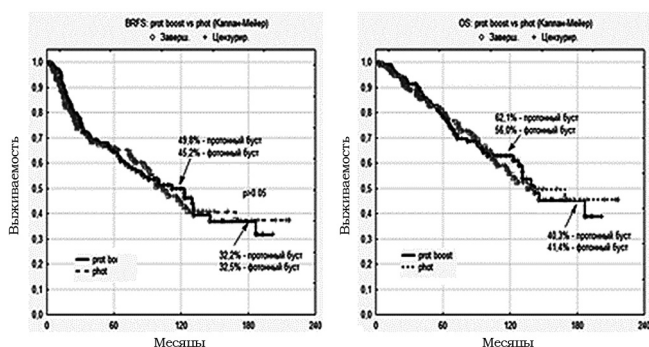


Рис. 4. Безрецидивная (BRFS – слева) и общая (OS – справа) выживаемость после протонно-фотонной (сплошная линия) и фотонной (пунктирная линия) лучевой терапии: везде $p > 0,05$

Отличия 5-летней выживаемости были достоверными ($p < 0,05$), а 10-летней – на границе достоверности ($p = 0,07$), причем во всех случаях – в пользу наиболее увеличенных по дозе за фракцию вариантов. Тем не менее, выявленные отличия оказались связанными, в первую очередь, с временным фактором: при сравнении каждого из режимов фракционирования протонов с соответствующей ему по времени группой фотонной терапии становится очевидным, что параллельно с результатами протонной терапии росла выживаемость и в группе мелкофракционного фотонного буста (рис. 6). Лишь для режима протонного буста 5,5 Гр(RBE)×3 фр. и лишь после 7-летнего срока наблюдения наметилась тенденция к повышению общей выживаемости в сравнении с фотонным бустом, не преодолевшая, однако, границ достоверности ($p = 0,1$).

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, в первую очередь, о том, что не только при локализованном, но и при местнораспространенном РПЖ ПЛТ может иметь преимущество перед фотонным облучением (по крайней мере, перед традиционной 3D конформной технологией). Это преимущество, однако, проявляется лишь снижением уровня ГИ-токсичности и не распространяется ни на ГУ-токсичность, ни на противоопухолевую эффективность. Последнее, в целом, подтверждает эквивалентность выбранных доз протонного и фотонного бустов. Обнаруженная положительная корреляция вы-

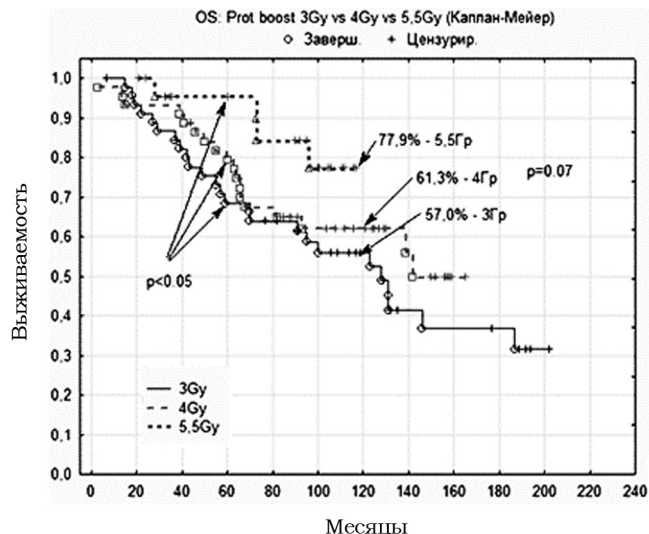


Рис. 5. Общая выживаемость при различных режимах фракционирования протонного буста: 3 Гр(РБЭ)×8 фр. – / сплошная линия, 4 Гр(РБЭ)×5 фр. – / прерывистая линия, 5,5 Гр(РБЭ)×3 фр. – / пунктирная линия

живаемости и фракционной дозы протонного буста связана, повидимому, не с реальным усилением повреждающего действия на опухоль, а с иными факторами. К наиболее вероятным относятся: всё более полноценная реализация адъювантной гормонотерапии в период 2000–2015 гг., а также реальный рост общей продолжительности жизни мужского населения в этот же период времени, связанный, в свою очередь, как с медицинскими, так и с социальными факторами. Такой вывод подтверждается параллельным ростом выживаемости (как безрецидивной, так и общей) и в контрольной группе, где методика лучевой терапии оставалась неизменной. Тем не менее, наметившаяся тенденция роста результатов лечения при использовании режима протонного буста “3 фракции по 5,5 Гр(RBE)” требует дальнейшей проверки.

Заключение

В сравнении с традиционным мелкофракционным 3D конформным фотонным бустом локальный протонный буст с разовой дозой 3–5,5 Гр(RBE) и суммарной дозой 28–28,8 Гр(RBE), дополняющий фотонное облучение всего объема малого таза у больных раком простаты высокого риска прогрессирования, достоверно уменьшает выраженность

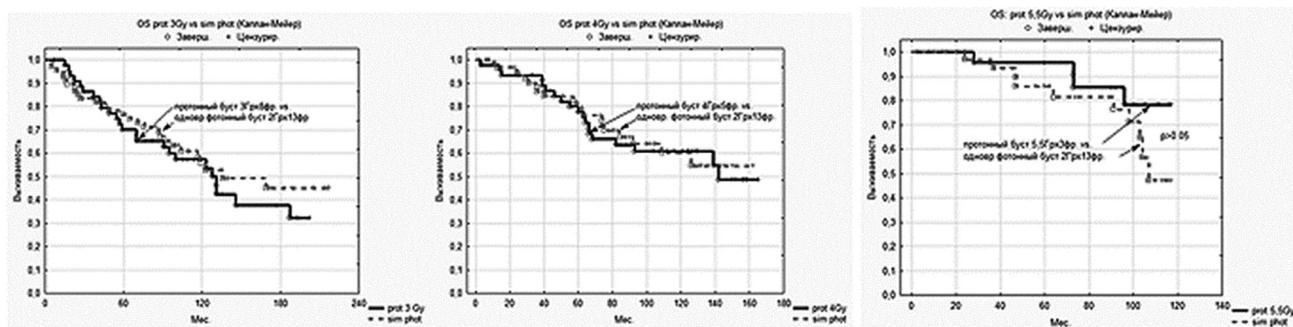


Рис. 6. Общая выживаемость больных при разных режимах протонного буста в сравнении с аналогичной по времени группой фотонного буста: 3 Гр(РБЭ)×8 фр. – слева, 4 Гр(РБЭ)×5 фр. – в середине, 5,5 Гр(РБЭ)×3 фр. – справа (протонный буст – сплошная линия, фотонный буст – пунктирная линия). Отличия в каждой паре недостоверны ($p > 0,05$)

ранних и поздних постлучевых повреждений прямой кишки. Риск повреждений нижних отделов мочевыводящих путей заметно не изменяется. Не выявлено отличий противоопухолевой эффективности протонно-фотонной лучевой терапии и традиционного фотонного облучения. Эскалация разовой дозы протонного буста в диапазоне 3–5,5 Гр(РБЭ), с соответствующим уменьшением количества фракций с 8 до 3, не привела к достоверному изменению токсичности и противоопухолевой эффективности лечения. Полученные результаты позволяют считать использованные в процессе планирования лечения параметры радиобиологической модели (ОБЭ протонов 1,1, α/β для опухоли простаты – 3,0 Гр), в целом, адекватными.

Список литературы

1. Mayahara H., Murakami M., Kagawa K. et al. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 69. P. 434–443.
2. Nihei K., Ogino T., Onozawa M. et al. Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81(2). P. 390–396.
3. Vargas C., Falchook A., Indelicato D. et al. Proton therapy for prostate cancer treatment employing online image guidance and an action level threshold // *Amer. J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 32. P. 180–186.
4. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D. et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09 // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1106–1111.
5. Хмелевский Е.В., Паньшин Г.А. Ранние лучевые реакции кожи у больных раком молочной железы: модифицирующее действие ретинола и неoadьювантной полихимиотерапии // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 1996. Т. 41. № 4. С. 55–59.
6. Collins C.D., Lloyd-Davis R.W., Swan A.V. Radical external radiotherapy localized carcinoma of the prostate using of the hypofractionated technique // *Clin. Oncol.* 1991. Vol. 3. P. 127–132.
7. Kupelian P.A., Thakkar V.V., Khuntia D. et al. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63. P. 1463–1468.
8. Leborgne F., Fowler J., Leborgne J.H., Mezzera J. Later outcomes and alpha/beta estimate from hypofractionated conformal three-dimensional radiotherapy versus standard fractionation for localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82. P. 1200–1207.

9. Madsen B.L., Hsi R.A., Pham H.T. et al. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 67. P. 1099–1105.
10. Miralbell R., Molla M., Rou-zaud M. et al. Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a sequential dose escalation pilot study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 78. P. 50–57.
11. 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. Vol. 82. P. 17–24.
12. Yeoh E.E., Botten R.J., Butters J. et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. P. 1271–1278.
13. Withers H., Thames H., Peters L. A new isoeffect curve for change in the dose per fraction // *Radiother. Oncol.* 1983. Vol. 1. P. 187–192.

PROTON BOOST FRACTIONATION AT PATIENTS WITH HIGH RISK PROGRESSION PROSTATE CANCER

Ye.V. Khmelevsky¹, I.N. Kanchelt²

¹ *P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, Moscow, Russia*

² *A.I. Alikhanov Institute for Theoretical and Experimental Physics, Moscow, Russia*

Purpose. The toxicity and antitumor efficacy after photon and proton-photon radiation therapy of prostate cancer at the proton boost dose escalation is investigated.

Material and methods. 293 patients with high and intermediate progression risk prostate cancer were randomized. 116 patients (the main group) after standard photon irradiation of small pelvis received local irradiation of prostate with 220 MeV proton beam. A special marker – endostate was used. For protons RBE=1.1 and for prostate tumor $\alpha/\beta=3.0$ Gy were adopted. The overall dose was 28–28.8 Gy(RBE) for prostate, regimes were: 3 Gy(RBE)/8 fx everyday (46 pts), 4 Gy(RBE)/5 fx: 3 or 5 fx/w (44 pts), 5.5 Gy(RBE)/3 fx/w. (24 pts). In view of the photon component (44 Gy/22 fx to the small pelvis) the dose to prostate was 72.8, 72 and 72 Gy(RBE), respectively. 177 pts in the control group received the dose for the photon boost 2 Gy/12–14 fx, with the total dose 68–72 Gy.

Toxicity was evaluated according to RTOG/EORTC scale. Survival was counted according to Kaplan-Meier method, the independent factors of the progression prognosis and postirradiation injuries were determined according to the Cox regression model. The observation median was 151 mo.

Results. Acute gastro-intestinal toxicity of the maximal 2 Gr. was the following: 54.4 % and 69.2 % ($p<0.01$). No changes 3–4 Gr. were observed. There were no differences in frequency and intensity of acute genito-urinal injuries between proton-photon and photon therapy. The frequency of 2 Gr. late GI injuries is 3 times less in the main group: 6.2 % vs 21.4±% ($p<0.01$). The late GU injuries occurred equally often in the both groups: 2 Gr. – at 10.6 % and 10.1 % of patients, accordingly, and 3–4 Gr. – at 3.5 % and 7.7 % of cases ($p>0.05$). No reliable dependence of the late GI and GU toxicity on the proton boost fraction dose was observed: the 2 Gr. GI frequency was 8.8 %, 0 % and 11.5 % at the fractional dose 3, 4 and 5.5 Gy(RBE) ($p=0.15$).

Conclusion. The proton boost with the fractional dose 3–5.5 Gy(RBE) and the total dose 28–28.8 Gy(RBE) decreases the intensity of early and late after-irradiation rectitis. The morbidity risk for lower urinary tract does not decrease. Anti-tumor efficacy comparing to traditional photon therapy does not change. The escalation of the proton boost fractional dose from 3 to 5.5 Gy(RBE) at the decrease of the number of the fractions from 8 to 3 did not lead to the reliable change in toxicity and anti-tumor treatment efficacy, but decreased the treatment cost.

Key words: *prostate cancer, radiation treatment, protons, hypofractionation, toxicity*

E-mail: khmee53@mail.ru