

*На правах рукописи*



Ефанова Екатерина Владимировна

**ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, профессор РАН  
**Старцева Жанна Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Паньшин Георгий Александрович** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии, главный научный сотрудник

**Леонов Олег Владимирович** доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра онкологии, лучевой терапии, доцент

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук



А.А. Медведева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения. По данным статистики Российской Федерации в структуре заболеваемости рак предстательной железы находится на 1-м месте среди злокачественных новообразований у мужчин (19,1 %) и на 3-м месте (8,3 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения (Каприн А.Д. и др., 2024). Наиболее распространенным гистологическим типом РПЖ является аденокарцинома ( $\geq 99$  %), средний возраст на момент постановки диагноза составляет 69,9 лет (Алексеев Б.Я. и др. 2019). Несмотря на имеющийся в мировой литературе опыт комбинирования локальной гипертермии с лучевой терапией, вопрос применения данного метода для лечения рака предстательной железы остается малоизученным. На сегодняшний день не выработано единого мнения о том, насколько эффективна терморадитерапия в комплексном лечении РПЖ в сочетании с высокотехнологичными методами облучения, такими как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiation therapy – IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия (Volumetric modulated arc therapy – VMAT), лучевая терапия под контролем изображения (image-guided radiotherapy – IGRT), которые встроены в современные линейные ускорители (Samir N. et al., 2020). Помимо этого, не существует устоявшихся представлений об использовании локальной ГТ при различных параметрах облучения РПЖ (объем, режим фракционирования), а также не оценены ее последствия на частоту и характер лучевых реакций и повреждений и, как следствие, на продолжительность жизни пациентов. В последние годы среди пациентов с локализованным РПЖ наблюдается увеличение доли больных с коморбидной патологией, среди которых преобладают гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Наличие этих сопутствующих заболеваний повышает риски, связанные с хирургическим лечением (Cannarella R. et al., 2021). В следствии этого немаловажным является изучение особенностей проведения терморадитерапии у данной категории больных РПЖ. Таким образом, все вышеизложенное обосновывает актуальность выполняемого исследования.

### Степень научной разработанности диссертации

Низкие показатели безрецидивной выживаемости при локализованном и местнораспространенном РПЖ указывают на резистентность опухоли к лечению, несмотря на то, что комбинация дистанционной лучевой и гормональной терапии остается стандартом на протяжении десятилетий. Расширяется применение комплексного подхода для повышения эффективности лечения рака предстательной железы. В настоящее время ведутся активные исследования по усилению противоопухолевого воздействия, среди которых перспективным направлением считается использование радиомодификаторов, в частности, локальной гипертермии, для увеличения эффективности лучевой терапии и усиления противоопухолевого ответа. Применение локальной гипертермии в рамках комплексного лечения больных раком предстательной железы, как показывают современные научные работы, является перспективным направлением, позволяющим добиться высоких показателей объективного ответа опухоли и повысить трехлетнюю и 5-летнюю онкологическую выживаемость. Стоит отметить, что исход лечения напрямую зависит от

двух факторов: технических характеристик оборудования для лучевой терапии и деталей клинических протоколов локальной ГТ.

Таким образом, в настоящее время научные работы по лечению РПЖ сосредоточены на создании комплексных подходов. Новые методы объединяют современную лучевую терапию на линейных ускорителях с локальной гипертермией, которая повышает чувствительность опухоли к излучению (радиосенсибилизация). Это позволяет персонализировать лечение на основе прогностических факторов пациента, чтобы увеличить безрецидивную и общую выживаемость

### **Цель исследования**

Разработать способ дистанционной конформной лучевой терапии с использованием современных методик (VMAT, IGRT) и радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении рака предстательной железы и оценить его эффективность.

### **Задачи исследования**

1. Разработать и провести клиническую апробацию метода комплексного лечения рака предстательной железы, включающего радикальный курс дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) с радиосенсибилизацией локальной гипертермией;
2. Провести оптимизацию дозиметрического планирования дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) в комплексном лечении больных раком предстательной железы;
3. Изучить переносимость и оценить эффективность радикального курса дистанционной конформной лучевой терапии (VMAT, IGRT) в сочетании с локальной гипертермией в комплексном лечении больных с локализованными и местнораспространенными формами рака предстательной железы;
4. Провести сравнительный анализ частоты и выраженности лучевых реакций/повреждений нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995) при использовании терморадитерапии и стандартного метода лучевой терапии;
5. Определить показания к назначению терморадитерапии в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы;
6. Оценить эффективность препаратов синбиотика и растительных фитолизатов в сопроводительной терапии у больных раком предстательной железы, на развитие лучевых реакций и качества жизни на фоне проведения терморадитерапии.

### **Научная новизна диссертации**

Впервые разработан метод конформной дистанционной лучевой терапии на современных линейных ускорителях электронов («Elekta Versa HD», «Elekta Infinity») с использованием локальной гипертермией в качестве радиосенсибилизации в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы. При выполнении предлучевой подготовки выполнена оптимизация между объемами облучения (клинический объем мишени (CTV) – clinical target volume, планируемый объем мишени (PTV) – planning target volume) с учетом дозового градиента на критические органы и анатомических особенностей каждого пациента. В научно-исследовательской работе проведен сравнительный анализ переносимости и эффективности разработанного метода терморадитерапии со стандартными методами дистанционной лучевой терапии. Выполнена

оценка частоты и выраженности лучевых реакций и повреждений нормальных по шкале RTOG/EORTC (1995) при использовании дистанционной конформной лучевой терапии (VMAT, IGRT), включая радиосенсибилизацию локальной гипертермией.

Впервые проведен анализ лучевой токсичности у коморбидных больных РПЖ, прошедших радикальный курс дистанционной конформной лучевой терапии с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате выполненной научно-исследовательской работы были получены данные, создающие основу для оптимизации дистанционной конформной лучевой терапии в составе комплексного лечения больных с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ. С точки зрения, теоретической ценности, работа вносит вклад в науку благодаря оригинальным данным, характеризующихся переносимостью и эффективностью комплексного лечения с использованием дистанционной конформной лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией у больных РПЖ, в том числе, в подгруппе коморбидных пациентов. На основании проведенного сравнительного анализа комплексного лечения больных РПЖ была доказана безопасность и адекватность метода облучения с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации.

Разработанные показания к назначению метода терморрадиотерапии определяют практическую значимость данного исследования для комплексного лечения рака предстательной железы. Так, за три года динамического наблюдения, в группе исследования отсутствовали местные рецидивы против группы контроля, где было зафиксировано 3/60 (5 %) случаев ( $p = 0,243$ ), преимущественно у больных местно-распространенным раком предстательной железы. Кроме того, улучшены показатели трехлетней безметастатической выживаемости (93,33 % против 78,33 %), ( $p = 0,03$ ) и общей выживаемости (100 % против 90 %), ( $p = 0,027$ ), что свидетельствует об опосредованном положительном влиянии метода терморрадиотерапии.

### **Методология и методы исследования**

В проспективное исследование было включено 120 пациентов, проходивших комплексное лечение по поводу РПЖ на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» за период 2022–2025 годы. Медиана наблюдения составила  $36 \pm 1,5$  месяцев. На первом этапе исследования для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось полное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Далее, на втором этапе в зависимости от метода проведения лучевой терапии пациенты были разделены две группы: в исследуемой группе ( $n = 60$ ) проводилась дистанционная конформная лучевая терапия с радиосенсибилизацией локальной гипертермией; в группе контроля ( $n = 60$ ) – только конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ). Все 120 пациентов, включенных в исследование, получали гормональную терапию по показаниям. На третьем этапе в рамках настоящего исследования оценивалась эффективность проведенного комплексного в первый год после лечения и частота ранних лучевых реакций и повреждений. В процессе исследования выделена подгруппа коморбидных пациентов с целью анализа переносимости разработанного метода терморрадиотерапии и оценки лучевых реакций/повреждений нормальных тканей в группе исследования и в группе контроля. На четвертом заключительном этапе – изучены показатели трехлетней безрецидивной,

безметастической и общей выживаемости больных РПЖ в группах исследования. Обработка и анализ полученных данных проводились с применением стандартных методов статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Локальная гипертермия – безопасный метод радиосенсибилизации при назначении дистанционной конформной лучевой терапии, который характеризуется удовлетворительной переносимостью и не удлиняет сроков проведения комплексного лечения больных раком предстательной железы.

2. Добавление локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы способствует увеличению числа полной/частичной регрессии первичного опухолевого очага, что в итоге способствует снижению числа местных рецидивов и улучшению показателей трехлетней выживаемости больных раком предстательной железы, преимущественно местно-распространенных форм.

3. Использование метода терморадיותרпии в комплексном лечении не приводит к увеличению лучевой токсичности и развитию поздних лучевых повреждений нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995) в отдаленный период наблюдения у пациентов с локализованными и местно-распространенными формами рака предстательной железы.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов проведенного исследования обеспечена достаточным объемом выборки ( $n = 120$ ), сформированной из двух сопоставимых групп (исследуемая и контрольная по 60 больных в каждой), результаты лечения которых были оценены с помощью статистических методов, соответствующих принципам доказательной медицины.

### **Апробация материалов диссертации**

Результаты исследовательской работы представлены на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – науке и практике XXI века» (г. Оренбург, 2025); XVI Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции молодых ученых с международным участием «Авиценна-2025» (г. Новосибирск, 2025); на онкоурологической конференции «Современные задачи в онкологии: рак предстательной железы» (г. Новосибирск, 2025); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (г. Новосибирск, 2025); на XXIV научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (г. Томск, 2025).

### **Публикации результатов исследования**

По итогам диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования интегрированы в работу отделений радиотерапии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», НИИ онкологии Томского НИМЦ. Полученные в процессе данного научные разработки, сформулированные положения и практические рекомендации используются в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов на кафедре онкологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Соответствие диссертации паспортам научных специальностей**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлениям исследования п. 7 «Разработка и совершенствование различных вариантов лучевой терапии злокачественных опухолей в качестве самостоятельного радикального, паллиативного и симптоматического пособия, а также компонента комбинированного и комплексного лечения», п. 8 «Разработка, совершенствование и апробация различных способов радиомодификации (усиление степени лучевых повреждений опухоли либо защита от лучевых повреждений нормальных тканей)».

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора включает в себя анализ литературных источников, формулирование целей и задач исследования, составления дизайна работы, подготовку научных публикаций и докладов. Соискатель самостоятельно занимался клинической практикой ведения пациентов, непосредственным оформлением медицинской документации и формированием электронной базы больных, выполнял статистическую обработку результатов исследования.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационное исследование объемом 160 страниц машинописного текста включает следующие структурные элементы: введение, семь глав, заключение, выводы, практические рекомендации, перечень условных сокращений, список использованной литературы и приложения. Представленный материал включает 37 таблиц и 37 рисунков. В работе использовано 203 литературных источника, из которых 43 отечественных и 160 зарубежных.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В настоящее исследование включено 120 больных РПЖ, с диагнозом РПЖ I–II стадий ( $T_1$ – $T_2N_0M_0$ , ( $n = 60$ ) и РПЖ III–IV стадий ( $T_3$ – $T_4N_{0-1}M_0$ , ( $n = 60$ ), получавших комплексное лечение в отделении радиотерапии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» с 2022 по 2025 гг. Определение клинической стадии РПЖ проводилось в соответствии с классификацией TNM (8-е издание, Brierly J.D. et al., 2017). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Сформулированы критерии включения в исследования: письменное согласие пациентов на комплексное лечение, морфологически верифицированный РПЖ I–II стадий ( $T_1$ – $T_2N_0M_0$ ) и III–IV стадий ( $T_3$ – $T_4N_{0-1}M_0$ ); возраст пациентов старше 18 лет, которые ранее не получали радиотерапию, проведение максимальной андрогенной блокады, статус

больного по шкале ECOG 0–1 балла; отсутствие декомпенсации по сопутствующей патологии.

Критериями для исключения являлись: отказ от лечения; противопоказания для проведения ДЛТ, локальной ГТ, гормонотерапии; первично-множественные опухоли; диссеминированный опухолевый процесс.

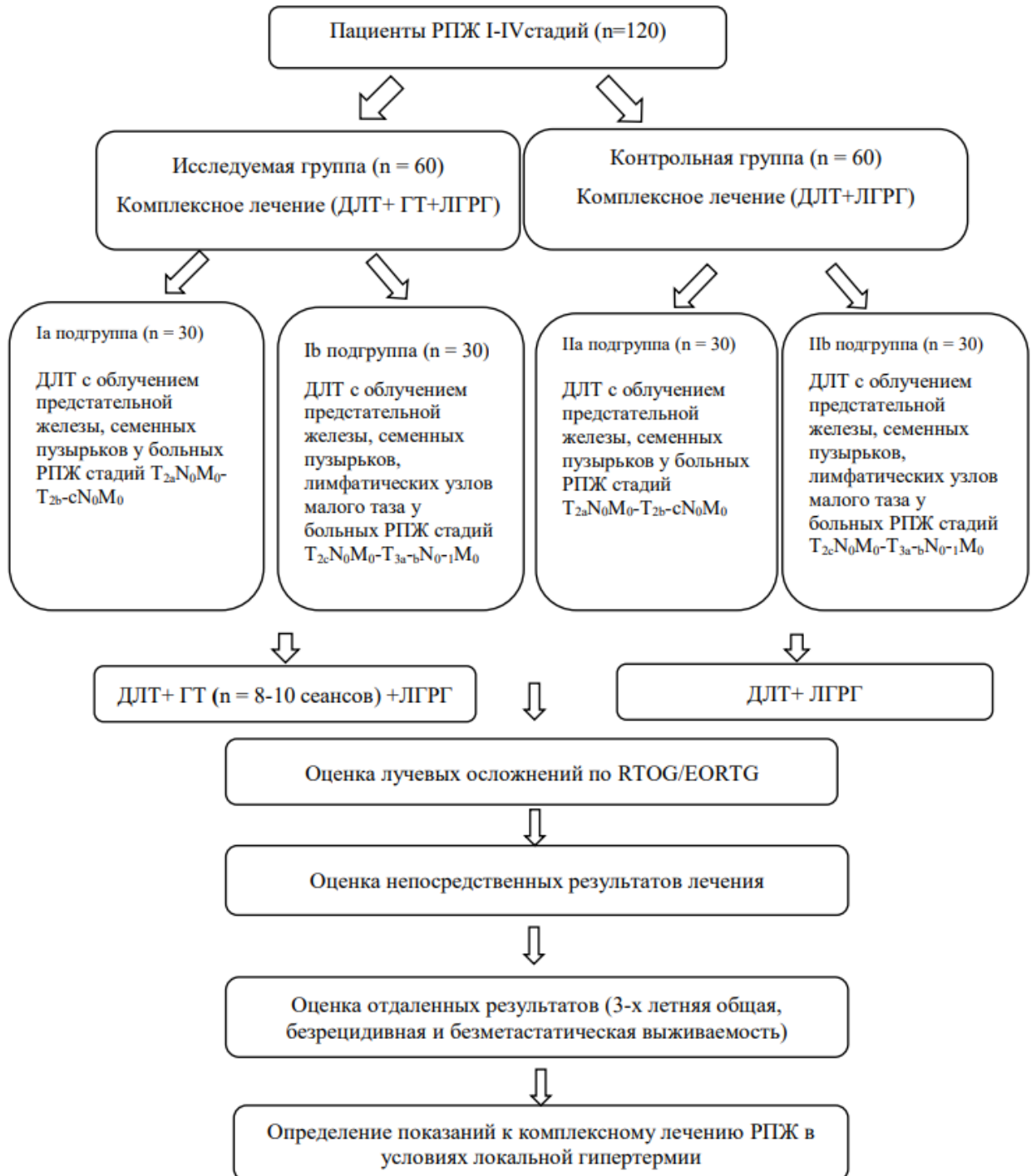


Рисунок 1 – Дизайн исследования

I группа (исследуемая) – комплексное лечение, сочетающее в себе ДЛТ, ЛГ, гормонотерапию (ГТ) – 60 больных. Выделены подгруппы пациентов в зависимости от объёмов облучения первичной опухоли и лимфатических узлов малого таза.

1a (n = 30) – ДЛТ с облучением только предстательной железы или предстательной железы и семенных пузырьков в РОД 2,5 Гр на каждую зону до СОД 77 изоГр у больных РПЖ стадий опухолевого процесса  $T_{2a}N_0M_0$ - $T_{2b-c}N_0M_0$ ;

1b (n = 30) – ДЛТ с облучением предстательной железы и семенных пузырьков в РОД 2,5 Гр на каждую область; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр у больных РПЖ стадий –  $T_{2c}N_0M_0$ - $T_{3a-b}N_1M_0$ .

II группа (контрольная) – комплексное лечение, сочетающее в себе ДЛТ, ЛГ без радиосенсибилизации локальной гипертермией – 60 больных, сформированы подгруппы:

2a (n = 30) – ДЛТ с облучением только предстательной железы – РОД 2,5 Гр до СОД 77 изоГр или предстательной железы и семенных пузырьков – РОД 2,5 Гр до СОД 77 изоГр на каждую область, у больных РПЖ стадий –  $T_{2a}N_0M_0$ - $T_{2b-c}N_0M_0$ ;

2b (n = 30) – ДЛТ с облучением предстательной железы и семенных пузырьков – РОД 2,5 Гр до СОД 77 изоГр на каждую область; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр, СОД 80 изоГр у больных РПЖ стадий –  $T_{2c}N_0M_0$ - $T_{3a-b}N_0-1M_0$ .

Режим облучения 5 раз в неделю для всех групп больных. Характеристика пациентов РПЖ по стадиям представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Стадии опухолевого процесса у больных РПЖ, абс.ч.(%)

| Стадия заболевания, TNM |         | Исследуемая группа (n = 60) |                     | Контрольная группа (n = 60) |                      | Всего (n = 120)  |
|-------------------------|---------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|----------------------|------------------|
|                         |         | Ia подгруппа (n=30)         | Ib подгруппа (n=30) | IIa подгруппа (n=30)        | IIb подгруппа (n=30) |                  |
| II                      | T2aN0M0 | 1/30<br>(3,33)              | 0/30                | 1/30<br>(3,33)              | 0/30                 | 2/120<br>(1,67)  |
| II                      | T2bN0M0 | 9/30<br>(30)                | 0/30                | 10/30<br>(33,33)            | 0/30                 | 19/120 (15,83)   |
|                         | T2cN0M0 | 20/30<br>(66,67)            | 7/30<br>(23,33)     | 19/30<br>(63,33)            | 7/30<br>(23,33)      | 53/120 (44,17)   |
| III                     | T3aN0M0 | 0/30                        | 9/30<br>(30)        | 0/30                        | 13/30<br>(43,33)     | 22/120 (18,33)   |
|                         | T3bN0M0 | 0/30                        | 6/30<br>(20)        | 0/30                        | 4/30<br>(13,33)      | 10/120 (8,33)    |
| I<br>V                  | T3aN1M0 | 0/30                        | 6/30<br>(20)        | 0/30                        | 4/30<br>(13,33)      | 10/120<br>(8,33) |
|                         | T3bN1M0 | 0/30                        | 2/30<br>(6,67)      | 0/30                        | 2/30<br>(6,67)       | 4/120 (3,33)     |

В группах исследования выделено по 30 больных РПЖ с коморбидным фоном, имеющих гипертензивную болезнь, дислипидемию, ожирение и сахарный диабет 2-го типа, с целью изучения у данной группы пациентов особенностей проявления частоты и выраженности лучевых реакций на фоне проведения комплексного лечения. Значимых отличий между исследуемыми группами по вышеуказанным критериям выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Медиана наблюдения составила  $36 \pm 1,5$  месяцев. Средний возраст больных –  $70 \pm 1,8$  лет (от 50 до 80 лет).

По гистологическому строению ацинарная аденокарцинома ПЖ подтверждена в 100 % случаев методом трансректальной мультифокальной биопсии под УЗИ – навигацией, у 70 % больных сумма баллов по шкале Глисон – 6, у 24,17 % больных сумма баллов соответствовала – 7 и у 5,83 % пациентов – сумма баллов – 8.

У всех пациентов был проведен тщательный анализ анамнестических данных и в группах исследования выделены больные с коморбидной патологией. В зависимости от объема облучения, больные с сопутствующими заболеваниями были стратифицированы на подгруппы. В исследуемой группе коморбидных больных РПЖ выделены I подгруппа (n = 12), которым приводилось облучение предстательной железы и семенных пузырьков, II подгруппе больных (n = 18) выполнялось облучение предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза. В контрольной группе IIa подгруппа включала в себя 14 больных, IIb подгруппа – 16 больных. Средний возраст пациентов РПЖ с коморбидностью составил  $68,5 \pm 1,5$  лет. Частота сопутствующих заболеваний у больных РПЖ представлена следующим образом: гипертоническая болезнь, дислипидемия встречается в 100 % случаев; абдоминальное ожирение с окружностью талии более 94 см – 88,33 %; сахарный диабет 2-го типа – 51,67 %.

### **Метод комплексного лечения**

Всем больным РПЖ в исследуемой и контрольной группах проводилась ДЛТ в режиме умеренного гипофракционирования на предстательную железу РОД 2,5 Гр и семенные пузырьки РОД 2,5 Гр, кратность 5 раз в неделю до СОД 77 изогр на каждую область и по показаниям на зоны регионарного лимфатического оттока (общие, внутренние, наружные подвздошные лимфатические узлы, пресакральные лимфатические узлы) РОД 1,8 Гр до СОД 80 изогр кратность 5 раз в неделю. Для выполнения ДЛТ использовались линейные ускорители электронов (ЛУЭ) фотонным пучком энергии 6 МэВ: ЛУЭ «Elekta Infinity», ЛУЭ «Elekta Versa HD». При облучении применялась конформная лучевая терапия в режимах VMAT и IGRT. Оконтуривание и дозиметрические расчеты проводились на планирующей системе «Мопасо», пример представлен на рисунке 2.

Локальная ГТ в исследуемой группе выполнялась на аппарате «Celsius TCS» (Германия) по схеме: 2 раза в неделю, 8-10 процедур, за 1 час до сеанса ДЛТ, продолжительность нагрева 40-60 минут при температуре 40-42°C. Условия проведения процедуры локальной гипертермии у больных РПЖ выполнялось по протоколам от производителя гипертермического аппарата.

У всех больных РПЖ в двух группах в запланированном объеме было завершено комплексное лечение. Все пациенты своевременно проходили контрольные обследования через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после проведенного комплексного лечения. Эффективность оценивалась по значениям простатспецифического антигена (ПСА), тестостерона, объему предстательной железы по данным ультразвукового исследования малого таза (УЗИ), магнитно-резонансной томографии малого таза (МРТ) с учетом критериев RECIST 1.1.

Непосредственная эффективность комплексного лечения оценивалась в течение одного года у всех больных. Полная регрессия опухоли в исследуемой и контрольной группе составила 36,67 % и 18,33 %, частичная регрессия – 41,67 % и 31,67 %, стабилизация – 16,67 % и 41,67 %, прогрессирование – 5 % и 8,33 % соответственно (таблица 2).

Общая эффективность лечения, включая полную и частичную регрессию опухоли, в исследуемой группе больных РПЖ составила 78,3 %, в контрольной группе показатели – 50,0 %. Разница в группах составила 28,3 % ( $p = 0,002$ ).

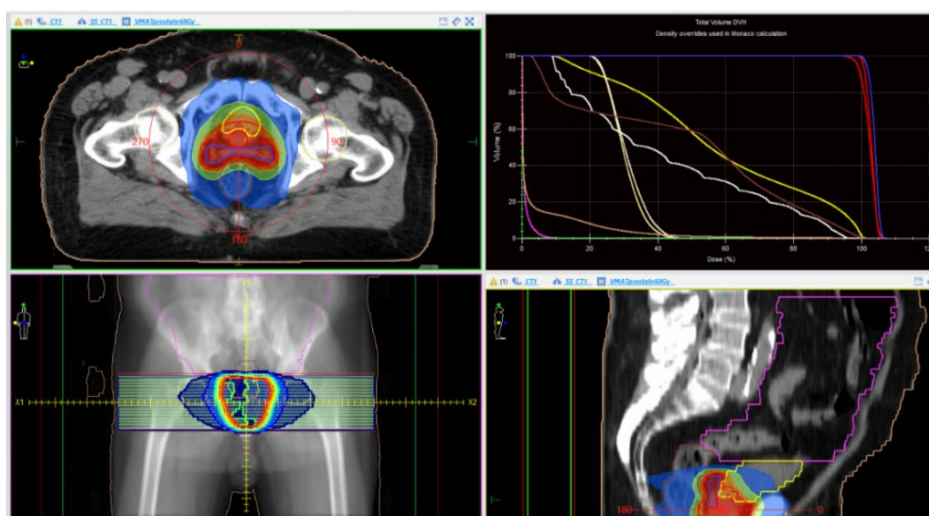


Рисунок 2 – Пример дозиметрического расчета облучения предстательной железы и семенных пузырьков при помощи системы планирования «Мопасо»

Таблица 2 – Структура объективных эффектов лечения в течение одного года наблюдения, абс.ч.(%)

| Объективный ответ                                                                           | Исследуемая группа<br>(n = 60) | Контрольная группа<br>(n = 60) | Всего<br>(n = 120) | p       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------|
| Полная регрессия (ПР)                                                                       | 22/60<br>(36,67)               | 11/60<br>(18,33)               | 33/120<br>(27,5)   | <0,05** |
| Частичная регрессия (ЧР)                                                                    | 25/60<br>(41,67)               | 19 /60<br>(31,67)              | 44/120<br>(36,67)  | >0,05*  |
| Стабилизация процесса                                                                       | 10/60<br>(16,67)               | 25/60<br>(41,67)               | 35/120<br>(29,17)  | <0,01** |
| Прогрессирование                                                                            | 3/60<br>(5)                    | 5/60<br>(8,33)                 | 8/120<br>(6,67)    | >0,05*  |
| Общая эффективность лечения (ПР+ЧР)                                                         | 47/60<br>(78,33)               | 30/60<br>(50)                  | 77/120<br>(64,17)  | <0,01** |
| Примечания:                                                                                 |                                |                                |                    |         |
| 1* полученное эмпирическое значение $\phi^*$ находится в зоне незначимости. Н1 отвергается; |                                |                                |                    |         |
| 2** полученное эмпирическое значение $\phi^*$ находится в зоне значимости. Н0 отвергается   |                                |                                |                    |         |

Для анализа объективных ответов лечения важную роль играет интерпретация результатов лечения по подгруппам (рисунок 3). В группе исследования в течение первого года выявлено 3 случая ( $T_3a N_1 M_0$ ) прогрессирования в подгруппе Ib, вероятно связанное с тем, что до лечения пациенты относились к высокому риску заболевания РПЖ (имели 2-3 фактора неблагоприятного прогноза), у данных больных объем облучения включал

предстательную железу, семенные пузырьки и лимфатические узлы малого таза. При контрольном обследовании через 11 месяцев после окончания лечения выявлены метастазы в кости таза (2 больных) и через 10 месяцев у одного больного в мочевой пузырь.

В ходе изучения результатов комплексного лечения больных РПЖ контрольной группы, прогрессирование выявлено у 5 больных со стадией опухолевого процесса –  $T_{3a}N_0M_0$ . По объективным методам обследования выявлены метастазы в кости в 3-х случаях через 10 месяцев после завершения лечения, метастазы в легкие у одного больного через 12 месяцев и 1 случай метастаза в мочевой пузырь через 12 месяцев. Все больные до лечения относились к очень высокому риску заболевания РПЖ, имели 3-4 фактора неблагоприятного прогноза. Общая выживаемость через 12 месяцев наблюдения составила 100 %. Выживаемость без прогрессирования в течение одного года составила в исследуемой группе – 95 % (в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 90 %), в контрольной группе – 83,33 % (в подгруппе IIa – 93,33 %, в подгруппе IIb – 90,0 %).

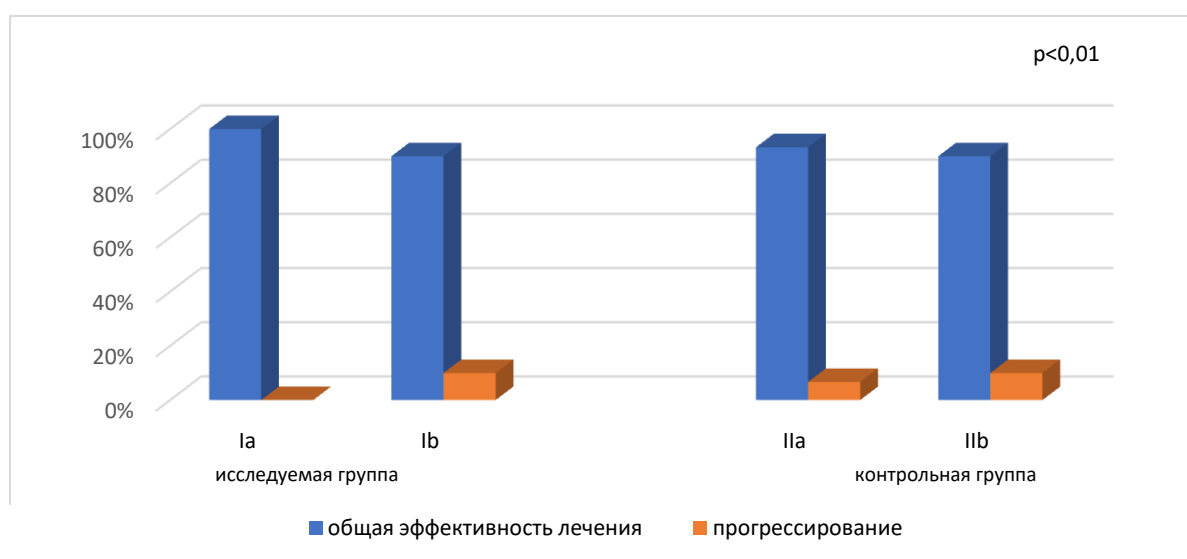


Рисунок 3 – Непосредственная эффективность комплексного лечения больных РПЖ в зависимости от подгрупп

Для анализа отдаленных результатов были прослежены исходы лечения больных РПЖ в течение трех лет. У больных исследуемой группы случаев рецидива выявлено не было, в контрольной группе всего выявлено 3 случая (1,8 %) рецидива заболевания: 1 случай биохимического рецидива, 2 – локорегионарного рецидива,  $p > 0,05$ . В контрольной группе случай биохимического рецидива выявлен у больного РПЖ через два года наблюдения в подгруппе IIb со стадией заболевания  $T_{3b}N_0M_0$  (III стадия) – отмечено повышение уровня ПСА на 5,5 нг/мл по отношению к минимальному значению, достигнутому в процессе терапии (повышения уровня ПСА в крови от 0,2 нг/мл до 5,7 нг/мл).

Локорегионарный рецидив в контрольной группе выявлен по данным МРТ органов малого таза через 3 года наблюдения у двух больных РПЖ в подгруппе IIb (убрать через) со стадией заболевания  $T_{3b}N_1M_0$  (IV стадия). В первом случае у пациента со стадией  $T_{3b}N_1M_0$  локорегионарный рецидив установлен в правой доле предстательной железы, во втором случае у больного со стадией опухолевого процесса  $T_{3b}N_1M_0$  диагностирован рецидив во внутренние подвздошные лимфатические узлы малого таза (таблица 3).

Таблица 3 – Сроки выявления рецидивов у больных РПЖ (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч.(%)

| Группы больных                  |        | Исследуемая группа<br>(n = 60) | Контрольная группа<br>(n = 60) |
|---------------------------------|--------|--------------------------------|--------------------------------|
| Сроки<br>выявления<br>рецидивов | 1 год  | 0                              | 0                              |
|                                 | 2 года | 0                              | 1/60 (1,67)                    |
|                                 | 3 года | 0                              | 2/60 (3,33)                    |
| Всего рецидивов                 |        | 0                              | 3/60 (5%)                      |

Таким образом, через три года наблюдения безрецидивная выживаемость в исследуемой группе составила 100 %, в контрольной группе – 95 %, из которой безрецидивная выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, в подгруппе IIb – 95 % (3 случая рецидива),  $p = 0,243$ .

Прогрессирование заболевания в исследуемой группе через 2 года зарегистрировано не было, через 3 года диагностировано прогрессирование у одного больного РПЖ в подгруппе Ib со стадией  $T_{3b}N_1M_0$  (IV) в виде метастаза в L5 позвонок (таблица 4).

Таблица 4 – Сроки выявления метастазов у больных РПЖ в зависимости от подгрупп (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч.(%)

| Группы больных                   |        | Исследуемая группа<br>(n = 60) |                             | Контрольная группа<br>(n = 60) |                              |
|----------------------------------|--------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|                                  |        | Ia<br>подгруппа<br>(n = 30)    | Ib<br>подгруппа<br>(n = 30) | IIa<br>подгруппа<br>(n = 30)   | IIb<br>подгруппа<br>(n = 30) |
| Сроки<br>выявления<br>метастазов | 1 год  | 0                              | 3/30 (10)                   | 0                              | 5/30 (16,67)                 |
|                                  | 2 года | 0                              | 0                           | 0                              | 2/30 (6,67)                  |
|                                  | 3 года | 0                              | 1 (3,33)                    | 0                              | 6/30 (20)                    |
| Всего метастазов                 |        | 4/60 (6,67)                    |                             | 13/60 (21,67)                  |                              |

В контрольной группе через 2 года выявлено два случая отдаленных метастазов в печень у больных РПЖ в подгруппе IIb со стадиями  $T_{3a}N_0M_0$  (III),  $T_{3a}N_1M_0$  (IV). Через 3 года наблюдения у двух больных контрольной группы РПЖ в подгруппе IIb со стадией  $T_{3b}N_0M_0$  (III) по данным объективных методов обследования диагностировано прогрессирование по костям скелета, а именно в крестец. У четырех больных РПЖ со стадией заболевания  $T_{3a}N_0M_0$  (III) в результате контрольного наблюдения выявлены метастазы в подвздошные кости. Общее количество больных с отдаленными метастазами в исследуемой и контрольной группах составило 4 (6,67 %) и 13 (21,67 %) соответственно ( $p = 0,03$ ), что статистически достоверно подтверждает эффективность терморадикотерапии.

В исследуемой группе безметастатическая выживаемость через 3 года в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 86,67 % (4 случая прогрессии из 30 больных (13,33 %)). В контрольной группе общая выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, выживаемость в подгруппе IIb – 56,67 % (13 случаев прогрессии из 30 больных (43,33 %)). Общая безметастатическая выживаемость в исследуемой группе составила 93,33 % (4 случая

(6,67 %) у 60 больных), в контрольной группе 78,33 % (13 случаев (78,33 %) у 60 больных),  $p = 0,03$  (рисунок 4).

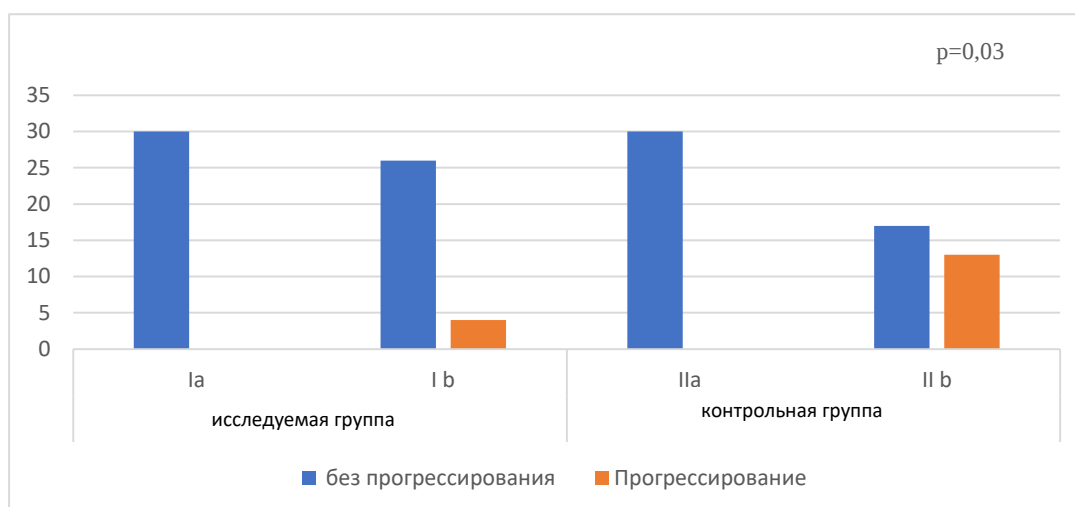


Рисунок 4 – Прогрессирование заболевания у больных РПЖ в зависимости от подгрупп

Определение концентрации уровня ПСА – один из ключевых методов контроля эффективности проводимой терапии РПЖ. Показатель ПСА в сыворотки крови ниже 2,0 нг/мл указывает на достижение полной регрессии опухолевого очага.

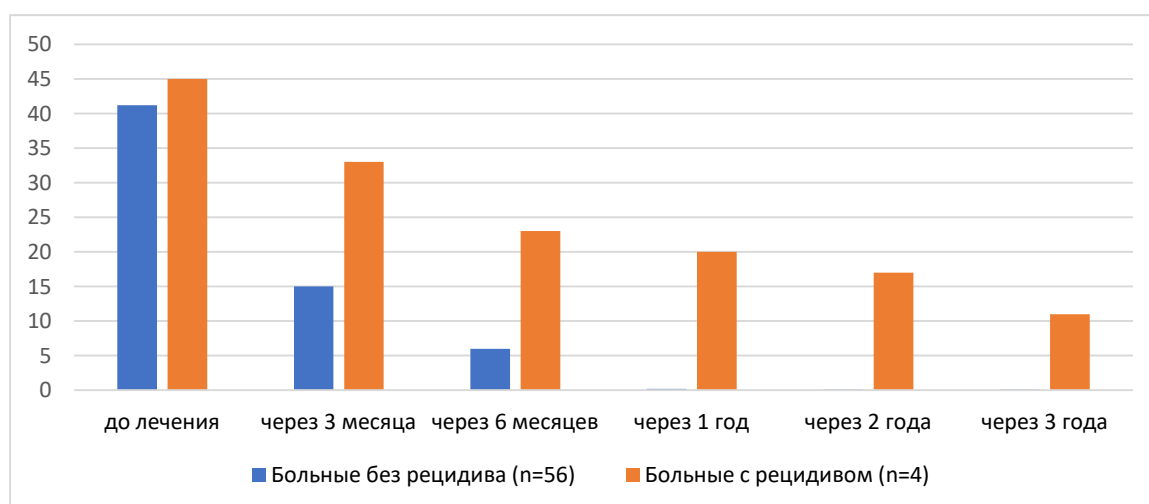


Рисунок 5 – Динамика ПСА в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в исследуемой группе ( $n = 60$ ), нг/мл

На рисунке 5 показано, что у больных исследуемой группы среднее значение уровня стартового ПСА в крови – 43,1 нг/мл (41,2–45), в контрольной группе (рисунок 6) среднее значение – 42,3 нг/мл (42,1–42,5), разница стартового уровня ПСА в группах не превышает 5 % (4,84 %), по количеству наблюдений группы сопоставимы ( $\varphi_{эмп} = 2,443$ ), при этом у пациентов, получавших радиосенсибилизацию ЛГ, отмечается значительное снижение концентрации ПСА в крови, по сравнению с пациентами у которых зарегистрирован рецидив заболевания.

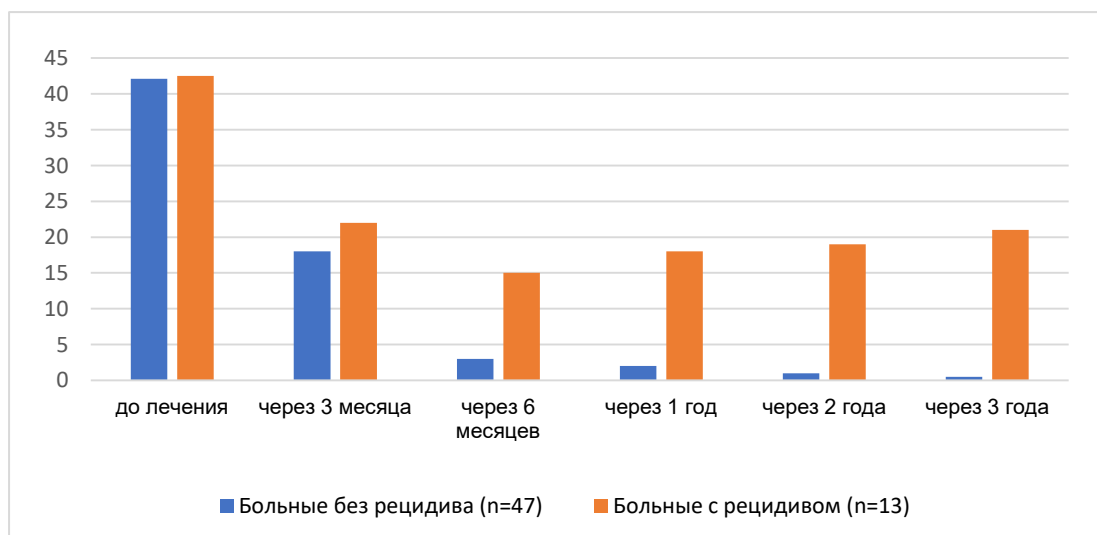


Рисунок 6 – Динамика ПСА в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в контрольной группе (n = 60), нг/мл

Летальных случаев в группе исследования зарегистрировано не было, общая выживаемость через 3 года наблюдения составила 100 %, выбывших из-под наблюдения нет. В контрольной группе в результате прогрессирования опухолевого процесса по прошествии 3-х лет умерло 6 больных РПЖ (8,33 %) больных ( $p = 0,05$ ), выбывших из-под наблюдения нет. На рисунке 5 представлена общая выживаемость в исследуемой и контрольной группах.

Общая эффективность комплексного лечения оценивалась в 3-летнем наблюдении (рисунок 7). Полная регрессия опухоли в исследуемой группе и контрольной группе составила 36,6 % и 18,3 % ( $p = 0,04$ ); частичная регрессия – 41,6 % и 31,6 % ( $p = 0,343$ ); стабилизация – 15 % и 23,3 % ( $p = 0,353$ ); прогрессирование – 6,67 % и 26,67 % ( $p = 0,005$ ) соответственно (таблица 5).

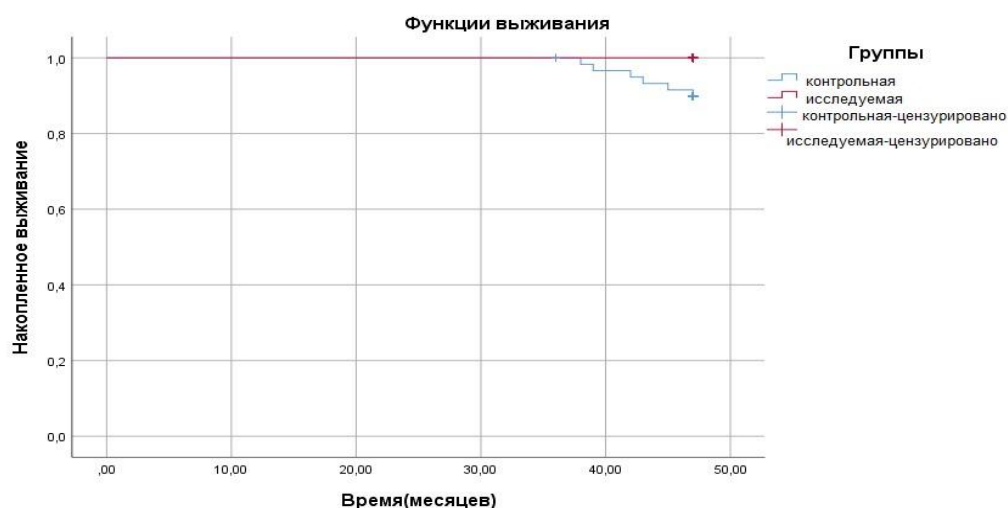


Рисунок 7 – Общая выживаемость в группе исследования и в контрольной группе в течение 3-х летнего наблюдения

Таблица 5 – Структура объективных эффектов лечения в течение 3-х летнего наблюдения, абс.ч.(%)

| Объективный<br>ответ                      | Исследуемая группа<br>(n = 60) |                             | Контрольная группа<br>(n = 60) |                              | Всего<br>(n = 120) |
|-------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|--------------------|
|                                           | Ia<br>подгруппа<br>(n = 30)    | Ib<br>подгруппа<br>(n = 30) | IIa<br>подгруппа<br>(n = 30)   | IIb<br>подгруппа<br>(n = 30) |                    |
| Полная регрессия<br>(ПР)                  | 15/30 (50)                     | 7/30 (23,33)                | 6/30 (20)                      | 5/30 (16,67)                 | 33/120<br>(27,5)   |
| Частичная<br>регрессия (ЧР)               | 8/30 (26,67)                   | 17/30<br>(56,67)            | 12/30 (40)                     | 7/30 (23,33)                 | 44/120<br>(36,67)  |
| Стабилизация<br>процесса                  | 7/30 (23,33)                   | 2/30 (6,67)                 | 12/30 (40)                     | 2/30 (6,67)                  | 23/12<br>(19,17)   |
| Прогрессирование                          | 0/3 (0)                        | 4/30 (13,33)                | 0/30 (0)                       | 16/30 (53,33)                | 20/120<br>(16,67)  |
| Общая<br>эффективность<br>лечения (ПР+ЧР) | 23/30<br>(76,67)               | 24/30<br>(80%)              | 18/30 (60)                     | 12/30 (40)                   | 77 (64,17)         |
|                                           | 47/60 (78,33)                  |                             | 30/60 (50)                     |                              |                    |

#### Оценка лучевых реакций и повреждений у больных РПЖ

В процессе комплексного лечения у больных РПЖ после подведения СОД 40 Гр и на протяжении 1 месяца после завершения комплексного лечения наблюдались клинические проявления общих и местных лучевых реакций. Оценка общих лучевых реакций представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка частоты развития общих лучевых реакций у больных РПЖ в зависимости от подгрупп абс.ч. (%)

| Группа<br>Показатель  |                          | Исследуемая группа<br>(n = 60) |       |                           | Контрольная группа<br>(n = 60) |       |                            |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------|-------|---------------------------|--------------------------------|-------|----------------------------|
|                       |                          | Ia<br>подгруппа<br>(n=30)      | p     | Ib<br>подгруппа<br>(n=30) | IIa<br>подгруппа<br>(n=30)     | p     | IIb<br>подгруппа<br>(n=30) |
| Общие лучевые реакции | общая слабость           | 6 (20)                         | 0,730 | 4 (13,33)                 | 10 (33,3)                      | 0,092 | 12 (40)                    |
|                       | тошнота                  | 6 (20)                         | 1,0   | 6 (20)                    | 13 (43,3)                      | 0,792 | 11 (36,67)                 |
|                       | диарея                   | 3 (10)                         | 0,552 | 9 (30)                    | 4 (13,33)                      | 1,0   | 5 (16,67)                  |
|                       | снижение аппетита        | 4 (13,33)                      | 1,0   | 4 (13,33)                 | 1 (3,33)                       | 1,0   | 1 (3,33)                   |
|                       | отсутствие общих реакций | 11 (36,67)                     | 0,398 | 7 (23,33)                 | 2 (6,7)                        | 1,0   | 1 (3,33)                   |

Статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) обнаружены при явлениях тошноты 20 % в исследуемой группе против 60 % в контрольной ( $p = 0,027$ ) и общей слабости 16,67 % и 36,67 % в основной и контрольных группах соответственно ( $p = 0,022$ ). При этом в исследуемой группе больных отсутствие лучевых реакций больше чем в контрольной 30 % против 5 % соответственно,  $p = 0,0001$ , что, возможно, связано с терапевтическим эффектом ЛГ. Общие лучевые реакции, как правило, не ограничивали проведение лучевой токсичности, купировались назначением симптоматической терапии.

В результате изучения местных лучевых реакций у больных РПЖ в обеих группах были отмечены – радиоэпидермит 1-2 степени, цистит 1-2 степени, ректит 1 степени, согласно шкале RTOG/EOTRC, 1995 год. При оценке местных лучевых реакций, статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ) в исследуемой и контрольной группах получены по кожной реакции (радиоэпидермит) – 43,33 % и 23,33 % соответственно ( $p = 0,032$ ), и в проявлениях цистита 48,33 % – в исследуемой группе и 68,33 % – в контрольной группе ( $p = 0,041$ ), отсутствие местных лучевых реакций в двух группах не различались  $p = 1,0$  (таблица 7).

При анализе местных лучевых реакций можно заключить, что преобладание радиоэпидермита вероятно связано с применением локального воздействия гипертермии, а тенденция к снижению цистита, возможна из-за противовоспалительного действия ЛГ. Во всех случаях лучевые реакции не приводили к перерыву в лечении и купировались назначением симптоматической терапии. Случаи радиоэпидермита и цистита преобладают в подгруппах с объемом облучения, включающего регионарные лимфатические узлы малого таза, а следовательно, с большей дозовой нагрузкой на здоровые органы и ткани.

Таблица 7 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций у больных РПЖ в зависимости от подгрупп, абс.ч. (%)

| Группа<br>Показатель |                                  | Исследуемая группа<br>(n = 60) |       |                             | Контрольная группа<br>(n = 60) |       |                              |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------|-----------------------------|--------------------------------|-------|------------------------------|
|                      |                                  | Ia<br>подгруппа<br>(n = 30)    | p     | Ib<br>подгруппа<br>(n = 30) | IIa<br>подгруппа<br>(n = 30)   | p     | IIb<br>подгруппа<br>(n = 30) |
| Местные лучевые      | радиоэпидермит                   | 8 (26,67)                      | 0,018 | 18 (60)                     | 3 (10)                         | 0,030 | 11(36,67)                    |
|                      | цистит                           | 10 (33,3)                      | 0,019 | 19(63,33)                   | 16(53,33)                      | 0,025 | 25(83,33)                    |
|                      | ректит                           | 1 (3,33)                       | 1,0   | 2 (6,67)                    | 1(3,33)                        | 0,611 | 3(10)                        |
|                      | отсутствие<br>местных<br>реакций | 1 (3,33)                       | 1,0   | 1 (3,33)                    | 0                              | –     | 1(3,33)                      |

В интервале 4–6 месяцев после окончания лечения были зарегистрированы лучевые повреждения. В подгруппе Ib исследуемой группы у одного больного диагностировано лучевое повреждение прямой кишки и выявлено 4 случая повреждения мочевого пузыря. Благодаря системе поверхностного охлаждения, входящей в состав гипертермической установки «Celsius TCS», явления термического повреждения кожных покровов у больных в исследуемой группе отсутствовали. В контрольной группе в подгруппе IIb выявлен 1 случай

повреждения прямой кишки и 6 случаев цистита. Лучевые повреждения в двух группах соответствовали I-II степени, в связи с чем проводилось местное лечение с использованием противовоспалительных препаратов. ЛГ достоверно не увеличивает риск лучевых повреждений ( $p = 0,762$ ).

В ходе изучения общих лучевых реакций у коморбидных больных получающих радиосенсибилизацию ЛГ и без нее статистически достоверных различий не выявлено. В ходе анализа местных лучевых реакций в исследуемой группе по сравнению с контрольной у больных РПЖ с коморбидным фоном выявлен статистически достоверно более выраженный радиоэпидермит 43,33 % против 16,67 % ( $p = 0,025$ ), при этом в подгруппе Ib выявлено 11 случаев, а в подгруппе Ia – 2 (таблица 8).

В исследуемой группе больных с сопутствующей терапевтической патологией зарегистрирован один случай повреждения прямой кишки в подгруппе Ib и четыре случая повреждения мочевого пузыря. В контрольной группе повреждение прямой кишки выявлено у одного пациента и в шести случаях повреждения мочевого пузыря в подгруппе IIb. В подгруппах Ia и Ib лучевых повреждений не выявлено.

Таблица 8 – Оценка частоты местных лучевых реакций у коморбидных больных РПЖ в зависимости от подгрупп абс.ч. (%)

| Группа<br>Показатель |                    | Исследуемая группа<br>(n = 30) |       |                             | Контрольная группа<br>(n = 30) |       |                              |
|----------------------|--------------------|--------------------------------|-------|-----------------------------|--------------------------------|-------|------------------------------|
|                      |                    | Ia<br>подгруппа<br>(n = 12)    | p     | Ib<br>подгруппа<br>(n = 18) | IIa<br>подгруппа<br>(n = 14)   | p     | IIb<br>подгруппа<br>(n = 16) |
| Местные<br>реакции   | радиоэпи<br>дермит | 2                              | 0,025 | 11                          | 1                              | 0,335 | 4                            |
|                      | цисти<br>т         | 9                              | 0,060 | 6                           | 12                             | 0,225 | 10                           |
|                      | ректит             | 1                              | 1,0   | 1                           | 1                              | 1,0   | 2                            |

Можно сделать вывод, что данные изменения связаны, с тем, что на фоне абдоминального ожирения наблюдаются изменения придатков кожи, подкожной жировой клетчатки, лимфатической и кровеносной микроциркуляции, коллагеновых структур и процессов регенерации тканей, приводящих к развитию кожных реакций, вместе с тем при увеличении объема облучения радиоэпидермит проявляется более часто. Во всех случаях изменения кожных покровов соответствовали 1-2 степени, не приводили к перерыву в лечении и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии: мазь Дексапантенол 2-3 раза в сутки, местно на кожу тонким слоем, после лучевой терапии.

Таким образом, больные РПЖ с абдоминальным ожирением, получающих терморадикотерапию требуют большого внимания со стороны врачей в связи с повышенным риском развития лучевых реакций и осложнений.

### **Анализ влияния синбиотиков у больных раком предстательной железы, получающих терморадитерапию на лучевые реакции**

Впервые у больных РПЖ, получающих терморадитерапию в качестве сопроводительной терапии использованы синбиотики (комплекс пребиотиков и пробиотиков) и растительные фитолизаты с целью изучения их влияния на развитие лучевых реакций. При радиотерапии на область малого таза развивается дисбаланс микрофлоры за счет активизации *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, который проявляется диареей и напротив повышение количества *Bifidobacterium* усиливает подавление роста патогенной микрофлоры и влияет на ускорение ферментативной обработки в кишечнике (Pfail, J. et al., 2024). На фоне приема сопроводительной терапии наблюдалось снижение частоты никтурии до 2-3 раз за ночь, по сравнению с контрольной группой, где частота мочеиспускания осталось прежней 4-5 раз за ночь; кроме того, в основной группе отмечалось уменьшение дискомфорта при мочеиспускании (жжения, зуда), отсутствие симптомов метеоризма по сравнению с контрольной группой. При анализе микробиоты кишечника, методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с флуоресцентной детекцией, было обнаружено, что в группе пациентов, получавших сопроводительную терапию, отмечено повышение содержания лакто- и бифидобактерий ( $p < 0,05$ ) и нормализация соотношения анаэробных бактерий. Патогенных бактерий: *Klebsiella*, *Clostridium difficile*, *Candida* в основной и контрольной группах обнаружено не было. Достоверно доказано, что применение препаратов синбиотика и растительных фитолизатов снижают частоту развития и тяжесть нежелательных явлений облучения ( $p < 0,05$ ) и может быть включен в диету у больных РПЖ на фоне терморадитерапии.

### **Усовершенствование методик оконтуривания дистанционной лучевой терапии у больных РПЖ в процессе комплексного лечения**

Ориентируясь на современные рекомендации и с учетом значительного опыта в дистанционной лучевой терапии нами усовершенствована, методика оконтуривания РПЖ у больных местнораспространенных стадий с целью уменьшения рецидивов опухолевого процесса, и в то же время, не превышающая риск развития лучевых реакций и повреждений.

В связи с индивидуальными особенностями больного для исключения прогрессирования по зонам регионарных лимфоузлов целесообразно учитывать влияние объемов клинического отступа CTV (clinical target volume) на лимфатические узлы. Стоит отметить, что оконтуривание лимфатических узлов малого таза основывается на совмещении МРТ малого таза с данными МСКТ, полученных при топометрической подготовке. В настоящее время принято считать отступ в 7 мм вокруг магистральных сосудов достаточным, но на уровне подвздошно-поясничных сосудов лимфатические узлы, которые анатомически являются частью общего подвздошного лимфогенного пути, расширяются и в этой зоне логично расширить отступ в зависимости от анатомических особенностей до 10 мм, при этом исключая мышцы малого таза (рисунок 8).

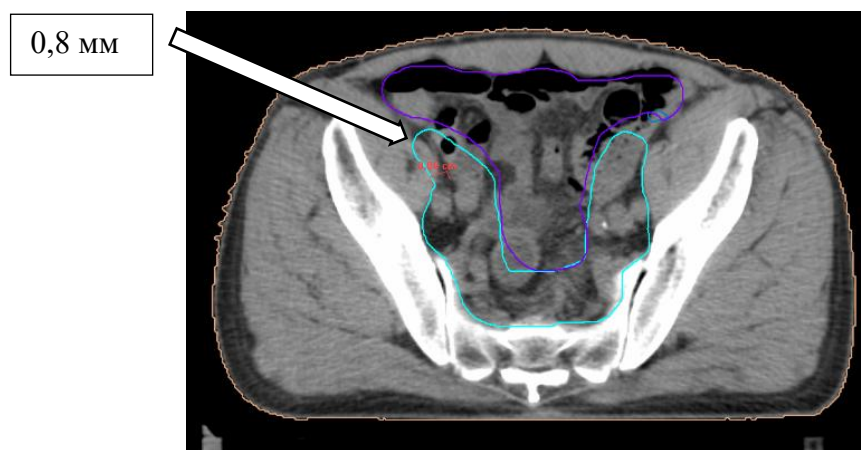


Рисунок 8 – СТВ лимфатических узлов малого таза на уровне подвздошно-поясничных сосудов

Учитывая, что у больных РПЖ, получающих терморрадиотерапию имеется риск термического ожога кожных покровов, считаем, что рационально в оконтуривание критических структур включать подкожно-жировую клетчатку, что в дальнейшем при дозиметрическом расчете поможет снизить лучевую нагрузку на данные структуры.

#### **Способ прогнозирования местных рецидивов у больных местно-распространенным раком молочной железы**

В проведенном исследовании разработана математическая модель прогнозирования местного рецидива у РПЖ, которая учитывает неблагоприятные клинко-морфологические факторы. Исследования в данной области направлено на повышение локорегионарного контроля над опухолью, сокращение частоты рецидивов и увеличение выживаемости больных РПЖ. Для оценки влияния основных клинко-морфологических факторов опухолевого процесса и проводимого лечения у 120 больных РПЖ проведен Сох-регрессионный анализ. Однофакторный регрессионный анализ позволил выявить критерии рецидива и для значимых в однофакторном с помощью многофакторного анализа определены критерии.

На основании выполненного исследования был проведен логистический регрессионный анализ данных факторов прогноза с применением следующего регрессионного уравнения:

$$P = e^Y / (1 + e^Y),$$

P – значение вероятности развития рецидива;

e – математическая константа, равная 2,72.

При  $p \geq 0,5$  определяют высокую вероятность развития рецидивов, а при  $p < 0,5$  прогнозируют низкую вероятность развития местных рецидивов.

Результатом многофакторного анализа больных РПЖ стала вероятностная прогностическая модель, позволяющая прогнозировать развитие местного рецидива по значимым признакам.

Значение уравнения регрессии представлено в виде формулы:

$$Y = (-3,83 + 1,23X_1 + 2,56X_2 + 5,12X_3 + 3,06X_4),$$

где Y = значение уравнения регрессии;

(-3,83) – значение коэффициента регрессии свободного члена;

$X_1$  – возраст больного (0 – от 70 до 79 лет, 1 – от 50 до 69 лет), (1,23) – значение коэффициента регрессии этого признака;

$X_2$  – стадия заболевания опухоли (0 –  $T_{2a}-T_{3b}/N_0$ , 1 –  $T_{3a}-T_{3b}/N_1$ , (2,56) – значение коэффициента регрессии этого признака;

$X_3$  – значение стартового ПСА (0 – ПСА <20 нг/мл, 1 – ПСА >20 нг/мл), (5,12) – значение коэффициента регрессии этого признака;

$X_4$  – наличие коморбидности у больного РПЖ (0 – отсутствие коморбидного фона, 1 – наличие коморбидного фона), (3,06) – значение коэффициента регрессии этого признака;

Построенная математическая модель обладает высокой степенью достоверности ( $\chi^2 = 8,05$ ); ( $p = 0,0396$ ). Чувствительность математической модели составила 86,5 %, специфичность модели – 85,7 %, диагностическая точность – 84,3 %.

В результате выполненного исследования показано, что совокупность таких показателей, как стадия заболевания  $T_{3a}-T_{3b}/N_1$ , ПСА более 20 нг/мл, коморбидность у больного РПЖ можно рассматривать, как важные прогностические факторы риска развития локорегионарного рецидива РПЖ ( $p < 0,5$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при использовании конформной дистанционной лучевой терапии на современных линейных ускорителях электронов («Elekta Versa HD», «Elekta Infinity») с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении отмечается выраженный противоопухолевый эффект, снижение клинических симптомов РПЖ, улучшение показателей трехлетней безметастатической и общей выживаемости, а также положительное влияние на трехлетнюю безрецидивную выживаемость, преимущественно у больных с местнораспространенными формами РПЖ. При анализе лучевой токсичности у больных РПЖ с коморбидным фоном выявлены достоверно более выраженные местные лучевые реакции в виде радиоэпидермита, что требует назначения своевременной симптоматической терапии на этапах комплексного лечения с радиосенсибилизацией локальной гипертермией.

Разработанная математическая модель прошла валидацию, что позволило с большей информативностью провести прогнозирование возникновения рецидивов у больных РПЖ и определить показания к назначению лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан и клинически апробирован метод дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении РПЖ, который способствует достоверному повышению показателей трехлетней безметастатической выживаемости (93,33 % против 78,33 %,  $p = 0,033$ ), трехлетней общей выживаемости (100 % против 90 %,  $p = 0,027$ ) и оказывает положительное влияние на трехлетнюю безрецидивную выживаемость (100 % против 95 %,  $p = 0,243$ ), преимущественно у больных с местнораспространенными формами;
2. Проведена оптимизация объемов облучения за счет расширения отступа CTV до 10 мм на зоны регионарных лимфоузлов с учетом дозового градиента на критические органы и анатомические особенности каждого пациента при дозиметрическом планировании конформной лучевой терапии для снижения риска локорегионарного рецидива;

3. При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов РПЖ у пациентов исследуемой группы зафиксировано достоверное снижение болевого синдрома (8,3 % против 25 %,  $p < 0,01$ ) и гематурии (3,3 % против 16,6 %,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об удовлетворительной переносимости и отсутствии негативного влияния метода терморадитерапии;
4. Комплексное лечение РПЖ с использованием терморадитерапии оказывает выраженный противоопухолевый эффект: частота полных регрессий первичной опухоли в исследуемой группе составила 36,6 % против 18,3 % в контроле ( $p = 0,04$ ), общая эффективность лечения – 78,3 % против 50 % ( $p = 0,002$ ) соответственно;
5. Анализ частоты и выраженности общих лучевых реакций показал полное их отсутствие у 18/60 (30 %) пациентов группы исследования против 3/60 (5 %) в группе контроля ( $p = 0,005$ ), при этом различный объем облучения не оказывал негативного влияния. Ранние местные лучевые реакции кожи в виде радиоэпидермита I-II степени выраженности по шкале EORTC/RTOG (1995) были выше в группе исследования – 43,33 % против 23,33 % в контроле ( $p = 0,032$ ), диагностировались преимущественно у больных с абдоминальным ожирением;
6. Разработана математическая модель прогнозирования местного рецидива у РПЖ, которая учитывает неблагоприятные клинико-морфологические факторы прогноза заболевания, обладает чувствительностью – 86,5 %, специфичностью – 85,7 %, диагностической точностью – 84,3 %;
7. Показаниями для проведения дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении рака предстательной железы могут являться: возраст больного от 50 до 69 лет; IV стадия РПЖ ( $T_{3a}-T_{3b}/N_1$ ); стартовый ПСА  $>20$  нг/мл; коморбидность у больных РПЖ;
8. Сопроводительная терапия препаратами синбиотика и растительных фитолизатов снижают частоту развития болей в области малого таза, диареи, тошноты, снижения аппетита ( $p < 0,05$ ) у больных РПЖ на фоне терморадитерапии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных местнораспространенным РПЖ при проведении комплексного лечения с целью увеличения противоопухолевого эффекта и улучшения показателей выживаемости рекомендуется использование дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в режиме 2 раза в неделю, 8-10 процедур, за 60 минут до сеанса ДЛТ. Фракционирование при ДЛТ в зависимости от объема облучения необходимо следующим образом: ДЛТ с облучением только предстательной железы – РОД 2,5 Гр или предстательной железы и семенных пузырьков по РОД 2,5 Гр на каждую область облучения, кратность 5 раз в неделю, при этом СОД 77 изоГр на каждую зону облучения; По показаниям - ДЛТ на область лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр, кратность 5 раз в неделю.
2. При проведении предлучевой подготовки рекомендуется выполнение дозиметрического планирования дистанционной конформной лучевой терапии в режимах VMAT, IGRT в комплексном лечении больных РПЖ с учётом анатомических особенностей пациента и выбора адекватного отступа от зон регионарных лимфатических узлов до 10 мм.
3. Для прогнозирования развития локорегионарного рецидива и дифференцированного назначения ДЛТ с радиосенсибилизацией локальной гипертермией у больных РПЖ

рекомендовано применение математической модели, включающей анализ неблагоприятных клинико-морфологических факторов заболевания.

4. Показаниями для назначения дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией могут служить: возраст больного от 50 до 69 лет; стадия РПЖ IV ( $T_{3a}-T_{3b}/N_1$ ); стартовый ПСА  $>20$  нг/мл; коморбидные больные РПЖ.

5. Больным РПЖ, которые получают комплексное лечение с использованием терморадитерапии может быть рекомендовано диета с включением препаратов синбиотика и растительных фитолизатов для кишечника и мочевыводящих путей с целью уменьшения выраженности лучевых реакций (никтурия, метеоризм) и повышения качества жизни за счет уменьшения болей в области малого таза, диареи, тошноты.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

абс. – абсолютный

ГТ – гипертермия

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ЛГРГ –лютеинизирующий гормона релизинг-гормона

ЛУЭ –линейные ускорители электронов

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПЖ – предстательная железа

ПР – полная регрессия

ПСА – простатспецифический антиген

РОД – разовая очаговая доза

РПЖ – рак предстательной железы

СОД – суммарная очаговая доза

ЧР – частичная регрессия

CTV – clinical target volume – клинический объем мишени

IGRT – ifmage-guided radiotherapy – лучевая терапия под контролем изображения

IMRT – intensity-modulated radiation therapy – лучевая терапия с модуляцией интенсивности

PTV – planning target volume – планируемый объем мишени

RECIST – response Evaluation Criteria in Solid Tumours – критерии оценки ответа солидных опухолей

VMAT – volumetric modulated arc therapy – объёмно-модулированная лучевая терапия

$\phi$  – критерий углового преобразования Фишера

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ефанова Е. В. Результаты применения 3D конформной лучевой терапии в лечении рака предстательной железы / **Е. В. Ефанова**, В. Е. Войцицкий, О. А. Ткачук, И. В. Скуридина // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 2. – С. 60-63.

2. Ефанова Е. В. Применение новых методик лучевой терапии в лечении рака молочной железы и рака предстательной железы в рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» в Новосибирской области / **Е. В. Ефанова**, Ж. А. Старцева, О. А. Ткачук, С. А. Фурсов, И. В. Скуридина, В.А. Лебедева // Сибирский медицинский вестник. – 2024. – Т.8, № 3. – С. 54–58.

3. Ефанова Е. В. Терморadiотерапия в комплексном лечении рака предстательной железы / **Е. В. Ефанова**, О. А. Ткачук // Альманах молодой науки. – 2025. – № 1. – С. 23–24.
4. Ефанова Е. В. Современный взгляд на терморadiотерапию в комплексном лечении рака предстательной железы/ **Е. В. Ефанова**, Ж. А. Старцева, С. А. Фурсов, А. Л. Чернышова, О. А. Ткачук, А. А. Черняков // Онкоурология. – 2025. – Т.21, № 2. – С. 192–197.
5. Ефанова Е. В. Особенности лучевых реакций у больных раком предстательной железы с метаболическим синдромом на фоне терморadiотерапии / **Е. В. Ефанова**, Ж. А. Старцева, С. А. Фурсов, А. Л. Чернышова, О. А. Ткачук // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2025. – Т.70, № 4. – С. 102 – 105.
6. Ефанова Е. В. Влияние синбиотиков на лучевые реакции и кишечную микробиоту на фоне проведения дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы / **Е. В. Ефанова**, Ж. А. Старцева, С. А. Фурсов, А. Л. Чернышова, О. А. Ткачук, О. В. Сорокин, С. Н. Зинатулин, А. А. Черняков // Сибирский онкологический журнал. – 2025. – Т.24 – № 4. – С. 93–98.
7. Фурсов С. А. Оценка лучевых реакций у пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы на фоне терморadiотерапии / С. А. Фурсов, А. Л. Чернышова, О. А. Ткачук, **Е. В. Ефанова**, Ж. А. Старцева // Сб. «Всероссийские студенческие Ломоносовские чтения»: материалы Всероссийской научно-практической конференции от 03.05.2025 г.– Петрозаводск: МНЦП «Новая наука», 2025. – С. 11–17.
8. Ефанова Е. В. Терморadiотерапия в комплексном лечении рака предстательной железы / **Е. В. Ефанова** // Материалы XVI Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Авиценна-2025»: в 3 т. – Новосибирск: ИПЦ НГМ, 2025.– Т.2– С. 206–207.

#### **Свидетельство о государственной регистрации баз данных**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622994. База данных больных, получающих дистанционную конформную лучевую терапию в комплексном лечении рака предстательной железы: № 2025622559 04.07.2025, опубл. 14.07.2025 / Ж. А. Старцева, Е. В. Ефанова, В. В. Великая, О. В. Грибова, А. В. Талецкий // Заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».