

РАДИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФАКТОР ЭВОЛЮЦИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Зинькович М.С.¹, Максимов А.Ю.¹, Розенко Л.Я.¹, Гусарева М.А.¹, Карнаухова Е.А.¹,
Фаенсон А.В.¹, Тимошкина Н.Н.¹, Кутилин Д.С.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: zinkovich.m@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической патологии как в России, так и во всем мире. Рост заболеваемости в нашей стране за 10 лет составил 143,8%, а смертности – 45,9%, это самые высокие значения среди всей онкологической патологии. Устойчивый рост данных показателей делает актуальной задачу разработки новых методологических подходов к лечению данной патологии. Лучевая терапия является одним из основных методов лечения РПЖ. В результате большого количества рандомизированных исследований было доказано значительное улучшение результатов за счет эскалации дозы. Так, увеличение суммарной очаговой дозы выше 72 Гр повысило показатели 10-летней безрецидивной выживаемости с 50% до 85%. Радиобиологически обоснованное использование гипофракционных режимов позволило улучшить результаты лечения, существенно уменьшив его продолжительность, при низких уровнях лучевых реакций. В настоящее время известны основные механизмы, определяющие чувствительность к ионизирующему облучению, – это факторы, влияющие на репарацию ДНК: воздействие активных форм кислорода, эпителиально-мезенхимальный переход, влияние белка теплового шока (HSP90) и др. Однако существующие неудачи при радиотерапии РПЖ ставят вопрос о радиорезистентности, выявление или прогнозирование которой остается актуальной задачей, требующей своего решения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, стереотаксическая радиотерапия, радиорезистентность.

RADIORESISTANCE AS A FACTOR OF EVOLUTION OF RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER

Zinkovich M.S.¹, Rozenko L.Y.¹, Maksimov A.Yu.¹, Gusareva M.A.¹, Karnaukhova E.A.¹,
Faenson A.V.¹, Timoshkina N.N.¹, Kutilin D.S.¹

¹Rostov research institute of oncology, Rostov-on-Don, e-mail: zinkovich.m@mail.ru

Prostate cancer is a leader in the structure of cancer pathology in Russia and around the world. The incidence rate in our country in 10 years has increased to 143.8% and the mortality rate - to 45.9%, and these values are the highest among all cancer pathology. The development of new methodological approaches to the treatment becomes more urgent due to the steady increase in this pathology. One of the main methods used to treat prostate cancer is radiation therapy. A large number of randomized trials reflects a significant improvement in the results provided owing to dose escalation, so an increase in the total focal dose above 72Gy increased the 10-year disease-free survival rate from 50% to 85%. The use of hypofractionated regimens is radiobiologically sound and it improved the results of treatment by significantly reducing its duration, with low levels of radioreactions. Currently, the main mechanisms behind sensitivity to ionizing radiation are factors that influence DNA repair: the effects of reactive oxygen species, the epithelial-mesenchymal transition, the effect of heat shock protein (HSP90), and others. Radioresistance is an important challenge in prostate cancer radiotherapy because of the failures that the radiotherapy of prostate cancer has nowadays. Therefore, the problem of the detection or prediction of radioresistance is urgent and has to be solved.

Keywords: prostate cancer, radiation therapy, stereotactic body radiation therapy, radioresistance.

Эпидемиология рака предстательной железы. Согласно последним статистическим данным рак предстательной железы занимает 2-е место (14,3%) в структуре онкологической заболеваемости в России у мужчин среди всех возрастных групп, и 1-е место – в возрастной группе старше 60 лет (18,5%). Среди причин смертности РПЖ занимает 3-е место (7,4%),

уступая раку легких (26,6%) и желудка (11,5%). При этом, на наш взгляд, представляется наиболее интересной динамика роста показателей заболеваемости и смертности от РПЖ [1].

Так, рост заболеваемости за последние 10 лет составил 143,8%, что является самым высоким показателем среди всей онкологической патологии. Для сравнения: 2-е место с динамикой роста 38,3% занимает рак почки, в то время как для рака легкого эта цифра уменьшилась на 8,3%, рака желудка – на 17,4%. Кроме того, РПЖ является абсолютным лидером и по динамике роста показателя смертности: за 10 лет количество умерших возросло на 45,9%, опережая в 2 раза меланому кожи, занимающую 2-е место по этому показателю [2].

Похожую картину можно наблюдать и в других развитых странах. Согласно статистике Американского общества онкологической патологии РПЖ будет диагностирован у каждого пятого мужчины (19%) с онкологической патологией [3]. В Соединенных Штатах в 2017 г. было выявлено 161 360 новых случаев РПЖ и зарегистрировано 26 730 смертей от данной патологии [4]. Согласно данным европейских канцер-регистров рак предстательной железы занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости в Великобритании, Германии и Испании [5].

И хотя по данным американских и европейских авторов показатели 5-летней выживаемости при РПЖ регулярно улучшаются, количество летальных исходов демонстрирует устойчиво растущий тренд [6]. Эти данные наглядно свидетельствуют об актуальности вопроса разработки новых диагностических и лечебных подходов, направленных на улучшение качества профилактики и лечения рака предстательной железы.

Цель исследования: обосновать необходимость формирования новых подходов к лучевой терапии (ЛТ) РПЖ с учетом механизмов радиорезистентности.

Лучевая терапия при РПЖ. Основными лечебными подходами при РПЖ являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия, которую можно разделить на внутритканевую, или брахитерапию, и дистанционную, гормональное лечение и активное наблюдение [4, 7]. Радиотерапия как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с другими методиками играет одну из ведущих ролей в лечении рассматриваемой патологии [8], но так было не всегда. Высокий уровень локальных и биохимических рецидивов, объясняющийся относительной радиорезистентностью РПЖ, послужил причиной поиска новых подходов к терапии. Наиболее очевидным решением было увеличение суммарной очаговой дозы (СОД), однако возможности ЛТ долгое время были ограничены рядом технических причин, что существенным образом сказывалось как на результатах проводимого лечения, так и на его переносимости. Увеличение подводимой дозы при ЛТ может улучшить терапевтический эффект, но при этом также увеличивается риск

повреждений нормальных тканей или даже происходит развитие вторичной онкологической патологии в органах риска, таких как мочевого пузыря и прямая кишка [9]. В настоящее время в вопросе лучевой терапии РПЖ достигнут значительный прогресс, однако проблема радиорезистентности РПЖ не потеряла своей актуальности по сей день.

Современная ЛТ прошла ряд этапов, связанных с разным уровнем технического оснащения, и, соответственно, максимальные дозы, которые можно было подвести к патологическому очагу, не превышая нагрузку на критические органы, также значимо изменились: от СОД, равной 60–66 Гр на этапе двухмерного (2D) планирования, которые подводились, как правило, в 2 этапа с перерывом, что помогало сгладить ряд негативных реакций, но при этом, по мнению ряда авторов, способствовало повышению радиорезистентности опухолевых клеток [4], до 80–90 Гр, которые в настоящее время можно подвести в один этап, имея при этом низкий уровень лучевых реакций и высокую эффективность лечения [5]. Проведенные в последнее время рандомизированные исследования показали увеличение общей и безрецидивной выживаемости при увеличении СОД [10–12].

Еще в 1988 г. было проведено исследование, доказывающее обратную зависимость между СОД и 5-летней частотой локального рецидива. Она менялась от 37% при дозе меньше 60 Гр до 19% при дозе, превышающей 69 Гр [13]. Таким образом, радиочувствительность клеток РПЖ в значительной степени влияет на клинический результат, включая локальный и биохимический контроль, а также выживаемость [14]. Казалось бы, уже тогда было известно об эффективности эскалации дозы и потенциальных выгодах, которые она несет. Однако на тот момент подведение столь высоких доз без инвалидизации пациентов могли позволить себе лишь несколько клиник в стране. Подавляющее большинство радиологических подразделений получили возможность проводить трехмерное планирование (3D) и конформное облучение только в последнее десятилетие.

Клиническими результатами использования 2D планирования по сравнению с 3D являются большее количество ранних и поздних лучевых реакций, ухудшение локального контроля и большая частота биохимических рецидивов. Так, по данным профессора С.И. Ткачева, благодаря использованию конформных методик удалось в 5 раз сократить количество поздних ректитов, в 2,5 раза уменьшить количество локальных рецидивов, в 2 раза сократить отдаленное метастазирование. Количество биохимических рецидивов и 5-летняя безрецидивная выживаемость также значимо отличались в пользу 3D методик дистанционной лучевой терапии [15].

Длительное наблюдение и оценка результатов проводимого лечения позволили стратифицировать больных РПЖ на группы риска в зависимости от вероятности возникновения рецидива после проведенного лечения (классификация D'Amico с соавт.) [16]. Так, при низком уровне (T1-2a, ПСА<10 нг/мл, Глисон 2-6) вероятность биохимического рецидива составляет 10–30%. Если пациент относится к промежуточной группе (T2b-2c, ПСА 10–20 нг/мл, Глисон 7) – 25–40%. В случае констатации высокого уровня риска (T3a, ПСА>20 нг/мл, Глисон 8-10) вероятность неблагоприятного результата, даже при применении современных методик и подходов, составляет 40–57% (10 лет) [2].

Лучевая терапия как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с другими методиками лечения может быть применена и хорошо себя зарекомендовать для лечения РПЖ у пациентов всех групп риска [4, 5, 8]. Здесь принципиально важным моментом является СОД лучевой терапии.

Согласно проведенным исследованиям максимальную пользу от увеличения дозы получают пациенты с низким и средним риском (так, увеличение дозы с 70 до 79 Гр позволяло получить лучшую безрецидивную выживаемость) [17].

Повышение СОД при среднем и высоком риске позволяет улучшить 5-летний локальный и биохимический контроль. Однако в случаях высокого риска или генерализации процесса повышение дозы не давало положительных результатов, в этом случае методикой выбора может быть более агрессивная системная терапия [18].

При анализе результатов лечения 1682 больных РПЖ, которым в качестве основного метода лечения была проведена ЛТ в различных режимах, установлено, что при подведении СОД менее 72 Гр 10-летняя выживаемость, свободная от биохимического рецидива, составляла порядка 50%, а при дозе, превышающей 72 Гр, находилась на уровне 85% [19].

Аналогичные данные приведены и в другом исследовании: биохимический контроль на уровне 85% был получен в группе пациентов, которым ЛТ проводилась до СОД, превышающей 71,5 Гр. Если же эта доза была меньше, отсутствие биохимического рецидива наблюдалось только у 54% пациентов [20].

Клинические исследования, результаты которых легли в основу европейских клинических рекомендаций по лечению РПЖ, продемонстрировали достоверное снижение количества локальных и биохимических рецидивов при увеличении дозы конформной лучевой терапии с 70 до 80 Гр. Таким образом, становится очевидным, что улучшение результатов лечения напрямую связано с эскалацией дозы [8].

Однако по данным английских исследователей, даже подведение высоких доз (74 Гр), которое стало возможным благодаря использованию сложных способов доставки дозы в

режиме классического фракционирования, не является панацеей – вероятность биохимического рецидива остается довольно высокой, составляя от 12 до 29% [5].

Другими словами, несмотря на эскалацию дозы, рецидивы РПЖ после проведения лучевой терапии остаются распространенным явлением. Недавнее крупное исследование, обобщающее результаты лечения 2694 пациентов, получивших дозы выше 78 Гр, показало, что риск биохимического рецидива при 10-летнем периоде наблюдения составил 10%, 23% и 44% для больных низкого, среднего и высокого уровня риска соответственно [21]. Таким образом, становится очевидным, что увеличение СОД хотя и позволяет существенно улучшить результаты, но не является решением проблемы.

Достижения современной науки и техники делают очевидным тот факт, что не только суммарная очаговая доза является краеугольным камнем в достижении поставленных целей и задач. Не менее важная роль принадлежит разовой очаговой дозе (РОД), особенно это актуально для рака предстательной железы.

Применение гипофракционирования и стереотаксической радиотерапии для лечения рака предстательной железы имеет радиобиологическое преимущество по сравнению с классическим фракционированием. На основании анализа данных, полученных от 14 168 пациентов, было установлено относительно низкое соотношение альфа/бета (α/β) – 1–1,7 [22] для злокачественных новообразований простаты, что объясняет повышение чувствительности к проводимой лучевой терапии при использовании гипофракционных режимов по сравнению с классическим фракционированием. Кроме того, более низкое значение α/β , чем у окружающих тканей, являющихся органами риска (прямая кишка, мочевого пузыря), позволяет добиться лучших показателей клинической эффективности при меньших показателях лучевой токсичности. Данные крупных рандомизированных исследований позволили включить ряд режимов гипофракционирования и стереотаксической лучевой терапии в международные стандарты (NCCN) и рекомендации благодаря их эффективности и безопасности [10–12].

Исследования SHARP, в рамках которых проводилась стереотаксическая радиотерапия локализованного рака простаты в режиме дозной нагрузки 33,5 Гр, подведенных за 5 фракций, что является биологическим эквивалентом 78 Гр, подведенных с РОД 2 Гр фракций (отношение $\alpha/\beta=1,5$ Гр), показали эффективность гипофракционирования. В результате были отмечены низкие уровни как ранних, так и поздних лучевых реакций, при этом частота биохимического рецидива по критериям Американского общества терапевтической радиологии (ASTRO) у пролеченных пациентов в течение 48 месяцев с момента лечения достигала 30% [11].

Метаанализ, проведенный на основании данных, опубликованных с 2000 по 2016 гг., обобщающий опыт лечения 1378 пациентов с локализованным раком предстательной железы, продемонстрировал отсутствие зависимости результатов лечения от методики лучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия в режиме модулированной по интенсивности ЛТ (IMRT) была проведена у 720 пациентов (52,3%), объемно-модулированная арк-терапия (VMAT) – у 45 пациентов (3,3%), стереотаксическую радиотерапию получили 113 пациентов (8,2%), а также низкодозная и высокодозная брахитерапия была использована у 305 пациентов (22,1%) и 195 пациентов (14,1%) соответственно. Частота встречаемости биохимического рецидива за 5-летний период наблюдения составила 566 (41,1%) больных, при этом ярко выраженной зависимости от типа лучевой терапии отмечено не было [23].

Американское исследование, проведенное в 2014 г., демонстрирует различные варианты лучевой терапии для пациентов с высоким уровнем риска развития рецидива. Ретроспективно были изучены данные 97 пациентов, получавших лечение с 2006 по 2010 гг. Проводились стереотаксическая радиотерапия в самостоятельном варианте ($n = 52$) суммарной очаговой дозой 35–36,25 Гр за 5 фракций или облучение малого таза в режиме классического фракционирования до СОД 45 Гр с последующим стереотаксическим бустом на зону предстательной железы СОД 19–21 Гр за 3 фракции ($n = 45$). Медиана наблюдения составила 60 месяцев. Было установлено, что облучение малого таза повышает риск лучевых осложнений, при этом не улучшая прогнозы проводимого лечения. Биохимическая безрецидивная выживаемость 5-летняя между группами значимо не отличалась ($p=0,86$) и составляла в среднем только 69%, то есть биохимический рецидив регистрировался практически у каждого третьего пациента [24].

В III фазе крупного рандомизированного исследования, обобщающего опыт лечения 1115 больных локализованным раком предстательной железы, самой благоприятной в прогностическом отношении группы, то есть с низким уровнем риска рецидивирования, независимо от проведения лучевой терапии – в конвенциональном режиме или гипофракционно – 5-летняя частота возникновения биохимического рецидива не опускалась ниже 14–15% [25].

Радиорезистентность при РПЖ и ее механизмы. Как видно из приведенных выше данных, несмотря на технический прогресс и эволюцию методов лучевой терапии, на данном этапе не удастся полностью уничтожить опухолевый субстрат, что лежит в основе возникновения рецидива.

Другой большой проблемой являются изменения в тканях, определяющие ответ на терапию. Так, согласно клиническим данным опухолевая ткань 50% больных с

рецидивирующим течением РПЖ через 5 лет после проведения ЛТ будет обладать выраженной радиорезистентностью [26]. Понимание основных причин и механизмов радиорезистентности опухолевых поможет решить проблему рецидивов после лучевой терапии у больных РПЖ и предотвратить прогрессирование заболевания.

Причины радиорезистентности активно изучаются в настоящее время. Одной из них может быть активация собственных механизмов восстановления в опухолевых клетках, таких как репарации ДНК путей и/или воздействие внешних факторов терапевтического сопротивления через неопухолевые (стромальные) клетки [27]. Известно, что основная цель лучевой терапии – двухцепочечные разрывы ДНК, которые могут образовываться как непосредственно за счет действия ионизирующего излучения, так и опосредованно, за счет продуктов радиолиза воды, в частности активных форм кислорода (АФК). Наиболее клинически значимыми формами АФК являются супероксид-анион (O_2^-), гидроксильный радикал (OH^\cdot) и перекись водорода (H_2O_2). Избыток данных химически активных веществ приводит к патологической активации каскада окислительных реакций, в результате которых происходит повреждение нуклеиновых кислот, белков и липидов [19]. Было установлено, что две трети радиационно обусловленных двухцепочечных разрывов ДНК вызваны воздействием АФК [28]. Хорошо известно, что в основе лучевой терапии раковых клеток лежит механизм АФК-опосредованных повреждений ДНК [29]. Тем не менее опухолевые клетки могут адаптироваться, усиливая синтез антиоксидантов, чтобы защитить себя от АФК [30]. В частности, активация первичных ферментов антиоксидантной защиты, локализованных в митохондриях, приводит к инактивации АФК, в том числе и радиационно обусловленных [31].

Другими словами, в условиях возникновения окислительного стресса антиоксидантные системы защиты в опухолевых клетках адаптивно активируются для расщепления АФК. Одним из антиподов АФК является марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD), было доказано, что ее концентрация в клетках предстательной железы может резко повышаться. Предполагается, что усиление выработки MnSOD является одной из основных причин радиорезистентности РПЖ [32].

Баланс между механизмами повреждения и репарация ДНК определяют жизнеспособность клеток после воздействия ионизирующего излучения [33]. Фактором, способным повлиять на радиорезистентность опухолевой клетки, является эпителиально-мезенхимальный переход (ЕМП). ЕМП характеризуется потерей эпителиальной морфологии и маркеров (то есть Е-кадгерина, десмоплакина, MUC-1 и цитokerатина-18), и приобретением маркеров мезенхимальных (то есть N-кадгерина, виментин, фибронектина и витронектина). Радиотерапия потенциально может индуцировать ЕМП, тем самым

провоцируя возникновение радиорезистентного фенотипа [34]. Было установлено, что потеря E-кадгерина связана с ослаблением радиационно-индуцированного повреждения ДНК при гипоксии, которая зачастую наблюдается в опухолевой клетке, тем самым ЕМП способствует повышению радиорезистентности опухолевых клеток [35].

Недавние исследования показали заметное снижение экспрессии белка E-кадгерина, характерного для эпителиальных клеток, в сочетании с увеличением N-кадгерина, характерного для клеток стромы, в образцах тканей РПЖ после воздействия ионизирующим излучением, по сравнению с тканями до лучевого воздействия [36]. Выявление ЕМТ в клинике, как правило, было связано с биохимическим рецидивом и радиорезистентностью [37].

Не менее важным фактором, влияющим на чувствительность к лучевой терапии, является гипоксия. С учетом важной роли кислорода в реакции ЛТ-индуцированного образования АФК гипоксия становится серьезной проблемой [38, 39]. Хорошо известно, что радиорезистентность опухолевой ткани обратно пропорциональна расстоянию до кровеносных сосудов. Кроме того, большое значение имеют тип и качество этих сосудов, хорошее кровоснабжение обеспечивает повышение чувствительности к ЛТ [40]. В свою очередь радиотерапия может спровоцировать острую ишемию в опухоли из-за склерозирования сосудистой стенки и, как следствие, возникновение острой гипоксии, которая повышает радиорезистентность опухоли [41]. Доклинические исследования подтверждают, что гипоксия приводит к радиорезистентному и метастатическому фенотипу опухолей предстательной железы [42].

Среди белков шаперонов белок теплового шока 90 (HSP90) представляет особый интерес из-за высокой частоты встречаемости в злокачественных опухолях человека по сравнению с нормальными тканями (примерно в 100 раз чаще) [43]. HSP90 является АТФ-зависимым шапероном, который играет центральную роль в рефолдинге и поддерживает стабильность различных белков (около 725 типов белковых молекул), многие из которых имеют большое значение для канцерогенеза и терапевтической резистентности (например, Akt, Src-киназа, мутантный p53, циклинзависимая киназа-4 [44]). HSP90 часто избыточно экспрессируется при раке из-за мутации, амплификации, делеции, метилирования и посттрансляционных модификаций [45]. В соответствии с Атласом генома рака число копий гена HSP90AA1 существенно не изменяется, но его экспрессия белка значительно увеличивается при РПЖ [46]. Использование протеомных исследований помогло установить, что HSP90-опосредованный PI3K/Akt/mTOR путь является важным сигнальным путем регуляции радиорезистентных клеток РПЖ [47]. HSP90-опосредованной PI3K/Akt/mTOR сигнальный

путь был идентифицирован в качестве основного пути, связанного с радиорезистентностью клеток РПЖ [48].

Заключение. Несмотря на технический прогресс, обеспечивший эволюцию медицинской аппаратуры и методов лучевой терапии, и вопреки тому, что в настоящее время известны основные механизмы формирования радиорезистентности и факторы, влияющие на ее возникновение, врач-онколог не имеет возможности определять с высоким уровнем достоверности предикторы отсутствия чувствительности к лучевой терапии. Поиск и выявление генетических маркеров радиорезистентности с последующим дифференцированным подходом к выбору тактики лечения могут существенно повлиять на результаты терапии больных РПЖ в сторону их улучшения [49, 50], что, учитывая распространенность данной патологии, является актуальной задачей, требующей своего решения.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные образования в России в 2014г. (заболеваемость и смертность). М., 2016. 244 с.
2. Каприн А.Д., Мардынский Ю.С. Терапевтическая радиология. М., 2018. С. 406–424.
3. Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer Statistics. CA Cancer J. Clin. 2017. vol. 67. no.1. P. 7–30.
4. Chaiswing L., Weiss H.L., Jayswal R.D. Profiles of Radioresistance Mechanisms in Prostate Cancer. Crit. Rev. Oncog. 2018. vol. 23. no. 1-2. P. 39-67.
5. Dearnaley D., Syndikus I., Mossop H. Khoo V., Birtle A. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. Lancet Oncol. 2016. vol. 17. no. 8. P. 1047-1060.
6. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brawley O., Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur. Urol. 2012. vol. 61. P. 1079–1092.
7. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, рекомендации по лечению рака предстательной железы. Т.1. 2014. С. 2-179.
8. Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur. Urol. 2017. vol.71. P. 618–629.

9. Wallis C.J., Mahar A.L., Choo R. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016. vol. 35. p.51.
10. Kothari G., Loblaw A., Tree A.C., Van As N.J., Moghanaki D., Lo S.S., Ost P., Siva S. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Prostate Cancer. *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2018. vol.1. p. 17.
11. Madsen B.L., Hsi R.A., Pham H.T., Fowler J.F., Esagui L., Corman J. 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. 15. no. 67(4). P. 1099-1105.
12. Lee W.R., Dignam J.J., Amin M.B. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J.Clin. Oncol.* 2016. vol. 10. no. 34(20). P. 2325-2332.
13. Hanks G.E., Martz K.L., Diamond J.J. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988. vol. 15. no. 6. P. 1299-305.
14. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011. vol. 144. P. 646–674.
15. Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Трофимова О.П. Конформная лучевая терапия рака предстательной железы // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56. № 2. С. 215-219.
16. D’Amico A.V., Whittington R., Schultz D. et al. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J. Urol.* 1997. vol. 158. P. 1422–1426.
17. Zietman A.L., De Silvio M.L., Slater J.D. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005. vol. 14. no. 294(10). P. 1233-1239.
18. Zietman A.L., Bae K., Slater J.D. 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. 1. no. 28(7). P. 1106-1111.
19. Kupelian P.A., Elshaikh M., Reddy C.A. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2002. vol. 15. no. 20(16) P. 3376-85.
20. Wurzer H., Schafhalter-Zoppoth I., Brandstätter G. Hormonal therapy in chronic radiation colitis. *Am J. Gastroenterol.* 1998. vol. 93(12). P. 2536-8.

21. Van Son M., Peters M., Moerland M. Focal Salvage Treatment of Radiorecurrent Prostate Cancer: A Narrative Review of Current Strategies and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2018. vol. 3. no. 10(12).
22. Dasu A., Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited – an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* 2012. vol. 51(8) P. 963-974.
23. Feutren T., Herrera F.G. Prostate irradiation with focal dose escalation to the intraprostatic dominant nodule: a systematic review. *Prostate Int.* 2018. vol. 6(3). P. 75-87.
24. Katz A., Kang J. Stereotactic body radiotherapy with or without external beam radiation as treatment for organ confined high-risk prostate carcinoma: a six year study. *Radiat Oncol.* 2014. vol.1. p. 9.
25. Cooper B.T., Sanfilippo N.J. Concurrent chemoradiation for high-risk prostate cancer. *World J. Clin. Oncol.* 2015. vol.6. P. 35–42.
26. Chang L., Graham P.H., Hao J., Bucci J., Cozzi P.J., Kearsley J.H., Li Y. Emerging roles of radioresistance in prostate cancer metastasis and radiation therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2014. vol.33. P. 469–496.
27. Negre-Salvayre A., Coatrieux C., Ingueneau C., Salvayre R. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br. J. Pharmacol.* 2008. vol.153. P. 6–20.
28. Jayakumar S., Kunwar A., Sandur S.K., Pandey B.N., Chaubey R.C. Differential response of DU145 and PC3 prostate cancer cells to ionizing radiation: role of reactive oxygen species, GSH and Nrf2 in radiosensitivity. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. vol. 1840. P. 485–494.
29. Turesson I., Carlsson J., Brahme A. Glimelius B., Zackrisson B., Stenerlöv B. Swedish Cancer Society Investigation Group. Biological response to radiation therapy. *Acta Oncol.* 2003. vol.42. P. 92–106.
30. Wang K., Zhang T., Dong Q., Nice E.C., Huang C., Wei Y. Redox homeostasis: the linchpin in stem cell self-renewal and differentiation. *Cell. Death Dis.* 2013. dis. 4. e537.
31. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. 1978. P. 875–880.
32. Hosseinimehr S.J. The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation. *Radiat. Oncol. J.* 2015. vol.33. P. 66–74.
33. Li Z., Pearlman A.H., Hsieh P. DNA mismatch repair and the DNA damage response. *DNA Repair. Amst.* 2016. vol.38. P. 94–101.
34. Lee S.Y., Jeong E.K., Ju M.K., Jeon H.M., Kim M.Y., Kim C.H. Induction of metastasis, cancer stem cell phenotype, and oncogenic metabolism in cancer cells by ionizing radiation. *Mol. Cancer.* 2017. vol.16 (1). p.10.

35. Theys J., Jutten B., Habets R., Paesmans K., Groot A. J., Lambin P. E-Cadherin loss associated with EMT promotes radioresistance in human tumor cells. *Radiother. Oncol.* 2011. vol.99 (3). P. 392–397.
36. Stark T.W., Hensley P.J., Spear A., Pu H., Strup S.S., Kyprianou N. Predictive value of epithelial-mesenchymal-transition (EMT) signature and PARP-1 in prostate cancer radioresistance. *Prostate.* 2017. vol. 77(16). P.1583–1591.
37. Nantajit D., Lin D., Li J.J. The network of epithelial-mesenchymal transition: Potential new targets for tumor resistance. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2015. vol. 141(10). P.1697–1713.
38. Sonveaux P. ROS and radiotherapy: More we care. *Oncotarget.* 2017. vol. 8(22). P. 35482–3.
39. Dal Pra A., Locke J.A., Borst G., Warde F., Ishkanian A. Mechanistic insights into molecular targeting and combined modality therapy for aggressive, localized prostate cancer. *Front Oncol.* 2016. vol. 6. P. 24.
40. Brown J.M. Tumor hypoxia, drug resistance, and metastases. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1990. vol. 82(5). P. 338–339.
41. Paul-Gilloteaux P., Potiron V., Delpon G., Supiot S., Chiavassa S, Paris F., Costes S.V. Optimizing radiotherapy protocols using computer automata to model tumor cell death as a function of oxygen diffusion processes. *Sci. Rep.* 2017. vol.7 (1). P. 2280.
42. Bristow R.G., Hill R.P. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nat. Rev. Cancer.* 2008. vol. 8(3). P. 180–192.
43. Whitesell L., Lindquist S.L. HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat. Rev. Cancer.*2005. vol. 5(10). P. 761–72.
44. Beck R., Dejeans N., Glorieux C., Pedrosa R.C, Vasquez D., Valderrama J.A. Molecular chaperone Hsp90 as a target for oxidant-based anticancer therapies. *Curr. Med. Chem.* 2011. vol. 18(18). P. 2816–2825.
45. Alarcon S.V., Mollapour M., Lee M.J., Tsutsumi S., Lee S., Kim Y.S., Prince T., Apolo A.B. Tumor-intrinsic and tumor-extrinsic factors impacting hsp90-targeted therapy. *Curr. Mol. Med.* 2012. vol. 12(9). P. 1125–1141.
46. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., Dresdner G., Gross B. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci. Signal.* 2013. vol. 6(269) P. 11.
47. Skvortsova I., Skvortsov S., Stasyk T., Raju U., Popper B.A., Schiestl B. Intracellular signaling pathways regulating radioresistance of human prostate carcinoma cells. *Proteom.* 2008. vol. 8(21). P. 4521–4533.

48. Chang L., Ni J., Beretov J. Identification of protein biomarkers and signaling pathways associated with prostate cancer radioresistance using label-free LC-MS/MS proteomic approach. *Sci. Rep.* 2017. vol.7. P. 4183-4.
49. Водолажский Д.И., Тимошкина Н.Н., Чибичян М.Б. Генетические маркеры рака предстательной железы. (Рак простаты: от протеомики и геномики к хирургии). М.: «АБВ-пресс», 2019. С.43-54.
50. Vodolazhsky D.I., Timoshkina N.N., Kogan M.I., Matishov D.G. Prognostic role of gene expression in mononuclear fraction of peripheral blood in patients with prostate cancer. *European Urology Supplements.* 2011. vol. 10 (2). P. 174.