

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**МИРЗАХАНОВ Рамиль Ирекович**

**СПАСИТЕЛЬНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ  
ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

3.1.6. - Онкология, лучевая терапия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Павлов Андрей Юрьевич**

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ СПАСИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). .....</b>	<b>13</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>41</b>
<b>ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЫСОКОДОЗНОЙ БРАХИТЕРАПИИ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРОСТАТЭКТОМИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ) .....</b>	<b>66</b>
3.1. Сравнительный анализ общей, ПСА-специфической безрецидивной и безметастатической выживаемости в исследуемых группах.....	66
3.1.1. Сравнительный анализ общей выживаемости в зависимости от вида спасительной терапии. ....	68
3.1.2. Сравнительный анализ ПСА-специфической выживаемости в зависимости от вида спасительной терапии. ....	69
3.1.3. Сравнительный анализ ПСА-специфической безрецидивной выживаемости в зависимости от вида спасительной лучевой терапии. ....	71
3.1.3 Сравнительный анализ выживаемости без отдалённого метастазирования в исследуемых группах, а также анализ структуры рецидивов после проведения спасительной терапии. ....	72
3.2. Сравнительный анализ ранних и поздних лучевых осложнений в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии. ....	74
3.3. Оценка симптомов нижних мочевых путей в исследуемых группах по данным опросника IPSS.....	80
3.4. Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (QoL), в исследуемых группах.....	83

3.5. Сравнительная оценка недержания мочи по данным опросника ICIQ-SF в исследуемых группах. ....	86
3.6. Разработка методики проведения спасительной высокодозной брахитерапии опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. ....	90
3.7. Место трансперинеальной биопсии простатического ложа в лечебно-диагностическом алгоритме при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ. ....	95
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>106</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>119</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>121</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	<b>122</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>124</b>

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДТ – Андроген-депривационная терапия.

БТ – Брахитерапия.

БХР – Биохимический рецидив.

Гр – Грей.

ДКУ – Динамическое контрастное усиление.

КТ – Компьютерная томография.

ЛГРГ - Лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон.

ЛО – Лучевые осложнения.

ЛР – лучевые ректиты.

ЛЦ – лучевые цистит.

мпМРТ – Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.

ПСА – Простатический специфический антиген.

ПСМА – Простатический специфический мембранный антиген.

ПЭТ-КТ – Позитронно-эмиссионная томография – компьютерная томография.

РКИ – Рандомизированное клиническое исследование.

РОД – Разовая очаговая доза

РПЖ – Рак предстательной железы.

РПЭ – Радикальная простатэктомия.

СОД – Суммарная очаговая доза.

ТРУЗИ – Трансректальное ультразвуковое исследование.

УЗИ – Ультразвуковое исследование.

3D-КДЛТ – 3D-конформная дистанционная лучевая терапия.

EAU – Европейская ассоциация урологов (European Association Urology).

ЕОРТС – Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

IPSS – Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system)

NCCN – Национальная всесторонняя раковая сеть (National Comprehensive Cancer Network)

QoL – Качество жизни (Quality of life).

RTOG – Радиотерапевтическая онкологическая группа (Radiation Therapy Oncology Group).

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** В течение последних десятилетий рак предстательной железы (РПЖ) занимает одну из лидирующих позиций по приросту заболеваемости среди онкологических заболеваний у мужчин не только в России, но и во всём мире [4]. При этом, несмотря на высокие показатели 10-летней общей и безрецидивной выживаемости, а также широкий выбор радикальных способов лечения как локализованных, так и местно-распространённых форм РПЖ, проблема рецидивирования остаётся актуальной. По данным отечественной и зарубежной литературы, показатель биохимического (маркерного) рецидивирования после радикальной простатэктомии (РПЭ) колеблется от 30 до 40%, а при наличии неблагоприятных факторов и вовсе достигает 50% [118]. Сам по себе биохимический рецидив (БХР) может быть не только изолированным, но и в 50 % случаях может иметь признаки клинического прогрессирования в виде локального (местного) рецидива (до 40% случаев) и/или метастазирования в регионарные лимфоколлекторы, кости и другие органы (30%) [123; 128].

Несмотря на большой процент местного рецидивирования, до настоящего времени не существует единого мнения об оптимальных схемах послеоперационного ведения такого пациента. К сожалению, части пациентам с целью контроля над опухолевым процессом назначают андроген-депривационную терапию (АДТ), которая носит только паллиативный характер, но при этом имеет широкий спектр побочных эффектов, ухудшает качество жизни и ускоряет развитие кастрационной резистентности [65; 125]. Другим пациентам с рецидивом РПЖ проводят либо послеоперационную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) с целью эрадикации микрометастазов, либо отсроченную (спасительную) [31]. Важно заметить, что облучение простатического ложа может быть сопряжено с лучевыми

циститами и ректитами, что существенно влияет на качество жизни пациентов [120].

Несмотря на устоявшийся стандарт терапии местного послеоперационного рецидива, отечественные и зарубежные исследователи продолжают разрабатывать новые методы отсроченного лечения, одним из которых является высокодозная брахитерапия, которая уже зарекомендовала себя в лечении местного рецидива рака предстательной железы после нехирургических методов лечения. Это подтверждает интерес таких специалистов как В.Б. Матвеев [18], А.Ю. Павлов [19], А.Д. Цыбульский [20], С.Н. Новиков [7], С.И. Ткачев, П.В. Булычкин [5; 10] к данной проблеме и их обеспокоенность относительно возможных лучевых осложнений. В литературе описаны либо единичные случаи, либо небольшие группы больных, которым проводилась брахитерапия, что затрудняет их статистическую обработку и не позволяет декларировать обоснованных выводов.

Учитывая зачастую медленное прогрессирование РПЖ [103], лечение местного рецидива РПЖ после РПЭ может улучшить локальный контроль над опухолью, потенциально увеличить общую, безрецидивную и безметастатическую выживаемость. Стоит отметить, что изучению спасительной высокодозной брахитерапии посвящены многие исследования зарубежных авторов [42; 139; 140; 142], а спасительная ДЛТ применяется и в отечественных клиниках [5; 7; 10; 18], но до сих пор нет прямого сравнения данных радиотерапевтических методик, не оценена эффективность и безопасность спасительной высокодозной брахитерапии на большом клиническом материале, не определено место трансперинеальной биопсии простатического ложа в диагностике местного рецидива РПЖ.

Таким образом, в литературе описаны либо единичные случаи, либо небольшие группы больных с локальным рецидивом, которым проводилась высокодозная брахитерапия, а настоящее исследование, посвящённое оценке

эффективности данной методики у пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы, является важным и актуальным направлением, что позволит определить место спасительной высокодозной брахитерапии в комплексном лечении вышеуказанной категории пациентов.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

Улучшить результаты лечения пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии путём проведения спасительной высокодозной брахитерапии.

### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:**

1. Провести сравнительную оценку общей, ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без отдалённого метастазирования у пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы в группах спасительной высокодозной брахитерапии, спасительной дистанционной лучевой терапии, андроген-депривационной терапии.

2. Определить ранние и поздние лучевые осложнения после проведения спасительной высокодозной брахитерапии и спасительной дистанционной лучевой терапии у пациентов с местным послеоперационным рецидивом РПЖ, а также оценить качество жизни и степень урологических расстройств с помощью опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF.

3. Разработать методику проведения спасительной брахитерапии высокой мощностью дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

4. Сформировать и обосновать для специалистов амбулаторного звена лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной



простатэктомии, включающий в себя проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В данном исследовании впервые:

- на самом большом из представленного в литературе контингента пациентов, показана высокая эффективность и безопасность проведения спасительной высокодозной брахитерапии местного послеоперационного рецидива рака предстательной железы;
- проведен детальный анализ структуры ранних и поздних лучевых осложнений в группах спасительной высокодозной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии. Доказано, что лучевые ректиты и ректосигмоидиты I и II степени чаще встречались в группе дистанционной лучевой терапии по сравнению с группой брахитерапии.
- на основании оценки качества жизни, связанного с мочеиспусканием, по данным опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF был доказан более высокий уровень качества жизни пациентов, которым провели спасительную высокодозную брахитерапию по сравнению с группой больных с дистанционной лучевой терапией.
- разработана методика проведения спасительной брахитерапии высокой мощности дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии (заявка на патент № 2023119451)
- определено место и обоснована необходимость проведения трансперинеальной биопсии простатического ложа в алгоритме ведения пациентов с подозрением на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Проведённый сравнительный анализ результатов лечения пациентов с местным послеоперационным рецидивом рака предстательной железы доказал эффективность, безопасность и преимущества спасительной высокомогностной брахитерапии, что позволит в дальнейшем, опираясь на полученные результаты исследования, широко внедрять данную методику тщательно отобранным пациентам в онкологических учреждениях с современным радиотерапевтическим оборудованием.

Алгоритм ведения пациентов с подозрением на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы, предусматривающий проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа, позволяет улучшить результаты диагностики локального рецидива и может быть рекомендован к практическому применению в онкологических учреждениях.

## **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

С точки зрения 3-летней ПСА-специфической безрецидивной выживаемости доказана клиническая эффективность спасительной брахитерапии с высокой мощностью дозы в сравнении с дистанционной лучевой терапией, при этом технология брахитерапии значительно снижала не только ранние лучевые циститы I степени, но и ранние и поздние лучевые ректиты I-II степени за счёт меньшего объёма облучения.

Проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа при подозрении на местный послеоперационный рецидив рака предстательной железы позволяет 26% прооперированным пациентам с биохимическим рецидивом и с визуально выявленным тканевым компонентом (по данным мПМРТ и ПЭТ-КТ) перейти в категорию динамического наблюдения и избежать чрезмерного и порой агрессивного лечения.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты данного диссертационного исследования внедрены в работу ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, использованы в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов и практикующих врачей, повышающих квалификацию.

## **АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: VII конгресс Ассоциации Молодых Урологов России (Москва, 18.02.2023); конкурс молодых учёных в рамках XIV Международного Конгресса «Невский Радиологический Форум» – III место, доклад на данной конференции (Санкт-Петербург, 7-8 апреля 2023); конкурс молодых учёных в рамках IX Петербургского Международного Онкологического Форума «БЕЛЫЕ НОЧИ 2023» (Санкт-Петербург, 3-8 июля 2023); на научно-практической конференции АМУР «Современные методы лечения онкологических заболеваний у мужчин» - I место (Москва, 15 июля 2023); XXIII конгресс Российского общества урологов (Казань, 14-16 сентября 2023); 1st congress of International society for clinical physiology & pathology «ISCPP2023» (Moscow, 13-14 October 2023 г); на X Юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Брахитерапия в лечении злокачественных образований различных локализаций» (Москва, 07.12.2023).

Апробация диссертации состоялась 21.12.2023 г. на совместном заседании научно-практической конференции и Учёного совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Работа рекомендована к защите.

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации

материалов диссертаций на соискание ученой степени (из них 3 - в журналах, входящих в систему SCOPUS).

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и списка литературы, содержащего 163 источника, из них 20 отечественных и 143 иностранных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 37 рисунками.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ СПАСИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

### **1.1 Определение и причины биохимического рецидива, роль ПСА в диагностике рецидива, виды рецидивов РПЖ после радикальной простатэктомии**

Диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих онкологических проблем в Российской Федерации, а число впервые выявленных пациентов с данным заболеванием неуклонно растёт [4]. Результаты многих мета-анализов, демографических исследований и отдельных хорошо спланированных работ показали, что радикальная простатэктомия (РПЭ) обеспечивает долгосрочную выживаемость пациентов с ранним РПЖ и уже на протяжении нескольких десятков лет является «золотым стандартом» лечения РПЖ, прочно войдя в арсенал онкоурологов.

Стоит отметить, что успешно проведённая РПЭ характеризуется удалением всей предстательной железы, что приводит к надпороговому (неопределяемому лабораторными тестами) уровню ПСА в течение 4-6 недель после операции. Данный факт был исследован в работе Oesterling J.E. et al., где изучался клиренс ПСА после РПЭ [130]. Дальнейшее наблюдение основано на оценке динамики уровня общего ПСА в сыворотке крови относительно надпорогового уровня ПСА - самое низкое и стабильное значение ПСА, полученное после лечения. По определению Американской ассоциации урологов (American Urological Association или AUA) биохимический рецидив после хирургического лечения устанавливается как увеличение уровня ПСА в сыворотке крови более 0,2 нг/мл, зарегистрированный в двух последовательных измерениях [99; 163]. В Российских клинических рекомендациях по лечению рака предстательной железы от 2021 года рецидив заболевания определяется как повышение уровня ПСА после РПЭ более 0,2 нг/мл в двух измерениях [61].

Неуклонный рост ПСА после РПЭ является признаком пребывания и клональной экспансии клеток РПЖ. Стоит отметить, что количество клеток увеличивается в логарифмической прогрессии по мере прогрессивного роста маркера. Однако существуют такие клинические ситуации, когда не удаётся установить клинический рецидив при прогрессивном повышении уровня ПСА. При медленном повышении уровня ПСА до 0.5 – 1 нг/мл, онкоурологи отправляют пациента на повторную консультацию через 3, 6 месяцев, а радиотерапевты могут отказать в проведении ДЛТ, не принимая во внимание показатели скорости удвоения величины ПСА и данные послеоперационного морфологического исследования. Клинических исследований, определяющих оптимальную частоту измерения ПСА в сыворотке, не проводилось. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) контроль уровня ПСА в сыворотке каждые 6–12 месяцев в течение первых 5 лет, а затем ежегодно [129].

Регулярные визиты к онкоурологу могут успокоить пациента и повысить комплаентность, но их польза в выявлении рецидива опухоли сомнительна, учитывая, что большинство рецидивов проявляется повышением уровня ПСА в сыворотке крови. Тем не менее, периодическое наблюдение клиницистами важно для оценки потенциальных осложнений терапии и для общего состояния здоровья.

Существуют неблагоприятные факторы прогноза рецидива РПЖ: высокий инициальный уровень ПСА; распространение опухоли за капсулу предстательной железы, инвазия в семенные пузырьки, низкодифференцированная аденокарцинома (индекс Глисона 8 и выше), положительный хирургический край после оперативного лечения, наличие регионарного лимфогенного метастазирования. К сожалению, в силу данных факторов, даже после радикального хирургического лечения у пациентов выявляется клинический рецидив, когда определяют опухолевую ткань в простатическом ложе, в зоне регионарного лимфооттока, в отдалённых

лимфоузлах или других органах и тканях. Наличие вышеуказанных признаков увеличивает риск биохимического рецидива (БХР) в течение 10 лет до 75% [124]. Но даже если у пациента верифицирована локализованная аденокарцинома предстательной железы с индексом Глисона 6 или 7 - частота выявления БХР достигает 25-35% [40; 41; 104; 105; 149; 151]

В 2019 году Van den Broeck с соавт. стратифицировали пациентов с низким или высоким риском развития БХР. Пациенты с группой заболевания по шкале Международного общества урологической патологии (ISUP) менее 4 по данным биопсии перед РПЭ, временем удвоения ПСА после РПЭ более 1 года считаются группой низкого риска возникновения БХР. Пациенты группы ISUP 4 или выше по данным биопсии перед РПЭ, временем удвоения ПСА после РПЭ 1 год или меньше считаются группой высокого риска биохимического прогрессирования [126].

Необходимо отметить, что клиническому рецидиву всегда предшествует БХР, а значит БХР – это первый признак прогрессирования заболевания. Соответственно каждый клинический рецидив расценивается как БХ, но не каждый БХ рецидив будет являться клиническим, так как иногда на раннем этапе нет возможности выявить локализацию рецидивной опухоли [99].

Также следует обратить внимание на такие биохимические феномены как «персистенция уровня ПСА» и «доброкачественный биохимический рецидив» после РПЭ, которые в дальнейшем могут определить «спасительный» характер лечения. Стабильный уровень ПСА в сыворотке <0,2 нг/мл может свидетельствовать о наличии «остаточной нормальной ткани предстательной железы», а не о рецидивирующем заболевании. Протекание РПЖ у этих пациентов может не отличаться от такового у пациентов с неопределяемым уровнем ПСА в сыворотке крови после операции. Оптимальное ведение пациентов с низким определяемым уровнем ПСА в сыворотке крови, который остается стабильным (персистирующим), является

спорным. Учитывая неопределенность относительно значения таких низких уровней ПСА, современные алгоритмы лечения рекомендуют тщательное динамическое наблюдение за этими пациентами без спасительной терапии [129].

Течение РПЖ у мужчин с БХР (без подтвержденного локорегионарного рецидива или отдаленных метастазов) после РПЭ часто затягивается, а БХР сам по себе не обязательно является показанием к терапии, так как дополнительно учитывается время до БХР и время удвоения ПСА, которые могут использоваться для консультирования пациентов и принятия решений относительно следующей линии терапии [9]. Однако во многих случаях при обнаружении БХР проводится раннее вмешательство, поскольку многие рецидивы после первоначального лечения можно успешно вылечить. Кроме того, лечение БХР при очень низком уровне ПСА может продлить общую выживаемость [144].

Клинические рекомендации Американской урологической ассоциации (AUA), Американского общества радиационной онкологии (ASTRO), Общества урологической онкологии (SUO) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) рекомендуют клиницистам наблюдать уровень ПСА у пациентов с локализованным РПЖ после радикальной терапии, при этом подчёркивая, что не все БХР приводят к метастазированию и летальному исходу от РПЖ. [48; 49]

Учитывая вышеизложенное, стратегия динамического наблюдения за пациентом после РПЭ должна быть адаптирована индивидуально под каждую клиническую картину в зависимости от вида рецидива РПЖ.

## **1.2. Диагностика послеоперационных рецидивов рака предстательной железы.**

Последние несколько десятков лет ознаменовались настоящими прорывными открытиями в диагностике причины повышения уровня ПСА у



пациентов после радикальной простатэктомии. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) с динамическим контрастным усилением (ДКУ) малого таза, а также проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с лигандами простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), прочно вошли в современный диагностический арсенал специалистов, занимающихся проблемой рецидивов РПЖ [51; 96; 147].

В 2022 году Panebianco V. и Turkbey V. предложили риск-адаптированную стратегию выявления рецидива, включающую в себя последовательную визуализацию. На первом этапе проводится мпМРТ пациентам с низким риском биохимического прогрессирования, независимо от группы риска до лечения. Однако для пациентов с высоким риском БХР после РПЭ группа риска до лечения может изменить первоначальную очередность визуализации. Так, сначала рекомендуется проведение мпМРТ для оценки локального рецидива у пациентов группы низкого риска прогрессирования РПЖ до лечения (ISUP=1, уровень ПСА  $\leq 10$  нг/мл). А проведение ПЭТ-КТ с ПСМА на первом этапе рекомендуется пациентам с РПЖ промежуточного риска прогрессирования заболевания (группа 2 или 3 по шкале ISUP, уровень ПСА 10–20 нг/мл) или высокого риска прогрессирования (группа степени  $\geq 4$  по ISUP, уровень ПСА  $\geq 20$  нг/мл) [107].

Цель такой диагностической оценки - выявление тех пациентов, у которых есть наибольшие шансы на достижение длительного локального контроля над опухолью с помощью проведения спасительной терапии. Именно к такой категории относятся пациенты с изолированным местным послеоперационным рецидивом РПЖ. Ведь правильная оценка кинетики ПСА с адекватной визуализацией поможет определиться с оптимальной тактикой ведения пациента. При этом стоит отметить, что на данный момент времени отсутствуют рандомизированные исследования, которые определили бы

оптимальную стратегию наблюдения пациентов с целью выявления локального рецидива или отдаленного метастазирования после первоначального радикального лечения локализованного РПЖ.

Как уже было сказано ранее, после РПЭ широко используется регулярный мониторинг сывороточного уровня ПСА, повышение уровня которого выявляют до появления каких-либо рентгенологических или симптоматических признаков рецидива или прогрессирования, которое обычно происходит значительно позже. Следует принять во внимание, что возникновение БХР оказывает сильное психологическое влияние на пациентов, что зачастую побуждает специалистов к поиску причины БХР.

Таким образом, при регистрации БХР на первом этапе диагностики с целью исключения местного послеоперационного рецидива РПЖ проводят пальцевое ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) параанастомозных тканей, однако диагностическая ценность данных методов крайне низка ввиду невысокой чувствительности и специфичности.

### **1.3 Место мпМРТ малого таза в выявлении местного послеоперационного рецидива рака предстательной железы.**

Крайне важной визуализирующей методикой является мпМРТ малого таза с ДКУ, которая обладает высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении РПЖ 71–100% и 74–100% соответственно [100]. Проведение мпМРТ показано пациентам с БХР после РПЭ с подозрением на изолированный локальный рецидив без метастазирования. К такой категории относятся пациенты с поздним БХР, длительным периодом времени удвоения ПСА (> 6 месяцев) или низким уровнем ПСА после РПЭ [28; 92].

Европейская Ассоциация Урологов (ЕАУ) считает, что мпМРТ малого таза является «золотым» стандартом диагностики локальных и локорегионарных рецидивов РПЖ после РПЭ [65], а систематический обзор от 2019 г. убедительно показал высокую эффективность мпМРТ с

контрастированием в обнаружении локального рецидива РПЖ после РПЭ с чувствительностью 84% и специфичностью 92% [79].

Знание наиболее частых мест локального рецидива после РПЭ важно для облегчения его точного выявления специалистами по лучевой диагностике. Локальный рецидив может быть представлен опухолевым очагом в простатическом ложе и/или ложе удалённых семенных пузырьков [152], в зоне пузырно-уретрального анастомоза, ретровезикальном пространстве, стенке мочевого пузыря, или рядом с семявыносящими протоками [101; 122; 131]. Локальный рецидив обычно характеризуется узловым, полукруглым тканевым субстратом с плохо очерченными краями, со средней интенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ), с сопутствующей ограниченной диффузией и быстрым ранним накоплением парамагнетика на изображениях ДКУ (динамического контрастного усиления) [39].

Не стоит забывать, что в области пузырно-уретрального анастомоза в 38-57% случаев можно выявить резидуальную доброкачественную ткань предстательной железы, а клетки аденокарциномы – в 3-7% случаев. Наличие данной ткани объясняет сохранение повышенного уровня ПСА на уровне 0,2 – 0,4 нг/мл, что определяется как понятие «доброкачественный ПСА-рецидив» [71]. Также в области анастомоза в течение первых 6 месяцев после операции можно выявить организовавшуюся гематому, а также свежую гипervasкулярную грануляционную ткань, которая может имитировать локальный рецидив. В этот же период времени увеличение лимфатических узлов наиболее часто обусловлено реактивной лимфаденопатией, для которых характерно увеличение их размеров по длине.

Из вышеуказанного следует, что несмотря на высокую чувствительность и специфичность мпМРТ, данная методика всё же склонна к ложноположительным результатам из-за отсутствия достаточной тканевой массы в зоне удалённой предстательной железы, реактивных изменений

тканей в первые полгода после операции и возможного наличия артефактов [55; 71; 101; 108; 122].

При подозрении на локальный рецидив РПЖ основная критика большинства исследований связана с ретроспективным анализом, большой вариабельностью значений ПСА после радикального лечения и отсутствием эталонного стандарта описания мпМРТ. Стоит отметить, что гистологическое подтверждение подозрительного на местный рецидив очага в основном не требуется для направления пациентов на спасительную лучевую терапию и в вышеуказанных исследованиях биопсия параанастомозных тканей и простатического ложа проводилась малому количеству пациентов, что приводит к неопределенности точности мпМРТ и относительной её пользы [28].

С целью снижения неоднозначной интерпретации результатов между разными специалистами и повышения информативности мпМРТ группа экспертов Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) и Европейского общества урологической визуализации (European Society of Urological imaging), а также отдельные члены руководящего комитета по разработке «Prostate Imaging Reporting and Data System» (PI-RADS) разработали унифицированный алгоритм проведения и оценки результатов мпМРТ для диагностики местных рецидивов РПЖ после РПЭ и лучевой терапии. Теперь вероятность рецидивной опухоли оценивается по 5-балльной шкале: категория 1 соответствует поражению с очень низкой вероятностью рецидива; 2 - низкая вероятность рецидива; 3 - сомнительная или неопределенная вероятность рецидива; 4 - высокая вероятность рецидива; и 5 – очень высокая вероятность рецидива [107].

Результаты первоначальных исследований убедительно показывали, что система PI-RR является воспроизводимым подходом диагностики локального рецидива РПЖ с высокой диагностической точностью в диапазоне от 75 до 85%, что может позволить широко использовать шкалу PI-RR в клинической

практике [46; 58]. Самое главное, что оценка PI-RR установила высокую степень согласия между специалистами, что способствует улучшению стандартизации и воспроизводимости мПМРТ таза для выявления локальных рецидивов РПЖ, однако эти данные должны быть подтверждены более крупными и проспективными исследованиями.

Таким образом, чаще всего рецидивную опухоль находят в параанастомозных тканях, в стенках пузырно-уретрального анастомоза, в ложе удалённых семенных пузырьков. И стоит принять во внимание, что биохимический рецидив может быть обусловлен остаточной тканью предстательной железы, имитирующей рецидивную опухоль.

#### **1.4 Место ПЭТ-при биохимическом послеоперационном прогрессировании.**

Известно, что биохимический рецидив не всегда обусловлен местным рецидивом в простатическом ложе. Клиницистам необходимо исключать также вовлечение в онкологический процесс регионарных и нерегионарных лимфоколлекторов, костей и других органов. Остеобластические метастазы скелета оказываются первичным проявлением диссеминированного заболевания, в то время как тазовые лимфатические узлы являются наиболее частым местом локорегионарного рецидива. В указанных ситуациях, с целью исключения отдалённого метастазирования, пациенту ранее проводилась остеосцинтиграфия (ОСГ), которая в данное время имеет больше историческое значение ввиду ограниченной чувствительности при уровне ПСА <10 нг/мл [25]. Если ОСГ дает отрицательный результат при подозрении на метастазы в кости, разумно использовать ПЭТ-КТ, которая отмечается более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с ОСГ [23; 147].

В настоящее время наиболее распространённым подходом в диагностике рецидивов РПЖ является применение гибридных (совмещённых) технологий исследований в виде ПЭТ-КТ, позволяющее одновременно

получать максимальный объём анатомических и метаболических данных об исследуемой области [47; 110; 135]. Однако, в течение длительного времени применимость данного метода диагностики при РПЖ имела ограниченный характер ввиду отсутствия специфических радиофармпрепаратов (РФП) для его визуализации. К примеру, фтордезоксиглюкоза (ФДГ) выводится почками и накапливается в мочевом пузыре, а это может маскировать локальный рецидив в простатическом ложе [117].

По данным литературы, наиболее широко используемыми РФП для ПЭТ-КТ в онкоурологии являются меченный  $^{11}\text{C}$  или  $^{18}\text{F}$ -фторэтилхолин, ацетат, флуцикловин, однако наиболее специфичной группой РФП для диагностики причины БХР оказались трейсеры простатического специфического мембранного антигена (ПСМА), которые применяются не только с диагностической, но и лечебной целью [26; 45; 51; 65; 111; 113; 127; 147; 157; 161].

Точность ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуцикловином и  $^{11}\text{C}$ -холином оказалась эквивалентная, при этом чувствительность и специфичность в выявлении местного рецидива в простатическом ложе составляет 91% и 40%, а отдалённого метастазирования – 55% и 96,7% [102]. Однако частота выявления причины БХР по данным ПЭТ-КТ прямо пропорциональна уровню ПСА после РПЭ [57; 76].

Недавнее исследование EMPIRE-1 показало, что включение ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуцикловином в процесс принятия решений и планирования лучевой терапии у пациентов с БХР после РПЭ значительно улучшает результаты спасительной ДЛТ [21]. Хотя консенсус 2018 года для распространенного РПЖ предлагает использовать ПЭТ-КТ с РФП, специфичными для РПЖ, когда уровень ПСА  $> 0,5$  нг/мл [24]. Зарубежные клиницисты обычно проводят ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуцикловином при уровнях ПСА не менее 2 нг/мл. Для пациентов с уровнем ПСА от 0,5 до 2 нг/мл предпочитают проведение ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -

PSMA-11, а не ПЭТ/КТ с флуцикловином F-18, где это возможно, из-за большей чувствительности при более низких пороговых значениях ПСА.

Вышеуказанный факт отражён в ряде исследований, которые указывают, что проведение ПЭТ-КТ с использованием лигандов ПСМА ( $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 и  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007) ассоциировано с лучшим выявлением как локорегионарных, так и отдаленных метастатических поражений, в том числе у мужчин с очень низким уровнем ПСА (<2 нг/мл) [22; 23; 37; 50; 52; 60; 65; 70; 80; 84; 127; 147]

В декабре 2020 года FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 для ПЭТ-визуализации на основе ПСМА у мужчин с РПЖ, в том числе с подозрением на БХ рецидив [68]. А уже в мае 2021 года, на основании результатов исследования CONDOR, FDA одобрило пифлуфолатаст  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 для ПЭТ-визуализации на основе ПСМА у мужчин с подозрением на БХ рецидив после радикальной терапии [91].  $^{18}\text{F}$ -ПСМА-1007 имеет существенное преимущество перед  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, заключающееся в большей степени билиарной и в меньшей уринарной экскреции, что позволяет с высокой точностью оценивать наличие патологического очага в простатическом ложе.

По данным ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА при уровне ПСА менее 0,2 нг/мл клинический рецидив обнаруживается в 42-46% случаев, при уровне 0,2 – 0,5 нг/мл – в 49-58%, при уровне 0,5 – 10 нг/мл – в 76-86% случаев, при уровне ПСА более 10 нг/мл – в 95-96%. При этом стоит помнить, что в 15% случаях существуют «ПСМА-негативные» пациенты, у которых опухолевые очаги не определяются из-за отсутствия экспрессии ПСМА [28].

Потенциальное влияние ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА на клиническое решение было рассмотрено в систематическом обзоре 15 исследований ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, в которых участвовало 1163 пациента (подавляющее большинство с БХР после радикального лечения) [147]. Результаты ПЭТ-

сканирования в 54 % случаев изменили тактику лечения. Среди пациентов с БХР увеличилась доля проведения спасительной ДЛТ (с 56 до 61 %), спасительной РПЭ (с 1 до 7 %), фокальной терапии (с 1 до 2 %) и мультимодального лечения (с 2 до 6 %), в то время как частота системной терапии уменьшилась (с 26 до 12 %), либо при отсутствии проведения лечения (с 14 до 11 %) при использовании данных ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11.

Далее исследование ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11 напрямую сравнивали с ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуцикловином в проспективном сравнительном исследовании 50 мужчин с ранним БХР после РПЭ (уровни ПСА в диапазоне от 0,2 до 2 нг/мл), которые прошли оба ПЭТ-сканирования с интервалом 15 дней [22]. Частота обнаружения была значительно выше при ПЭТ-КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11, чем при применении ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -флуцикловином (56% против 26%, отношение шансов 4,8 [95% ДИ = 1,6–19,2]). Для 26 пациентов с концентрацией ПСА от 0,2 до 0,5 нг/мл частота обнаружения составила 7 (27 %) при применении  $^{18}\text{F}$ -флуцикловина по сравнению с 12 (46 %) при применении ПСМА; соответствующие значения для 18 пациентов с концентрацией ПСА от 0,5 до 1 нг/мл были 5 vs. 12 (28 против 67 %). Таким образом, общая чувствительность и специфичность ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА при БХР после РПЭ составляли 80 и 97% соответственно [132], что превосходит по информативности ПЭТ-КТ с холином и флуцикловином.

По итогу, на сегодняшний день нет единого мнения относительно соответствующей последовательности диагностической визуализации при БХР после РПЭ. Известно, что ПЭТ/КТ с лигандами ПСМА и мпМРТ малого таза используются для обнаружения локального рецидива и отдаленных метастазов [64; 65]. Установлено, что данные методики не заменяют, а дополняют друг друга, позволяя с высокой точностью определить причину повышения ПСА после РПЭ. При этом результаты мпМРТ влияют на процесс планирования спасительного лечения путем определения контуров простатического ложа или локализации тканевого компонента в нём.



## **1.5. Биопсия простатического ложа в диагностике локального рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии.**

После проведения визуализирующих методик возникает вопрос: если мы столкнулись с локальным рецидивом после РПЭ, который формально может являться показанием к спасительной терапии, должны ли мы верифицировать этот рецидив прежде, чем проводить дальнейшее лечебное воздействие? По этому вопросу нет единого мнения. Проведение биопсии под ультразвуковым (УЗ) наведением для пациентов с БХР после РПЭ без отдаленных метастазов является спорным.

Самый большой ретроспективный опыт биопсии в этой ситуации включает 114 пациентов, которым было выполнено 156 биопсий под УЗ-контролем [97]. В этом исследовании у 61 пациента (54 %) был морфологически подтвержден местный рецидив, причём в двух третях наблюдений в области пузырноуретрального анастомоза. В трети случаях может потребоваться более одной биопсии.

Другие данные свидетельствуют о ценности пальцевого ректального исследования (ПРИ) при отборе пациентов с повышенным уровнем ПСА для биопсии под ТРУЗИ-контролем. В серии из 62 ТРУЗИ-биопсий, проведенных 41 пациенту с сывороточным уровнем ПСА  $\geq 0,4$  нг/мл после РПЭ, локальный рецидив был подтвержден у 39 и 59% после одной или нескольких биопсий соответственно [162]. Биопсия чаще была положительной у мужчин с пальпируемым поражением по сравнению с пациентами с нормальными результатами пальцевого ректального исследования и ТРУЗИ (78% против 23%). Fowler с соавторами пришли к выводу, что рутинная биопсия уретроцистоанастомоза под ТРУЗИ-контролем не показана мужчинам с отрицательными данными по ПРИ и ТРУЗИ.

Серия исследований указывала на невысокую чувствительность трансректальной биопсии простатического ложа: 40–71% для уровней ПСА  $>1$  нг/мл и 14–45% для уровней ПСА  $<1$  нг/мл [59; 137]. Из отечественных

публикаций, посвящённых верификации местного рецидива РПЖ после РПЭ, следует отметить диссертационное исследование Гуспанова Р.И. [3], в котором описана методика трансректальной биопсии простатического ложа под УЗ-контролем с предварительно установленным уретральным катетером в мочевого пузырь. Данный метод позволял выявить рецидив простатическом ложе у 30 пациентов из 76 (в 39,5% случаев), у 14 пациентов из 76 были выявлены незлокачественные гистологические находки: в виде резидуальной ткани предстательной железы и/или семенных пузырьков. Громов А. И. с соавторами описывают серию клинических случаев, где пациентам проводили трансректальную прицельную fusion-биопсию параанастомозных тканей под контролем совмещённых изображений мпМРТ и УЗИ [2]. Данные работы указывают на интерес онкоурологов и лучевых диагностов к верификации местного рецидива, однако для формирования каких-либо рекомендаций необходимо большее количество хорошо спланированных исследований.

Исходя из литературных источников, после РПЭ рутинная ТРУЗИ-биопсия имеет специфичность 26-67%, при этом результаты биопсии зависят от размера опухоли. А если опухоль уже визуализирована, и достигает тех размеров, когда её можно отправить на гистологическое исследование, то может ли идти речь о спасительной терапии с хорошим эффектом? Зарубежные гайдлайны не рекомендуют рутинную биопсию под ТРУЗИ-контролем при отрицательной визуализации и данных ПРИ [129].

Если говорить о морфологическом подтверждении местного рецидива РПЖ после РПЭ, то результаты спасительной ДЛТ не зависели ни в одном исследовании от наличия или отсутствия верифицированного локального рецидива. Для формирования показаний к спасительной лучевой терапии радиотерапевтам достаточно наличие неблагоприятных факторов риска: категории рТ3, N+, R+, а также отрицательная кинетика в виде повышения уровня ПСА [31]. Как видно из ранее проведённых исследований, рутинная

биопсия простатического ложа под ТРУЗИ-контролем при БХР не является обязательной диагностической манипуляцией.

Стоит отметить, что в доступной зарубежной и отечественной литературе мало исследований, посвященных биопсии простатического ложа трансперинеальным (промежностным) доступом. Скорее всего это связано с финансовой нагрузкой и с недостаточно установленной пользой для пациента в долгосрочной перспективе.

Данный вид биопсии описан в диссертации Цыбульского А.Д. [20], и выполняется по внутреннему протоколу, разработанному в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. Биопсия производится под спинальной анестезией в литотомическом положении пациента из 14-16 точек (рис.1) и требует госпитализации в круглосуточный стационар в среднем на 2 суток.

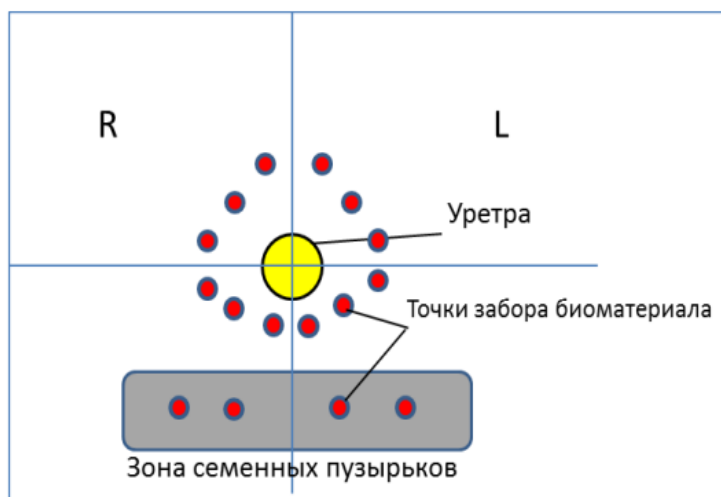


Рисунок 1. Картирование забора материала для гистологического исследования при проведении промежностной биопсии простатического ложа

Проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа является сомнительной манипуляцией при планировании спасительной ДЛТ, однако при планировании спасительной высокоэнергетической брахитерапии

(сВБТ) достоверно установленная локализация рецидивной опухоли может быть полезной опцией для подведения опухолецидной очаговой дозы.

Задача трансперинеальной биопсии состоит в том, чтобы точно картировать место локального рецидива относительно пузырно-уретрального анастомоза. Это позволит произвести эскалацию очаговой дозы при проведении сВБТ микроисточником  $^{192}\text{Ir}$  при минимизации облучения критических органов, таких как уретра, прямая кишка, шейка мочевого пузыря, пузырно- уретральный анастомоз [19].

Также весьма полезными находками при биопсии будут являться резидуальная ткань предстательной железы, семенные пузырьки, очаги фиброза, которые, как указано выше, могут имитировать локальный рецидив по данным визуализации. Гистологическое исключение локального рецидива в простатическом ложе позволит избежать определённой части пациентам непоказанного чрезмерного спасительного лечения, которое потенциально может иметь побочные эффекты, осложнения и ухудшить качество жизни.

В доступной литературе отсутствуют исследования о проведении трансперинеальной биопсии ложа удалённой предстательной железы на репрезентативной выборке пациентов с подозрением на локальный рецидив, что делает исследование данной манипуляции перспективным и актуальным направлением в онкоурологии.

### **1.6. Спасительная андроген-депривационная терапия.**

На данный момент андроген-депривационная терапия (АДТ) аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (аЛГРГ) является одним из основных методов лечения метастатического и рецидивирующего РПЖ. Рекомендуется применение следующих препаратов: гозерелин, трипторелин, лейпрорелин, бусерелин 1 раз в 28 дней или 1 раз в 3 месяца [6; 8]. Сроки проведения (АДТ) при лечении рецидивирующего и распространённого РПЖ в течение многих лет вызывают споры. В основном это связано с отсутствием

адекватных рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих раннюю и отсроченную АДТ у пациентов с БХР после неэффективности радикального лечения. На сегодняшний день имеющиеся исследования и текущие рекомендации утверждают, что раннюю АДТ применяют только при лечении рецидивирующего или метастатического РПЖ [129]. Европейская Ассоциация Урологов при этом рекомендует АДТ пациентам, нуждающимся в паллиативном лечении [65].

Таким образом, АДТ является терапией выбора для пациентов с локальным рецидивом, которым противопоказана ДЛТ. При этом необходимо учитывать, когда начинать АДТ (ранняя или отсроченная) и в каком режиме её проводить (непрерывно или в интермиттирующем режиме). Большая часть вопросов вокруг АДТ связаны с тем фактом, что преимущества её неясны, ведь изначально биохимическое прогрессирование протекает бессимптомно, а начало АДТ оказывает отрицательное влияние на качество жизни в долгосрочной перспективе [1; 98].

**Время начала андроген-депривационной терапии.** Оптимальное время старта андрогенной депривации является непростой задачей при подтверждённом биохимическом прогрессировании без чётких данных за наличие клинического рецидива. Уже в течение нескольких десятилетий АДТ является одной из первых спасительных методик при биохимическом рецидиве РПЖ и достоверно увеличивает общую выживаемость таких пациентов [63; 81; 94].

В метаанализе 2016 года не доказана польза назначения ранней АДТ при рецидиве неметастатического РПЖ. Был сделан вывод о том, что ранняя АДТ должна быть назначена пациентам с крайне высоким риском прогрессирования на основании времени удвоения ПСА и шкалы Глисона, но с большой ожидаемой продолжительностью жизни. Это соответствует текущим рекомендациям EAU/ESTRO/SIOG и AUA/ASTRO/SUO [136].

Остаётся открытым вопрос по установлению оптимальных сроков АДТ. В рандомизированном исследовании TOAD проводилась сравнительная оценка между ранней (в течение 2 месяцев) и отсроченной АДТ (спустя 24 месяца) по критерию общей выживаемости. Ранняя терапия была ассоциирована с увеличением общей выживаемости и интервала времени до локального и отдаленного рецидивирования по сравнению с группой отсроченной АДТ, при этом кардиальные побочные эффекты отмечались чаще [158].

Также вопрос о том, когда начинать АДТ, изучался в ретроспективном анализе CaPSURE, в котором сравнивалась ранняя и отсроченная АДТ при БХР. Мужчины, начавшие АДТ в течение 3 месяцев после БХР, были отнесены к «ранней группе», а те, кто начал АДТ при появлении метастазов, были отнесены к «отсроченной группе». Этот анализ не показал различий в общей и опухолево-специфической выживаемости между группами [82].

**Интермиттирующая или непрерывная АДТ.** После работы Huggins С., и Hodges С. 1941 года [78], АДТ стала эталонным методом лечения не только метастатической формы рака предстательной железы [56], но, спустя время, и у больных локализованным и местнораспространенным РПЖ [67; 148; 153].

Изначально АДТ использовалась в постоянном режиме, но учитывая развивающиеся побочные эффекты, учёными была предложена АДТ в циклическом режиме, которая характеризуется периодичным назначением препарата у больных с положительным откликом биохимического маркера [66]. Ещё в конце XX века исследование Sato N. убедительно показало, что циклическая АДТ по сравнению с непрерывной увеличивает интервал до проявления кастрат-рефрактерной фазы заболевания [89].

Несмотря на неоспоримые преимущества непрерывной АДТ, следует помнить о вызываемой ей кардио-васкулярной токсичности, чувства

«прилива»), эректильной дисфункции, саркопении и снижении минеральной плотности костной ткани [77]. Исследование 2012 года на 1386 пациентах показало, что проведение циклической АДТ в отдалённом периоде не уступает непрерывной и ассоциировано с лучшим качеством жизни в отношении полового влечения ( $p < 0,001$ ), дизурии ( $p = 0,006$ ) и чувства «прилива» ( $p < 0,001$ ) [90].

Чтобы лучше понять факторы, связанные с безметастатической выживаемостью, Antonarakis с соавторами исследовали протекание биохимического прогрессирования у 450 пациентов после РПЭ. В их когорте медиана времени от РПЭ до БХР составила 3 года, а медиана безметастатической выживаемости после БХР составила 10 лет (95% ДИ = 8,0–14,0). Они сообщили, что время удвоения ПСА было самым сильным предиктором метастазирования, обнаружив, что именно пациенты с меньшим временем удвоения ПСА (PSA doubling time) были склонны к развитию метастазов (ОР = 33,3; 95% ДИ = 16,4–67,4 для PSA doubling time менее 3 месяцев и ОР = 8,0; 95% ДИ = 4,5–14,1 для времени удвоения PSA doubling time от 3 до 9 месяцев) по сравнению с пациентами со PSA doubling time более 15 месяцев [156].

Текущий консенсус предполагает, что интермиттирующая АДТ может быть предложена пациентам высокого риска биохимического прогрессирования с данными факторами: время удвоения ПСА менее 10–12 месяцев, индекс Глисона 8 или выше, а так же интервал до БХР 18 месяцев [36; 87; 126].

В настоящее время недостаточно РКИ, оценивающих влияние ранней и отсроченной АДТ на выживаемость при лечении рецидива РПЖ, ведь ни в одном РКИ не рассматривались или не демонстрировались преимущества применения определённых сроков АДТ у пациентов с БХР. Брюховский и др., предложили идею прерывистой АДТ для уменьшения побочных эффектов и

улучшения качества жизни, тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для выяснения оптимального времени АДТ и его влияния на кастрационную резистентность [95].

Таким образом, четкие рекомендации о том, когда начинать АДТ при БХР, остаются неясными, что подчеркивает важность обсуждения с пациентами плюсов и минусов ранней и отсроченной АДТ, а побочные эффекты и отдалённые последствия АДТ для здоровья необходимо сопоставлять с возможностью прогрессирования заболевания и предпочтениями пациента [12].

### **1.7. Место дистанционной лучевой терапии в лечении рецидивов после радикальной простатэктомии**

Дистанционная радиотерапия простатического ложе является устоявшимся стандартом лечения больных с маркерным, местным, или локорегионарным рецидивом [128]. Как правило, пациентам с уровнем ПСА  $\geq 0,2$  нг/мл рекомендуют данный вид терапии.

Отечественные исследователи, такие как С.И. Ткачев, С.Н. Новиков, Р.В. Новиков, в своих работах декларируют высокую эффективность СДЛТ послеоперационных рецидивов с приемлемой лучевой токсичностью [7; 18]. В работе П.В. Булычкина статистически значимыми негативными факторами прогноза эффективности СДЛТ является время удвоения ПСА менее 6 месяцев и уровень ПСА более 0,5 нг/мл на момент начала гормонолучевого лечения [10]. Также интерес представляет работа челябинских радиотерапевтов, в которой представлены аналогичные результаты проведения ДЛТ пациентам с послеоперационными рецидивами рака предстательной железы, однако, к сожалению, в работе не представлена детализация рецидивов [11].

В серии 3 РКИ раннюю послеоперационную дистанционную лучевую терапию сравнивали с активным наблюдением за пациентами после хирургического лечения. Была продемонстрирована лучшая клиническая эффективность данной терапии по сравнению с наблюдением у пациентов с



позитивным хирургическим краем, с местнораспространенным процессом [32; 35; 120]. В 2016 году зарубежными авторами было убедительно показано, что раннее проведение ДЛТ при низких уровнях ПСА после простатэктомии ассоциировано с увеличением ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без отдалённого метастазирования [53].

Важно отметить, что при проведении спасительной ДЛТ основными факторами являются разовая и суммарная очаговая доза, целевой объем облучения, сочетание АДТ с ДЛТ, а также время старта АДТ и цикличность её назначения.

Несмотря на то, что спасительная ДЛТ считается эталонным стандартом лечения маркерных и местных послеоперационных рецидивов рака предстательной железы [30; 53; 85], нет спланированных сравнительных исследований. В работе SAKK 09/10 3 фазы анализировали подведение классической (СОД 64 Гр за 32 фракции) и дозо-интенсивной (70 Гр за 35 фракций) СОД рандомизированным пациентам с биохимическим рецидивом и пациентам с уровнем ПСА  $\leq 2$  нг/мл [62]. Было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между группами относительно ПСА-специфической безрецидивной выживаемости. При этом поздние лучевые циститы и лучевые ректиты чаще встречались в группе пациентов с дозо-интенсивной СОД, которая не оказывала значимого влияния на клиническую симптоматику. Это не подтверждает ранние ретроспективные исследования, показывающие, что интенсификация СОД при спасительной ДЛТ улучшает прогноз [30; 43; 53; 62; 93; 145].

В другом исследовании сравнивали раннюю и отсроченную ДЛТ до 64 Грей СОД без АДТ и облучения лимфоколлекторов, и показали общую 5-летнюю ПСА-специфическую выживаемость на уровне 87% [34]. В исследовании были включены пациенты с низким уровнем ПСА, чем в когорте SAKK 09/10, а объём облучаемой ткани (как предстательная железа, так и тазовые лимфатические узлы) был больше, чем в исследовании SAKK 09/10

[121]. Проведённое в 2020 году исследование, включавшее 144 пациента после ранней и отсроченной ДЛТ, и сравнившее СОД 66 и 72 Гр, не показало различий между двумя СОД в ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, а также - в развитии ранних и поздних лучевых осложнений при медиане наблюдения в 48,5 месяцев [159].

Таким образом, дозо-интенсивная СОД эквивалентна по эффективности классической, но при этом ассоциирована с высокой частотой развития лучевых осложнений.

**Целевой объём облучения.** Основной вопрос, связанный с целевым объемом облучаемой ткани при послеоперационных рецидивах рака простаты, заключается в том, нужно ли облучать регионарные лимфоколлекторы? В исследовании SPPORT сравнивали облучение простатического ложа с зоной регионарного лимфооттока (1 группа), и облучение исключительно простатического ложа (2 группа) у пациентов с БХР после РПЭ. Показатель ПСА-специфической безрецидивной выживаемости составил 71% (66%-75%) через 5 лет для 2 группы, а для 1 группы - 94% пациентов [112]

ПЭТ/КТ с ПСМА у пациентов маркерным послеоперационным рецидивом показывает, что регионарные лимфоколлекторы являются частым местом рецидива [83] В исследовании NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT, где рассматривались результаты лечения пациентов после спасительной ДЛТ, был продемонстрирован высокий биохимический контроль при облучении всего таза по сравнению с облучением простатического ложа, с приемлемыми лучевыми осложнениями [150].

Характер прогрессирования РПЖ после спасительной ДЛТ изучен недостаточно. Brand D. с соавторами в 2019 году [109] обнаружили, что тазовые лимфатические узлы являются частым местом рецидива у пациентов после изолированного облучения простатического ложа. В этом исследовании примерно у 11% пациентов наблюдалось регионарное метастазирование после ранней послеоперационной ДЛТ за период с 1997 по 2013 год. Следует

отметить, что это число может увеличиться при более длительном наблюдении.

**Сочетание АДТ и спасительной ДЛТ (СДЛТ).** Ранее было отмечено, что маркерный послеоперационный рецидив возникает более чем у 30% пациентов [54; 134; 155], а метастатическая форма заболевания возникает только у трети пациентов [123; 128]. Однако у половины пациентов после спасительной ДЛТ наблюдается дальнейшее прогрессирование РПЖ, особенно в группах высокого риска прогрессирования [29; 123; 146]. Во многих исследованиях показано, что комбинация спасительной ДЛТ и АДТ увеличивает общую и безрецидивную выживаемость [44; 86; 115; 116; 128].

В РКИ бикалутамид показал свою эффективность [27; 44]. Затем группа NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group провела двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ (RTOG 9601), чтобы выяснить, может ли добавление бикалутамида в течение 24 месяцев во время и после СДЛТ увеличить общую выживаемость по сравнению с СДЛТ + плацебо. Результаты показали, что в 1 группе отмечено более низкая частота БХР и метастазирования, чем в группе плацебо [88].

Shiple W. с соавторами в 2017 году [133] провели аналогичное двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ с 1998 по 2003 год. В группе пациентов, получавших АДТ в течение 24 месяцев, была выявлена более длительная общая и опухоль-специфическая выживаемость, чем в группе плацебо, что еще раз подтверждает положительный эффект применения бикалутамида у пациентов после СДЛТ.

Поскольку АДТ сопровождается осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, важно определить роль уровня ПСА перед СДЛТ для снижения этих побочных эффектов. Dess R. с соавторами в 2020 году [38] провели РКИ для оценки эффективности сочетания СДЛТ с бикалутамидом в соответствии с уровнем ПСА до СДЛТ. Улучшение общей выживаемости наблюдалось у пациентов с уровнем ПСА более 1,5 нг/мл, но не у пациентов с

уровнем ПСА 1,5 нг/мл или ниже. У пациентов с ПСА от 0,61 до 1,5 нг/мл наблюдалось улучшение общей выживаемости, связанное с антиандрогенным средством.

Нельзя пройти и мимо исследования SPPORT, которое было крупнейшим международным многоцентровым РКИ случай-контроль, включавшим 283 онкологических центра [154]. Пациенты с персистентно обнаруживаемым или изначально неопределяемым и повышающимся уровнем ПСА в диапазоне от 0,1 до 2,0 нг/мл после РПЭ были включены в исследование и распределены по трем группам (группа 1, изолированное облучение ложа удалённой предстательной железы; группа 2, облучение ложа простаты + краткосрочная АДТ в течение 4–6 мес; и группа 3, СДЛТ на лож удалённой предстательной железы и тазовые лимфоузлы + краткосрочная АДТ в течение 4–6 мес). Несмотря на то, что общая выживаемость не различалась между тремя группами, группа 3 показала лучшую выживаемость без биохимического прогрессирования по сравнению с группами 1 и 2. Однако ранние ( $\leq 3$  месяцев после СДЛТ) токсические реакции встречались чаще в группе 3, чем в группах 1 и 2.

Таким образом, этот метод комбинированного лечения, с добавлением АДТ к СДЛТ, обеспечивает рациональный подход к замедлению метастазирования и улучшению общей выживаемости пациентов с БХР.

Для предотвращения прогрессирования заболевания крайне важно правильно определить режим радиотерапии после РПЭ. АДЛТ считается приемлемым вариантом для пациентов группы высокого риска прогрессирования даже при крайне низком или вовсе при нулевом уровне ПСА после операции. Несмотря на то, что АДТ может быть эмпирически более эффективной с точки зрения влияния на частоту прогрессирования РПЖ, при этом СДЛТ позволяет избежать чрезмерного лечения и снижает частоту и степень тяжести лучевых осложнений.

Решение вопроса о назначении АДЛТ при крайне низком или нулевом ПСА после хирургического вмешательства или же предпочтение ранней (после БХР) или поздней (после радиологическом подтверждении рецидива) СДЛТ по-прежнему является очень сложной задачей.

РКИ фазы 3 показали, что немедленная послеоперационная лучевая терапия ложа удалённой предстательной железы демонстрирует значительное улучшение локального контроля и выживаемости без биохимической прогрессии по сравнению с отсроченной СДЛТ [32; 33; 114; 119]

Исследование EORTC 22911 2005 года было первым исследованием, продемонстрировавшим эффективность облучения в отношении БХР и локального рецидива после РПЭ [119], и включало долгосрочное наблюдения за пациентами после ранней и отсроченной СДЛТ. Спустя 10-летний период наблюдения, исследователи сообщили, что немедленная АДЛТ значительно улучшило выживаемость без биохимической прогрессии по сравнению с отсроченным лечением.

Французское исследование III фазы GETUG-AFU-17 2020 года сравнило АДЛТ и раннюю СДЛТ с точки зрения клинического исхода и токсических реакций. В этом исследовании не было обнаружено каких-либо клинических преимуществ немедленной АДЛТ по сравнению с ранней СДЛТ. При этом в ходе АДЛТ отмечалась повышенная частота генитоуринарных радиационных повреждений II и III степени (27 % против 7 %), в то время как проведение ранней СДЛТ уменьшало частоту развития лучевых осложнений [34].

Таким образом, начало АДТ и/или СДЛТ должно быть обязательно учтено в соответствии с возрастом, сопутствующими заболеваниями и предпочтениями пациента, а также с потенциальными неблагоприятными последствиями. При назначении АДТ при биохимическом рецидиве РПЖ после РПЭ интермиттирующий режим показывает аналогичную общую выживаемость и улучшает качество жизни по сравнению с непрерывной АДТ.

При решении вопроса о назначении лучевой терапии при биохимическом рецидиве, СДЛТ должна считаться стандартной опцией. АДЛТ также эффективна в отношении прогрессирования заболевания, однако, токсические реакции со стороны прямой кишки и нижних мочевых путей снижают эффективность лечения.

### **1.8. Спасительная брахитерапия локальных рецидивов РПЖ после радикальной простатэктомии.**

Несмотря на высокоэффективность адъювантной или спасительной ДЛТ, органы риска, такие как прямая кишка и нижние мочевые пути, в любом случае получают такую дозу облучения, которая может не только привести к ранним и поздним лучевым осложнениям различной степени тяжести, но и к возможному образованию радио-индуцированных вторичных опухолей [118]

Из этих соображений контактная лучевая терапия (брахитерапия) является привлекательным вариантом лечения локальных рецидивов РПЖ, позволяющая доставить экстремально высокие дозы облучения, при этом минимизируя лучевую нагрузку на критические органы малого таза. Это находит подтверждение в некоторых предварительных исследованиях, в которых имеются многообещающие результаты не только с точки зрения безопасности, но и эффективности, обеспечивая возможную альтернативу сальважной ДЛТ [106; 142].

В зарубежной литературе имеется множество исследований применения брахитерапии при локальных рецидивах после ДЛТ, однако имеются лишь отдельные описание клинических случаев [72; 139] и немногочисленные сообщения о сальважной брахитерапии локальных рецидивов после РПЭ с последующей ДЛТ или без неё [42; 69; 72; 75; 138; 140; 141]. В отечественной литературе также представлены единичные публикации о применении сальважной брахитерапии высокой мощности дозы у пациентов после различных методов лечения [13–16]. Стоит отметить, что количество пациентов в вышеуказанных исследованиях невелико (от 1–15), что

затрудняет статистическую обработку и определение значимых различий и выводов.

Выделяют низкомощностную (LDR-ВТ) и высокомощностную (HDR-ВТ) сальважную брахитерапию (СБТ). Преимущества последней включают в себя короткую продолжительность облучения и более высокую дозу на фракцию с приемлемым профилем генито-уринарной и гастроинтестинальной токсичности. Проведённые исследования показали, что с точки зрения биохимического контроля успех СБТ может варьироваться от 50 до 85%, а тяжелая генито-уринарная токсичность наблюдалась у 10–60% пациентов [42; 73; 140].

Таким образом, в литературе представлены лишь мозаичные исследования по сальважной низко- или высокодозной брахитерапии локальных рецидивов РПЖ после РПЭ, при этом другие варианты минимально инвазивной спасительной терапии включают в себя криотерапию [160] и HIFU [74; 143], но опыт различных учреждений указывает на низкие показатели биохимического контроля (около 50%), а также высокую частоту генито-уринарной токсичности тяжелой степени, требующую хирургического вмешательства.

Таким образом, диагностика локального рецидива РПЖ после радикального хирургического вмешательства является перспективным онкоурологическим направлением, так как вовремя проведенная спасительная терапия может быть ассоциирована с высоким локальным контролем над опухолью, высокими показателями общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости, а также удовлетворительным качеством жизни, что немаловажно для трудоспособной категории пациентов с рецидивом РПЖ.

Анализ литературных источников показал, что в данный период времени ведущая роль в лечении локальных рецидивов РПЖ после РПЭ отводится спасительной ДЛТ как в сочетании с андрогенной депривацией, так и без неё.

Однако несмотря на приемлемый биохимический контроль, возникающие ранние и поздние лучевые осложнения побуждают клиницистов искать, разрабатывать и применять альтернативные способы лечения локальных рецидивов РПЖ после РПЭ. Таким перспективным вариантом является спасительная высокомогностная брахитерапия, позволяющая доставлять высокую биологически эффективную дозу облучения в зону рецидива с минимальной генито-уринарной и гастроинтестинальной токсичностью. Учитывая вышеизложенное, как в зарубежной, так и в отечественной литературе спасительная высокодозная брахитерапия на данный момент остаётся экспериментальной методикой лечения локального рецидива РПЖ после РПЭ, и требует дальнейших проспективных рандомизированных исследований.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**2.1. Дизайн исследования.** Проведено динамическое ретроспективное моноцентровое когортное исследование. Минимальный срок между началом и окончанием наблюдения участников исследования составил 6 месяцев.

**Место и время проведения исследования.** Исследование проводилось в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России на базе отделений онкоурологии и дистанционной лучевой терапии. Включение пациентов в исследование проводилось в период с 01.01.2017 по 30.05.2023 год.



Рисунок 2. Дизайн исследования

**Исследуемые группы пациентов.** В основу исследования положен анализ результатов обследования и лечения 90 пациентов, получивших специализированную медицинскую помощь в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по поводу рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии, которую проводили в различных медицинских учреждениях Российской Федерации.

### **Критерии включения пациентов в исследование:**

1. Любой возраст пациента.
2. Наличие биохимического рецидива после РПЭ: 2 последовательных повышения уровня ПСА более 0,2 нг /мл.
3. Отсутствие данных за регионарное и отдалённое метастазирование, подтверждённое мпМРТ органов малого таза с динамическим контрастным усилением, ПЭТ-КТ с ПСМА.

### **Критерии невключения пациентов:**

1. Наличие отдаленного и регионарного метастазирования.
2. Острые и/или жизнеугрожающие состояния.
3. Воспалительные заболевания кишечника, а также отсутствие прямой кишки.
4. Послеоперационная (адьювантная) ДЛТ.
5. Кастрационно-резистентный РПЖ.

В соответствии с поставленными задачами исследования изначально было выделено 2 группы пациентов:

- Контрольная группа I (n=30) – пациенты, которым проведена спасительная 3-D конформная ДЛТ с методиками оптимизации IMRT, VMAT на зону рецидивной опухоли, ложа удалённой предстательной железы и зону регионарного лимфооттока с РОД 2-2,2 Гр и до СОД 64-70 Гр.

- Исследуемая группа II (n=30) – пациенты, которым выполнена спасительная высокодозная брахитерапия на аппарате MicroSelectron HDR микроисточниками  $^{192}\text{Ir}$  в монорежиме в 2 фракции по 15 Гр каждая с интервалом 2 недели до СОД 30 Гр, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования, рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (EQD), при соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ = 1,5, составляет около 141,1 Гр.

• В ходе работы нами выделена дополнительная 3 группа пациентов (n=30), которым проводилась спасительная АДТ в интермиттирующем режиме по поводу биохимического рецидива РПЖ после РПЭ без проведения лучевой терапии до определённого этапа наблюдения при исключении регионарного и отдалённого метастазирования. Основанием для назначения АДТ, в основном, было отсутствие показаний к проведению ДЛТ, а также отказ пациента от ДЛТ. Далее пациенты обращались на консультацию к онкоурологу в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России для определения дальнейшей тактики лечения.

**Этическая экспертиза.** Протокол научного исследования №61/2014 одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России от 27.01.2014 г.

## **2.2 Методы исследования:**

**Амбулаторный этап.** В ходе первого визита пациента в первичной медицинской документации фиксировалась следующая информация:

- инициальный уровень общего ПСА, результаты биопсии предстательной железы
- дата проведения радикальной простатэктомии с указанием учреждения и доступа операции (открытый, лапароскопический, робот-ассистированный)
- послеоперационное гистологическое заключение с указанием индекса Глисона, описанием края резекции
- патоморфологический диагноз
- динамика уровня ПСА после операции
- факт биохимического прогрессирования
- факт проведения андроген-депривационной терапии после РПЭ, сроки и режим её проведения и используемый препарат;

с целью оценки уродинамических показателей пациентам проводилась урофлоуметрия, оценка объема остаточной мочи, ТРУЗИ, мпМРТ малого таза, промежностная биопсия ложа удалённой предстательной железы (во II группе), оценка уровня ПСА, ПЭТ-КТ с  $^{11}\text{C}$ -холином /  $^{18}\text{F}$  – ПСМА /  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА-11. Оценка терапевтического статуса больного. На основании полученных клинико-инструментальных данных устанавливался клинический диагноз.

**Стационарный этап.** Проведение спасительной HDR брахитерапии или дистанционной радиотерапии. Данным пациентам АДТ проводилась в непрерывном режиме аналогами ЛГРГ не менее 3 месяцев до основного лечения и в течение 6 месяцев после спасительной терапии.

**Этап катамнеза.** Клинический и онкологический мониторинг больных, включенных в исследование. Пациенты, которым проводилась брахитерапия, посещали ФГБУ «РНЦРР» 1 раз в 3 месяца, и проводили инструментальные обследования 1 раз в 6 месяцев на протяжении 1 года. Осмотр 1 раз в 6 мес и обследование 1 раз в год на протяжении последующий 2-х лет. МРТ малого таза с контрастированием проводилось 1 раз в год после лучевой терапии. Контроль ПСА с частотой 1 раз в 3 мес в течение первого года и далее контроль выполняется 1 раз в 6 мес. После ДЛТ пациенты наблюдались минимум 1 раз в год в ФГБУ «РНЦРР», поэтому данные о кинетике уровня общего ПСА и опросники собирались путём телефонного контакта. Копии документов и протокол телефонного контакта прикреплялся к амбулаторной карте.

В нашем исследовании в группе с проведением ДЛТ по городам пациенты распределились следующим образом: Москва – 24 пациентов, Московская область – 3 пациента, другие города РФ – 3 пациента. В группе брахитерапии: Москва – 18 пациентов, Московская область – 2 пациента, другие города РФ – 10 пациентов. Все пациенты из 3 группы проживали в Москве на момент исследования и наблюдались в различных онкологических

диспансерах г. Москвы. Таким образом, большая часть пациентов наблюдалась в нашем центре, а также в онкологических учреждениях г. Москвы.

Биохимическое прогрессирование после спасительной терапии регистрировалось как повышение уровня общего ПСА более 0,2 нг/мл в двух или более измерениях. При подтверждении биохимического прогрессирования после проведения спасительной терапии пациенту проводился комплекс диагностических мероприятий: 1) мпМРТ малого таза с ДКУ; 2) с целью исключения отдалённого метастазирования и помощи в принятии дальнейшей тактики лечения далее проводилось ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА.

### 2.3. Клиническая характеристика пациентов

Таблица 1. Общая характеристика 90 пациентов с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии.

Характеристика	I группа n (%)	II группа n (%)	III группа n (%)
Стадия			
pT2	16 (53,3)	16 (53,3)	21 (70,0)
pT3a	10 (33,3)	8 (26,7)	5 (16,7)
pT3b	4 (13,3)	6 (20,0)	4 (13,3)
Индекс Глисона (G)			
Gleason score 6	7 (23,3)	11 (36,7)	10 (33,3)
Gleason score 7	17 (56,7)	14 (46,7)	14 (46,7)
Gleason score 8, 9, 10	6 (20,0)	5 (16,7)	6 (20,0)
Максимальный уровень простатического специфического антигена после РПЭ			
Менее 0,5 нг/мл	6 (20,0)	4 (13,3)	7 (23,3)
0,5–2 нг/мл.	13 (43,3)	20 (66,7)	15 (50,0)
Более 2 нг/мл.	11 (36,7)	6 (20,0)	8 (26,7)
Максимальный уровень простатического специфического антигена до РПЭ			
Менее 10 нг/мл.	16 (53,3)	13 (43,3)	7 (23,3)
10–20 нг/мл.	10 (33,3)	9 (30,0)	13 (43,3)
Более 20 нг/мл.	4 (13,3)	8 (26,7)	10 (33,3)
Андроген-депривационная терапия до РПЭ			
Не проводилась	23 (76,7)	26 (86,7)	27 (90,0)
Проводилась	7 (23,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
Продолжение таблицы 1			
Тазовая лимфаденэктомия			
Не проводилась	4 (13,3)	7 (23,3)	3 (10)
Проводилась	26 (86,7)	23 (76,7)	27 (90)
Группа риска NCCN			
Низкий риск	2 (6,7)	3 (10,0)	4 (13,3)
Промежуточный риск	13 (43,3)	8 (26,7)	11 (36,7)
Высокий риск	15 (50,0)	19 (63,3)	15 (50,0)

**Примечание.** NCCN – Национальная сеть по борьбе с раком. РПЭ – радикальная простатэктомия.

Средний возраст всех пациентов (n=90) на момент проведения лечения составил 67,0 лет  $\pm$  7,2 [95% ДИ = 65,5 – 68,5]. Минимальный возраст пациента составил 47 лет, а максимальный был равен 82 годам.

Из таб. 2 и рис 3. видно, что в ходе анализа возраста в зависимости от вида спасительной терапии нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,065$ , используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Таблица 2. Возраст пациентов в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Вид терапии	Возраст (лет)			p
	Медиана	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ДЛТ	64	60 – 69	30	0,096
Брахитерапия	69	63 – 74	30	
АДТ	66	63 – 69	30	

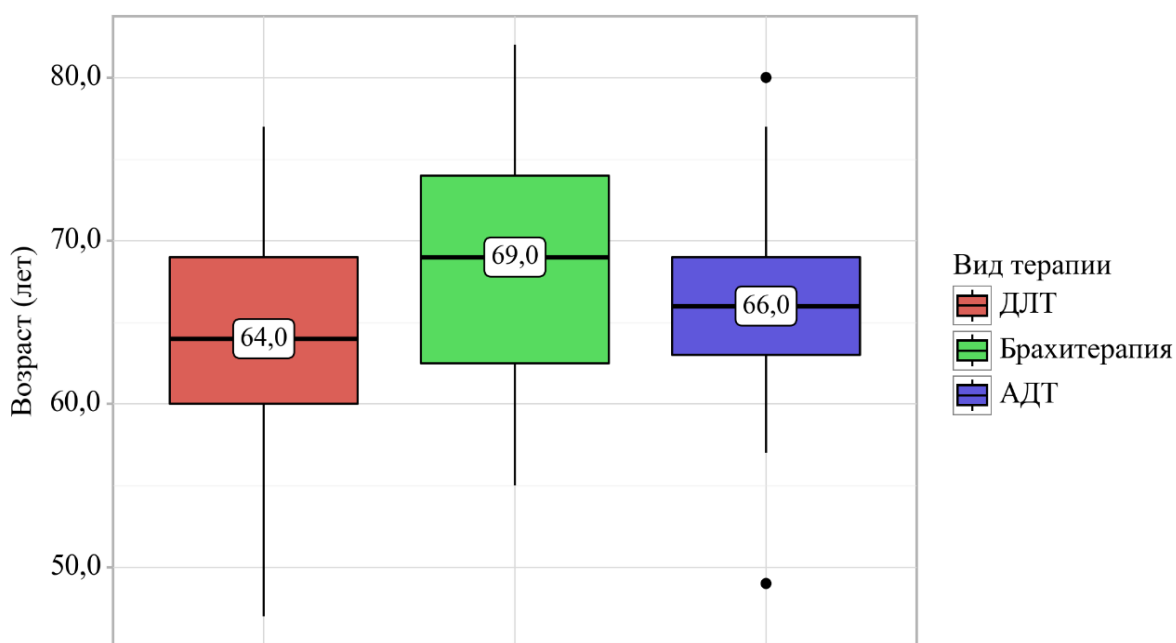


Рисунок 3. Анализ возраста пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии.

В ходе анализа показателя «максимальный уровень ПСА до РПЭ» в зависимости от вида терапии (рис. 4 и таб. 3), нам не удалось выявить

статистически значимых различий ( $p = 0,427$ , используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), что говорит об инициальной сопоставимости групп.

Таблица 3. Уровень максимального уровня ПСА до простатэктомии в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Вид терапии	Максимальный уровень ПСА до радикальной простатэктомии			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ДЛТ	9	6 – 15	30	0,427
Брахитерапия	11	7 – 18	30	
Гормонотерапия	14	8 – 21	30	

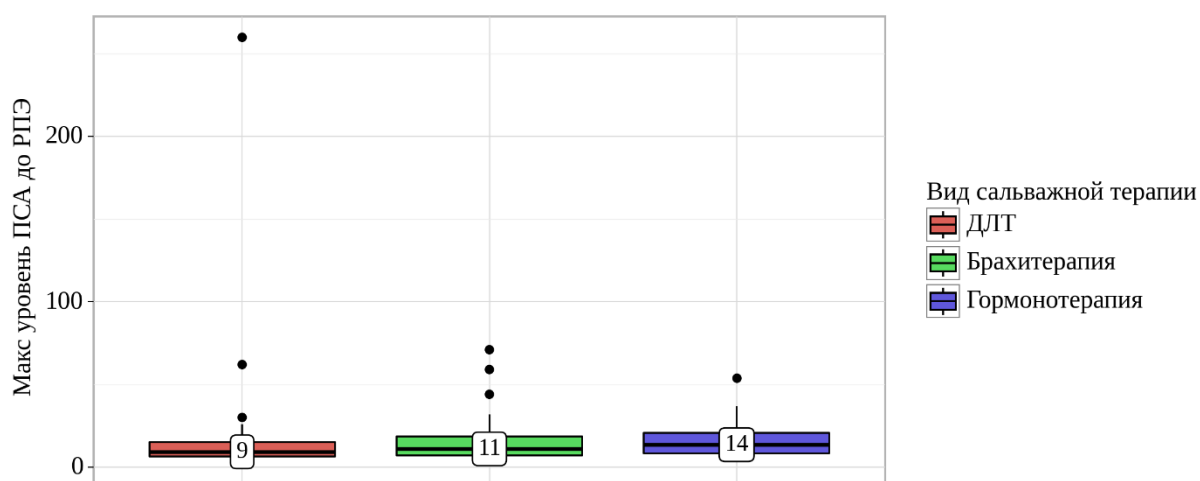


Рисунок 4. Анализ максимального уровня ПСА до РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Также мы исследовали максимальные уровни ПСА после РПЭ и для удобства выделили 3 наиболее часто встречающиеся категории: 1) больные с уровнем ПСА до 0,5 нг/мл; 2) от 0,5-2 нг/мл; 3) Более 2 нг/мл. Нами был выполнен анализ данного показателя в зависимости от вида терапии.

Из таб. 4 и рис. 5 видно, что при оценке максимального уровня ПСА после РПЭ в зависимости от вида терапии, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,410$ , используемый метод: Хи-



квадрат Пирсона), что также говорит об однородности групп и диктует необходимость дальнейшего набора пациентов в данные группы для дальнейшего поиска пороговых значений ПСА.

Таблица 4. Анализ максимального уровня ПСА после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Показатель	Категории	Вид сальважной терапии			p
		ДЛТ	Брахитерапия	Гормонотерапия	
Максимальный уровень ПСА после РПЭ	менее 0,5 нг/мл	6 (20,0)	4 (13,3)	7 (23,3)	0,410
	от 0,5 - до 2 нг/мл	13 (43,3)	20 (66,7)	15 (50,0)	
	от 2 и более нг/мл	11 (36,7)	6 (20,0)	8 (26,7)	

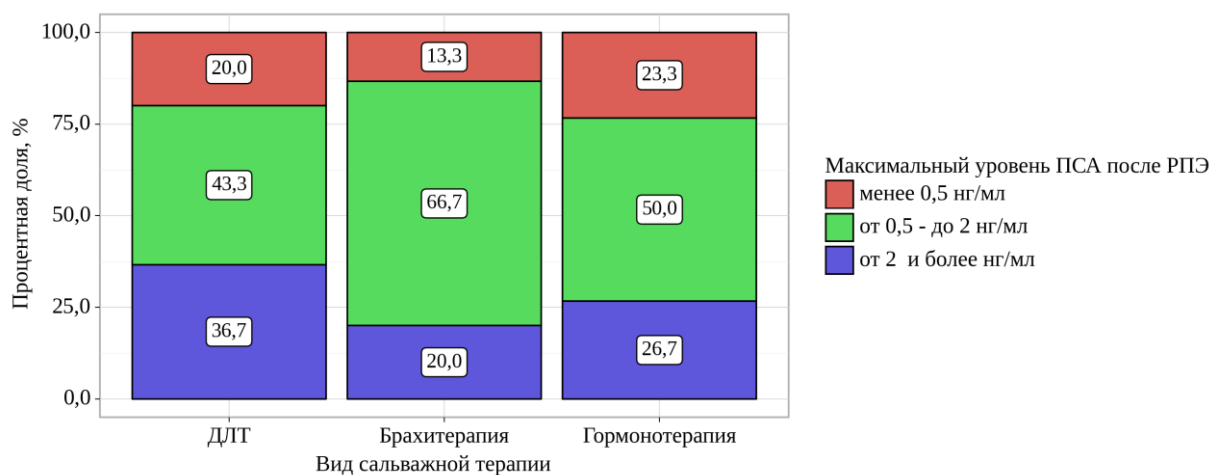


Рисунок 5. Анализ максимального уровня ПСА после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Из рис. 6 и таб. 5 следует, что большая часть пациентов, вошедших в исследование, имели локализованную стадию РПЖ pT2, при этом не было выявлено статистически значимых различий ( $p = 0,530$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 5. Распределение стадии рТ у больных с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах спасительной дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Категории	Вид терапии			р
	ДЛТ	Брахитерапия	Гормонотерапия	
рТ2	16 (53,3)	16 (53,3)	17 (56,7)	0,934
рТ3а	10 (33,3)	8 (26,7)	9 (30,0)	
рТ3б	4 (13,3)	6 (20,0)	4 (13,3)	

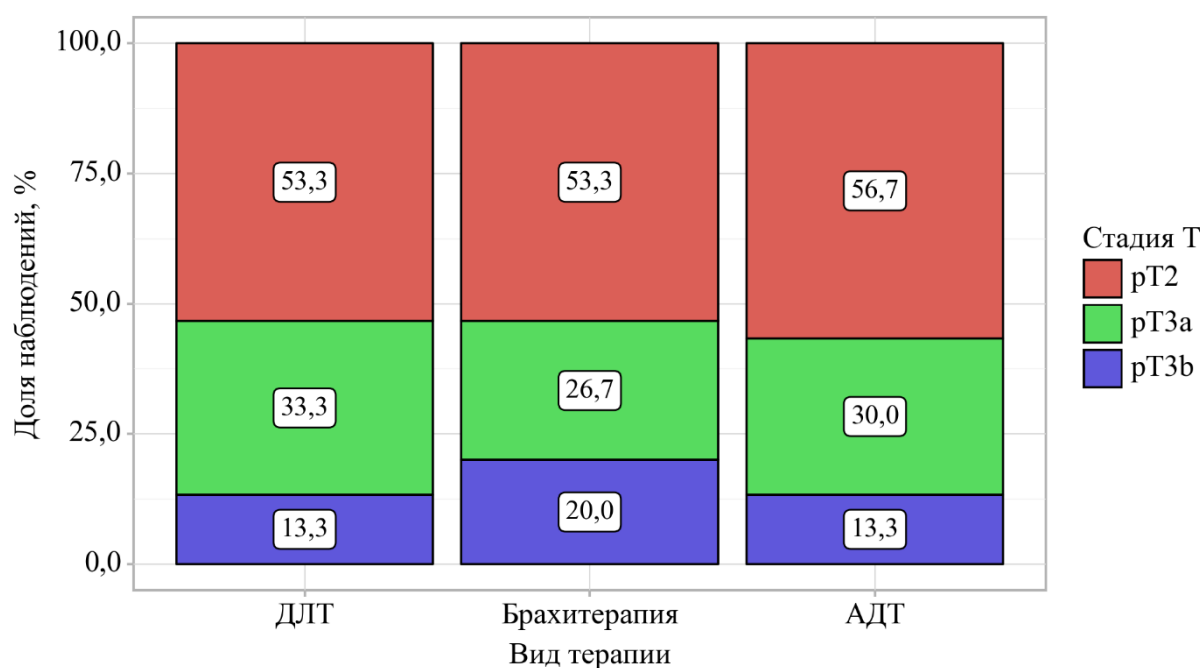


Рисунок 6. Распределение стадии рТ у больных с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах спасительной дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Также следует обратить внимание на категории G (ISUP Grade), анализ которых представлен в таб. 6 и на рис. 7. Мы выделили 3 категории: 1) Категория G1, соответствующая индексу Глисона 6 (3+3); 2) категория G2-G3, соответствующая индексу Глисона 7; 3) а также прогностически неблагоприятную категорию G4-G5 (индекс Глисона 8, 9, 10). Большая часть пациентов имела категорию G2-G3, а меньшая - G4-G5 (статистически

значимых различий не было выявлено ( $p = 0,836$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Таблица 6. Анализ категории G у больных с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах спасительной дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Категории	Вид терапии			p
	ДЛТ	Брахитерапия	Гормонотерапия	
G1	7 (23,3)	11 (36,7)	10 (33,3)	0,836
G2-G3	17 (56,7)	14 (46,7)	14 (46,7)	
G4-G5	6 (20,0)	5 (16,7)	6 (20,0)	

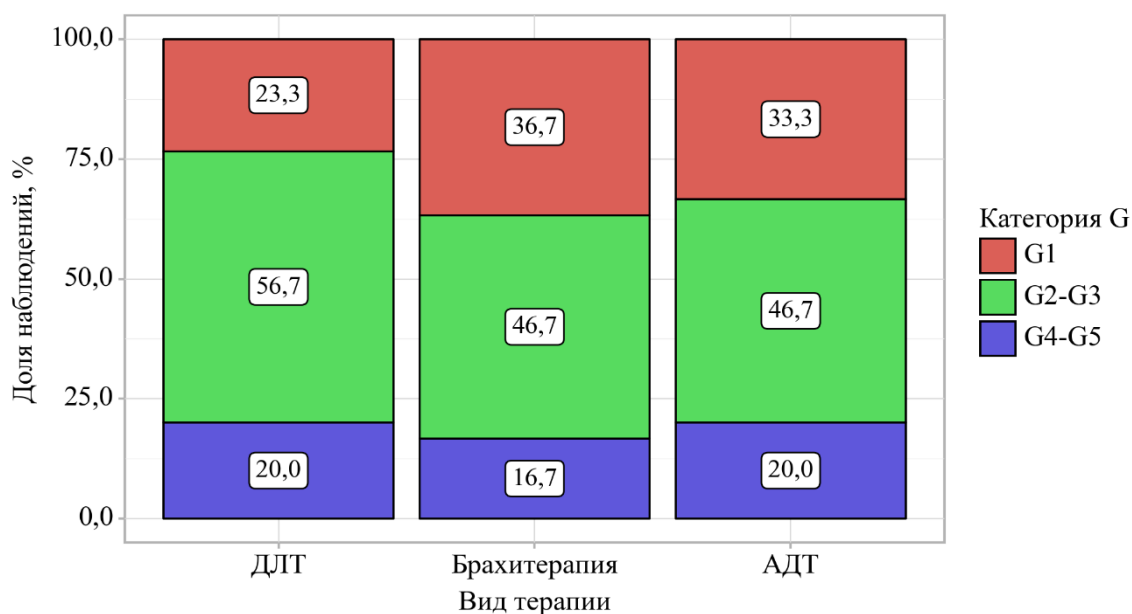


Рисунок 7. Категории G у больных с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах спасительной дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

## 2.4 Подробная характеристика методов исследования

### 2.4.1 Оценка качества жизни и симптомов нарушения мочеиспускания с помощью опросников IPSS, QoL (quality of life).

У пациентов группы брахитерапии и андроген-депривационной терапии анкетирование проводилось как до начала терапии, так и после через 3, 6, 9, 12 месяцев. Если рассмотреть ретроспективную группу спасительной дистанционной терапии, то анкетирование проводилось путём телефонного контакта до спасительной терапии и после (протокол телефонного контакта прикладывался в амбулаторную карту пациента). С пациентом проводилась беседа, в ходе которой пациенту в доступной форме задавались вопросы из опросника. Каждый вопрос опросника IPSS (рис. 9) отражает уродинамику, а единственный вопрос, касающийся влияния мочеиспускания на качество жизни (рис. 10) позволяет оценить отдалённые результаты спасительной терапии. Недержание мочи оценивали по опроснику ICIQ-SF (рис. 1).

**Опросник IPSS (International Prostate Symptom Score)**

Шкала I-PSS	Никог да	Реже, чем 1 раз из пяти	Реже, чем в половин е случаев	Примерн о в половин е случаев	Чаше, чем в половин е случаев	Почти всегда
	0	1	2	3	4	5
1. Как часто в течение последнего месяца у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?						
2. Как часто в течение последнего месяца у Вас была потребность мочиться чаще, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?						
3. Как часто в течение последнего месяца у Вас имело прерывистое мочеиспускание?						
4. Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?						
5. Как часто в течение последнего месяца у Вас была слабая струя мочи?						
6. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?						
	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 или более раз
7. Как часто в течение последнего месяца Вам приходилось вставать ночью с постели, чтобы помочиться?						
Суммарный балл по I-PSS =						

**Уважаемый пациент!** Если Вы планируете обратиться к врачу по поводу проблем, связанных с расстройствами мочеиспускания, заполните, пожалуйста, стандартную анкету симптомов. Данная анкета позволит получить лучшее представление о том, насколько далеко зашла Ваша болезнь.

Рисунок 8. Опросник IPSS

### Опросник QoL

Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось жить с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовлетворительно	Смешанное чувство	Неудовлетворительно	Плохо
	0	1	2	3	4	5

Индекс оценки качества жизни QoL =

Рисунок 9. Опросник QoL

### ОПРОСНИК ПО ВЛИЯНИЮ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

(ICIQ – SF - International Conference on Incontinence Questionnaire Short Form, Международное соглашение по вопроснику о недержании мочи)

Фамилия, и.,о. \_\_\_\_\_

Дата рождения (возраст) \_\_\_\_\_ Пол: мужской женский

Дата исследования \_\_\_\_\_

Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы в соответствии с тем, как это было на протяжении последнего месяца

1. Как часто у Вас наблюдается подтекание мочи (отметьте **один** наиболее подходящий ответ) ?

- Никогда – 0
- 1 раз в неделю и реже – 1
- 2 или 3 раза в неделю – 2
- 1 раз в день – 3
- Несколько раз в день – 4
- Всё время – 5

2. Какое количество мочи на Ваш взгляд у Вас подтекает (отметьте **один** наиболее подходящий ответ) ?

- Нисколько – 0
- Небольшое количество – 2
- Достаточное количество – 4
- Большое количество – 6

3. Насколько сильно подтекание мочи влияет на Вашу повседневную жизнь?

(Оцените по 10 – бальной шкале, где совсем не влияет – 1, очень сильно влияет – 10; обведите наиболее подходящую цифру)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Когда у Вас подтекает моча (отметьте **все** подходящие ответы) ?

- Никогда моча не подтекает
- На пути к туалету
- При кашле и чихании
- Во сне
- Во время физической нагрузки
- Сразу после того, как Вы сходили в туалет и оделись
- Без особых причин
- Всё время

Общая сумма баллов за ответы на вопросы 1,2,3 = \_\_\_\_\_

#### Интерпретация результатов:

0 – незначительная степень недержания мочи

1 – 5 – лёгкая степень недержания мочи

6 – 12 – средняя степень недержания мочи

13 – 18 – тяжёлая степень недержания мочи

19 – 21 – очень тяжёлая степень недержания мочи

Рисунок 10. Опросник ICIQ-Short Form

#### **2.4.2 Мультипараметрическая МРТ малого таза с динамическим контрастным усилением (ДКУ)**

Всем пациентам, вошедшим в исследование, после биохимического рецидива проводилась мпМРТ малого таза с ДКУ на догоспитальном этапе на высокопольных томографах 1,5-3,0 Тесла в различных медицинских организациях Российской Федерации. При этом оценивались наличие, размеры выявленного тканевого субстрата, интенсивность накопления контраста патологическим очагом, лимфатическими узлами, костными структурами малого таза на предмет выявления метастазов на исследуемом уровне. Анализ МР-изображений включал: ложе удалённой предстательной железы, пузырно-уретральный анастомоз, перианастоматическую клетчатку, остаточные семенные пузырьки (если были), мочевого пузыря, прямую кишку и мышцы, поднимающие анус. ДКУ являлось основной последовательностью в диагностике локального рецидива после РПЭ

#### **2.4.3 ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА**

Учитывая высокую вероятность рестадирирования опухолевого процесса, для исключения у пациентов регионарного и отдалённого метастазирования в лимфоузлы, кости скелета и висцеральный органы, всем пациентам с биохимически рецидивом РПЖ до начала спасительного лечения и после проводилась ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА (Ga, F). Определение опухолевого субстрата в ложе удалённой предстательной железы и семенных пузырьков указывало на локальный рецидив РПЖ. Таким образом, в исследование включались исключительно пациенты без регионарного и отдалённого метастазирования.

#### **2.4.4 Трансперинеальная биопсия простатического ложа.**

Перед проведением спасительной высокодозной брахитерапии пациентам с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ проводили биопсию параанастомозных тканей, простатического ложа и зоны удалённых семенных

пузырьков по утверждённому внутреннему протоколу ФГБУ «РНЦРР» Минздрава РФ.

Биопсия проводилась под спинальной анестезией в литотомическом положении пациента. Мочевой пузырь дренировался уретральным катетером Фолея в том числе и для визуального ориентира. В прямую кишку вводился УЗ-датчик, закреплённый на степпере. Устанавливалась картирующая брахитерапевтическая решётка шаблон с шагом 5 мм. Уретра позиционировалась по координате D. Таким образом, ложе удалённой простаты и семенных пузырьков делилось на 6 интересующих квадрантов (2 верхних, 2 нижних, ложе правого и левого семенных пузырьков). В 8 из 30 случаев (27%) семенные пузырьки были оставлены полностью или частично.

Материал в большинстве случаев забирался из 14 точек, в определённых случаях (объёмный тканевой компонент в ложе удалённой предстательной железы) количество точек увеличивалось до 16-18. Среднее время выполнения манипуляции занимало 20 минут (от 16 до 24 мин). Данный вид биопсии проводился для более точной диагностики локального рецидива РПЖ после РПЭ, что позволит оценить удалённость очага от уретры, близость к критическим органам, что потенциально позволит минимизировать лучевую нагрузку на критические структуры.

#### **2.4.5. Методика оценки ранних и поздних лучевых осложнений после спасительной лучевой терапии.**

Лучевые осложнения оценивались согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки (приложение 1,2).

### **2.5. Методы лечения, применяемые в исследовании.**

#### **2.5.1 Методика проведения спасительной брахитерапии с высокой мощностью дозы у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ.**

Исследуемой II группе проводилась высокодозная брахитерапия (рис. 12) на аппарате «Microselectron HDR» микроисточником Ir-192 за 2 фракции с интервалом 2 недели по 15 Гр каждая, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического фракционирования, рассчитанную согласно линейно-квадратической модели - EQD (при соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ = 1,5), составляет около 141 Гр.



Рисунок 11. Общий вид операционной, УЗ-аппарата, планирующей системы и MicroSelectron HDR

На первом этапе после стандартной подготовки пациента к оперативному вмешательству и выполнения спинальной анестезии, пациент укладывается в литотомическое положение. Ноги пациента фиксировались на подставках, мочевого пузыря дренировался уретральным катетером Фоли и пережимался. Мошонка фиксировалась лейкопластырем кверху по направлению к животу. Ректальный датчик УЗ-аппарата с брахибаллоном вводился в прямую кишку пациента, визуализировалась зона пузырно-уретрального анастомоза. Данные мпМРТ, ПЭТ-КТ сопоставлялись с



данными ультразвукового изображения. Затем через координатную решетку–шаблон в область простатического ложа, а при визуализации опухолевого очага, вводились стальные иглы с мандренами с длиной хода от 70 до 150 мм. Далее осуществлялось непрерывное сканирование ложа удалённой предстательной железы от основания до верхушки с шагом в 1 мм. Затем полученные изображения импортировались в планирующую систему. На втором этапе производилось оконтуривание опухолевого очага, ложа предстательной железы, уретры, прямой кишки и мочевого пузыря (рис. 13). Выполнялось позиционирование игл и составление предварительного дозиметрического плана.

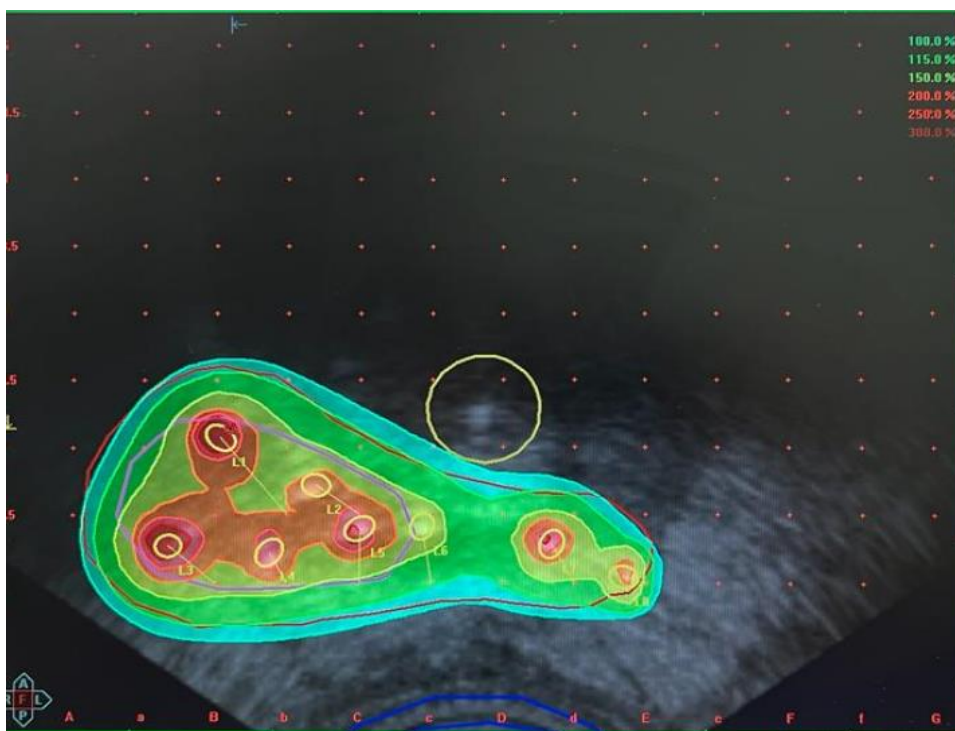


Рисунок 12. Оконтуренный очаг, уретра, прямая кишка (аксиальный срез)

На третьем этапе контуры органов сравнивались и, при необходимости, вносились соответствующие коррективы (Рис. 14). Позиция виртуального интрастата совмещалась с реально визуализируемой иглой. Программа рассчитывала дозиметрический план, согласно введенным параметрам, расчетная доза в запланированном объеме облучения, максимальные и минимальные показатели для критических органов.

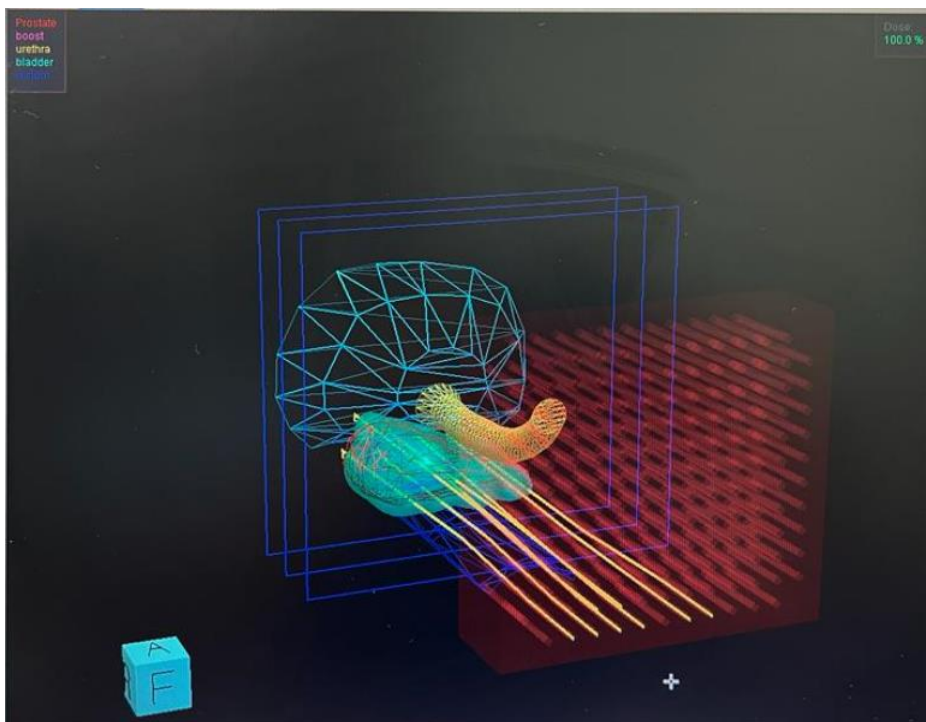


Рисунок 13. 3D-модель рецидивного очага в ложе удалённой предстательной железы

После оценки заданных параметров, план утверждался и пересылался на рабочую станцию. Транспортные шланги от аппарата «Microselectron HDR» присоединялись к введенным интрастатам (Рис. 15). Затем проводился сеанс облучения, скорректированный в зависимости от актуальной активности источника. Иридиевый источник содержится в капсуле, приваренной к концу гибкого стального троса. Для перемещения источника в запрограммированное положение на аппарате для проведения лечения используется блок тросового привода. Для планирования внутритканевого этапа использовалась планирующая система, состоящая из компьютерной программы Oncentra Prostate компании Nucletron, и совмещенной с программой ультразвукового аппарата ВК-Medical (Дания), оснащенного трансректальным датчиком с частотой 5.0 – 12.0 Mhz. Программное обеспечение позволяет провести корректировку плана, с учетом реального положения игл.

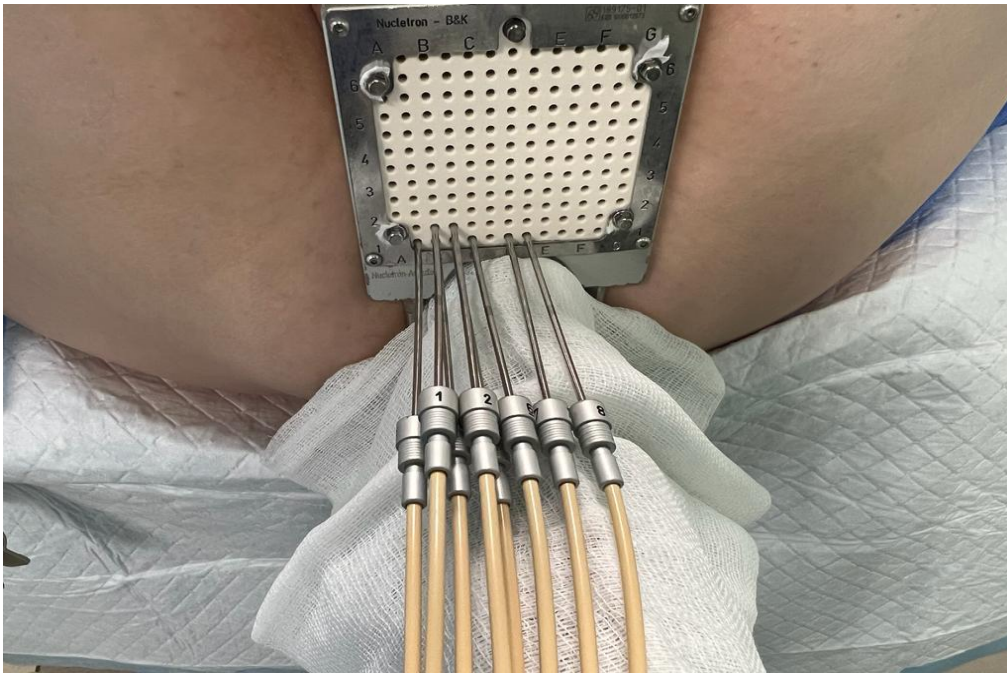


Рисунок 14. Присоединённые транспортные шланги к иглам-интрастатам.



Рисунок 15. Сеанс спасительной высокоэнергетической брахитерапии.

При отсутствии осложнений уретральный катетер удаляется после операции через 3-4 часа и больной выписывается на следующие сутки. 2 фракция проводилась через 2 недели и была аналогична первой (рис. 16).

## 2.5.2 Методика проведения спасительной дистанционной лучевой терапии у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ.

Планированию дистанционной лучевой терапии и ее клинικο-дозиметрическому обоснованию обычно предшествует КТ-топометрическая (на томографах Toshiba Asteion и Siemens Somaton) подготовка больных с фиксирующими устройствами, затем проводится 3D-дозиметрическое планирование с верификацией плана радиотерапии.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе Varian TrueBeam или Unique 2052 с энергией от 6 до 18 МэВ и 6 МэВ соответственно с многолепестковым коллиматором с методиками оптимизации IMRT, VMAT, RapidArc.

Объём радиотерапии на I этапе лечения был максимален (рис. 16) и в него входили: зона регионарного лимфогенного метастазирования (общие, наружные, внутренние подвздошные, пресакральные лимфатические узлы), ложе удалённой предстательной железы и семенных пузырьков, а также визуализированный локальный рецидив РПЖ. Разовая очаговая доза (РОД) составляла от 2 до 2,2 Гр за фракцию, ритм облучения 5 дней в неделю.

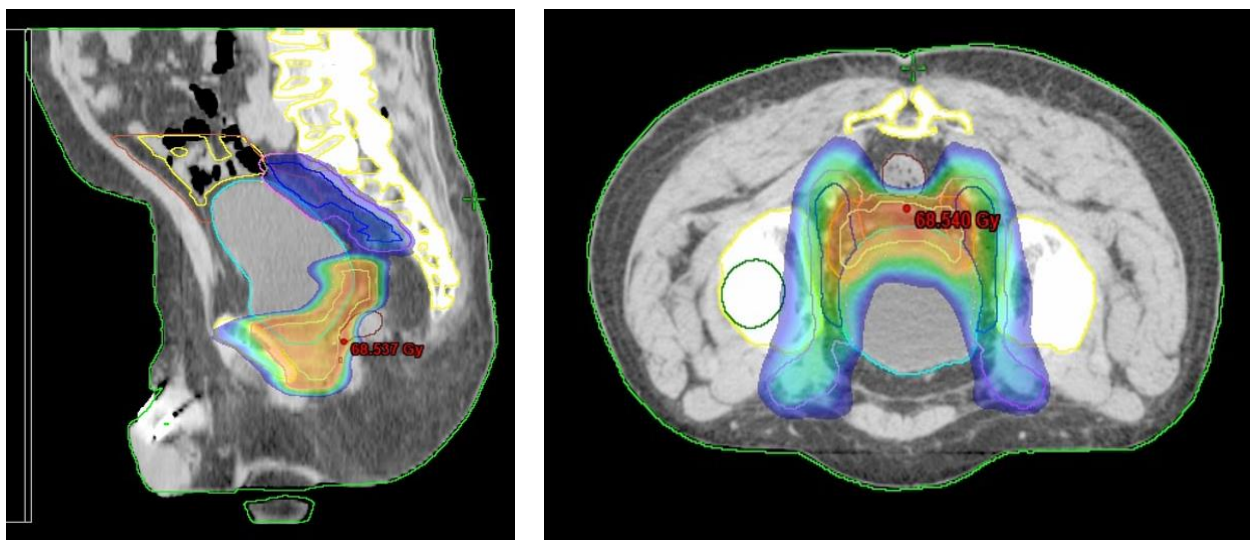


Рисунок 16. Изодозное распределение в сагиттальной и аксиальной плоскости при облучении регионарных лимфатических узлов с использованием технологии RapidArc.

На II этапе ДЛТ, после подведения СОД 44 Гр на зону лимфооттока, проводили редукцию объёма облучения и лучевой терапии подвергалось только простатическое ложе и рецидивный очаг до СОД 66 Гр (на рис. 17 указан пример изодозного распределения в различных плоскостях при облучении ложа удалённой предстательной железы), и затем, при отсутствии выраженных лучевых осложнений, лучевое воздействие продолжалось на клинически выявленный локальный рецидив до СОД 70-72 Гр. Таким образом, СОД в среднем составила 66-72 Гр.

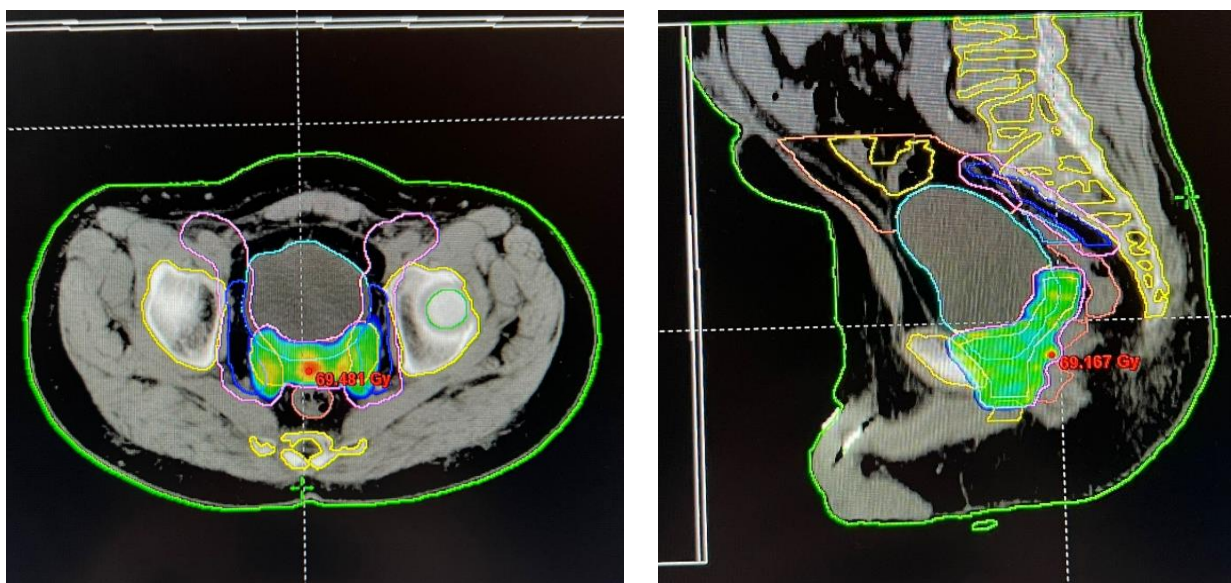


Рисунок 17. Изодозное распределение в аксиальной и сагиттальной плоскости при облучении ложа удалённой предстательной железы с использованием технологии RapidArc

Изоцентр устанавливается по лазерам на уровне крестца, боковые лазеры – примерно на уровне центра головок бедренных костей. После КТ-сканирования лечебный изоцентр перемещался в геометрический центр предстательной железы. Верификация положения пациента во время курса лучевой терапии проводилась с помощью СВСТ (Cone-Beam Computerized Tomography).

**Объёмы облучения.** В объём GTV включали выявленный рецидив в ложе удаленной предстательной железы по данным мПМРТ и ПЭТ-КТ. В STV1 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ входили следующие зоны: регионарные лимфатические узлы (общие, наружные, внутренние

подвздошные, пресакральные лимфатические узлы), простатическое ложе, клинически выявленный рецидив. В CTV2 – ложе удаленной предстательной железы; Органы риска (OR): прямая кишка – выделялась вместе с содержимым на всем протяжении от ректосигмоидного соединения до анального канала, мочевой пузырь, головки бедренных костей, тонкий кишечник (включая забрюшинное пространство) при облучении тазовых л/узлов.

**Оконтуривание.** Рекомендации по оконтуриванию ложа удалённой предстательной железы согласно RTOG, EORTC, Princess Margaret Hospital, GETUG, FROGG – Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group, вариабельны и противоречивы, однако в нашем исследовании границы CTV2 были однородны:

- 1) нижняя: срез прямо над луковицей полового члена, который обычно виден как на КТ, так и на МРТ; либо, при хорошей визуализации пузырно-уретрального анастомоза (ПУА), область ниже ПУА на 8-12 мм.
- 2) верхняя: уровень окончания семявыносящего протока, и, в зависимости от инвазии семенных пузырьков, ложе удалённых семенных пузырьков, зачастую обозначенное хирургическими клипсами.
- 3) передняя: краниально с захватом 1-2 см стенки мочевого пузыря, каудально задний край лобковой кости.
- 4) задняя: контур до передней стенки прямой кишки, краниально до мезоректальной фасции при должной визуализации.
- 5) боковые: медиальная граница m. levator ani и внутренних obturatorных мышц.

CTV1: +7 мм отступа вокруг подвздошных сосудов.

**Ограничения дозы для органов риска.** В таблице 7 представлены дозные ограничения для органов риска.

Таблица 7. Дозные ограничения в органах риска

Орган риска	Дозные ограничения
Мочевой пузырь	$V_{80\text{Gy}} < 15\%$ ; $V_{75\text{Gy}} < 25\%$ ; $V_{70\text{Gy}} < 35\%$ ; $V_{65\text{Gy}} < 50\%$ ;
Прямая кишка	$V_{50\text{Gy}} < 50\%$ ; $V_{60\text{Gy}} < 35\%$ ; $V_{65\text{Gy}} < 25\%$ ; $V_{70\text{Gy}} < 20\%$ ; $V_{75\text{Gy}} < 15\%$
Головки бедренных костей	$D_{\text{Max}} \leq 52 \text{ Gy}$ ; $V_{50\text{Gy}} \leq 5 \%$
Луковица полового члена	$D_{\text{Mean}} \leq 50 \text{ Gy}$ $V_{90\text{Gy}} < 50\%$ $V_{60\text{Gy}} < 70\%$
Петли кишечника	$D_{\text{Mean}} \leq 30 \text{ Gy}$ $V_{45\text{Gy}} \leq 200 \text{ cm}$

## 2.6. Методика оценки прогрессирования после проведения спасительной терапии.

Биохимической прогрессией после сальважной лучевой терапии мы считали повышение уровня ПСА более 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях при отсутствии выраженного тканевого компонента в ложе удалённой предстательной железы.

После регистрации второго БХР после спасительной терапии всем пациентам проводилась мпМРТ малого таза с контрастированием и ПЭТ-КТ с ПСМА для исключения прогрессирования заболевания и определения факта достижения локального контроля. При негативном результате

визуализирующих методик, что подразумевает отсутствие данных за прогрессирование онкопроцесса после сальважной лучевой терапии, пациентам со вторым биохимическим рецидивом опционально может выполняться повторная трансректальная или трансперинеальная биопсия ложа удалённой предстательной железы. При отсутствии данных за опухолевый процесс по гистологическому заключению, пациент переходил из группы второго БХР в группу динамического наблюдения.

## **2.7. Статистическая обработка результатов исследования**

Первичные данные пациентов заносились в электронную таблицу Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием программы «STATISTICA for Windows» v.10, StatSoft Inc (США) и StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

На 1 этапе проводилась проверка нормальности распределения показателя в каждой из сравниваемых групп. В качестве критериев нормальности применялись критерии Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка, обладающий повышенной чувствительностью к малым выборкам. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений, границ 95% доверительного интервала. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Достоверность различий между признаками, имеющими количественное выражение, а соответственно и сопоставимость групп сравнения, оценивались при помощи критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) и точного критерия Фишера (при



значениях ожидаемого явления менее 10). При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для изучения длительности общей, ПСА-специфической безрецидивной и безметастатической выживаемости больных с РПЖ после спасительного лечения применён метод Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными. Метод Каплана-Мейера позволяет выполнять анализ цензурированных данных, т.е. оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Базовые предположения, лежащие в основе метода, состоят в том, что все объясняющие переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны. При оценке статистической значимости различий выживаемости применялся лог-ранговый критерий. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ СПАСИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЛОКАЛЬНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РАДИАКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ).

#### 3.1. Сравнительный анализ общей, ПСА-специфической безрецидивной и безметастатической выживаемости в исследуемых группах.

Исследуемые группы были сопоставимы по основным показателям, что позволило сравнить непосредственные и отдалённые результаты сальважного лечения. Нулевая гипотеза заключалась в том, что распределения сроков выживания не отличаются в исследуемых группах. Исходной точкой являлась дата начала спасительной лучевой терапии или дата начала спасительной АДТ, а конечной точкой (или событием) – смерть от любой причины, биохимическая прогрессия после начала лечения (уровень общего ПСА более 0,2 нг/мл в двух измерениях), или факт развития метастазирования.

Таблица 8. Описательная статистика общего времени наблюдения за пациентами с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Показатель	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	min	max
Общее время наблюдения	54	23 – 74	90	5	198

Из таб. 8 видно, что медиана наблюдения за всеми пациентами составила 54 месяца [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> = 23-74], при этом стоит отметить достаточно большой размах наблюдения от 5 до 198 месяцев.

С целью выявления статистически значимой разницы, нами проведён анализ показателя "Общее время наблюдения" в зависимости от вида спасительной терапии.

Таблица 9. Анализ показателя "Общее время наблюдения" в зависимости от вида терапии.

Вид терапии	Общее время наблюдения			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
ДЛТ	70	51 – 76	30	<b>&lt;0,001*</b> p <sub>Брахитерапия – ДЛТ</sub> <b>&lt;0,001</b> p <sub>АДТ – Брахитерапия</sub> = <b>0,004</b>
Брахитерапия	32	14 – 52	30	
АДТ	67	22 – 84	30	

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

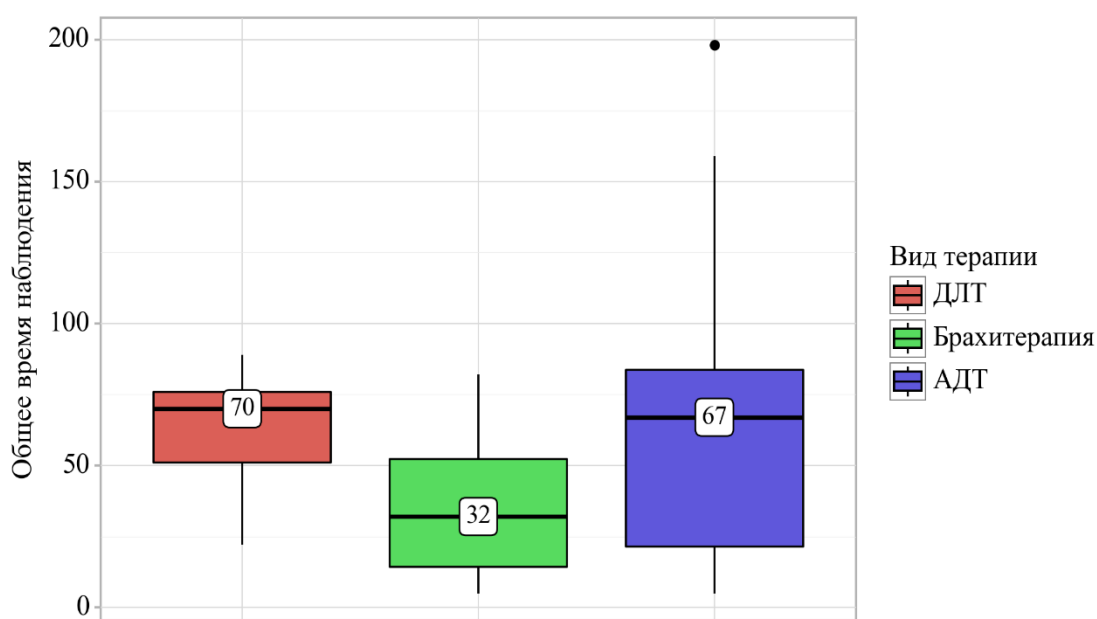


Рисунок 18. Общее время наблюдения в зависимости от вида терапии

Согласно полученным данным (рис. 18, таб. 9), нами были установлены статистически значимые различия (p < 0,001, используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). По рис. 20, а также из таб. 11 видно, что медиана наблюдения в группе спасительной брахитерапии статистически значимо отличается как от медианы наблюдения группы ДЛТ (p < 0,001), так и от группы спасительной АДТ (p=0,004).

Это подтверждает тот факт, что спасительная высокомогущностная брахитерапия является наиболее молодым методом лечения рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии по сравнению со стандартом – спасительной ДЛТ, а также классической АДТ.

### 3.1.1. Сравнительный анализ общей выживаемости в зависимости от вида спасительной терапии.

В ходе исследования в группах ДЛТ и брахитерапии отмечено по одному летальному исходу, каждый из которых, был связан с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности – инфарктом миокарда. Таким образом отмечена 100% выживаемость в группе спасительной АДТ. Анализ показал, что 25, 75 перцентиль, а также медиана срока дожития в группах не были достигнуты (Рис. 19). Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,277$ ).

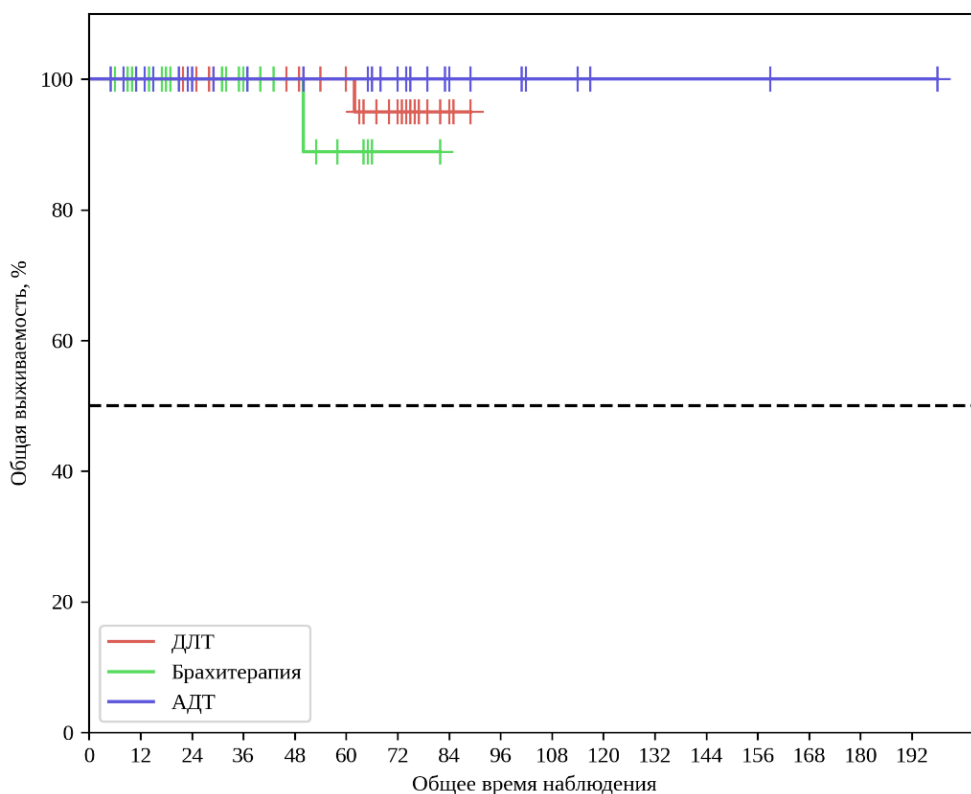


Рисунок 19. Общая выживаемость пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

Таблица 10. Значения общей выживаемости (ОВ) пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

Месяцы	ДЛТ		Брахитерапия		АДТ	
	ОВ (%)	95% ДИ	ОВ (%)	95% ДИ	ОВ (%)	95% ДИ
12	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
24	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
36	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
48	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
60	100,0	100,0	88,9	43,3 – 98,4	100,0	100,0
72	95,0	69,5 – 99,3	88,9	43,3 – 98,4	100,0	100,0

Из таб. 10 видно, что общая 5-летняя выживаемость в группах ДЛТ и брахитерапии составила 100% и 88,9% соответственно.

### 3.1.2. Сравнительный анализ ПСА-специфической выживаемости пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

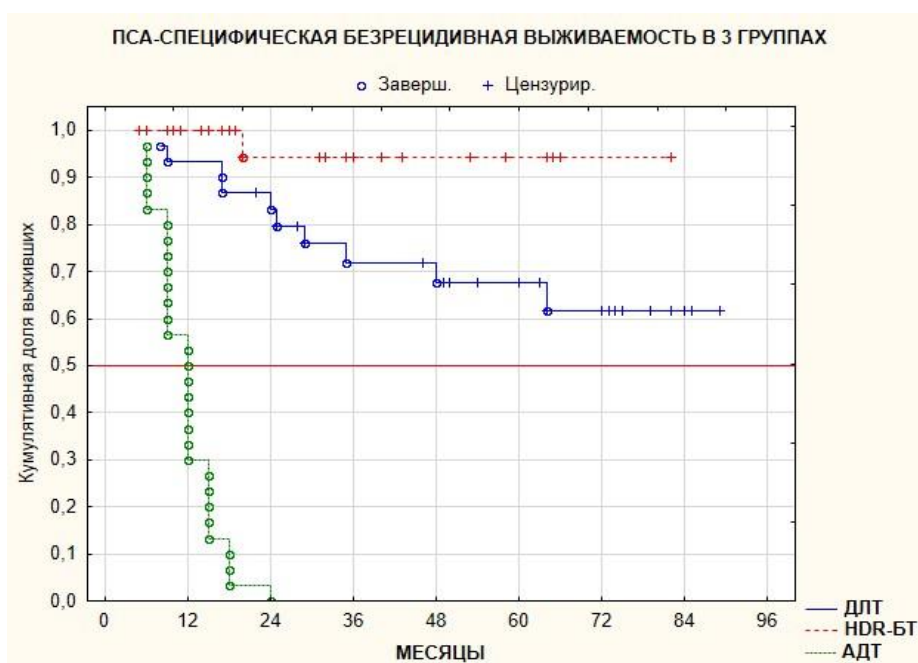


Рисунок 20. ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

Как видно на рис. 20, биохимическое прогрессирование диагностировано у всех 30 пациентов 3 группы, кому проводилась АДТ в моно-режиме.

Таблица 11. Значения ПСА-специфической безрецидивной выживаемости пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения (таблица дожития).

Месяцы	ДЛТ		Брахитерапия		АДТ	
	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ	Безрецидивная выживаемость	95% ДИ
12	93,3	75,9 – 98,3	100,0	100,0 – 100,0	30,0	15,0 – 46,6
24	83,2	64,2 – 92,6	93,3	61,3 – 99,0	0,0	0,0 – 0,0
36	71,9	51,5 – 84,9	93,3	61,3 – 99,0	0,0	0,0 – 0,0
48	67,7	46,8 – 81,9	93,3	61,3 – 99,0	0,0	0,0 – 0,0
60	67,7	46,8 – 81,9	93,3	61,3 – 99,0	0,0	0,0 – 0,0
72	61,6	39,1 – 77,8	93,3	61,3 – 99,0	0,0	0,0 – 0,0

Анализ показал, что медиана срока дожития в группах ДЛТ и брахитерапии не была достигнута, а медиана срока дожития в группе АДТ составила **12** месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9 – 12 месяцы), 75 перцентиль срока дожития составил **9** месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 6 – 9 месяцев), 25 перцентиль составил **15** месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 12 – 18 месяцев). 75 перцентиль срока дожития в группе ДЛТ составил 35 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 17 – ∞ месяцы), при этом 75 перцентиль срока дожития в группе брахитерапии не был достигнут.

Из таб. 11 следует, что 1-летняя ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость в группе ДЛТ, брахитерапии и АДТ составляет соответственно 93,3%, 100% и 30%, что подтверждает факт назначения АДТ пациентам с рецидивом РПЖ после РПЭ с паллиативной целью.

Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

Таблица 12. Изменения риска биохимического рецидива в зависимости от вида проведённого лечения.

Фактор риска	Unadjusted		Adjusted	
	HR; 95% ДИ	p	HR; 95% ДИ	p
Вид терапии: Брахитерапия	0,163; 0,021 – 1,281	0,085	0,163; 0,021 – 1,281	0,085
Вид терапии: АДТ	21,277; 7,855 – 57,629	<0,001*	21,277; 7,855 – 57,629	<0,001*

\* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Из таб. 12 видно, что риск биохимического прогрессирования при проведении спасительной АДТ увеличивался в 21,277 раза по сравнению с проведением спасительной брахитерапии.

### 3.1.3. Сравнительный анализ ПСА-специфической безрецидивной выживаемости пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

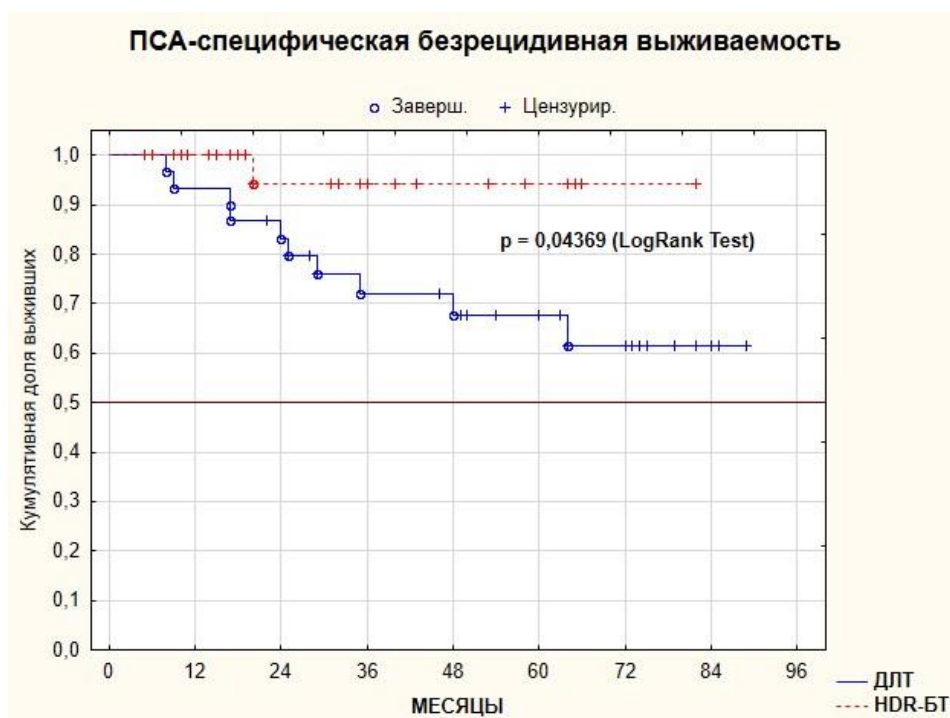


Рисунок 21. ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

При детальном рассмотрении выживаемости без биохимического рецидива в группах спасительной лучевой терапии (Рис. 21) стоит отметить, что в группе ДЛТ биохимическая прогрессия зарегистрирована у 10 пациентов, а в группе брахитерапии у одного. Локальный контроль составил 100% в обеих группах.

Медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в обеих группах. Анализ показал, что 75 перцентиль срока дожития в группе ДЛТ составил 35 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 17 – ∞ мес.), а в группе брахитерапии он не был достигнут.

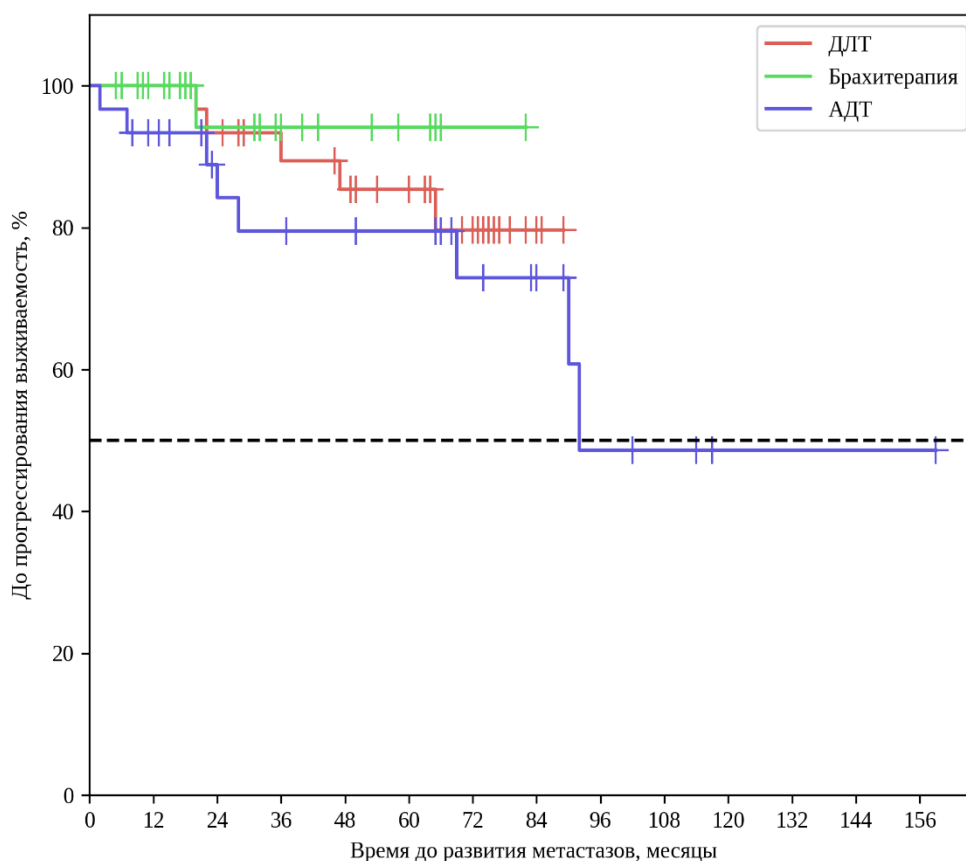
Различия безрецидивной выживаемости пациентов в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии, оцененные с помощью лог-рангового критерия ( $p=0,04369$ ) и теста отношения правдоподобия ( $p=0,029$ ), были статистически значимы.

Как видно из таб. 12, значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 93,3 %, 83,2 % и 71,9 %, а в группе спасительной брахитерапии – 100 % и 93,3 %, при этом требуется более длительное наблюдение за данной группой пациентов.

### **3.1.3 Сравнительный анализ выживаемости без отдалённого метастазирования пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения, а также анализ структуры рецидивов после проведения спасительной терапии.**

Из 90 пациентов, включенных в исследование, биохимическое прогрессирование было отмечено у 41 пациента (45,5%). Из них клиническое прогрессирование отмечено у 14 пациентов (15,5%).





ДЛТ														
Наблюдений	30	30	27	23	21	17	11	2	0	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	0	1	4	5	9	14	23	25	25	25	25	25	25
Событий	0	0	2	3	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5
Брахитерапия														
Наблюдений	30	25	16	11	8	5	1	0	0	0	0	0	0	0
Цензурировано	0	5	13	18	21	24	28	29	29	29	29	29	29	29
Событий	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
АДТ														
Наблюдений	30	26	18	17	16	15	11	7	4	3	1	1	1	1
Цензурировано	0	2	8	8	9	10	13	17	18	19	21	21	21	21
Событий	0	2	4	5	5	5	6	6	8	8	8	8	8	8

Рисунок 22. Выживаемость без отдалённого метастазирования пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения.

Различия выживаемости без отдалённого метастазирования, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,324$ ). Медиана срока дожития в группе АДТ составила 92 месяца от начала наблюдения (95% ДИ: 69 –  $\infty$  мес.), при этом медиана безметастатической выживаемости в группах ДЛТ и брахитерапии не достигнута.

Таблица 13. Кумулятивная выживаемость без отдалённого метастазирования (КВБОМ) пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида проведённого лечения (таблица дожития).

Месяцы	ДЛТ		Брахитерапия		АДТ	
	КВБОМ (%)	95% ДИ	КВБОМ (%)	95% ДИ	КВБОМ (%)	95% ДИ
12	100	100,0	100	100,0	93,3	75,9 – 98,3
24	93,3	75,9 – 98,3	94,1	65,0 – 99,1	84,2	62,7 – 93,9
36	89,4	70,6 – 96,5	94,1	65,0 – 99,1	79,5	57,1 – 91,1
48	85,4	65,4 – 94,3	94,1	65,0 – 99,1	79,5	57,1 – 91,1
60	85,4	65,4 – 94,3	94,1	65,0 – 99,1	79,5	57,1 – 91,1
72	79,7	56,9 – 91,3	94,1	65,0 – 99,1	72,9	47,9 – 87,3

Из таб. 13 следует, что значения 1-летней, 2-летней, 3-летней, 5-летней выживаемости без отдалённого метастазирования в группе спасительной ДЛТ составила соответственно 100%; 93,3 %; 89,4%; 85,4%, в группе спасительной брахитерапии – 100 % и 94,1 %, а в группе АДТ: 93,3 %; 84,2%; 79,5% и 79,5%.

Как видно по рис. 22, метастазирование зарегистрировано у 1 пациента из группы брахитерапии, а в группе ДЛТ – у 5 пациентов. Различия не были статистически значимыми ( $p=0,46305$ ), что требует более длительного наблюдения за данными пациентами.

### **3.2. Сравнительный анализ ранних и поздних лучевых осложнений в группах дистанционной и контактной лучевой терапии.**

Всем 60 пациентам запланированная дистанционная и контактная лучевая терапия были выполнены в полном объёме. Во время и после проведения данных радиотерапевтических методик у некоторых пациентов, которым проводилась ДЛТ, отмечались как лучевые циститы, так и лучевые ректиты и ректосигмоидиты, анализ которых будет указан ниже.

Оценку лучевых осложнений (ЛО) мы проводили согласно международной классификации RTOG/EORTC, которая признана в различных

медицинских сообществах. По данной классификации выделяют ранние и поздние ЛО. Ранние возникают во время проведения радиотерапии и могут длиться в течение ближайших трёх месяцев, а к поздним относят ЛО, возникающие спустя 3 и более месяцев по окончании курса ЛТ. Часть пациентов группы ДЛТ (50%) проходили лечение в 2 этапа в связи с возникшими ЛО.

Таблица 14. Лучевые осложнения у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии согласно классификации RTOG/EORTC.

Лучевые осложнения	Степень	ДЛТ n (%)	Брахитерапия n (%)	p
Ранние лучевые циститы	I	16 (53)	7 (23)	<b>0,033*</b>
	II	2 (7)	1 (3)	0,48
	III	0	0	
Ранние лучевые ректиты и ректосигмоидиты	I	8 (27)	0	<b>&lt; 0,001*</b>
	II	5 (17)	0	
	III	2 (7)	0	
Поздние лучевые циститы	I	4 (13)	4 (13)	0,24
	II	3 (10)	0	
	III	0	0	
Поздние лучевые ректиты и ректосигмоидиты	I	4 (13)	0	<b>0,014*</b>
	II	4 (13)	0	
	III	1 (3)	0	

В таб. 15 указаны сводные данные зарегистрированных ЛО. Стоит отметить, что при оценке ранних и поздних ЛО в обеих группах не выявлены лучевые циститы и ректиты 4 степени, что соответствует данным мировой литературы. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе брахитерапии отсутствовали клинически значимые как ранние, так и поздние ректиты.

На рис. 23 видно, что ранние ЛО со стороны нижних мочевыводящих путей в основном были представлены изменениями 1-й степени, не требующими какой-либо медикаментозной коррекции. Клинически они проявлялись учащением мочеиспускания более чем в два раза по сравнению с исходным уровнем, а также эпизодами незначительной по объему потери мочи вследствие повелительных позывов к мочеиспусканию.

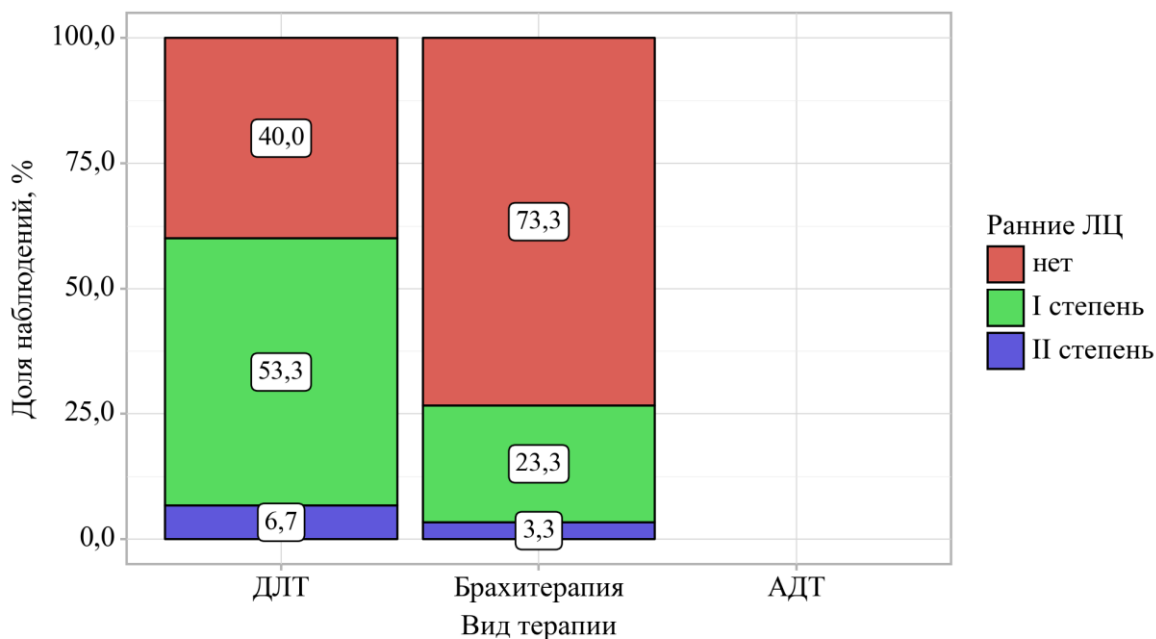


Рисунок 23. Структура ранних лучевых циститов (ЛЦ) у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

При анализе структуры ранних лучевых циститов I степени были выявлены статистически значимые различия: спасительная ДЛТ оказалась токсичнее брахитерапии ( $p = 0,033^*$ , используемый статистический метод: хи-квадрат Пирсона).

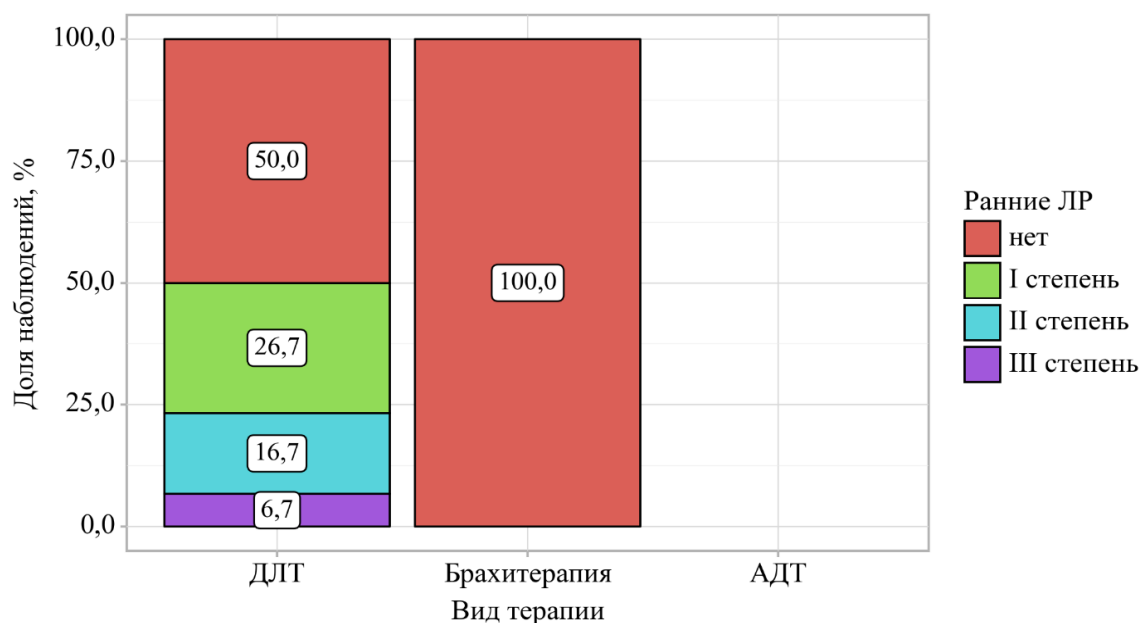


Рисунок 24. Структура ранних лучевых ректитов (ЛР) и ректо-сигмоидитов у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Также при анализе структуры ранних лучевых ректитов и ректо-сигмоидитов I и II степени (рис. 24), были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,003^*$  и  $p=0,019^*$  соответственно, используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Стоит учесть, что такой  $p$ -value получился ввиду отсутствия клинически значимых лучевых ректитов в группе брахитерапии, несмотря на то, что передняя стенка прямой кишки подвергается воздействию лучевой терапии [17].

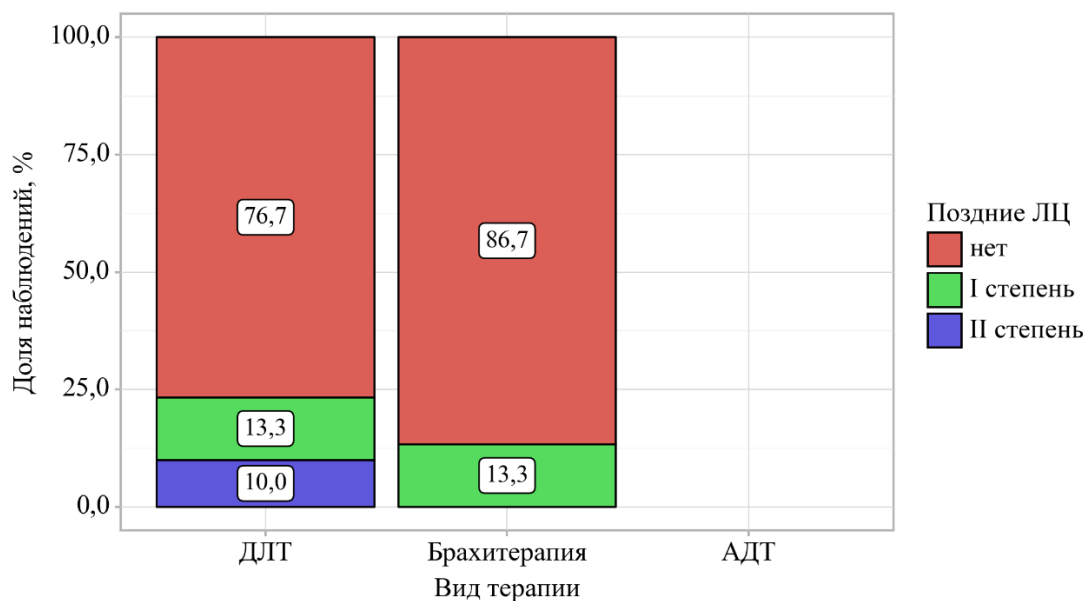


Рисунок 25. Структура поздних лучевых циститов (ЛЦ) у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

При анализе поздних лучевых циститов (ЛЦ) в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии (рис. 25), нам не удалось выявить значимых различий, что говорит о сопоставимости данных радиотерапевтических методик относительно поздней мочеполовой токсичности ( $p = 0,204$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Учитывая отсутствие клинически значимых лучевых ректитов в группе брахитерапии (рис. 26), при сравнении поздних лучевых ректитов выявлены статистически значимые различия в группах по I и II степени ( $p=0,014$ ).

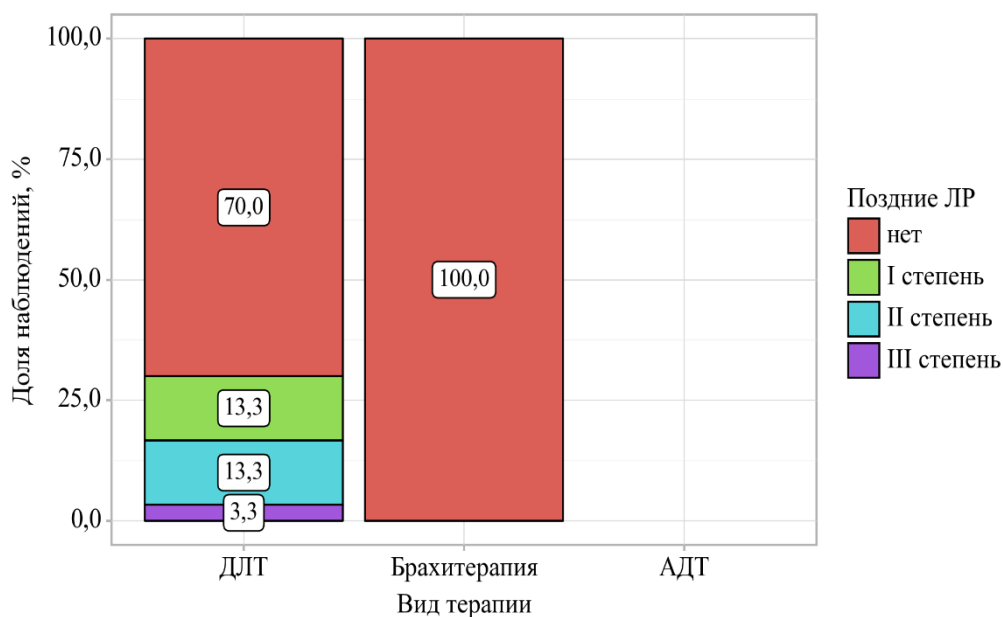


Рисунок 26. Структура поздних лучевых ректитов (ЛР) и ректо-сигмоидитов у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Лучевые ректиты клинически были представлены жалобами 1-й степени: увеличение частоты позывов к дефекации, не требующей медикаментозной коррекции, или боли, спазмы в прямой кишке, не требующие назначения анальгетиков. Только у одного пациента в группе спасительной ДЛТ через 1 год после лечения было отмечено ректальное кровотечение, которое потребовало хирургического вмешательства. Данные пациенты консультировались во время лечения у колопроктолога РНЦРР, и далее наблюдались по месту пребывания и получали консервативную терапию. Стоит напомнить, что в группе спасительной брахитерапии клинически значимые изменения отмечены не были.

Таким образом, выявленные ранние и поздние лучевые ректиты I и II степени в группе ДЛТ с высокой долей вероятности были связаны с большим объёмом облучения, чем в группе брахитерапии.

### 3.3. Оценка симптомов нижних мочевых путей у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Согласно опроснику IPSS было выделено 3 степени нарушения мочеиспускания: 0 - 7 баллов соответствовали незначительным, от 8 до 19 баллов – умеренным, а от 20 до 35 баллов – тяжелым нарушениям мочеиспускания. Нами выполнен анализ динамики баллов IPSS в зависимости от вида спасительной терапии, представленный в таб. 18.

Таблица 15. Анализ динамики баллов IPSS у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии

Вид спасительной терапии	Этапы наблюдения				p
	Баллы IPSS до лечения		Баллы IPSS после лечения		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
ДЛТ	5 (n=30)	3 – 6	9 (n=30)	7 – 10	<b>&lt;0,001*</b>
Брахитерапия	5 (n=30)	3 – 6	6 (n=30)	3 – 7	<b>0,011*</b>
Гормонотерапия	5 (n=30)	3 – 8	5 (n=30)	3 – 8	–
p	0,819		0,004*		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно полученным данным, до начала лечения нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,819, используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), однако в процессе анализа данного показателя после проведённого спасительного лечения нами были получены статистически значимые различия (p = 0,004, используемый метод: критерий Краскела–Уоллиса).



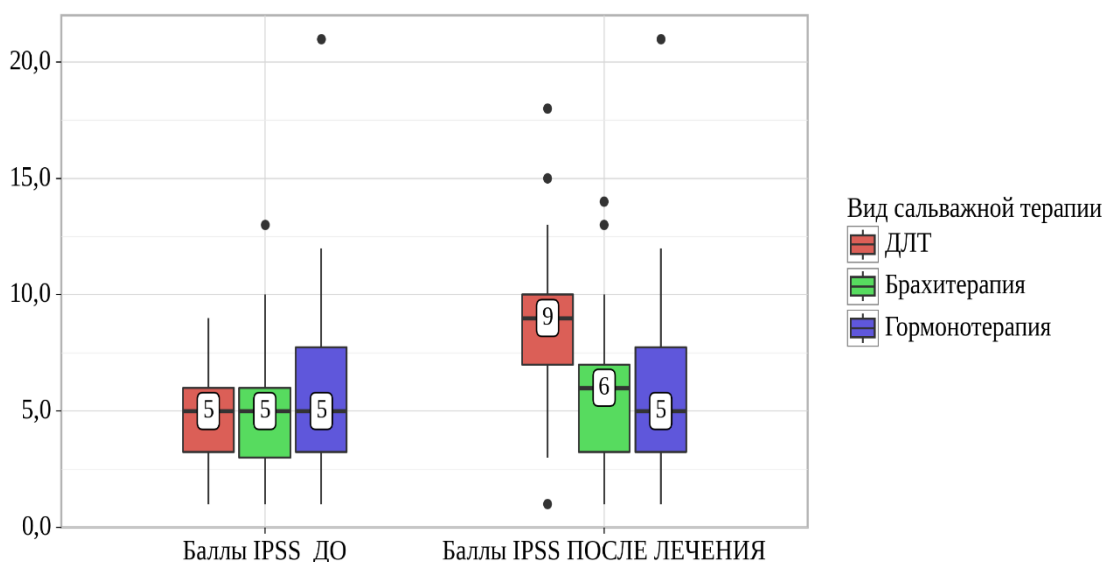


Рисунок 27. Анализ динамики баллов IPSS у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии

Из таб. 15 и рис. 27 видно, что в группах ДЛТ и брахитерапии нами были выявлены статистически значимые изменения ( $p < 0,001$  и  $p = 0,011$ , используемый метод: критерий Уилкоксона), что говорит о влиянии спасительной лучевой терапии на качество мочеиспускания в независимости от способа доставки ионизирующего излучения.

Мы также провели анализ IPSS не только по баллам, но и по категориям нарушения мочеиспускания.

Таблица 16. Сравнительный анализ симптомов нижних мочевых путей (IPSS) у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ до и после спасительной терапии.

Вид спасительной терапии	Категория IPSS (нарушения)	Этапы наблюдения				p
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
ДЛТ	незначительные	26	86,7	11	36,7	–
	умеренные	4	13,3	19	63,3	
	тяжелые	0	0,0	0	0,0	
Брахитерапия	незначительные	24	80,0	23	76,7	–
	умеренные	6	20,0	7	23,3	
	тяжелые	0	0,0	0	0,0	
АДТ	незначительные	22	73,3	22	73,3	–
	умеренные	7	23,3	7	23,3	
	тяжелые	1	3,3	1	3,3	
p		0,532		<b>0,004*</b> <b>p (длт – адт) = 0,018</b>		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Учитывая, что проведение спасительной АДТ не сказывалось на качестве мочеиспускания со временем, процентное соотношение до и после лечения пациентов этой группы не поменялось.

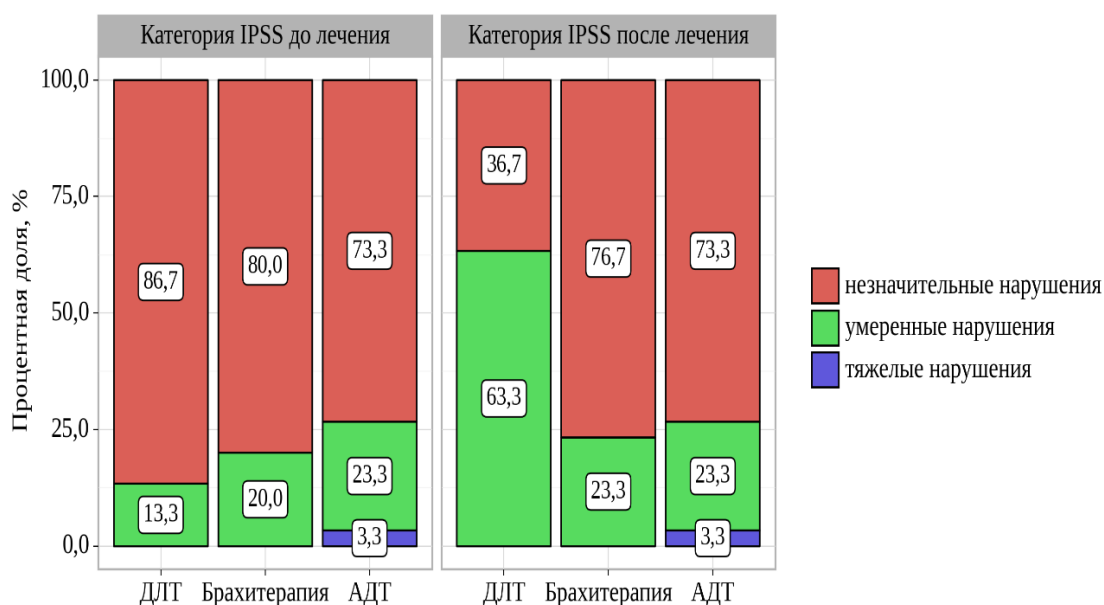


Рисунок 28. Динамика категорий IPSS у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии

Из таб. 16 и рис. 28 следует, что до спасительной терапии все три группы были сопоставимы по категориям IPSS ( $p = 0,532$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). Исходя из полученных данных после спасительной терапии были установлены существенные различия ( $p = 0,004$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона). При этом стоит отметить, что выявленное статистически значимое различие между группами ДЛТ и АДТ было не только в незначительных нарушениях мочеиспускания, но и в умеренных ( $p=0,018$ ). Категории IPSS до и после спасительной брахитерапии оказались сопоставимы с категориями IPSS группы АДТ.

### 3.4. Качество жизни, связанное с мочеиспусканием (QoL), у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Нами был проведен анализ категорий QoL в зависимости от вида спасительной терапии. Для удобства мы выделили 3 категории: 1 – прекрасное и хорошее качество жизни (КЖ); 2 – удовлетворительное КЖ; 3 – плохое и очень плохое КЖ.

Таблица 17. Анализ качества жизни, связанного с мочеиспусканием по данным опросника QoL, у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида терапии.

Вид терапии	Показатели	Этапы наблюдения				p
		QoL до лечения		QoL после лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
ДЛТ	Прекрасное / хорошее КЖ	7	23,3	2	6,7	0,003*
	Удовлетворительное КЖ	17	56,7	18	60,0	
	Неудовлетворительное / плохое КЖ	6	20,0	10	33,3	
Брахитерапия	Прекрасное / хорошее КЖ	8	26,7	6	20,0	0,157
	Удовлетворительное КЖ	20	66,7	22	73,3	
	Неудовлетворительное / плохое КЖ	2	6,7	2	6,7	
АДТ	Прекрасное / хорошее КЖ	9	30,0	9	30,0	–
	Удовлетворительное КЖ	17	56,7	17	56,7	
	Неудовлетворительное / плохое КЖ	4	13,3	4	13,3	
p		0,630		0,021*		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

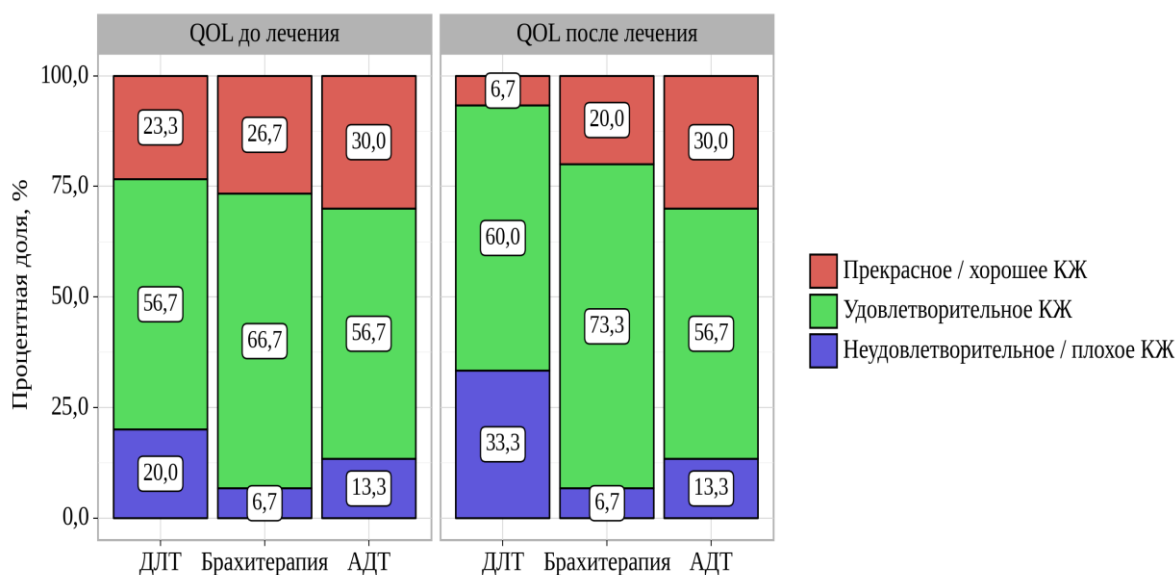


Рисунок 29. Анализ категорий Qo1 у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида терапии.

Как видно из таб. 17 и рис. 29, до спасительной терапии исследуемые группы были сопоставимы по данным опросника QoL ( $p = 0,630$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), однако после лечения были выявлены существенные различия ( $p = 0,02$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При подгрупповом анализе выявлено, что качество жизни, связанного с мочеиспусканием в критериях «Удовлетворительно» и «Плохо» в группе ДЛТ было статистически значимо ниже ( $p = 0,003$ , используемый метод: критерий Уилкоксона), чем в группах спасительной высокодозной брахитерапии ( $p = 0,157$ ) и АДТ. Таким образом, пациенты из категории «прекрасно и хорошо» переходят в категорию «удовлетворительно», а из «удовлетворительно» в категорию «плохо». При этом качество жизни до и после спасительной брахитерапии сопоставимо качеству жизни связанного с мочеиспусканием группы спасительной АДТ.

### 3.5. Сравнительная оценка недержания мочи по данным опросника ICIQ-SF в группах дистанционной лучевой терапии, брахитерапии, андроген-депривационной терапии.

Нами был проведен анализ баллов опросника ICIQ-SF в зависимости от вида лечения, а также оценена динамика баллов как до, так и после.

Таблица 18. Анализ баллов ICIQ-SF в динамике у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от проведенного лечения.

Вид терапии	Этапы наблюдения				p
	Баллы ICIQ-SF до лечения		Баллы ICIQ-SF после лечения		
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	
ДЛТ	10 (n=30)	5 – 12	15 (n=30)	6 – 17	<0,001*
Брахитерапия	10 (n=30)	5 – 11	11 (n=30)	5 – 12	<0,001*
Гормонотерапия	10 (n=30)	6 – 12	10 (n=30)	6 – 12	–
p	0,448		0,049*		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

До спасительной терапии нам не удалось установить статистически значимых различий (p = 0,448, используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), однако уже после проведения лечения они были выявлены (p = 0,049, используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

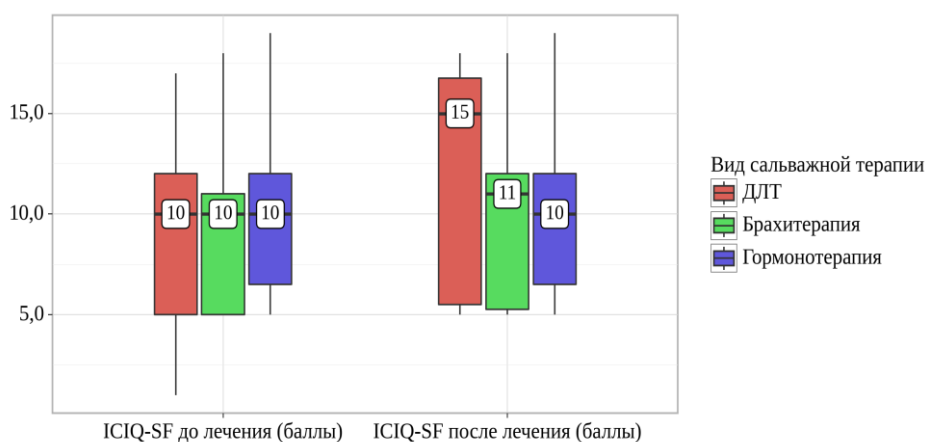


Рисунок 30. Сравнительный анализ недержания мочи у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ до и после спасительной терапии.

Учитывая, что проведение спасительной АДТ не сказывается на недержании мочи со временем, процентное соотношение до и после лечения не поменялось. Как видно из рис. 30 и таб. 18, при подгрупповом анализе нами были установлены статистически значимые изменения в группах ДЛТ и брахитерапии ( $p < 0,001$ , используемый метод: критерий Уилкоксона).

Таким образом, наглядно показано и статистически выявлено увеличение количества баллов ICIQ-SF после проведения спасительной лучевой терапии вне зависимости от способа подведения ионизирующего излучения. Пациенты отмечали усиление подтекания мочи в связи с возникшей urgenностью как после спасительной ДЛТ, так и после брахитерапии высокой мощности дозы.

С целью оценки перехода пациентов из одной категории в другую, мы также провели анализ категорий опросника ICIQ-SF в зависимости от метода спасительной терапии (таб. 19).

Таблица 19. Анализ категорий ICIQ-SF у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида терапии.

Вид терапии	Показатели	Этапы наблюдения				p
		До лечения		После лечения		
		Абс.	%	Абс.	%	
ДЛТ	Лёгкая степень недержания мочи	10	33,3	8	26,7	<b>&lt;0,001*</b>
	Умеренная степень недержания мочи	14	46,7	6	20,0	
	Тяжелая степень недержания мочи	6	20,0	16	53,3	
Брахитерапия	Лёгкая степень недержания мочи	10	33,3	8	26,7	0,317
	Умеренная степень недержания мочи	16	53,3	18	60,0	
	Тяжелая степень недержания мочи	4	13,3	4	13,3	
АДТ	Лёгкая степень недержания мочи	7	23,3	7	23,3	0,317
	Умеренная степень недержания мочи	18	60,0	19	63,3	
	Тяжелая степень недержания мочи	5	16,7	4	13,3	
p		0,815		<b>&lt;0,001*</b> <b>p<sub>ДЛТ-БРАХИ</sub> = 0,003</b> <b>p<sub>ДЛТ-АДТ</sub> = 0,003</b>		–

\* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)



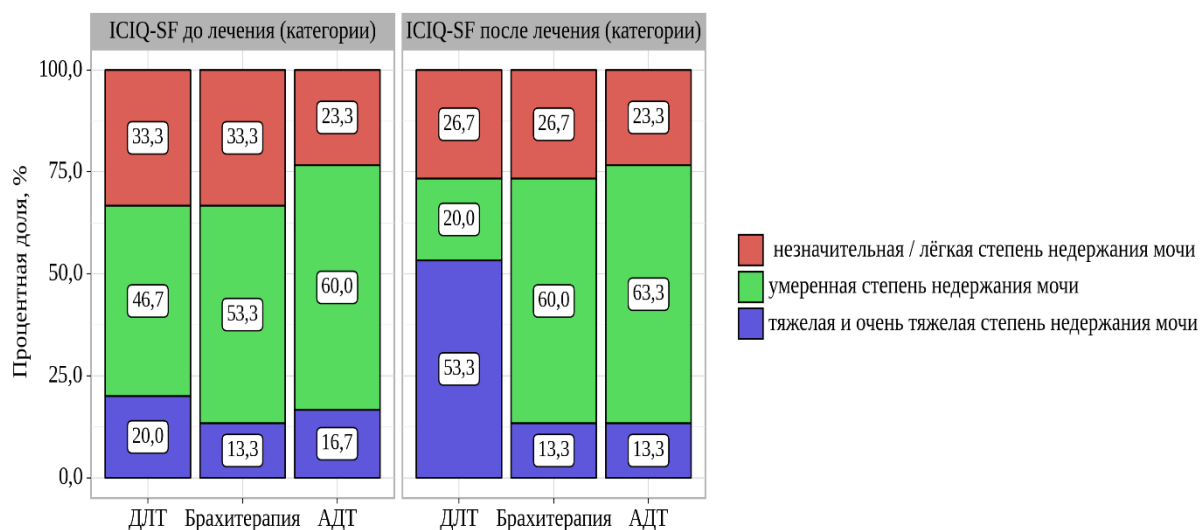


Рисунок 31. Анализ динамики категорий ICIQ-SF у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ в зависимости от вида спасительной терапии.

В ходе проведения анализа до проведения спасительной терапии нам не удалось выявить статистически значимых различий (рис.31), что говорит об инициальной сопоставимости исследуемых групп ( $p = 0,815$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), однако после лечения мы выявили статистически значимые различия ( $p < 0,001$ , используемый метод: Хи-квадрат Пирсона), что подтверждает усиление недержания мочи в процессе лучевой терапии.

При подгрупповом анализе в группе брахитерапии не удалось установить статистически значимых изменений, что говорит о неизменности категорий как до, так и после брахитерапии ( $p = 0,317$ , используемый метод: критерий Уилкоксона). При этом в группе ДЛТ нами были выявлены статистически значимые изменения, что указывает на усиление недержания мочи после ДЛТ ( $p < 0,001$ , используемый метод: критерий Уилкоксона).

Также стоит отметить тот факт, что выявленные статистически значимые различия между группами ( $p_{\text{ДЛТ-БРАХИ}} = 0,003$  и  $p_{\text{ДЛТ-АДТ}} = 0,003$ ), а также отсутствующие различия между группой брахитерапии и АДТ, указывают на более выраженную токсичность ДЛТ, по сравнению с брахитерапией.

### **3.6. Разработка методики проведения спасительной высокодозной брахитерапии опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.**

В ряде случаев локальный рецидив рака предстательной железы после РПЭ представлен небольшим единичным образованием, находящимся в значительной удалённости от простатического ложа (в области задней стенки мочевого пузыря) и обладающий повышенной мобильностью за счёт своей высокой плотности, свойственной РПЖ, и низкой плотности окружающей его жировой клетчатки малого таза. При такой клинической ситуации имплантация игл-интрастатов, предназначенных для проведения высокодозной брахитерапии, представляет собой сложную задачу, поскольку игла диаметром 2 мм зачастую оттесняет подобный мобильный очаг и проходит по касательной в клетчатку малого таза.

Нами впервые предложен способ применения спасительной высокодозной брахитерапии опухолевого очага повышенной мобильности в простатическом ложе, основанный на применении «гарпунной» технологии с помощью стабилизирующей иглы (рисунок 32).

Задачей разработанной методики являлось создание нового эффективного способа облучения опухолевого очага повышенной мобильности в простатическом ложе, с целью подведения высокой дозы на зону рецидивной опухоли и минимизации ранних и поздних лучевых осложнений.

Способ позволяет с помощью стабилизирующей иглы типа «гарпун» зафиксировать и подтянуть очаг на нужное нам расстояние и подвергнуть лучевому воздействию только гистологически верифицированный мобильный очаг, минимизируя облучение критических структур.

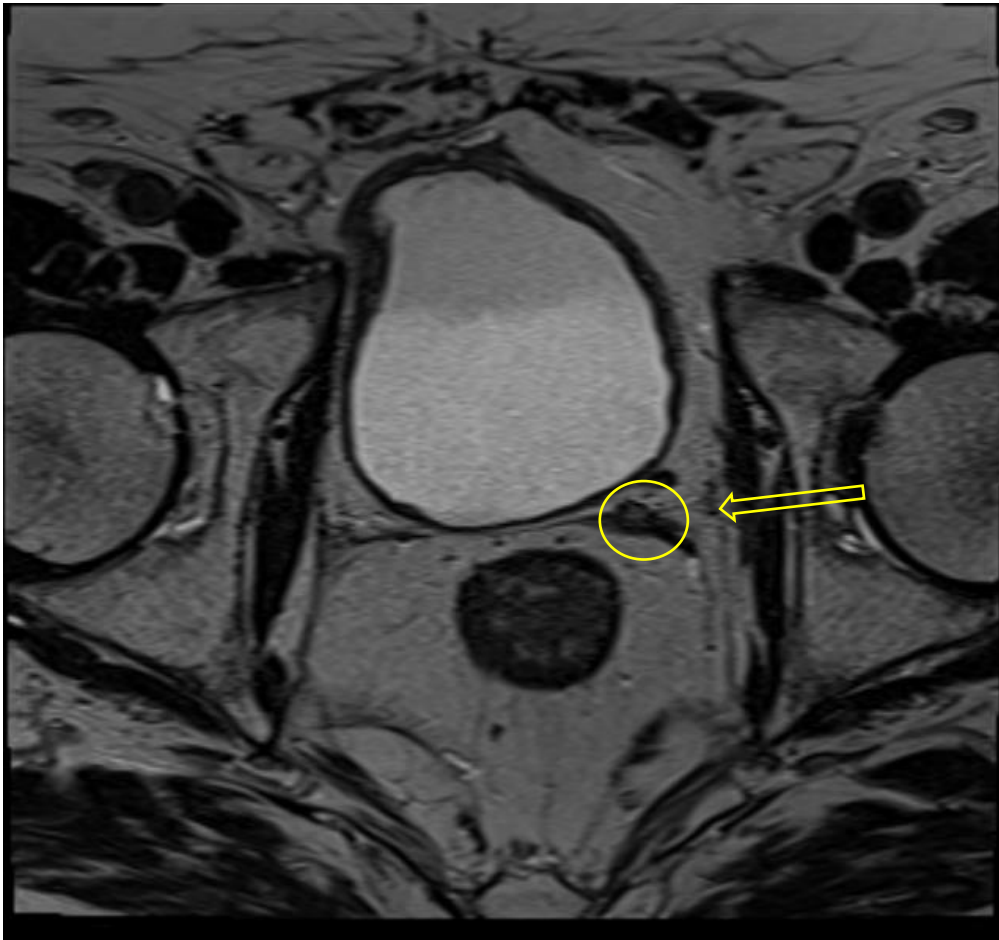


Рисунок 32. Локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в простатическом ложе и в зоне семенных пузырьков. Стрелкой указан гистологически верифицированный местный рецидив РПЖ.

Предложенная методика высокодозной брахитерапии локального рецидива РПЖ после РПЭ по «гарпунной» технологии осуществляли следующим образом: через координатную брахитерапевтическую решётку-шаблон в подвижный опухолевый очаг вводится стабилизирующая игла типа «гарпун» (способ представлен на рис. 33).

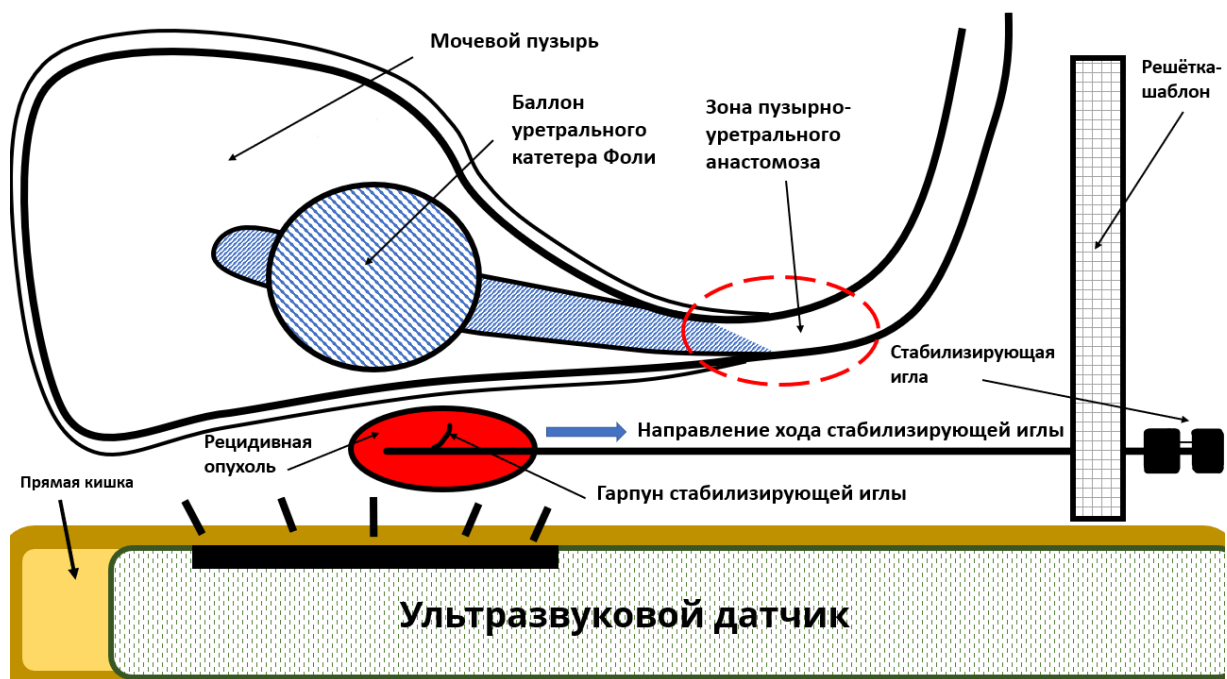


Рисунок 33. Схема «гарпунной» технологии фиксации очага повышенной мобильности в простатическом ложе

За счёт фиксации опухолевого очага создаётся возможность имплантации интрастатов непосредственно в опухоль. Контроль введения стабилизирующей иглы в тканевой компонент производился при ультразвуковом сканировании в продольной плоскости в режиме реального времени.

Затем под ультразвуковым контролем, через картирующую решётку-шаблон выполняется введение интрастатов. После введения интрастатов на трехмерных ультразвуковых изображениях, реконструированных в планирующей системе, в режиме реального времени соотносились координаты введенных игл по отношению к плоскости решетки. Интрастаты соединялись гибкими транспортировочными шлангами с аппаратом. Длительность сеанса облучения зависела от активности источника и объема опухолевого очага и составляла в среднем 10 (5-15) минут.

Брахитерапия микроисточником  $^{192}\text{Ir}$  проводилась до СОД 30 Гр за две фракции по 15 Гр каждая с интервалом 2 недели между манипуляции. Распределение дозы в рецидивной опухоли при проведении спасительной

брахитерапии с высокой мощностью дозы представлено на рис.34. Таким образом, в опухолевый очаг подводится экстремально высокая СОД 141,4 Гр в изоэквиваленте (изоГрей) за фракцию с пересчетом по линейно-квадратичной модели (при  $a/b=1,5$  Гр).

На этом программа спасительного лечения локального рецидива РПЖ считается законченной, и пациент переходит в категорию динамического наблюдения с рекомендациями контрольного обследования 1 раз в 3 месяца (контроль уровня общего ПСА), и 1 раз в год проведение инструментального обследования мпМРТ и ПЭТ-КТ с ПСМА.

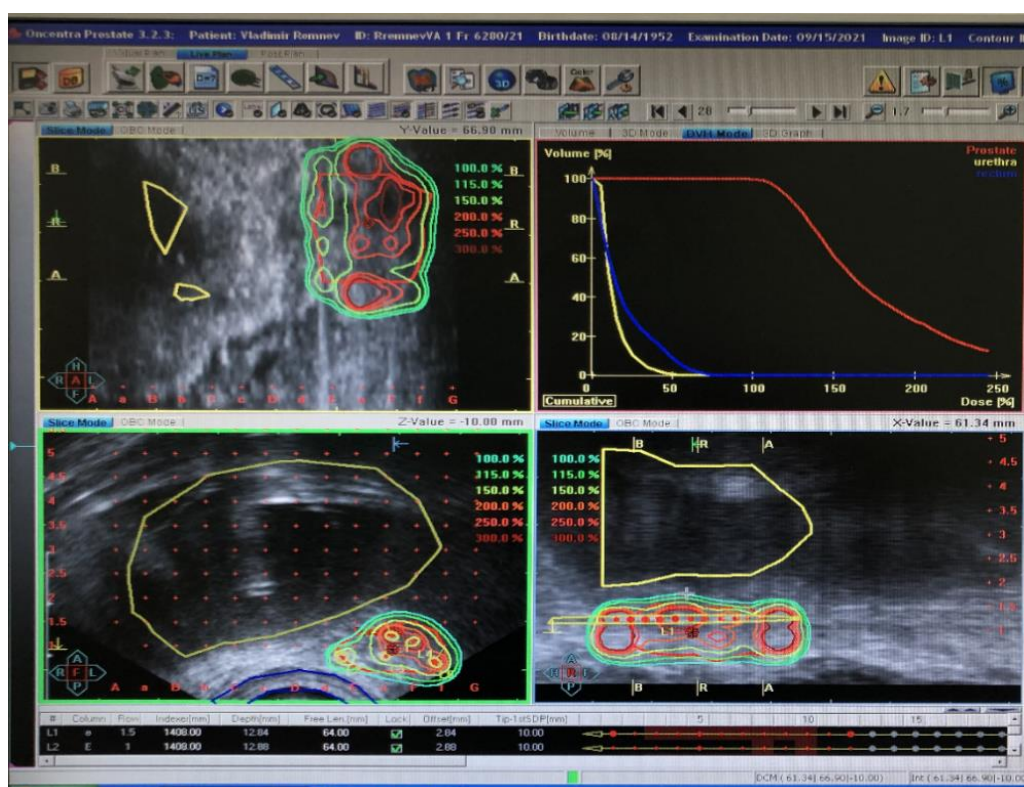


Рисунок 34. Пример изодозного распределения и гистограммы доза-объем при проведении спасительной высокоэнергетической брахитерапии мобильного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

Таким образом разработанная методика контактной лучевой терапии локального рецидива РПЖ после РПЭ по «гарпунной» технологии, направленная на подведение экстремально высоких доз в опухолевый очаг повышенной мобильности и на снижение ранних и поздних радиационных

повреждений, обусловленных воздействием ионизирующего излучения на такие критические органы как мочевой пузырь, уретра, прямая кишка, благодаря максимально возможному уменьшению облучаемого объёма без ущерба терапевтическому эффекту от брахитерапии. По заявленной методике спасительная брахитерапия проведена 3 пациентам.

**Клинический пример №1.** Пациент Н. 1947 г.р. Диагноз: С61 Рак предстательной железы pT2N0M0G4. Стадия 2С. Радикальная простатэктомия в 2014 году. Прогрессирование: локальный рецидив.

Пациенту по поводу локализованного гистологически верифицированного рака предстательной железы промежуточного риска прогрессирования выполнена лапароскопическая радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией от 15.10.2014 г. Гистологическое заключение: ацинарная аденокарцинома, индекс Глисона 7 (4+3), pT2, Pn1, V0, L0, R0, pN0. Динамическое наблюдение в течение 5 лет.

Затем отмечено постепенное повышение уровня ПСА 0,2 нг/мл; 0,25 нг/мл; 0,3 нг/мл – установлена биохимическая прогрессия. Пациенту проведён комплекс инструментального обследования. По данным МРТ малого таза от 06.2019 г.: определяется тканевый компонент размерами 11x14x17 мм в области задней стенки мочевого пузыря на расстоянии 35 мм от зоны пузырно-уретрального анастомоза, накапливающий парамагнетик (рецидив?) По данным ПЭТ-КТ с <sup>68</sup>Ga-PSMA от 12.2019.: отмечается патологическое накопление в ложе семенных пузырьков слева SUVmax = 4,7 (локальный рецидив?).

Пациент обратился в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и в декабре 2019 года выполнена трансперинеальная биопсия данного очага и ложа простаты под спинальной анестезией. По данным гистологического заключения верифицирован локальный рецидив в области задней стенки мочевого пузыря: аденокарцинома предстательной железы, индекс Глисона 7 (4+3), при этом в области ложа удалённой предстательной железы опухолевых

клеток получено не было. Пациенту назначена андроген-депривационная терапия (АДТ) на 3 месяца.

В марте 2020 года по заявленному способу пациенту выполнено 2 фракции спасительной высокомогностной брахитерапии с интервалом в 2 недели с РОД 15 Гр. С целью подведения тумороцидной дозы пациенту предварительно в опухолевый очаг повышенной мобильности введена тонкая стабилизирующая игла. После фиксации очага проводилось подтягивание его к зоне пузырно-уретрального анастомоза и имплантирование в него 4 интрастатов с последующим проведением спасительной брахитерапии.

После брахитерапии АДТ назначена ещё на 3 месяца. На момент выписки жалоб на диарею и дизурию не отмечено. Лучевые осложнения как мочеполовые, так и интестинальные отсутствовали.

Далее пациент наблюдался каждые 3 месяца в течение 3 лет. При этом уровень ПСА достигнут минимального значения в 0,013 нг/мл. По данным ежегодного мпМРТ малого таза с контрастированием – стабилизация без признаков прогрессии заболевания. В настоящее время пациент находится под динамическим наблюдением в удовлетворительном состоянии.

### **3.7. Место трансперинеальной биопсии простатического ложа в лечебно-диагностическом алгоритме при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ.**

На данный момент в отечественных и зарубежных медицинских сообществах не рекомендовано проводить морфологическую верификацию очага в простатическом ложе при планировании спасительной терапии, однако при этом указывается, что повышение уровня ПСА может быть связано с резидуальной простатической тканью. Учитывая подведение экстремально высокой СОД на очаг в ложе удалённой предстательной железы при проведении высокомогностной брахитерапии, мы должны быть уверены в том, что это локальный рецидив, и «золотым» стандартом диагностики считается морфологическая верификация новообразования.

Таким образом, в отделение онкоурологии с января 2017 по октябрь 2023 года трансперинеальная биопсия простатического ложа под спинальной анестезией из 14 точек выполнена 54 пациентам с подозрением на локальный или локорегионарный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии. Всем пациентам на догоспитальном этапе с целью исключения метастазирования проводились следующие обследования: мпМРТ малого таза с динамическим контрастным усилением и ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА, холином. После исключения отдалённого метастазирования пациент госпитализировался в стационар для проведения биопсии.

Данная биопсия требовала анестезиологического пособия, которое может иметь свои осложнения. Учитывая средний возраст данной группы (68,4 года), а также зачастую наличие сопутствующей патологии и побочных эффектов от АДТ, происходил строжайший отбор пациентов с предварительной консультацией анестезиолога о возможности проведения спинальной анестезии.

В таб. 20 представлена общая характеристика 54 пациентов, которым была проведена трансперинеальная биопсия ложа удалённой предстательной железы.



Таблица 20. Общая характеристика пациентов, вошедших в исследование

Характеристика	Пациенты n (%)
<b>Стадия</b>	
pT2	24 (44)
pT3a	20 (37)
pT3b	10 (19)
<b>Индекс Глисона (G)</b>	
G1 - Gleason score 6	15 (28)
G2 - Gleason score 7 (3+4)	12 (22)
G3 - Gleason score 7 (4+3)	15 (28)
G4, G5 - Gleason score 8, 9, 10	12 (22)
<b>Максимальный уровень ПСА до РПЭ</b>	
Среднее значение ПСА, нг/мл	18,86
Размах ПСА, нг/мл	3,06 – 79,1
Менее 10 нг/мл	22 (41)
10–20 нг/мл	14 (26)
Более 20 нг/мл	18 (33)
<b>Максимальный уровень ПСА после РПЭ</b>	
Среднее значение ПСА, нг/мл	2,09
Размах ПСА, нг/мл	0,22 – 9,72
Менее 0,5 нг/мл	10 (18)
0,5–2 нг/мл	30 (56)
Более 2 нг/мл	14 (26)
<b>Андроген-депривационная терапия</b>	
Не было	38 (70)
Проводилась	16 (30)
<b>Тазовая лимфаденэктомия</b>	
Не было	12 (22)
Проводилась	42 (78)
<b>Группа риска NCCN</b>	
Низкий риск / Low risk	7 (13)
Промежуточный риск / Intermediate risk	10 (19)
Высокий риск / High risk	37 (68)

Как видно из таблицы 21, большая часть пациентов (56%) имели признаки местнораспространённого РПЖ, что, в принципе, и обуславливает дальнейшую прогрессию заболевания. Уровни максимального ПСА перед

РПЭ колебались от 3,06 – 79,1 нг/мл со средним значением 18,86 нг/мл, а индекс Глисона по данным гистологического заключения после РПЭ распределился таким образом: высоко- и умереннодифференцированный рак G1 и G2 был верифицирован у половины пациентов, более агрессивные типы аденокарциномы G3, G4, G5 были выявлены также в 50%. Учитывая максимальные уровни ПСА, стадию онкопроцесса и степень дифференцировки опухоли, большая часть пациентов (68%) соответствовали группе высокого риска прогрессирования по классификации NCCN.

Стоит отметить, что АДТ не проводилась 70% пациентам ни до, ни после РПЭ. Также попадают пациенты (22%), которым не выполнялась тазовая лимфаденэктомия, однако хирургическое лечение таким пациентам проводилось преимущественно в 2014-2017 годах.

На основании патоморфологического заключения, полученного после выполнения трансперинеальной биопсии ложа удалённой предстательной железы 54 пациентам, были получены следующие результаты: аденокарцинома предстательной железы была подтверждена у 40 пациентов (74%), а у 14 пациентов (26%) был исключён локальный рецидив РПЖ.

При интерпретации биопсийного материала, основными доброкачественными гистологическими находками являлись: фрагменты фиброзной ткани, доброкачественная узловая гиперплазия предстательной железы, постатрофическая гиперплазия предстательной железы, ткань предстательной железы с воспалительными элементами, простатические железы и семенные пузырьки обычного гистологического строения.

Осложнений после данного вида биопсии не отмечено ни у одного из пациентов. Побочным последствием биопсии можно отметить гематурию умеренной степени, которая купировалась самостоятельно без применения гемостатических препаратов на 1-2 сутки после манипуляции. Средний срок госпитализации 2 суток, уретральный катетер удалялся спустя 3-4 часа после операции и активизации пациента.

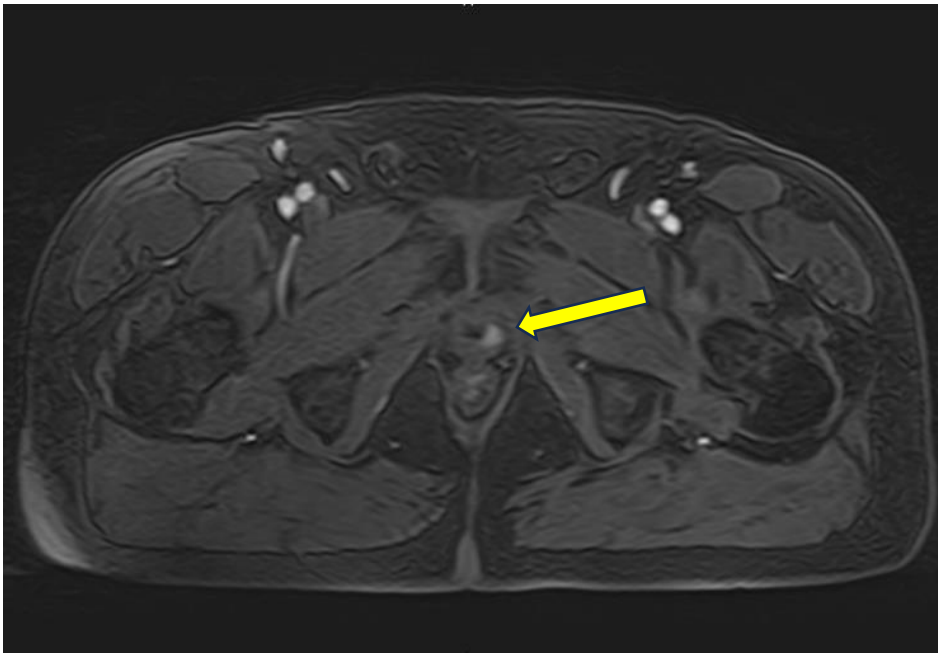


Рисунок 35. мпМРТ малого таза с контрастированием. Рецидив в ложе удалённой предстательной железы (указан стрелкой)

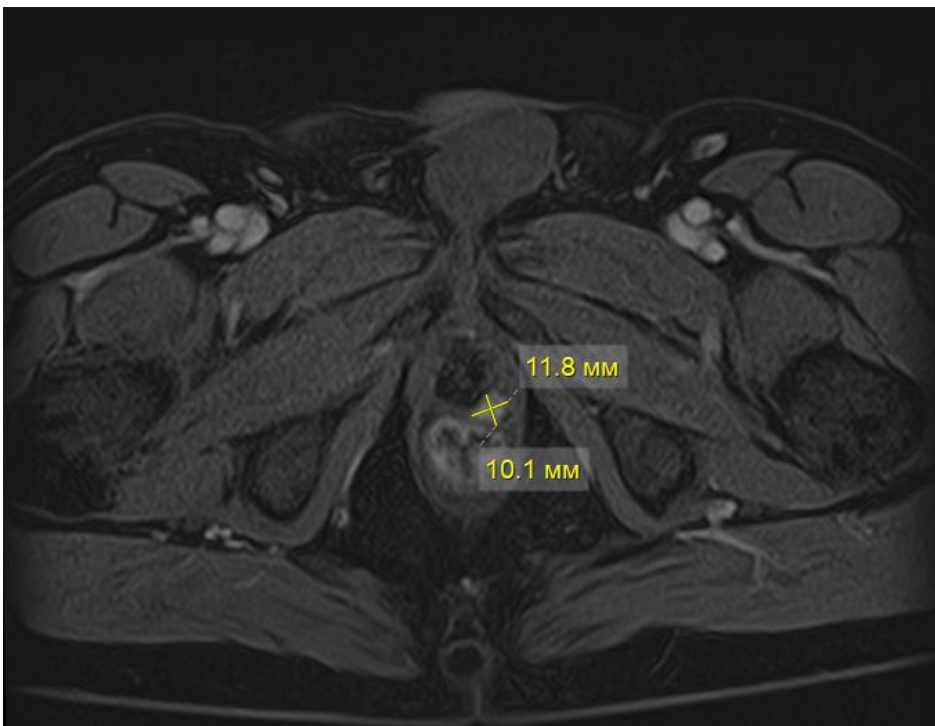


Рисунок 36. мпМРТ малого таза с контрастированием. Гистологически подтверждённый рецидив РПЖ в ложе удалённой предстательной железы слева от пузырно-уретрального анастомоза

На рис. 35 и 36 представлены примеры расположения локального рецидива РПЖ у разных пациентов по данным мпМРТ (отмечается накопление парамагнетика в подозрительном очаге).

На данный момент нет ни одного известного нам исследования, которое бы напрямую сравнило промежуточную биопсию ложа удалённой предстательной железы с другими визуализирующими методиками. Учитывая достаточно большой и уникальный клинический материал, мы сопоставили данные промежуточной биопсии простатического ложа с данными мпМРТ малого таза с ДКУ и ПЭТ-КТ с различными трэйсерами (холин, галий, фтор, большая часть из которых -  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА).

Таблица 21. Результаты трансперинеальной биопсии при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ в зависимости от результатов мпМРТ и ПЭТ-КТ.

<b>Метод диагностики</b>	<b>Положительная биопсия: n, (%)</b>	<b>Отрицательная биопсия: n, (%)</b>	<b>Количество пациентов, n</b>
мпМРТ малого таза с контрастированием (положительный результат)	29 (85%)	5 (15%)	34
мпМРТ малого таза с контрастированием (отрицательный результат)	10 (50%)	10 (50%)	20
ПЭТ-КТ (положительный результат)	28 (76%)	7 (24%)	35
ПЭТ-КТ (отрицательный результат)	11 (58%)	8 (42%)	19

Из таб. 21 видно, что по данным мпМРТ малого таза тканевой компонент в ложе удалённой предстательной железы определялся у 39 пациентов, при этом результаты биопсии совпали у 29 пациентов. При анализе результатов ПЭТ-КТ подозрение на локальный рецидив РПЖ отмечалось также у 39 пациентов, однако стоит обратить внимание, что это не одни и те же пациенты. К примеру, у одних пациентов очаг обнаруживался только по данным мпМРТ, а у других только по данным ПЭТ-КТ.

Интересным фактом является подтверждение локального рецидива РПЖ у 3 пациентов с отрицательными данными по мпМРТ и ПЭТ-КТ, что несомненно обуславливает актуальность проведения данной манипуляции при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ. Средний показатель максимальной протяжённости подозрительного на рецидив очага составлял 13,93 мм ( $M \pm SD = 12 \pm 6,53$  мм, размах от 6 до 33 мм).

Максимальный стандартизированный уровень накопления ( $SUV_{max}$ ) по результатам ПЭТ-КТ — один из основных прогностических показателей, на который ориентируются онкологи при интерпретации данных. Средний показатель  $SUV_{max}$  составил 9,9572 ( $Me=5,62$ ; размах от 2,43 до 48,37).

Таблица 22. Характеристика мпМРТ и ПЭТ-КТ.

Метод диагностики	Se	Sp	ПЦО	ПЦП	Индекс точности	Относительный риск	AUC
мпМРТ малого таза	74,4% (57,9% - 86,9%)	66,7% (38,4% - 88,2%)	50 % (34,4% - 65,5%)	85,3% (73,5% - 92,4 %)	72,2% (58,3% - 83,5%)	1,7	0,7 (0,56 - 0,82)
ПЭТ-КТ	71,8% (55,1% - 84,9%)	53,3% (26,6% - 78,7%)	42,1% (26,7% - 59,1%)	80% (69,2% - 87,6%)	66,6% (52,5% - 78,9%)	1,3	0,6 (0,49 - 0,75)

**Примечание.** Se – чувствительность, Sp – специфичность, ПЦО - прогностическая ценность отрицательного результата теста, ПЦП - прогностическая ценность положительного результата теста, AUC – площадь под характеристической кривой

По данным таб. 22 следует, что чувствительность МРТ и ПЭТ-КТ в диагностике локального рецидива РПЖ после РПЭ сопоставима между собой (74,4% против 71,8% соответственно), при этом специфичность и точность выше у МРТ исследования (66,7% против 53,3% и 72,2% против 66,6% соответственно). Учитывая показатели AUC (0,7 против 0,6), можно судить о хорошем качестве распознавания модели при проведении мпМРТ по сравнению с ПЭТ-КТ.

Таблица 23. Гистологическая структура локального рецидива по данным патоморфологического исследования 40 пациентов.

Индекс Глисона	Количество пациентов	
	Абсолютное число, n	%
G1 (3+3)	15	37,5
G2 (3+4)	7	17,5
G3 (4+3)	5	12,5
G4 (4+4)	10	25
G5 (4+5, 5+4, 5+5)	3	7,5

По данным таб. 23 видно, что гистологическое заключение основной группы пациентов с подтверждённым локальным рецидивом РПЖ соответствовало высокодифференцированной аденокарциноме предстательной железы градацией по Глисона 6 (3+3), треть пациентов имели градацию по Глисона 7, и 25 % индекс Глисона 8 (4+4). Агрессивная опухоль была выявлена у 3-х пациентов, именно у одного из них было дальнейшее прогрессирование в виде отдалённого метастазирования и смерти.

Стоит отметить, что у 4 пациентов отмечалась миграция индекса Глисона в сторону увеличения с 6 до 8 и с 7 до 8, что говорит о необходимости дальнейшего исследования биологии опухоли, определения молекулярно-генетических маркеров агрессивного течения РПЖ.

Мы видим, что 26 % пациентов с биохимическим рецидивом и очагом по данным визуализации не нуждаются в проведении спасительной терапии. Несмотря на, казалось бы, биохимическое прогрессирование, а также наличие макроскопического очага по данным визуализации, данные гистологического заключения указывают на доброкачественные гистологические находки. Медиана наблюдения за данными пациентами составила 13 месяцев, ПСА колебался на уровне 0,1-0,5 нг/мл. Учитывая обеспокоенность пациентов, с

целью исключения прогрессирования РПЖ, 5 пациентам была выполнена повторная трансперинеальная биопсия ложа удалённой предстательной железы через 1 год: гистологическое заключение прежнее, локальный рецидив исключён. Таким образом, перед планированием спасительной терапии, определяется место промежуточной биопсии простатического ложа, которая определяет дальнейшую тактику лечения.

## Лечебно-диагностический алгоритм при локальном рецидиве РПЖ после РПЭ



Рисунок 37. Лечебно-диагностический алгоритм при подозрении на локальный рецидив у больных РПЖ после РПЭ

На рис. 37 представлен алгоритм маршрутизации пациента с подозрением на локальный рецидив РПЖ после РПЭ. При подтверждении БХР пациенту проводится стандартное дообследование. Отдельного внимания заслуживают такие биохимические феномены, как «доброкачественный биохимический рецидив» и «персистирующий уровень ПСА после РПЭ», ведь их регистрация определяет всегда «спасительный» характер лечения. Так как именно у таких пациентов, с уровнем ПСА после РПЭ = 0,1 нг/мл и выше, высока вероятность дальнейшей прогрессии РПЖ, даже при условии интактности удаленных



регионарных лимфоузлов. Такие пациенты могут подвергаться достаточно агрессивной и чрезмерной терапии.

При повышении уровня ПСА есть 2 варианта: либо это изолированный биохимический рецидив, либо это клиническое прогрессирование: регионарное, отдалённое метастазирование, локальный рецидив. При отдалённом метастазировании обычно назначается системная терапия, при регионарном - спасительная ДЛТ, а вот локорегионарный процесс стоит изучения, ведь можно использовать высокодозную брахитерапию в качестве «boost» в режиме спасительной сочетанной лучевой терапии. 5 пациентов ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России проходили данный вид лечения, первым этапом которого являлось проведение высокомогностной брахитерапии микроисточником  $^{192}\text{Ir}$  за одну фракцию с РОД 15 Гр, а вторым этапом, учитывая подозрение на рецидив в лимфатическом узле, проведение ДЛТ на зону регионарного лимфооттока. При подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ рекомендовано выполнение трансперинеальной биопсии простатического ложа, что позволяет гистологически его подтвердить. При исключении рецидива пациент перемещается в категорию динамического наблюдения, заключающегося в контроле уровня ПСА 1 раз в 3 месяца и проведения мпМРТ через 6 месяцев.

Таким образом, стабильный уровень ПСА в сыворотке может свидетельствовать о «сохранившейся нормальной ткани простаты», а не о стойком или рецидивирующем заболевании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день актуальной проблемой онкоурологии стало не только радикальное лечение РПЖ, но и лечение рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Это подтверждается данными различных отечественных и зарубежных исследователей, которые указывают, что биохимическое прогрессирование после РПЭ в течение 5 лет наблюдения возникает в 30 - 50% случаев [118]. При этом биохимическое прогрессирование, отражающееся повышением уровня общего ПСА в сыворотке крови, может быть не только изолированным состоянием, но и обусловлено клиническим прогрессированием, когда по данным визуализации выявляется локальный, регионарный, отдалённый рецидив или их комбинация [123].

На сегодняшний день не существует единого мнения об оптимальных схемах послеоперационного ведения пациента с рецидивом РПЖ. Стоит отметить, что до сих пор часто встречается категория больных с биохимическим рецидивом после РПЭ, которым с паллиативной целью назначается изолированная спасительная АДТ, которая со временем приводит к кастрат-рефрактерной фазе заболевания и к метастазированию, а также ассоциирована с тяжёлыми побочными эффектами. Эталонным стандартом лечения при подтверждённом биохимическом рецидиве после РПЭ, а также при наличии локального рецидива и отсутствии данных за регионарное и отдалённое метастазирование по данным современных методов диагностики является дистанционная лучевая как в адьювантном (послеоперационном), так и в спасительном (отсроченном) режиме. При этом ДЛТ может быть реализована как в монорежиме, так и дополнена андроген-депривационной терапией [31]. Однако, облучение простатического ложа может быть сопряжено как с ранними, так и поздними лучевыми осложнениями органов малого таза, что значительно влияет на качество жизни мужчин.

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые за последние несколько десятков лет в лечении рецидивов РПЖ после РПЭ, на сегодняшний день спасительные методики лечения продолжают совершенствоваться благодаря прогрессу в области радиобиологии, а также новым методикам оптимизации ДЛТ, таких как: IMRT, VMAT, IGRT. Необходимо отметить, что в последнее время фокус радиационной онкологии сместился в сторону поиска попыток подведения экстремально высокой опухолецидной дозы в опухолевый очаг и одним из таких способов является высокомощностная контактная лучевая терапия, которая уже зарекомендовала себя в большом числе научных публикациях как высокоэффективный спасительный метод лечения локальных рецидивов РПЖ после первичных радикальных нехирургических способов лечения низким профилем лучевых осложнений.

В процессе поиска научной литературы по зарубежным и отечественным базам данных по тематике спасительной высокомощностной брахитерапии локального рецидива РПЖ после РПЭ мы не обнаружили ни одной публикации, которые напрямую бы сравнили два радиотерапевтических метода лечения, что побудило нас прибегнуть к проведению собственного исследования в рамках одного учреждения.

Таким образом, целью нашего исследования явилось улучшение результатов лечения пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии путём проведения спасительной высокомощностной брахитерапии. Для достижения поставленной цели, были сформулированы и решены следующие задачи: 1) провести сравнительную оценку общей, ПСА-специфической безрецидивной выживаемости, а также выживаемости без отдалённого метастазирования у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в группах спасительной брахитерапии высокой мощности дозы, спасительной дистанционной лучевой терапии, андроген-депривационной терапии; 2) определить ранние и поздние лучевые осложнения после проведения

брахитерапии с высокой мощностью дозы и дистанционной лучевой терапии у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии, а также оценить качество жизни и степень урологических расстройств с помощью опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF; 3) разработать методику проведения спасительной высокодозной брахитерапии опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с локальным рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии; 4) сформировать и обосновать для специалистов амбулаторного звена лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на локальный рецидив рака предстательной железы после радикальной простатэктомии, включающий в себя проведение трансперинеальной биопсии простатического ложа.

Для решения поставленных задач мы провели моноцентровое ретроспективное исследование на основании клинического материала, накопленного на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России за период с 2016 по ноябрь 2023 гг., включающего 90 пациентов с рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии. В зависимости от проведённого метода спасительной терапии, было сформировано 3 группы пациентов:

- 1) контрольная группа (n=30) – пациенты, которым проведена спасительная 3-D конформная ДЛТ с методиками оптимизации IMRT, VMAT на зону рецидивной опухоли, ложа удалённой предстательной железы и зону регионарного лимфооттока с РОД 2-2,2 Гр и до СОД 64-70 Гр.
- 2) исследуемая группа II (n=30) – пациенты, которым выполнена спасительная высокодозная брахитерапия на аппарате MicroSelectron HDR микроисточниками  $^{192}\text{Ir}$  в монорежиме в 2 фракции по 15 Гр каждая с интервалом 2 недели до СОД 30 Гр, что при переводе в дозу, эквивалентную облучению в режиме классического

фракционирования, рассчитанную согласно линейно-квадратической модели (EQD) при соотношении  $\alpha/\beta$  для РПЖ = 1,5, составляет около 141,1 Гр.

- 3) дополнительная 3 группа пациентов (n=30), которым проводилась спасительная АДТ в интермиттирующем режиме по поводу биохимического рецидива РПЖ после РПЭ без проведения лучевой терапии до определённого этапа наблюдения при исключении регионарного и отдалённого метастазирования.

Для формирования базы данных диссертационного исследования проводилось изучение как бумажных, так и электронных версий амбулаторных и стационарных карт пациентов. В ходе исследования оценивались следующие клинические характеристики: возраст на момент проведения спасительной терапии, стадия заболевания по TNM, ISUP Grade, индекс Глисона после РПЭ, состояние хирургического края, максимальный уровень ПСА до РПЭ и после, группа риска прогрессирования РПЖ, факт проведения АДТ и лимфаденэктомии, время до развития биохимического рецидива в месяцах, наличие или отсутствие данных за локальный рецидив по данным мпМРТ и ПЭТ-КТ, интервал между РПЭ и началом спасительной терапии в месяцах, динамика ПСА через 3, 6, 9, 12 месяцев после спасительной терапии и далее ежегодно, РОД, СОД, ранние и поздние генитоуринарные и гастроинтестинальные лучевые осложнения, баллы и категории IPSS, QoL, ICIQ-SF до и после спасительного лечения.

До начала спасительной терапии все пациенты с биохимическим рецидивом РПЖ были обследованы на предмет регионарного и отдалённого метастазирования путём проведения мпМРТ и ПЭТ-КТ и, после их исключения и наличия данных за локальный рецидив, включались в исследование. Стоит отметить, что перед проведением спасительной высокомоментной брахитерапии всем пациентам выполнялась гистологическая верификация локального рецидива путём проведения

трансперинеальной биопсии простатического ложа под спинальной анестезией из 14 точек. Большая часть пациентов наблюдалась в ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, а также в онкологических учреждениях г. Москвы, а с остальными поддерживался телефонный контакт.

Лучевые осложнения оценивались согласно шкале RTOG/EORTC по соответствующим критериям для острых (ранних) и поздних лучевых повреждений со стороны мочевых путей и прямой кишки.

Проводилось анкетирование всех пациентов путём телефонного контакта до спасительной терапии и после (протокол телефонного контакта прикладывался в амбулаторную карту пациента). С пациентом проводилась беседа, в ходе которой пациенту в доступной форме задавались вопросы из опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF.

Биохимическое прогрессирование после спасительной терапии регистрировалось как повышение уровня общего ПСА более 0,2 нг/мл в двух или более измерениях. При подтверждении биохимического прогрессирования после проведения спасительной терапии пациенту проводился комплекс диагностических мероприятий: 1) мПМРТ малого таза с ДКУ; 2) далее проводилось ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА с целью исключения отдалённого метастазирования и помощи в принятии дальнейшей тактики лечения далее проводилось ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программы «STATISTICA for Windows» v.10, StatSoft Inc (США) и StatTech v. 3.1.10 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

При сравнении исследуемых групп по основным клиническим характеристикам не было выявлено статистически значимых различий, что говорит об их однородности и возможности адекватной оценки отдалённых результатов лечения, включающих в себя сравнительный анализ общей, ПСА-

специфической безрецидивной, безметастатической выживаемости, а также лучевых осложнений и качества жизни, связанного с мочеиспусканием.

Медиана наблюдения за всеми 90 пациентами составила 53 месяца [95% ДИ = 46-60]. Установлено, что медиана наблюдения в группе брахитерапии (32 месяца) статистически значимо отличалась как от медианы наблюдения группы ДЛТ – 70 месяцев ( $p < 0,001$ ), так и от группы АДТ – 67 месяцев ( $p = 0,004$ ). Это подтверждало тот факт, что высокомогущностная брахитерапия является наиболее молодым методом лечения рецидива РПЖ после РПЭ по сравнению с эталонным стандартом – спасительной ДЛТ, а также классической андроген-депривационной терапией.

Было установлено, что показатели общей выживаемости в исследуемых группах были сопоставимы. В ходе исследования в группах больных с ДЛТ и брахитерапии отмечено по одному летальному исходу, каждый из которых, был связан с патологией сердечно-сосудистой системы, в частности – инфарктом миокарда. Также отмечены эквивалентные показатели безметастатической выживаемости в 3 группах: значения 1-летней, 2-летней, 3-летней, 5-летней безметастатической выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила соответственно 100%; 93,3 %; 89,4%; 85,4%, в группе спасительной брахитерапии – 100 % и 94,1 %, а в группе АДТ: 93,3 %; 84,2%; 79,5% и 79,5%. Различия выживаемости без отдалённого метастазирования, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, не были статистически значимы ( $p = 0,324$ ), это говорит о потребности в более длительном наблюдении за данными пациентами.

При оценке ПСА-специфической безрецидивной выживаемости отмечено, что биохимическое прогрессирование диагностировано у всех 30 пациентов 3 группы, которым проводилась АДТ в интермиттирующем режиме. Анализ показал, что медиана срока дожития в группах ДЛТ и брахитерапии не была достигнута, а медиана срока дожития в группе АДТ составила 12 месяцев от начала наблюдения (95% ДИ: 9 – 12 месяцы). 1-летняя

ПСА-специфическая безрецидивная выживаемость в группе ДЛТ, брахитерапии и АДТ составляет соответственно 93,3%, 100% и 30%, что подтверждает факт назначения АДТ пациентам с рецидивом РПЖ после РПЭ с паллиативной целью. Различия безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ( $p < 0,001$ ), при этом риск биохимического прогрессирования при проведении спасительной АДТ увеличивался в 21,277 раза по сравнению с проведением спасительной брахитерапии.

Наиболее интересен анализ ПСА-специфической безрецидивной выживаемости в зависимости от вида спасительной лучевой терапии, в ходе которого выявлено, что медиана безрецидивной выживаемости не достигнута в обеих группах. Различия безрецидивной выживаемости пациентов в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии, оцененные с помощью лог-рангового критерия ( $p=0,04369$ ) и теста отношения правдоподобия ( $p=0,029$ ), были статистически значимы, что говорит об эффективности спасительной брахитерапии. Значения 1-летней, 2-летней и 3-летней безрецидивной выживаемости в группе спасительной ДЛТ составила 93,3 %, 83,2 % и 71,9 %, а в группе спасительной брахитерапии – 100 % и 93,3 %, однако, учитывая медленное прогрессирование РПЖ, необходимо более длительное наблюдение за данной категорией пациентов.

Мы провели сравнительный анализ ранних и поздних лучевых осложнений в группах спасительной дистанционной и контактной лучевой терапии. Стоит отметить, что при оценке ранних и поздних лучевых осложнений в обеих группах не выявлено лучевых циститов и ректитов 4 степени, что соответствует данным мировой литературы. Обращает на себя внимание тот факт, что в группе брахитерапии отсутствовали как ранние, так и поздние лучевые ректиты, что предопределяет статистически значимые различия. Было установлено, что при анализе структуры ранних лучевых циститов I степени были выявлены статистически значимые различия:



спасительная ДЛТ оказалась токсичнее брахитерапии ( $p = 0,03$ ). Также при анализе структуры ранних лучевых ректитов I и II степени были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ( $p=0,003^*$  и  $p = 0,019^*$  соответственно). Стоит учесть, что такой уровень значимости получился ввиду минимального облучения передней стенки прямой кишки при проведении спасительной брахитерапии с высокой мощностью дозы. При анализе поздних лучевых циститов в зависимости от вида спасительной лучевой терапии, нам не удалось выявить значимых различий, что говорит о сопоставимости данных радиотерапевтических методик относительно поздней мочеполовой токсичности ( $p = 0,204$ ). Учитывая отсутствие клинически значимых острых радиационных повреждений прямой кишки в группе брахитерапии, при сравнении поздних лучевых ректитов между группами выявлены статистически значимые различия по I и II степени тяжести ( $p=0,04$ ). Таким образом, такая разница была обусловлена большим объёмом облучения при ДЛТ.

Далее мы провели оценку симптомов нижних мочевых путей в исследуемых группах по данным опросника IPSS, где было выделено 3 степени нарушения мочеиспускания: 0 - 7 баллов соответствовали незначительным, от 8 до 19 баллов – умеренным, а от 20 до 35 баллов – тяжелым нарушениям мочеиспускания. В ходе анализа динамики баллов IPSS в зависимости от вида спасительной терапии, отмечено, что до начала спасительного лечения между группами нет разницы в качестве мочеиспускания ( $p = 0,819$ ), но после проведённого лечения появляются достоверные различия между ними ( $p = 0,004$ ). В частности, это касалось групп ДЛТ и брахитерапии, которые отличались статистически ( $p < 0,001$  и  $p = 0,01$ ), что говорит о влиянии спасительной лучевой терапии на качество мочеиспускания в независимости от способа доставки ионизирующего излучения. Мы также провели анализ IPSS не только по баллам, но и по категориям нарушения мочеиспускания. При этом до спасительной терапии все три группы были сопоставимы по категориям IPSS ( $p = 0,532$ ), а после -

различались ( $p = 0,004$ ). При этом стоит отметить, что выявленное статистически значимое различие между группами ДЛТ и АДТ было не только при незначительных нарушениях мочеиспускания, но и в умеренных ( $p=0,018$ ), а категории IPSS до и после спасительной брахитерапии оказались сопоставимы с категориями IPSS группы АДТ.

Затем проведена оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием у больных (QoL) в исследуемых группах в зависимости от вида проведенной терапии. Для удобства мы выделили 3 категории: 1 – прекрасное и хорошее качество жизни (КЖ); 2 – удовлетворительное КЖ; 3 – плохое и очень плохое КЖ. До спасительной терапии исследуемые группы были сопоставимы по данным опросника QoL ( $p = 0,630$ ), а после - нет ( $p = 0,02$ ). При подгрупповом анализе установлено, что качество жизни, связанное с мочеиспусканием в критериях «Удовлетворительно» и «Плохо» в группе ДЛТ было статистически значимо ниже ( $p = 0,003$ ), чем в группах высокодозной брахитерапии ( $p = 0,157$ ) и АДТ. Таким образом, пациенты из категории «прекрасно и хорошо» переходят в категорию «удовлетворительно», а из «удовлетворительно» в категорию «плохо». При этом качество жизни до и после брахитерапии сопоставимо с качеством жизни группы АДТ.

Далее мы проанализировали степень недержания мочи по данным опросника ICIQ-SF в исследуемых группах в зависимости от вида лечения, а также оценили динамику баллов опросника как до, так и после лечения. До спасительной терапии нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p = 0,448$ ), однако уже после проведения лечения они появились ( $p = 0,049$ ). При подгрупповом анализе в нашей работе были установлены статистически значимые изменения в группах ДЛТ и брахитерапии ( $p < 0,001$ ), что наглядно показало и статистически подтвердило увеличение количества баллов ICIQ-SF после проведения спасительной лучевой терапии вне зависимости от способа подведения ионизирующего излучения. Пациенты

отмечали усиление подтекания мочи в связи с возникшей ургентностью как после спасительной ДЛТ, так и после брахитерапии высокой мощности дозы.

С целью оценки перехода пациентов из одной категории в другую, мы также провели анализ категорий опросника ICIQ-SF в зависимости от метода спасительной терапии. В ходе анализа до проведения спасительной терапии нам не было статистически значимых различий, что говорит об инициальной сопоставимости исследуемых групп ( $p = 0,815$ ), однако появившиеся после проведённого лечения статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ), подтвердили усиление недержания мочи в процессе лучевой терапии. При подгрупповом анализе в группе брахитерапии не удалось установить статистически значимых изменений, что указывало на отсутствие признаков усиления недержания мочи в процессе терапии ( $p = 0,317$ ). При этом в группе больных с ДЛТ были выявлены статистически значимые изменения, что несомненно указывало на усиление недержания мочи после ДЛТ ( $p < 0,001$ ). Также стоит отметить тот факт, что выявленные статистически значимые различия между группами ( $p_{\text{ДЛТ-БРАХИ}}=0,003$  и  $p_{\text{ДЛТ-АДТ}} = 0,003$ ), а также отсутствующие различия между группой брахитерапии и АДТ, указывали на более выраженную токсичность ДЛТ по сравнению с брахитерапией.

В ряде случаев локальный рецидив рака предстательной железы после РПЭ, обладая повышенной мобильностью как за счёт своей высокой плотности, свойственной РПЖ, так и низкой плотности окружающей его жировой клетчатки малого таза, был представлен небольшим единичным образованием, находящимся в значительной удалённости от простатического ложа (в области задней стенки мочевого пузыря). При такой клинической ситуации имплантация игл-интрастатов, предназначенных для проведения высокодозной брахитерапии, представляет собой сложную задачу, поскольку игла диаметром 2 мм зачастую оттесняет подобный мобильный очаг и проходит по касательной в клетчатку малого таза. Нами впервые предложен и

реализован способ применения спасительной высокоэнергетической брахитерапии опухолевого очага повышенной подвижности в простатическом ложе, основанный на применении «гарпунной» технологии с помощью стабилизирующей иглы. Таким образом, поставленная задача решалась за счёт разработанной методики контактной лучевой терапии локального рецидива РПЖ после РПЭ по «гарпунной» технологии, направленной на подведение экстремально высоких доз в опухолевый очаг повышенной подвижности и на снижение ранних и поздних радиационных повреждений, обусловленных воздействием ионизирующего излучения на такие критические органы как мочевой пузырь, уретра, прямая кишка, благодаря максимально возможному уменьшению облучаемого объёма без ущерба терапевтическому эффекту от брахитерапии.

В нашей работе определено место трансперинеальной биопсии простатического ложа в лечебно-диагностическом алгоритме при подозрении на локальный рецидив РПЖ после РПЭ. В отделении онкоурологии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России с января 2017 по октябрь 2023 года 54 пациентам после радикальной простатэктомии с подозрением на локальный или локорегионарный рецидив РПЖ выполнена трансперинеальная биопсия простатического ложа под спинальной анестезией из 14 точек. При этом всем больным на догоспитальном этапе с целью исключения метастазирования проводились обязательные обследования: мпМРТ малого таза с динамическим контрастным усилением и ПЭТ-КТ с лигандами ПСМА, холином. После исключения отдалённого метастазирования пациент госпитализировался в стационар для проведения биопсии.

На основании патоморфологического заключения, полученного после выполнения трансперинеальной биопсии ложа удалённой предстательной железы 54 пациентам, были получены следующие результаты: аденокарцинома предстательной железы была подтверждена у 40 пациентов (74%), а у 14 пациентов (26%) был исключён локальный рецидив РПЖ. При

интерпретации биопсийного материала основными доброкачественными гистологическими находками являлись: фрагменты фиброзной ткани, доброкачественная узловая гиперплазия предстательной железы, постатрофическая гиперплазия предстательной железы, ткань предстательной железы с воспалительными элементами, простатические железы и семенные пузырьки обычного гистологического строения. У всех обследованных пациентов отсутствовали послеоперационные осложнения. В качестве побочного последствия биопсии можно отметить гематурию умеренной степени, которая купировалась самостоятельно без применения гемостатических препаратов на 1-2 суток после манипуляции. Средний срок госпитализации 2 суток, уретральный катетер удалялся спустя 3-4 часа после операции и активизации пациента. Медиана наблюдения за данными пациентами составила 13 месяцев.

Интересным и важным фактом явилось подтверждение местного рецидива рака предстательной железы у 3 пациентов с отрицательными данными по мпМРТ и ПЭТ-КТ, что несомненно обусловило актуальность проведения данной манипуляции при подозрении на локальный рецидив РПЖ после хирургического лечения. Средний показатель максимальной протяжённости подозрительного на рецидив очага составлял 13,93 мм (медиана 12 мм, стандартное отклонение 6,52612095 мм, размах от 6 до 33 мм). Средний показатель SUV<sub>max</sub> составил 9,9572 (медиана 5,62; стандартное отклонение 10,9665957; размах от 2,43 до 48,37). Важно подчеркнуть, что показатели чувствительности МРТ и ПЭТ-КТ в диагностике локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии сопоставимы между собой (74,4% против 71,8% соответственно), но при этом следует отметить, что специфичность и точность ответа выше при проведении МРТ исследования (66,7% против 53,3% и 72,2% против 66,6% соответственно). Учитывая показатели AUC (0,7 против 0,6), можно высказаться о более высоком качестве распознавания модели при использовании мпМРТ по сравнению с ПЭТ-КТ. Стоит отметить, что у 4

наблюдаемых пациентов отмечалась увеличение значения индекса Глисона с 6 до 8 и с 7 до 8, что безусловно указывает на необходимость дальнейшего исследования биологии опухоли, определения молекулярно-генетических маркеров агрессивного течения РПЖ. В нашей работе установлено, что 26 % пациентов с биохимическим рецидивом и наличием очага по данным визуализации не нуждались в проведении спасительной терапии, несмотря на, казалось бы, прогрессирование биохимических показателей, а также наличие по данным визуализации макроскопического очага. Учитывая, что данные гистологического заключения указывали на доброкачественные результаты исследуемого материала, то данный факт в ведении подобной категории пациентов подтверждает необходимость последующего динамического наблюдения за ними.

Таким образом, проведённое исследование показало, что современный радиотерапевтический арсенал пополнился перспективным методом лечения, таким как спасительная высокомогностная брахитерапия. По результатам нашего исследования, данная методика характеризуется достаточно высокими показателями эффективности проводимой терапии с приемлемым профилем как ранних, так и поздних лучевых осложнений с общим периодом госпитализации 4 суток (по 2 суток на каждую фракцию). При этом спасительная высокодозная брахитерапия остаётся экспериментальным методом лечения и требует дальнейшего наблюдения за пациентами для окончательных выводов о последующей терапии.

Важно подчеркнуть, что спасительную брахитерапию за счёт её инвазивности следует проводить в основном тщательно отобранным больным с хорошим соматическим статусом, которым не противопоказана спинальная анестезия, при этом помнить, что пока эталонным стандартом лечения локального рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии всё же остаётся дистанционная лучевая терапия.

## ВЫВОДЫ

1. Общая выживаемость, а также выживаемость без отдалённого метастазирования статистически значимо не отличались в исследуемых группах, при этом проведение спасительной высокомогностной брахитерапии микроисточником  $^{192}\text{Ir}$  тщательно отобранным пациентам с локальным рецидивом РПЖ после радикальной простатэктомии позволяет статистически значимо повысить 2-летнюю ПСА-специфическую безрецидивную выживаемость по сравнению с проведением ДЛТ (93,3% vs. 83,2%,  $p=0,029$ ), что указывает на достаточно высокую эффективность новой спасительной методики терапии.

2. Сравнительная оценка лучевых осложнений выявила более высокую частоту ранних лучевых циститов I степени ( $p = 0,033$ ), ранних лучевых ректитов I и II степени ( $p=0,003$  и  $p =0,019$  соответственно) в группе ДЛТ, чем в группе брахитерапии, а также поздних лучевых ректитов I и II степени ( $p=0,04$ ). Такая разница была обусловлена большим объёмом облучения при ДЛТ.

3. Оценка качества жизни, связанного с мочеиспусканием у пациентов с локальным рецидивом РПЖ после РПЭ по данным опросников IPSS, QoL, ICIQ-SF выявило как клинически, так и статистически значимую разницу между группами спасительной ДЛТ и брахитерапией: качество мочеиспускания после спасительной брахитерапии превосходит результаты пациентов после ДЛТ как по незначительным, так и по умеренным нарушениям мочеиспускания ( $p=0,018$ ), что значимо влияет на качество жизни в долгосрочной перспективе ( $p=0,021$ ).

4. Разработанная методика проведения спасительной брахитерапии высокой мощности дозы опухолевого очага повышенной мобильности у пациентов с гистологически подтверждённым локальным рецидивом РПЖ после РПЭ, позволяет подвести экстремально высокую СОД в опухолевый

очаг и снизить ранние и поздние лучевые осложнения, обусловленные воздействием ионизирующего излучения на такие критические органы как мочевой пузырь, уретра, прямая кишка, благодаря максимально возможному уменьшению облучаемого объёма без ущерба терапевтическому эффекту от брахитерапии.

5. Сформирован и обоснован лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с подозрением на локальный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии, включающий в себя проведение трансперинеальной биопсии ложа удалённой предстательной железы. По результатам гистологического исследования возможно диагностировать резидуальную ткань предстательной железы, и, учитывая отсутствие морфологически подтверждённого РПЖ у пациента с биохимическим рецидивом или персистирующим уровнем ПСА, пациент будет входить в группу динамического наблюдения с контролем кинетики уровня ПСА и повторным проведением аналогичной биопсии, а в случае подтверждения локального рецидива – возможно рассмотрение варианта проведения спасительной высокомощностной брахитерапии.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведённое исследование позволяет рекомендовать спасительную высокомощностную брахитерапию микроисточником  $^{192}\text{Ir}$  для широкого клинического применения при облучении гистологически верифицированного локального рецидива РПЖ в ложе удалённой предстательной железы, так как данная методика при достаточно высоких показателях ПСА-специфической безрецидивной выживаемости исключает лучевую нагрузку на прямую кишку, тем самым нивелируя как ранние, так и поздние интестинальные лучевые осложнения.

2. С целью определения точной локализации рецидивной опухоли, при наличии тканевого компонента по данным мпМРТ и ПЭТ-КТ в простатическом ложе, а также гистологического подтверждения или исключения резидуальной ткани, которая потенциально может имитировать биохимическое прогрессирование после РПЭ, рекомендуется выполнение трансперинеальной биопсии простатического ложа, что позволит в дальнейшем провести спасительную высокомощностную брахитерапию при подтверждении локального рецидива.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. Степень ранних местных лучевых повреждений нормальных тканей по шкале EORTC/RTOG

Орган/ткань	Степень				
	0	I	II	III	IV
Урогенитальная область	нет	Учащённое мочеиспускание, однако дизурия не требует консервативного лечения	Учащённое мочеиспускание, но не чаще одного раза в час, острая дизурия, спазм мочевого пузыря, требующий медикаментозной коррекции	Выраженное учащённое мочеиспускание, дизурия, боли в тазу или мочевом пузыре, требующие применения наркотических анальгетиков, массивное кровотечение с нарушением проходимости мочевыводящих путей из-за сгустков	Гематурия, требующая переливания крови, острая обструкция мочевого пузыря, изъязвление или некроз слизистой
Нижние отделы ЖКТ	нет	Увеличение частоты или изменение качества кишечного содержимого, ректальный дискомфорт, лечение не требуется	Диарея, требующая применения лекарств, выделение слизи, не требующее санитарных прокладок, ректальные или абдоминальные боли, требующие применения ненаркотических анальгетиков	Диарея, необходимо парентеральное введение жидкости, острое выделение слизи или крови, требующее прокладок, вздутие живота, при рентгеновском исследовании определяются вздутые петли кишечника	Подострая или острая кишечная непроходимость, Перфорация, абдоминальные боли или спазмы, требующие зондовой разгрузки.

**Приложение 2.** Степень поздних местных лучевых повреждений нормальных тканей по шкале EORTC/RTOG.

Орган/ткань	Степень				
	0	I	II	III	IV
Урогенитальная область	нет	Слабая атрофия слизистой оболочки, Отдельные телеангиоэктазии. Мочевыводящая функция не нарушена, катаральное воспаление	Выраженная атрофия с генерализованными телеангиоэктазиями, периодическая макрогематурия	Инкрустированный цистит, снижение емкости мочевого пузыря, выраженные нарушения мочевыделительной функции почек	Сморщенный мочевой пузырь (емкость 100 мл), пиело- и уретроэктазии, везикоректальные и везиковагинальные свищи
Нижние отделы ЖКТ	нет	Неустойчивый стул, выделение небольшого количества слизи или крови, атрофия слизистой оболочки	Умеренные диспепсические явления, выделения слизи или крови, эрозивно-десквамативный ректит, атрофия слизистой оболочки с телеангиоэктазиями	Выраженные диспепсические изменения, уменьшение массы тела более 20%, анемия, язвенный ректит, рубцовосклеротические изменения	Стеноз кишки, ректовагинальные, ректовезикальные свищи

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев Д. А. Кардиоваскулярная безопасность гормонотерапии рака предстательной железы / Д. А. Андреев, А. А. Завьялов // Онкоурология. – 2022. – Т. 18. – № 3. – С. 85-91.
2. Громов А. И. Выявление и верификация локорегионарных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии : учебно-методическое пособие / А. И. Громов, В. В. Капустин, В. И. Широкоград. – Москва : Фирма СТРОМ, 2019. – 10-36 с.
3. Гуспанов Р. И. Диагностика местного рецидива после радикальной простатэктомии: автореферат диссертации на соискание ученой степени канд медицинских наук [Текст] / Р. И. Гуспанов. – 2013. – 20 с.
4. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва, 2023. – 101-254 с.
5. Лучевая терапия больных с регионарными рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / П. В. Булычкин, М. В. Черных, С. И. Ткачев [и др.] // Хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 19-26.
6. Нюшко К. М. Диферелин® как эффективный препарат кастрационной терапии у больных раком предстательной железы / К. М. Нюшко, В. М. Перепухов, Б. Я. Алексеев. – Текст : электронный // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 191-196. – URL: <https://oncourology.abvpress.ru/oncur/article/view/1415> (дата обращения: 30.01.2024).
7. Первый отечественный опыт стереотаксической лучевой терапии на

область ложа удаленной предстательной железы / Р. В. Новиков, Ю. С.

Мельник, О. И. Пономарева, С. Н. Новиков // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 133-142.

8. Применение аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона у больных раком предстательной железы в рутинной клинической практике российских онкоурологов / В. Б. Матвеев, В. Я. Алексеев, Б. Ш. Камолов, А. С. Маркова. – Текст : электронный // Онкоурология. – 2021. – Т. 17. – № 2. – С. 83-92. – URL: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/1466> (дата обращения: 30.01.2024).

9. Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии / С. А. Рева, А. В. Арнаутов, О. А. Клиценко, С. Б. Петров. – Текст : электронный // Research'n Practical Medicine Journal. – 2022. – Т. 9. – № 4. – С. 96-105. – URL: <https://www.rpmj.ru/rpmj/article/view/839> (дата обращения: 30.01.2024).

10. Простатический специфический антиген – предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / П. В. Булычкин, С. И. Ткачев, В. Б. Матвеев, А. В. Назаренко // Онкоурология. – 2019. – Т. 2. – № 15. – С. 66-72.

11. Результаты лучевой терапии при рецидиве рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / Е. Я. Мозерова, Р. Ю. Карабут, А. А. Ложков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – Т. 1. – № 31. – С. 31-33.

12. Современная концепция сальважной терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария, А. Д. Цыбульский, Р. И. Мирзаханов // Урология. – 2023. – № 6. – С. 117-121.

13. Солодкий В. А. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы

- при местном рецидиве рака предстательной железы после радикальных радиотерапевтических методов лечения / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский // Онкоурология. – 2016. – Т. 12. – № 4. – С. 81-86.
14. Спасительная брахитерапия высокой мощности дозы при локальном рецидиве рака предстательной железы после различных методов радикального лечения / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский [и др.] // Онкоурология. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 73-76.
15. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы / Д. М. Ягудаев, З. А. Кадыров, М. Р. Калинин, Н. А. Калягина // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 2. – С. 171-175.
16. Спасительная высокомогностная брахитерапия рецидива рака предстательной железы / А. Д. Каприн, С. А. Иванов, О. Б. Карякин [и др.] // Онкоурология. – 2020. – Т. 16. – № 4. – С. 112-119.
17. Спасительная лучевая и андроген-депривационная терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария, А. Д. Цыбульский, Р. И. Мирзаханов // Вопросы онкологии. – 2023. – Т. 69. – № 5. – С. 876-884.
18. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / С. И. Ткачев, П. В. Булычкин, В. Б. Матвеев [и др.]. – Текст : электронный // Онкоурология. – 2018. – Т. 14. – № 1. – С. 100-106. – URL: <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/746> (дата обращения: 30.01.2024).
19. Сравнение сальважной высокомогностной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / А. Ю. Павлов, А. Г. Дзидзария, А. Д. Цыбульский, Р. И. Мирзаханов // Онкоурология. – 2023. – Т. 19. – № 2. – С. 66-74.
20. Цыбульский А. Д. Внутритканевая радиотерапия рака предстательной

железы: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук [Текст] / А. Д. Цыбульский. – 2021. – 304 с.

21. 18F-fluciclovine-PET/CT imaging versus conventional imaging alone to guide postprostatectomy salvage radiotherapy for prostate cancer (EMPIRE-1): a single centre, open-label, phase 2/3 randomised controlled trial / A. B. Jani, E. Schreibmann, S. Goyal [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2021. – Vol. 397. – № 10288. – P. 1895-1904.
22. 18F-fluciclovine PET-CT and 68Ga-PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial / J. Calais, F. Ceci, M. Eiber [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 1286-1294.
23. 68Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / F. E. von Eyben, M. Picchio, R. von Eyben [et al.] // *European urology focus*. – 2018. – Vol. 4. – № 5. – P. 686-693.
24. A Clinician's Guide to Next Generation Imaging in Patients With Advanced Prostate Cancer (RADAR III) / E. David Crawford, P. J. Koo, N. Shore [et al.] // *The Journal of urology*. – 2019. – Vol. 201. – № 4. – P. 682-692.
25. A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer / M. Wondergem, F. M. Van Der Zant, T. Van Der Ploeg, R. J. J. Knol // *Nuclear Medicine Communications*. – 2013. – Vol. 34. – № 10. – P. 935-945.
26. A Multicenter Prospective Clinical Trial of 68Gallium PSMA HBED-CC PET-CT Restaging in Biochemically Relapsed Prostate Carcinoma: Oligometastatic Rate and Distribution Compared With Standard Imaging / M. McCarthy, R. Francis, C. Tang [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2019. – Vol. 104. – № 4. – P. 801-808.
27. A randomised comparison of “Casodex” (bicalutamide) 150 mg

monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer / C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary, P. Iversen [et al.] // European urology. – 1998. – Vol. 33. – № 5. – P. 447-456.

28. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer / P. J. L. De Visschere, C. Standaert, J. J. Fütterer [et al.] // European urology oncology. – 2019. – Vol. 2. – № 1. – P. 47-76.

29. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines / R. K. Valicenti, I. Thompson, P. Albertsen [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2013. – Vol. 86. – № 5. – P. 822-828.

30. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy in Prostate Cancer Patients / G. Gandaglia, A. Briganti, N. Clarke [et al.] // European urology. – 2017. – Vol. 72. – № 5. – P. 689-709.

31. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data / C. L. Vale, D. Fisher, A. Kneebone [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 396. – № 10260. – P. 1422-1431.

32. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial / I. M. Thompson, C. M. Tangen, J. Paradelo [et al.] // The Journal of urology. – 2009. – Vol. 181. – № 3. – P. 956-962.

33. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial / I. M. Thompson, C. M. Tangen, J. Paradelo [et al.] // JAMA. – 2006. – Vol. 296. – № 19. – P. 2329-2335.

34. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial / A. Kneebone, C. Fraser-Browne, G. M. Duchesne [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2020. – Vol. 21. – № 10. – P. 1331-1340.



35. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial / T. Wiegel, D. Bartkowiak, D. Bottke [et al.] // *European urology*. – 2014. – Vol. 66. – № 2. – P. 243-250.
36. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I / W. T. Lowrance, R. H. Breau, R. Chou [et al.] // *The Journal of urology*. – 2021. – Vol. 205. – № 1. – P. 14-21.
37. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial / W. P. Fendler, J. Calais, M. Eiber [et al.] // *JAMA oncology*. – 2019. – Vol. 5. – № 6. – P. 856-863.
38. Association of Presalvage Radiotherapy PSA Levels After Prostatectomy With Outcomes of Long-term Antiandrogen Therapy in Men With Prostate Cancer / R. T. Dess, Y. Sun, W. C. Jackson [et al.] // *JAMA oncology*. – 2020. – Vol. 6. – № 5. – P. 735-743.
39. Barchetti F. Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy / F. Barchetti, V. Panebianco // *BioMed research international*. – 2014. – Vol. 2014.
40. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A. V. D'Amico, R. Whittington, S. Bruce Malkowicz [et al.] // *JAMA*. – 1998. – Vol. 280. – № 11. – P. 969-974.
41. Biochemical recurrence-free conditional probability after radical prostatectomy: A dynamic prognosis / S. García-Barreras, R. Sanchez-Salas, C. Mejia-Monasterio [et al.] // *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. – 2019. – Vol. 26. – № 7. – P. 725-730.
42. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy / F. Gomez-Veiga, A. Mariño, L. Alvarez [et al.] // *BJU international*. – 2012. – Vol. 109 Suppl. – № SUPPL. 1. – P. 17-21.

43. Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling / N. Ohri, A. P. Dicker, E. J. Trabulsi, T. N. Showalter // *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). – 2012. – Vol. 48. – № 6. – P. 837-844.
44. Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years / P. Iversen, C. J. Tyrrell, A. V. Kaisary [et al.] // *Urology*. – 1998. – Vol. 51. – № 3. – P. 389-396.
45. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Evangelista, F. Zattoni, A. Guttilla [et al.] // *Clinical nuclear medicine*. – 2013. – Vol. 38. – № 5. – P. 305-314.
46. Clinical Application of the New Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI-RR) Score Proposed to Evaluate the Local Recurrence of Prostate Cancer after Radical Prostatectomy / F. Ciccarese, B. Corcioni, L. Bianchi [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14. – № 19.
47. Clinical evidence on PET/CT for radiation therapy planning in prostate cancer / M. Picchio, E. Giovannini, C. Crivellaro [et al.] // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2010. – Vol. 96. – № 3. – P. 347-350.
48. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline / J. E. Bekelman, R. B. Rumble, R. C. Chen [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 32. – P. 3251-3258.
49. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options / M. G. Sanda, J.

- A. Cadeddu, E. Kirkby [et al.] // The Journal of urology. – 2018. – Vol. 199. – № 4. – P. 990-997.
50. Comparison of <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA-11 and <sup>11</sup>C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT / J. Schwenck, H. Rempp, G. Reischl [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2017. – Vol. 44. – № 1. – P. 92-101.
51. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis / G. Shen, H. Deng, S. Hu, Z. Jia // Skeletal radiology. – 2014. – Vol. 43. – № 11. – P. 1503-1513.
52. Comparison of PSMA-ligand PET/CT and multiparametric MRI for the detection of recurrent prostate cancer in the pelvis / A. Afshar-Oromieh, B. Vollnberg, I. Alberts [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2019. – Vol. 46. – № 11. – P. 2289-2297.
53. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy / R. D. Tendulkar, S. Agrawal, T. Gao [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 30. – P. 3648-3654.
54. Cooperberg M. R. Trends in Management for Patients With Localized Prostate Cancer, 1990-2013 / M. R. Cooperberg, P. R. Carroll // JAMA. – 2015. – Vol. 314. – № 1. – P. 80-82.
55. Current Imaging Techniques for and Imaging Spectrum of Prostate Cancer Recurrence and Metastasis: A Pictorial Review / T. Tanaka, M. Yang, A. T. Froemming [et al.] // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. – 2020. – Vol. 40. – № 3. – P. 709-726.
56. Denmeade S. R. A history of prostate cancer treatment / S. R. Denmeade, J. T. Isaacs // Nature reviews. Cancer. – 2002. – Vol. 2. – № 5. – P. 389-396.

57. Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis / G. Treglia, S. Annunziata, D. A. Pizzuto [et al.] // *Cancers*. – 2019. – Vol. 11. – № 5.
58. Diagnostic Accuracy and Observer Agreement of the MRI Prostate Imaging for Recurrence Reporting Assessment Score / M. Pecoraro, B. Turkbey, A. S. Purysko [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 304. – № 2. – P. 342-350.
59. Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy / C. Deliveliotis, T. Manousakas, M. Chrisofos [et al.] // *World journal of urology*. – 2007. – Vol. 25. – № 3. – P. 309-313.
60. Diagnostic Performance of 18F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study / M. J. Morris, S. P. Rowe, M. A. Gorin [et al.] // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27. – № 13. – P. 3674-3682.
61. Does Early Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy, Calculated Prior to Prostate Specific Antigen Recurrence, Correlate with Prostate Cancer Outcomes? A Report from the SEARCH Database Group / A. E. Teeter, K. Griffin, L. E. Howard [et al.] // *The Journal of urology*. – 2018. – Vol. 199. – № 3. – P. 713-718.
62. Dose-intensified Versus Conventional-dose Salvage Radiotherapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: The SAKK 09/10 Randomized Phase 3 Trial / P. Ghadjjar, S. Hayoz, J. Bernhard [et al.] // *European urology*. – 2021. – Vol. 80. – № 3. – P. 306-315.
63. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomi / F. H. Schröder, K. H. Kurth, S. D. Fossa [et al.] //

European urology. – 2009. – Vol. 55. – № 1. – P. 14-22.

64. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent / N. Mottet, R. C. N. van den Bergh, E. Briers [et al.] // European urology. – 2021. – Vol. 79. – № 2. – P. 243-262.

65. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II— 2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer[Formula presented]. Vol. 79 / P. Cornford, R. C. N. van den Bergh, E. Briers [et al.]. – Eur Urol, 2021.

66. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer / P. Cornford, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // European urology. – 2017. – Vol. 71. – № 4. – P. 630-642.

67. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study / M. Bolla, G. Van Tienhoven, P. Warde [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2010. – Vol. 11. – № 11. – P. 1066-1073.

68. FDA Approves Ga 68 PSMA-11 for Prostate Cancer Imaging / S. C. Masters, A. A. Hofling, A. Gorovets, L. Marzella // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2021. – Vol. 111. – № 1. – P. 27-28.

69. Feasibility and preliminary outcome of salvage combined HDR brachytherapy and external beam radiotherapy (EBRT) for local recurrences after radical prostatectomy / P. Niehoff, T. Loch, N. Nürnberg [et al.] // Brachytherapy. – 2005. – Vol. 4. – № 2. – P. 141-145.

70. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta- / M. Perera, N. Papa, M. Roberts [et al.] //

European urology. – 2020. – Vol. 77. – № 4. – P. 403-417.

71. Gaur S. Prostate MR Imaging for Posttreatment Evaluation and Recurrence / S. Gaur, B. Turkbey // Radiologic clinics of North America. – 2018. – Vol. 56. – № 2. – P. 263-275.

72. Gaztañaga M. Permanent seed brachytherapy for locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a case report and review of the literature / M. Gaztañaga, J. M. Crook // Brachytherapy. – 2013. – Vol. 12. – № 4. – P. 338-342.

73. Hennequin C. Management of local relapse after prostate cancer radiotherapy: Surgery or radiotherapy? / C. Hennequin, J. M. Hannoun-Lévi, F. Rozet // Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique. – 2017. – Vol. 21. – № 6-7. – P. 433-436.

74. HIFU as salvage first-line treatment for palpable, TRUS-evidenced, biopsy-proven locally recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: a pilot study / A. D. Asimakopoulos, R. Miano, G. Virgili [et al.] // Urologic oncology. – 2012. – Vol. 30. – № 5. – P. 577-583.

75. High-dose-rate brachytherapy with or without intensity modulated radiation therapy as salvage treatment for an isolated, gross local recurrence of prostate cancer post-prostatectomy / T. J. Strom, R. B. Wilder, D. C. Fernandez [et al.] // Brachytherapy. – 2014. – Vol. 13. – № 2. – P. 123-127.

76. Hodolič M. Imaging of Prostate Cancer Using 18F-Choline PET/Computed Tomography / M. Hodolič // PET clinics. – 2017. – Vol. 12. – № 2. – P. 173-184.

77. Hormonal treatment and quality of life of prostate cancer patients: new evidence / M. Tucci, G. Leone, C. Buttiglierio [et al.] // Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology. – 2018. – Vol. 70. – № 2. – P. 144-151.

78. Huggins C. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma

of the prostate. 1941 / C. Huggins, C. V. Hodges // The Journal of urology. – 2002. – Vol. 168. – № 1. – P. 9-12.

79. Imaging for the Detection of Locoregional Recurrences in Biochemical Progression After Radical Prostatectomy-A Systematic Review / K. Sandgren, P. Westerlinck, J. H. Jonsson [et al.] // European urology focus. – 2019. – Vol. 5. – № 4. – P. 550-560.

80. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Tan, N. Bavadian, J. Calais [et al.] // The Journal of urology. – 2019. – Vol. 202. – № 2. – P. 231-240.

81. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891 / U. E. Studer, P. Whelan, W. Albrecht [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2006. – Vol. 24. – № 12. – P. 1868-1876.

82. Immediate versus deferred initiation of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients with PSA-only relapse. An observational follow-up study / X. Garcia-Albeniz, J. M. Chan, A. Paciorek [et al.] // European journal of cancer (Oxford, England : 1990). – 2015. – Vol. 51. – № 7. – P. 817-824.

83. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Han, S. Woo, Y. J. Kim, C. H. Suh // European urology. – 2018. – Vol. 74. – № 2. – P. 179-190.

84. Impact of Staging 68Ga-PSMA-11 PET Scans on Radiation Treatment Plans in Patients With Prostate Cancer / S. Y. Wu, L. Boreta, K. Shinohara [et al.] // Urology. – 2019. – Vol. 125. – P. 154-162.

85. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After

Prostatectomy for Prostate Cancer / B. J. Stish, T. M. Pisansky, W. S. Harmsen [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 32. – P. 3864-3871.

86. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin / M. Bolla, D. Gonzalez, P. Warde [et al.] // The New England journal of medicine. – 1997. – Vol. 337. – № 5. – P. 295-300.

87. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update / K. S. Virgo, R. Bryan Rumble, R. de Wit [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 11. – P. 1274-1305.

88. Initial Report of RTOG 9601: A Phase III Trial in Prostate Cancer: Anti-androgen Therapy (AAT) with Bicalutamide during and after Radiation Therapy (RT) Improves Freedom from Progression and Reduces the Incidence of Metastatic Disease in Patients followin / W. U. Shipley, D. Hunt, H. Lukka [et al.] // International Journal of Radiation Oncology\*Biology\*Physics. – 2010. – Vol. 78. – № 3. – P. S27.

89. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumour model / N. Sato, M. E. Gleave, N. Bruchovsky [et al.] // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 1996. – Vol. 58. – № 2. – P. 139-146.

90. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy / J. M. Crook, C. J. O'Callaghan, G. Duncan [et al.] // The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 367. – № 10. – P. 895-903.

91. Keam S. J. Piflufolastat F 18: Diagnostic First Approval / S. J. Keam // Molecular diagnosis & therapy. – 2021. – Vol. 25. – № 5. – P. 647-656.

92. Khan M. A. Management of patients with an increasing prostate-specific antigen after radical prostatectomy / M. A. Khan, A. W. Partin // Current urology reports. – 2004. – Vol. 5. – № 3. – P. 179-187.



93. King C. R. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review / C. R. King // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2012. – Vol. 84. – № 1. – P. 104-111.
94. Kirk D. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group / D. Kirk // British journal of urology. – 1997. – Vol. 79. – № 2. – P. 235-246.
95. Klotz L. The history of intermittent androgen deprivation therapy - A Canadian story / L. Klotz // Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada. – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. 159-162.
96. Koo P. J. (18)F-NaF PET/CT and (11)C-Choline PET/CT for the Initial Detection of Metastatic Disease in Prostate Cancer: Overview and Potential Utilization / P. J. Koo, E. D. Crawford // Oncology. – 2014. – Vol. 28. – № 12. – P. 1057-1064.
97. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins / J. A. Connolly, K. Shinohara, J. C. Presti, P. R. Carroll // Urology. – 1996. – Vol. 47. – № 2. – P. 225-231.
98. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients / S. Basaria, J. Lieb, A. M. Tang [et al.] // Clinical endocrinology. – 2002. – Vol. 56. – № 6. – P. 779-786.
99. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / L. Boccon-Gibod, B. Djavan, P. Hammerer [et al.] // International journal of clinical practice. – 2004. – Vol. 58. – № 4. – P. 382-390.
100. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer / F. V. Mertan, M. D. Greer, S. Borofsky [et al.] // Topics in magnetic resonance imaging : TMRI. – 2016. – Vol. 25. – № 3. – P. 139-147.

101. Multiparametric MR Imaging of the Prostate after Treatment of Prostate Cancer / P. Patel, M. S. Mathew, I. Trilisky, A. Oto // *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 437-449.
102. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (18F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer / T. Bach-Gansmo, C. Nanni, P. T. Nieh [et al.] // *The Journal of urology.* – 2017. – Vol. 197. – № 3 Pt 1. – P. 676-683.
103. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy / C. R. Pound, A. W. Partin, M. A. Eisenberger [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – № 17. – P. 1591-1597.
104. Oncologic Outcomes After Robot-assisted Radical Prostatectomy: A Large European Single-centre Cohort with Median 10-Year Follow-up / P. Rajan, A. Hagman, P. Sooriakumaran [et al.] // *European urology focus.* – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P. 351-359.
105. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy / M. Diaz, J. O. Peabody, V. Kapoor [et al.] // *European urology.* – 2015. – Vol. 67. – № 6. – P. 1168-1176.
106. Outcomes of salvage high dose-rate brachytherapy with or without pelvic external beam radiotherapy in patients with palpable local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy / L. Ni, K. Chen, C. Phuong [et al.] // *Brachytherapy.* – 2023. – Vol. 22. – № 3. – P. 304-309.
107. Panebianco V. Magnetic resonance imaging for prostate cancer recurrence: it's time for precision diagnostic with Prostate Imaging for Recurrence Reporting (PI-RR) score / V. Panebianco, B. Turkbey // *European radiology.* – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 748-751.
108. Patel P. Magnetic Resonance Imaging of the Prostate, Including Pre- and

Postinterventions / P. Patel, A. Oto // *Seminars in interventional radiology*. – 2016. – Vol. 33. – № 3. – P. 186-195.

109. Patterns of recurrence after prostate bed radiotherapy / D. H. Brand, J. I. Parker, D. P. Dearnaley [et al.] // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2019. – Vol. 141. – P. 174-180.

110. PET/CT Imaging and Radioimmunotherapy of Prostate Cancer / K. Bouchelouche, S. T. Tagawa, S. J. Goldsmith [et al.] // *Seminars in nuclear medicine*. – 2011. – Vol. 41. – № 1. – P. 29-44.

111. PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data / S. Fanti, S. Minozzi, P. Castellucci [et al.] // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. – 2016. – Vol. 43. – № 1. – P. 55-69.

112. Phase 1/2 Dose-Escalation Study of the Use of Intensity Modulated Radiation Therapy to Treat the Prostate and Pelvic Nodes in Patients With Prostate Cancer / M. Reis Ferreira, A. Khan, K. Thomas [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – Vol. 99. – № 5. – P. 1234-1242.

113. Phase I clinical study of NMK36: a new PET tracer with the synthetic amino acid analogue anti-[18F]FACBC / Y. Asano, Y. Inoue, Y. Ikeda [et al.] // *Annals of nuclear medicine*. – 2011. – Vol. 25. – № 6. – P. 414-418.

114. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95 / T. Wiegel, D. Bottke, U. Steiner [et al.] // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2009. – Vol. 27. – № 18. – P. 2924-2930.

115. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of

Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31 / M. V. Pilepich, R. Caplan, R. W. Byhardt [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1997. – Vol. 15. – № 3. – P. 1013-1021.

116. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 / G. E. Hanks, T. F. Pajak, A. Porter [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21. – № 21. – P. 3972-3978.

117. Positron emission tomography (PET) in the urooncological evaluation of the small pelvis / S. Machtens, J. Serth, A. Meyer [et al.] // World journal of urology. – 2007. – Vol. 25. – № 4. – P. 341-349.

118. Post-Operative Radiotherapy in Prostate Cancer: Is It Time for a Belt and Braces Approach? / N. Giraud, N. Benziane-Ouaritini, U. Schick [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11.

119. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla, H. Van Poppel, L. Collette [et al.] // Lancet (London, England). – 2005. – Vol. 366. – № 9485. – P. 572-578.

120. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla, H. Van Poppel, B. Tombal [et al.] // Lancet (London, England). – 2012. – Vol. 380. – № 9858. – P. 2018-2027.

121. Postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of four consensus guidelines and dosimetric evaluation of 3D-CRT versus tomotherapy IMRT / S. Malone, J. Croke, N. Roustan-Delatour [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2012. – Vol. 84. – № 3. – P. 725-732.

122. Potretzke T. A. Post-treatment prostate MRI / T. A. Potretzke, A. T. Froemming, R. T. Gupta // Abdominal radiology (New York). – 2020. – Vol. 45. –

№ 7. – P. 2184-2197.

123. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy / A. J. Stephenson, P. T. Scardino, M. W. Kattan [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25. – № 15. – P. 2035-2041.

124. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy / A. Briganti, R. J. Karnes, S. Joniau [et al.] // European urology. – 2014. – Vol. 66. – № 3. – P. 479-486.

125. Prevalence and prognosis of low-volume, oligorecurrent, hormone-sensitive prostate cancer amenable to lesion ablative therapy / A. De Bruycker, B. Lambert, T. Claeys [et al.] // BJU international. – 2017. – Vol. 120. – № 6. – P. 815-821.

126. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review / T. Van den Broeck, R. C. N. van den Bergh, N. Arfi [et al.] // European urology. – 2019. – Vol. 75. – № 6. – P. 967-987.

127. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease / J. D. Evans, K. R. Jethwa, P. Ost [et al.] // Practical radiation oncology. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 28-39.

128. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy / B. J. Trock, M. Han, S. J. Freedland [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299. – № 23. – P. 2760-2769.

129. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / E. M. Schaeffer, S. Srinivas, N. Adra [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. – 2023. – Vol. 21. – № 10. – P. 1067-1096.

130. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of

localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy / J. E. Oesterling, D. W. Chan, J. I. Epstein [et al.]. – Text : electronic // The Journal of urology. – 1988. – Vol. 139. – № 4. – P. 766-772. – URL:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2451037/> (date accessed: 30.01.2024).

131. Prostatic Remnant After Prostatectomy: MR Findings and Prevalence in Clinical Practice / K. Yoshida, N. Takahashi, R. Jeffrey Karnes, A. T. Froemming // AJR. American journal of roentgenology. – 2020. – Vol. 214. – № 1. – P. W37-W43.

132. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics / R. S. Eapen, T. C. Nzenza, D. G. Murphy [et al.] // World journal of urology. – 2019. – Vol. 37. – № 7. – P. 1255-1261.

133. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer / W. U. Shipley, W. Seiferheld, H. R. Lukka [et al.] // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 376. – № 5. – P. 417-428.

134. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer / T. J. Wilt, M. K. Brawer, K. M. Jones [et al.] // The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 367. – № 3. – P. 203-213.

135. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer / A. J. Beer, M. Eiber, M. Souvatzoglou [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2011. – Vol. 12. – № 2. – P. 181-191.

136. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review / R. C. N. Van Den Bergh, N. J. Van Casteren, T. Van Den Broeck [et al.] // European urology. – 2016. – Vol. 69. – № 5. – P. 802-820.

137. Rouvière O. Imaging of prostate cancer local recurrences: Why and how? / O. Rouvière, T. Vitry, D. Lyonnet // International Braz J Urol. – 2010. – Vol. 36. – № 3. – P. 362-363.

138. Safety and efficacy of salvage low-dose-rate brachytherapy for prostate bed recurrences following radical prostatectomy / A. M. S. Kumar, K. L. Smith, C. A. Reddy [et al.] // *Journal of contemporary brachytherapy*. – 2015. – Vol. 7. – № 4. – P. 241-246.
139. Salvage Brachytherapy for Castration-Resistant and External Beam Radiotherapy-Resistant Local Recurrence 17 Years after Radical Prostatectomy / S. Hosogoe, O. Soma, T. Matsumoto [et al.] // *Case reports in urology*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-3.
140. Salvage brachytherapy for local recurrence after radical prostatectomy and subsequent external beam radiotherapy / A. Losa, L. D. Nava, N. Di Muzio [et al.] // *Urology*. – 2003. – Vol. 62. – № 6. – P. 1068-1072.
141. Salvage high-dose-rate brachytherapy for histologically confirmed macroscopic local relapsed prostate cancer after radical prostatectomy / D. Buchser, A. Gomez-Iturriaga, J. I. R. Melcon [et al.] // *Journal of contemporary brachytherapy*. – 2016. – Vol. 8. – № 6. – P. 477-483.
142. Salvage high-dose-rate interventional radiotherapy (brachytherapy) for locally relapsed prostate cancer after radical prostatectomy and subsequent external irradiation / T. Soror, C. Melchert, D. Rades [et al.] // *Journal of contemporary brachytherapy*. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 159-165.
143. Salvage high-intensity focused ultrasound for biopsy-confirmed local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy / A. Murota-Kawano, M. Nakano, S. Hongo [et al.] // *BJU international*. – 2010. – Vol. 105. – № 12. – P. 1642-1645.
144. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death / S. E. Cotter, M. H. Chen, J. W. Moul [et al.]. – Text : electronic // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – № 17. – P. 3925-3932. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437885/> (date accessed: 30.01.2024).
145. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of

Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study / T. M. Pisansky, S. Agrawal, D. A. Hamstra [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2016. – Vol. 96. – № 5. – P. 1046-1053.

146. Salvage Radiotherapy for Isolated Prostate Specific Antigen Increase After Radical Prostatectomy: Evaluation of Prognostic Factors and Creation of a Prognostic Scoring System / S. J. Buskirk, T. M. Pisansky, S. E. Schild [et al.] // Journal of Urology. – 2006. – Vol. 176. – № 3. – P. 985-990.

147. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Perera, N. Papa, D. Christidis [et al.] // European urology. – 2016. – Vol. 70. – № 6. – P. 926-937.

148. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610 / M. Roach, K. Bae, J. Speight [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 585-591.

149. Short-term therapeutic outcomes of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy for oligometastatic prostate cancer: a propensity score matching study / H. Chen, M. Qu, B. J. Lian [et al.] // Chinese medical journal. – 2020. – Vol. 133. – № 2. – P. 127-133.

150. Short Term Androgen Deprivation Therapy Without or With Pelvic Lymph Node Treatment Added to Prostate Bed Only Salvage Radiotherapy: The NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT Trial / A. Pollack, T. G. Karrison, A. G. Balogh [et al.] // International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 2018. – Vol. 102. – № 5. – P. 1605.

151. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories / E. A. Klein, F. J. Bianco, A. M. Serio [et al.] // The Journal of urology. – 2008. – Vol. 179. – № 6. –



P. 2212-2217.

152. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging / T. Sella, L. H. Schwartz, P. W. Swindle [et al.]. – Text : electronic // Radiology. – 2004. – Vol. 231. – № 2. – P. 379-385. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064390/> (date accessed: 27.11.2023).

153. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer / E. M. Horwitz, K. Bae, G. E. Hanks [et al.] // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26. – № 15. – P. 2497-2504.

154. The addition of androgen deprivation therapy and pelvic lymph node treatment to prostate bed salvage radiotherapy (NRG Oncology/RTOG 0534 SPPORT): an international, multicentre, randomised phase 3 trial / A. Pollack, T. G. Karrison, A. G. Balogh [et al.] // Lancet (London, England). – 2022. – Vol. 399. – № 10338. – P. 1886-1901.

155. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary / J. K. Mullins, Z. Feng, B. J. Trock [et al.] // The Journal of urology. – 2012. – Vol. 188. – № 6. – P. 2219-2224.

156. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up / E. S. Antonarakis, Z. Feng, B. J. Trock [et al.] // BJU international. – 2012. – Vol. 109. – № 1. – P. 32-39.

157. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / M. H. Umbehrr, M. Müntener, T. Hany [et al.] // European urology. – 2013. – Vol. 64. – № 1. – P. 106-117.

158. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised,

multicentre, non-blinded, phase 3 trial / G. M. Duchesne, H. H. Woo, J. K. Bassett [et al.] // The Lancet. Oncology. – 2016. – Vol. 17. – № 6. – P. 727-737.

159. Toxicity and Biochemical Outcomes of Dose-Intensified Postoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial / X. Qi, H. Z. Li, X. S. Gao [et al.] // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2020. – Vol. 106. – № 2. – P. 282-290.

160. Treatment of prostate cancer local recurrence after radical retropubic prostatectomy with 17-gauge interstitial transperineal cryoablation: initial experience / S. A. Siddiqui, L. A. Mynderse, H. Zincke [et al.] // Urology. – 2007. – Vol. 70. – № 1. – P. 80-85.

161. Utility of FDG-PET in clinical neuroendocrine prostate cancer / D. E. Spratt, S. Gavane, L. Tarlinton [et al.] // The Prostate. – 2014. – Vol. 74. – № 11. – P. 1153-1159.

162. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy - PubMed / Fowler, Brooks, Pandey, Seaver // The Journal of urology. – 1995. – P. 153.

163. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the re / M. S. Cookson, G. Aus, A. L. Burnett [et al.] // Journal of Urology. – 2007. – Vol. 177. – № 2. – P. 540-545.