

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Ефанова Екатерина Владимировна

**ТЕРМОРАДИОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

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

Новосибирск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Эпидемиология рака предстательной железы.....	15
1.2 Системы градации и стратификации риска рака предстательной железы.....	17
1.3 Комплексное лечение рака предстательной железы.....	20
1.3.1 Хирургическое лечение.....	21
1.3.2 HIFU-терапия.....	22
1.3.3 Лекарственная терапия.....	24
1.3.4 Лучевая терапия.....	27
1.4 Использование локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации в комплексном лечении рака предстательной железы.....	33
1.5 Особенности комплексного лечения рака предстательной железы у коморбидных больных.....	39
1.6 Общие и местные лучевые реакции/повреждения нормальных тканей в процессе комплексного лечения рака предстательной железы и их коррекция.....	41
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Характеристика исследуемых групп.....	46
2.2 Метод комплексного лечения.....	55
2.3 Оценка результатов комплексного лечения.....	61
2.4 Применение статистических методов для анализа данных.....	62
ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	64
3.1 Непосредственная эффективность комплексного лечения у больных раком предстательной железы.....	64
3.2 Динамика симптомов в процессе комплексного лечения рака	

предстательной железы.	68
3.3 Отдаленные результаты комплексного лечения у больных раком предстательной железы.	70
3.4 Клинические примеры комплексного лечения рака предстательной железы.	76
ГЛАВА 4 ПЛАНИРОВАНИЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ.	81
4.1. Усовершенствование методик VMAT, IGRT в оконтуривании STV для дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения.	81
4.2 Оптимизация дозиметрического планирования в комплексном лечении у больных раком предстательной железы.	88
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ/ПОВРЕЖДЕНИЙ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.	91
5.1 Характеристика лучевых реакций/повреждений у больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения.	91
5.2 Влияние терморрадиотерапии на лучевые реакции/повреждения у коморбидных больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения.	96
ГЛАВА 6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.	102
6.1 Анализ наблюдений факторов прогноза на отдаленные результаты комплексного лечения рака предстательной железы с применением терморрадиотерапии.	102
6.2 Математическая модель прогноза риска развития рецидива у больных раком предстательной железы.	106
ГЛАВА 7 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ	

ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ/ПОВРЕЖДЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.	115
7.1 Анализ влияния синбиотиков на лучевые реакции на фоне комплексного лечения у больных раком предстательной железы.	115
7.2 Результаты применения синбиотиков у больных раком предстательной железы в лечении лучевых реакций/повреждений. ...	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	120
ВЫВОДЫ.	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.	131
СПИСОК ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.	133
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное). Классификация лучевых реакций и повреждений (RTOG/EORTC).	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения. По данным статистики Российской Федерации в структуре заболеваемости рак предстательной железы находится на 1-м месте среди злокачественных новообразований у мужчин (19,1 %) и на 3-м месте (8,3 %) в структуре смертности от злокачественных новообразований мужского населения [17; 30].

Наиболее распространенным гистологическим типом РПЖ является аденокарцинома (≥ 99 %), средний возраст на момент постановки диагноза составляет 69,9 лет [32].

Хирургический метод лечения у больных РПЖ используется в основном при локализованных стадиях заболевания и, несмотря на современное использование робот-ассистированной простатэктомии, сохраняется значительная вероятность интраоперационных осложнений, ранних послеоперационных и отсроченных осложнений (кровотечение во время операции, повреждение соседних органов), ранних, отсроченных послеоперационных осложнений. Возникновение данных осложнений негативно сказывается на качестве жизни пациентов [70; 79; 81].

Лучевая терапия в лечении РПЖ используется как в лечении локализованных, так и стадий с местнораспространенным опухолевым процессом и может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания [3]. Развитие местного рецидива со временем остается возможным, даже с учетом внедрения современного радиотерапевтического оборудования и улучшения методов планирования облучения [7]. Повышение суммарной дозы облучения при проведении лучевой терапии

выше 80 Грей (Гр) связаны с увеличением постлучевых осложнений, что подчеркивает необходимость поиска стратегий для улучшения лечения [38; 192].

Сочетание локальной гипертермии (ГТ) и лучевой терапией является перспективным методом, который позволяет повысить эффективность локального контроля над опухолью, не увеличивая при этом токсического воздействия на прилегающие здоровые ткани [40].

Несмотря на имеющийся в мировой литературе опыт комбинирования локальной гипертермии с лучевой терапией, вопрос применения данного метода для лечения рака предстательной железы остается малоизученным. Эффективность совместного лучевого и гипертермического лечения у данной категории пациентов остается практически не изученной [40; 53].

На сегодняшний день не выработано единого мнения о том, насколько эффективна терморадикотерапия в комплексном лечении РПЖ в сочетании с высокотехнологичными методами облучения, такими как лучевая терапия с модуляцией интенсивности (Intensity-modulated radiation therapy – IMRT), объемно-модулированная лучевая терапия (Volumetric modulated arc therapy – VMAT), лучевая терапия под контролем изображения (image-guided radiotherapy – IGRT), которые встроены в современные линейные ускорители. Благодаря высокоточному многолепестковому коллиматору они обеспечивают оптимальное распределение дозы к мишени опухоли и одновременно позволяют защитить здоровые ткани и соседние органы. Помимо этого, не существует устоявшихся представлений об использовании локальной ГТ при различных параметрах облучения РПЖ (объем, режим фракционирования), а также не оценены ее последствия на частоту и характер лучевых реакций и повреждений и, как следствие, на продолжительность жизни пациентов. [194]. В последние годы среди пациентов с локализованным РПЖ наблюдается увеличение доли больных с коморбидной патологией, среди которых преобладают гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Наличие

этих сопутствующих заболеваний повышает риски, связанные с хирургическим лечением. Вследствие этого немаловажным является изучение особенностей ведения терморадикотерапии у больных РПЖ данной группы [47; 52; 53; 54].

Таким образом, все вышеизложенное обосновывает актуальность выполняемого исследования.

Степень научной разработанности диссертации

Низкие показатели безрецидивной выживаемости при локализованном и местнораспространенном РПЖ указывают на резистентность опухоли к лечению, несмотря на то, что комбинация дистанционной лучевой и гормональной терапии остается стандартом на протяжении десятилетий.

Расширяется применение комплексного подхода для повышения эффективности лечения рака предстательной железы. В настоящее время ведутся активные исследования по усилению противоопухолевого воздействия, среди которых перспективным направлением считается использование радиомодификаторов, в частности, локальной гипертермии, для увеличения эффективности лучевой терапии и усиления противоопухолевого ответа [72].

Применение локальной гипертермии в рамках комплексного лечения больных раком предстательной железы, как показывают современные научные работы, является перспективным направлением, позволяющим добиться высоких показателей объективного ответа опухоли и повысить трехлетнюю и 5-летнюю онкологическую выживаемость. Стоит отметить, что исход лечения напрямую зависит от двух факторов: технических характеристик оборудования для лучевой терапии и деталей клинических протоколов локальной ГТ.

Таким образом, в настоящее время научные работы по лечению РПЖ сосредоточены на создании комплексных подходов. Новые методы

объединяют современную лучевую терапию на линейных ускорителях с локальной гипертермией, которая повышает чувствительность опухоли к излучению (радиосенсибилизация). Это позволяет персонализировать лечение на основе прогностических факторов пациента, чтобы увеличить безрецидивную и общую выживаемость.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Разработать и провести клиническую апробацию метода комплексного лечения рака предстательной железы, включающего радикальный курс дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) с радиосенсибилизацией локальной гипертермией;
2. Провести оптимизацию дозиметрического планирования дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) в комплексном лечении больных раком предстательной железы;
3. Изучить переносимость и оценить эффективность радикального курса дистанционной конформной лучевой терапии (VMAT, IGRT) в сочетании с локальной гипертермией в комплексном лечении больных с локализованными и местнораспространенными формами рака предстательной железы;
4. Провести сравнительный анализ частоты и выраженности лучевых реакций/повреждений нормальных тканей по шкале RTOG/EORTC (1995)

при использовании терморадитерапии и стандартного метода лучевой терапии;

5. Определить показания к назначению терморадитерапии в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы;

6. Оценить эффективность препаратов синбиотика и растительных фитолизатов в сопроводительной терапии у больных раком предстательной железы, на развитие лучевых реакций и качества жизни на фоне проведения терморадитерапии.

Научная новизна диссертации

Впервые разработан метод конформной дистанционной лучевой терапии на современных линейных ускорителях электронов («Elekta Versa HD», «Elekta Infinity») с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы. При выполнении предлучевой подготовки выполнена оптимизация между объемами облучения (клинический объем мишени (CTV) – clinical target volume, планируемый объем мишени (PTV) – planning target volume) с учетом дозового градиента на критические органы и анатомических особенностей каждого пациента. В научно-исследовательской работе проведен сравнительный анализ переносимости и эффективности разработанного метода терморадитерапии со стандартными методами дистанционной лучевой терапии. Выполнена оценка частоты и выраженности лучевых реакций и повреждений нормальных по шкале RTOG/EORTC (1995) при использовании дистанционной конформной лучевой терапии (VMAT, IGRT), включая радиосенсибилизацию локальной гипертермией.

Впервые проведен анализ лучевой токсичности у коморбидных больных РПЖ, прошедших радикальный курс дистанционной конформной

лучевой терапии с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации.

Теоретическая и практическая значимость

В результате выполненной научно-исследовательской работы были получены данные, создающие основу для оптимизации дистанционной конформной лучевой терапии в составе комплексного лечения больных с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ.

С точки зрения теоретической ценности, работа вносит вклад в науку благодаря оригинальным данным, характеризующихся переносимостью и эффективностью комплексного лечения с использованием дистанционной конформной лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией у больных РПЖ, в том числе, в подгруппе коморбидных пациентов. На основании проведенного сравнительного анализа комплексного лечения больных РПЖ была доказана безопасность и адекватность метода облучения с использованием локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации.

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

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Локальная гипертермия – безопасный метод радиосенсибилизации при назначении дистанционной конформной лучевой терапии, который

характеризуется удовлетворительной переносимостью и не удлиняет сроков проведения комплексного лечения больных раком предстательной железы;

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

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

Степень достоверности результатов

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

Апробация материалов диссертации

Результаты исследовательской работы представлены на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые – науке и практике XXI века» (г. Оренбург, 2025); XVI Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции молодых ученых с международным участием «Авиценна-2025» (г. Новосибирск, 2025); на онкоурологической конференции «Современные

задачи в онкологии: рак предстательной железы» (г. Новосибирск, 2025); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» (г. Новосибирск, 2025); на XXIV научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (г. Томск, 2025).

Публикации результатов исследования

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

Внедрение научных разработок в практическую деятельность

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

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

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

Личный вклад автора

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

Объём и структура диссертации

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

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин. В структуре общей мировой онкозаболеваемости РПЖ занимает 4-е место, а среди лиц мужского населения 2-е место (14,2 %), уступая раку легкого (15,3 %) [18].

На 2022 год в мировой статистике зарегистрировано 1,5 миллиона новых случаев РПЖ и 397 тыс. смертей от данной патологии [84]. Стандартизированный показатель заболеваемости в зависимости от региона колеблется от 6,4 до 82,8 на 100 тыс. человек. Максимальные показатели отмечены в Северной Европе, в Австралии, Северной Америке, Новой Зеландии, странах Карибского бассейна, а самые низкие – в регионах Африки и Азии. Следует отметить, что повышенная заболеваемость раком простаты в странах Карибского бассейна и Африки к югу от Сахары может отчасти отражать повышенную генетическую предрасположенность, учитывая, что у мужчин западноафриканского происхождения чаще встречаются множественные генетические варианты, связанные с риском заболевания [49; 91; 146].

Различия в степени внедрения в систему здравоохранения тестирования на простатспецифический антиген (ПСА) на национальном уровне являются основным фактором, объясняющим значительную часть заметных колебаний в показателях заболеваемости раком предстательной железы во всем мире [91; 147].

ПСА – это гликопротеин, выделяемый эпителиальными клетками предстательной железы. При анализе на ПСА образцы крови анализируют при пороговой концентрации ПСА = 4 нг/мл. Показатель ПСА, превышающий 4 нг/мл, является основанием для проведения дополнительных диагностических вмешательств. Разные литературные

источники подтверждают, что анализ на общий ПСА – это достаточно чувствительный метод диагностики РПЖ, который составляет 80–98 %, но тем не менее его специфичность весьма вариабельн от 5 % до 35 %. У пациентов с уровнем ПСА от 4 до 10 нг/мл вероятность развития рака предстательной железы составляет примерно 25 %. Если уровень ПСА превышает 10 нг/мл, вероятность развития рака предстательной железы составляет более 50 %. При доброкачественных заболеваниях, таких как воспалительные процессы предстательной железы, доброкачественная гиперплазия предстательной железы также может отмечаться высокий уровень ПСА. Окончательное подтверждение наличия РПЖ возможно лишь на основании гистологического исследования, для которого требуется биопсия [15; 144].

В мировом рейтинге смертность от злокачественных заболеваний РПЖ занимает 5-е место у мужского населения. Самые высокие показатели смертности наблюдаются в странах Карибского бассейна и в странах Африки к югу от Сахары, в Центральной и Южной Америке (например, в Эквадоре, Чили и Венесуэле) что свидетельствует о различиях в раннем выявлении и лечении [65; 133].

В структуре онкологической заболеваемости у лиц мужского населения в Российской Федерации рак предстательной железы находится на первом месте и составляет 19,1 % от всех диагностированных новообразований у мужчин. Средний возраст мужчин с установленным диагнозом РПЖ составляет 69,9 лет. В Уральском Федеральном округе (ФО) зафиксирован показатель заболеваемости – 63,98 на 100 000 населения; в Северо-Западном ФО – 52,79; в Сибирском ФО – 62,64; в Дальневосточном ФО – 42,71; в Приволжском ФО – 49,72; в Центральном ФО – 49,77; в Южном ФО – 43,73. Одна из самых низких заболеваемости зарегистрирована в Северо-Кавказском ФО и составляет 29,54.

В структуре смертности от злокачественных новообразований у лиц мужского населения в России РПЖ находится на 3 месте и составляет 8,3 %,

уступая раку легкого (25,6 %) и раку желудка (9,4 %). Средний возраст умерших 72,7 лет. Стандартизированный показатель смертности (СПС) равен 10,33 на 100 тыс. населения. Самая высокая смертность отмечается в Сибирском ФО (СПС = 13,36), далее следует Дальневосточный ФО (СПС = 11,13); Уральский ФО (СПС = 10,87); Приволжский ФО (СПС = 10,69); Северо-Западный ФО (СПС = 10,12); Центральный ФО (СПС = 9,77); Южный ФО (СПС = 9,41). Самая низкая смертность регистрируется в Северо-Кавказском ФО (СПС = 7,63).

Несмотря на совершенствование методов диагностики РПЖ и внедрение ПСА-мониторинга, заболеваемость запущенными формами РПЖ в России остается высокой. Метастатический РПЖ IV стадии, при которой уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9 % пациентов [132; 133]. Местнораспространенный РПЖ без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5 % пациентов, локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5 % пациентов [9; 11].

1.2 Системы градации и стратификации риска рака предстательной железы

Общепризнанными прогностическими факторами РПЖ является: стадия заболевания; степень дифференцировки опухоли по классификации Глисона (Gleson) с поправкой на систему ISUP (International Society of Urologists – международная ассоциация уропатологов); метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов и наличие отдаленных метастазов. [10; 46; 168].

При анализе гистологического типа РПЖ в 90 % случаев диагностируют аденокарциному, при этом отмечается значительный полиморфизм гистологических форм, которым может соответствовать аденокарцинома, например: мелкоацинарная; крупноацинарная; криброзная;

папиллярная; солидно-трабекулярная; эндометриоидная; железисто-кистозная; слизеобразующая. Помимо этого, существует целый ряд редких гистологических форм, которые включают множество редких видов, в том числе, плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, саркоматоидный, мелкоклеточный, уротелиальный, нейроэндокринный, аденоплоскоклеточный вариант. Некоторые из них развиваются из ацинарной аденокарциномы после гормональной или лучевой терапии. Обычно это агрессивные опухоли, которые часто сопровождаются вторичными очагами. Прогноз, как правило, неблагоприятный [1; 183].

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Дональдом Глисоном (Gleason). С момента своего первого описания в 1966 году классификация Глисона стала краеугольным камнем в лечении РПЖ. Эта классификация была усовершенствована в 1974 году и получила всеобщее признание, будучи классифицированной Колледжем американских патологоанатомов как прогностический параметр 1-й категории [163; 175].

Шкала Глисона используется при аденокарциноме и карциноме плоскоклеточного типа РПЖ. Сумма дифференцировки эпителия, который образует железы и преобладает по распространенности в опухоли, и степень дифференцировки второго по распространенности железистого компонента опухоли, называется индекс Gleason (Глисона) [77; 162].

По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по пятибалльной шкале, где 1 балл расценивается как наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов — как наиболее низкодифференцированная опухоль. Поскольку РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространенную гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию

дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов) [26].

Сегодня стандартную градацию по Глисону дополняет классификация по системе ISUP. Данная система представляет собой более точную стратификацию РПЖ. Авторы ISUP стадирования рассчитывают, что изменение числового обозначения прогностических подгрупп (от 1 до 5, а не от 6 до 10, как в стандартной стратификации по Глисону) позволит снизить частоту активного радикального лечения пациентов с клинически незначимым РПЖ (таблица 1).

Таблица 1 – Гистологическая прогностическая классификация РПЖ международной ассоциации уропатологов (ISUP – International Society of Uropatologists)

Баллы по Глисону	Группа ISUP
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 или 3+5 или 5+3)	4
9–10	5

Для выявления риска прогрессирования РПЖ, наиболее применима классификация Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN), включающая следующие характеристики – стадию заболевания, уровень ПСА, процент положительных биоптатов [71; 130].

Больные, отнесенные к категориям высокого и очень высокого риска, демонстрируют более агрессивное течение болезни, а также статистически значимо более низкие показатели безрецидивной, безметастатической и общей выживаемости по сравнению с группами низкого и промежуточного риска (таблица 2) [70; 175].

Таблица 2 – Классификация по группам риска РПЖ

Риск	Интерпретация		
Очень низкий (very low risk)	стадия T1c, уровень ПСА < 10 нг/мл 1 группа градации, < 3 позитивных столбцов при биопсии, содержащих менее 50 % опухолевых клеток, плотность ПСА * < 0,15 нг/мл/см ³		
Низкий (low risk)	стадии T1–T2a, уровень ПСА < 10 нг/мл группа градации 1		
Промежуточный (intermediate risk)	признаков высокого или очень высокого риска нет, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: T2b–T2c, группа градации 2–3, ПСА 10–20 нг/мл	Благоприятный	1 фактор риска, группа градации 1-2, < 50 % позитивных столбцов
		Неблагоприятный	2–3 фактора риска, группа градации 3, ≥ 50 % позитивных столбцов
Высокий (high risk)	признаков очень высокого риска нет, содержит один из признаков: стадия T3a, ПСА > 20 нг/мл группа градации 4–5		
Очень высокий (very high risk)	есть 1 или более признаков: стадия T3b–T4, первичный индекс Gleason 5, биопсийных столбцов с группой градации 4–5 больше четырех.		
Примечание – *отношение уровня ПСА к объему предстательной железы, вычисленному по данным ТРУЗИ.			

1.3 Комплексное лечение рака предстательной железы

В настоящее время для лечения РПЖ, включая активное наблюдение, применяют хирургический подход лечения, препараты лекарственной терапии, для локального лечения – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound-HIFU), ионизирующее излучение (дистанционную лучевую терапию, брахитерапию, сочетанную радиотерапию) [32; 130].

Активное наблюдение или активный мониторинг широко применяется для лечения мужчин с РПЖ низкого риска. Однако до сих пор нет единого

мнения относительно оптимального подхода к наблюдению за мужчинами в рамках протокола активного наблюдения. Также существует риск, что неадекватная оценка заболевания может привести к ошибочной классификации и непреднамеренному недостаточному лечению, что приводит к повышенной заболеваемости пациентов [45; 123].

Критерии для начала лечения после активного наблюдения определены менее четко, однако для большинства групп рекомендовано использовать следующие – время удвоения ПСА с пороговым значением от 2 до 4 лет. Этот критерий ставится под сомнение из-за слабой связи между временем удвоения ПСА и степенью прогрессии опухоли при повторной биопсии; повышение суммы Глисона более 7 при систематическом проведении последующих биопсий, проведенных с интервалом 1–4 года [49; 58].

1.3.1 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение – радикальная простатэктомия (РПЭ) показана больным с локализованным РПЖ и прогнозируемой продолжительностью жизни пациента более 10 лет [164]. РПЭ подразумевает удаление предстательной железы с ее капсулой, семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала с последующим формированием везикоуретрального анастомоза [44; 52]. Несмотря на современное использование робот-ассистированной простатэктомии сохраняется значительная вероятность интраоперационных осложнений: повреждение соседних органов – мочеточника, прямой кишки, кровотечение во время операции; ранних, связанных с несостоятельностью анастомаза, нарушениями оттока лимфы; отсроченных послеоперационных осложнений – инконтиненция, половая дисфункция, стриктуры анастомоза. Возникновение данных осложнений негативно сказывается на качестве жизни пациентов [20; 33; 44].

В 2025 году Soumyajit R. [80] были опубликованы результаты исследования по сравнению эффективности РПЭ и ДЛТ в сочетании с андроген-депривацией в лечении локализованного РПЖ. В исследование включено 1 290 мужчин с локализованным РПЖ (сT1–T3), ПСА $\leq$ 100 нг/мл, индексом Карновского $\geq$ 70 %. В группу пациентов, которым выполнена РПЭ (1-я группа) включено 733 больных, во вторую группу мужчин, которым проведена ДЛТ совместно с андроген-депривационной терапией (АДТ) – 557 пациентов. Медиана наблюдения составила 15 лет. Так, общая выживаемость через 15 лет в первой группе составила (РПЭ) – 27,1 %, во второй группе (ДЛТ + АДТ) – 24,4 %, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,07$). Частота отдаленных метастазов через 15 лет у пациентов первой группы – 26,6 %, у пациентов второй группы – 28,5, различие не значимо ($p = 0,48$).

Итак, вышеприведенное исследование подтверждает эквивалентность хирургии и ДЛТ в сочетании с АДТ при локализованном РПЖ. Однако РПЭ чаще ассоциируется с недержанием мочи и эректильной дисфункцией, применение ДЛТ совместно с АДТ чаще приводят к кардиометаболическим осложнениям и вторичным опухолям [63].

Анализ представленных данных о хирургическом лечении позволяет заключить, что тактика оперативного лечения должна определяться индивидуально для каждого больного, принимая во внимание его возраст, коморбидный фон, прогнозируемую продолжительность жизни и его собственных приоритетов в отношении возможных осложнений. Следовательно, приоритетным является персонифицированный подход к выбору лечения [11; 52].

1.3.2 HIFU-терапия

В современной медицине используются неинвазивные методы терапии рака предстательной железы локальных стадий, среди которых считается

актуальным – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU – High Intensity Focused Ultrasound). Как метод абляции при опухолевых заболеваниях HIFU стал применяться с 50-х гг. XX века, но только в последнее десятилетие, благодаря углубленному пониманию принципов HIFU-терапии, этот метод стал использоваться для неинвазивного и радикального лечения локализованного РПЖ [29].

Предстательная железа объемом превышающим 40 см^3 – значимое ограничением к использованию HIFU-терапии. Это связано с невозможностью воздействия ультразвуковых волн на передне-базальные зоны, что может привести к нерадикальности лечения, в то же время, существует точка зрения, что это ограничение не имеет клинического значения, так как локализация в передних и передне-базальных отделах рака предстательной железы встречается редко [45].

HIFU вызывает немедленный и необратимый коагуляционный некроз с четко очерченными границами, что делает HIFU-терапию привлекательным методом лечения локализованного рака предстательной железы. Воздействие может быть точно направлено в мишень предстательной железы. В отличие от лучевой терапии, сфокусированный ультразвук не имеет ограничений по дозе в течение жизни, что позволяет при необходимости повторять процедуру. Может быть проведена дополнительная радикальная терапия, включающая радикальную хирургическую операцию, дистанционную лучевую терапию и криотерапию. Кроме того, HIFU – это минимально инвазивная терапия, которую можно проводить амбулаторно под спинальной анестезией [65; 148].

В 2024 году был опубликован мета-анализ, включающий в себя 35 исследований проспективного и ретроспективного характера. Медиана наблюдения – от 10,9 до 94 месяцев, количество больных в исследовании – 6 618. Выживаемость без биохимического рецидива варьировала от 21,7 % до 89,2 % в течение периода наблюдения. В трех исследованиях 10-летняя выживаемость при раке предстательной железы после HIFU-терапии

составила от 90 % до 95 %. Частота отрицательных результатов биопсии после данного вида лечения в разных исследованиях составила от 20 % до 92,7 %. При этом зарегистрированы побочные эффекты: недержание мочи 1-й степени (10–22,7 %); эректильная дисфункция (11,6–77,1 %); инфекции мочевыводящих путей (1,5–47,9 %) и обструкция мочевыводящих путей в виде стриктур уретры (7–41,2 %) [65].

Таким образом, представлены значительные различия в онкологических и функциональных результатах, тем временем отсутствие долгосрочных результатов о течении заболевания после HIFU-терапии не позволяет рассматривать сфокусированный ультразвук, как метод первого выбора для лечения больных РПЖ.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию отбора пациентов за счет разработки передовых технологий визуализации и прогностических моделей, способных визуализировать невидимые при магнитно-резонансно томографии (МРТ) поражения и точно выявлять микрометастазы [137; 140]. Кроме того, необходимо изучить возможность сочетания HIFU-терапии с применением противоопухолевых медикаментозных препаратов для повышения эффективности лечения РПЖ [120].

1.3.3 Лекарственная терапия

В лечении РПЖ применяют различные варианты лекарственной терапии: андрогенная депривационная терапия представлена аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ). Среди них выделяют: агонисты (бусерелин, лейпрорелин, гозерелин, трипторелин) и антагонисты (дегареликс). Преимущества антагонистов ЛГРГ заключается в более быстрой и стойкой супрессии уровня тестостерона без эффекта «вспышки». АДТ показана при локализованном РПЖ – при невозможности или отказе пациента от проведения радикального лечения (как при наличии, так и в

отсутствии симптомов, при времени удвоения ПСА менее 12 месяцев и уровне общего ПСА более 50 нг/мл, а также в случае наличия низкодифференцированной опухоли) или в качестве неоадьювантной терапии перед радикальным лучевым лечением; местно-распространенном РПЖ – в качестве самостоятельного лечения или неоадьювантной и адьювантной терапии в сочетании с хирургическим или лучевым лечением, а также при метастатическом РПЖ. У пациентов с признаками компрессии спинного мозга или инфравезикальной обструкцией рекомендуется применение антагонистов ЛГРГ [1; 2].

В случае неметастатическим кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) применяются ингибиторы андрогеновых рецепторов (апалутамид, даролутамид, энзалутамид). В мета-анализе, включавшим рандомизированные двойные слепые исследования III фазы SPARTAN (n = 1 207), PROSPER (n = 1 401) и ARAMIS (n = 1 509) сравнивали апалутамид, энзалутамид и даролутамид соответственно с плацебо при добавлении к традиционной андрогенной депривационной терапии (АДТ) у больных высокого риска нмКРРПЖ, у которых зарегистрировано удвоение ПСА меньше, чем за 10 месяцев и отсутствовали отдаленные метастазы. Исследование показало, что эти препараты в комбинации с АДТ существенно позволяют, по сравнению с плацебо, улучшить выживаемость без метастазов и общую выживаемость пациентов с нмКРРПЖ. При выборе препарата из данной группы необходимо учитывать профиль его безопасности, включая потенциал лекарственных взаимодействий и влияние на качество жизни пациента. С этой точки зрения даролутамид имеет ряд преимуществ перед апалутамидом и энзалутамидом. Во-первых, даролутамид практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем, не увеличивает, по сравнению с плацебо, риск развития когнитивных, психических и других нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, не повышает судорожный потенциал, в том числе, у пациентов с судорожным синдромом в анамнезе. Во-вторых, даролутамид

сохраняет антагонистические свойства в отношении всех клинически значимых мутаций, которые вызывают развитие резистентности к энзалутамиду и апалутамиду. Следовательно, при назначении энзалутамида и апалутамида больным, которые получают лекарственное лечение по сопутствующей патологии, следует тщательно оценивать риск развития лекарственных взаимодействий, а у больных с полипрагмазией предпочтение, по возможности, следует отдавать даролутамиду [25; 64; 111].

Химиотерапия демонстрирует успешное применение при диагностированном первичном метастатическом КРРПЖ. При данном типе опухолевого процесса необходимо назначение препарата доцетаксел из группы таксоидов совместно с глюкокортикостероидом – преднизолоном или лечение ингибиторами андрогенного сигнального пути (абиратерона ацетат в сочетании с преднизолоном или энзалутамид) или системной радионуклидной терапии радия хлоридом (при метастазах в костях и отсутствии висцеральных метастазов) при этом необходимо продолжать АДТ [109; 124; 170]. Доцетаксел – это препарат для системной химиотерапии на основе таксанов, одним из первых препаратов, доказавших свою эффективность в увеличении общей выживаемости. В мета-анализе, проведенном с использованием объединенных данных исследований GETUG-AF15, CHAARTED и STAMPEDE, у мужчин с метастатическим КРРПЖ показали общее снижение риска смерти на 27 % у пациентов с раком предстательной железы с метастатическим поражением, и снижение риска смерти на 33 % у пациентов с раком предстательной железы с большим объемом метастазов [2; 125; 186]. Однако важным ограничением таксанов является постепенное снижение цитотоксического эффекта за счет приобретенной резистентности к белкам, отвечающим за устойчивость к лекарственным препаратам [26; 62; 114; 145]. В связи с этим синтезирован новый класс таксанов, которые не являются субстратом для белков множественной лекарственной устойчивости. Данное направление привело к разработке тубулинсвязывающего таксана II поколения – кабазитаксел с

установленной противоопухолевой активностью при образованиях, устойчивых к доцетакселу. Кабазитаксел является таксаном с уникальным механизмом действия, демонстрирующим высокую противоопухолевую активность при метастатическом КРРПЖ в условиях прогрессирования на фоне лечения доцетакселом и/или ингибиторами рецепторов андрогена [116; 125; 141].

Несмотря на то, что медикаментозная терапия является эффективным методом лечения рака предстательной железы, необходимо учитывать, что она сопряжена со многими рисками и потенциально опасными побочными эффектами – сердечно-сосудистыми, неврологическими осложнениями, метаболическими нарушениями, остеопорозом и др. Поэтому необходим тщательный мониторинг и контроль модифицируемых факторов риска, которые позволят снизить риск побочных действий [94; 99].

1.3.4 Лучевая терапия

Лучевая терапия, являясь один из основных методов для лечения рака предстательной железы, применяется как самостоятельно, так и входит в состав комбинированного или комплексного лечения заболевания [12].

Радиотерапия может осуществляться двумя способами – дистанционным и внутритканевым (брахитерапия) [37]. Основной причиной широкого применения брахитерапии в прошлом было обусловлено ее преимуществом – минимальным воздействием на здоровые органы и ткани, а именно мочевого пузыря, уретра, прямая кишка [16; 32; 200].

На сегодняшний день, благодаря развитию технологий в области аппаратов для дистанционной лучевой терапии, решить проблемы, связанные с защитой критических структур от лучевой нагрузки, превышающей толерантную. Более того, активное использование технологий визуального контроля опухоли и критических органов, современные системы планирования для формирования дозных полей, гарантированная система

верификации плана, ускоренное время сеанса ДЛТ и всего курса в целом дают существенные преимущества для применения ДЛТ [78; 90; 201].

Сочетание лучевой терапии и подавления андрогенов с помощью ЛГРГ стало стандартом лечения местно-распространенного рака предстательной железы. В ходе рандомизированных исследований III фазы было установлено, что при местно-распространенном раке предстательной железы 4-месячная полная блокада андрогенов, начатая за 2 месяца до лучевой терапии и прекращенная после ее завершения, увеличивает общую выживаемость у пациентов с оценкой по шкале Глисона 2–6, в то время как адъювантная длительная блокада андрогенов (2,5–3 года) значительно улучшает общую выживаемость [58; 103; 106].

Показания к проведению ДЛТ при РПЖ – локализованный РПЖ (T_1 – $T_2N_0M_0$), местнораспространенный РПЖ (T_3 – T_4N_0/N_1M_0), в сочетании с гормональной терапией [87].

Основной целью лучевой терапии является – доставить как можно большую дозу облучения в опухоль, сохранив при этом здоровые ткани. Технологические достижения, включающие новые методы визуализации, развитие информационных технологий, улучшение способов планирования, программное обеспечение, а также новые аппараты для облучения, такие как усовершенствованные линейные ускорители, помогли достичь этой цели [3; 36].

Лучевая терапия 2-D с использованием прямоугольных полей на основе обычной рентгеновской визуализации в значительной степени была заменена 3D-лучевой терапией на основе компьютерной томографии, которая позволяет точно локализовать опухоль и критически важные структуры нормальных органов для оптимального размещения и экранирования пучка. Цель состоит в том, чтобы облучить весь объем видимой опухоли (GTV) с запасом на микроскопическое распространение опухоли, называемым клиническим объемом облучения (CTV) и с дополнительным запасом на

случай движения органов и погрешностей на аппарате, называемым планируемым объемом облучения (PTV) [7; 66; 67].

На сегодняшний день развитие новых методик радиотерапии в онкологии выходит на качественно новый уровень. Методика лучевой терапии с модуляцией интенсивности создает возможность задавать не только поле любой формы, а также использовать ионизирующее излучение с различной интенсивностью.

Изменение дозы облучения при данном использовании позволяет одновременно облучать несколько областей в пределах мишени различными дозами, обеспечивая, таким образом, возможность одновременного буста – области облучения, подразумевающая воздействие с большей суммарной дозой относительно общего объема облучения [69; 134].

Буст используется с целью увеличения разовой дозы в очаге опухоли без увеличения общего времени лечения и способствует сокращению общего времени лечения. Методика лучевой терапии с модуляцией интенсивности приводит к тому, что нормальные ткани, получают более низкие дозы радиации по сравнению с методикой 3-D конформной лучевой терапии [74].

Методика объемно-модулированной лучевой терапии (VMAT) основывается на том, что пучок ионизирующего излучения воздействует на опухоль путем непрерывного вращения гантри ускорителя до 360° С, при этом обеспечивается защита здоровых органов и тканей [9; 151].

Использование данных технологий возможно благодаря установленному в линейные ускорители мультилепестковому коллиматору высокой точности (multileaf collimator high-definition – MLC HD), представляющему собой набор подвижных железных пластин («шторок»), которые точно очерчивают зону облучения по форме опухоли, тем самым надежно защищая окружающие ее здоровые органы. [9; 152].

В исследовании Fady S. в 2023 году был опубликован сравнительный анализ применения ДЛТ с технологией IMRT и VMAT для 30 пациентов с РПЖ низкого и среднего риска с использованием системы планирования

лечения «Eclipse» производства «Varian Medical Systems». Для оценки качества планов сравнивались: покрытие планируемой дозы облучения на мишень (planning target volume – PTV); дозиметрические параметры на органы риска; количество мониторных единиц за один сеанс лечения [103; 153].

В дозиметрических планах лечения использовался фиксированный параметр оптимизации – 80 Гр для PTV. Для прямой кишки доза 60–35 Гр была определена как 17–35 % от объема прямой кишки, для мочевого пузыря доза 45–34 Гр была определена как 25–50 % от его объема, для головки полового члена доза в 40 Гр ограничивалась 17 % от объема головки полового члена, для левой и правой головки бедренной кости доза в 30 Гр ограничивалась 9 %. Планы были оценены качественно путем сравнения распределения дозы по объему пациента (использовались аксиальные, сагиттальные и корональные срезы) и количественно с помощью гистограммы распределения дозы и объема (dose-volume histogram – DVH).

Согласно данным по подсчетам мониторных единиц, в планах VMAT на 12,2–18,5 % потребовалось меньше затрат на время лечения по сравнению с IMRT-планированием. Данное исследование показало, что в плане по методике облучения VMAT объем планируемой дозы (PTV) был лучше, чем в других планах. Также было обнаружено, что в планах VMAT дозы облучения существенно ниже на прямую кишку и мочевой пузырь в сравнении с другими имеющимися методами лучевой терапии. Кроме того, важное преимущество VMAT состоит в том, что время сеанса радиотерапии значительно уменьшается.

Учитывая вышеизложенное – метод радиотерапии VMAT обеспечивает повышение качества жизни пациентов и за счет сокращения времени лечения улучшает производительность линейного ускорителя, а также обеспечивает более равномерное облучение зоны необходимого облучения с помощью ионизирующего излучения [104].

При раке предстательной железы VMAT может обеспечить благоприятный профиль градиента дозы, соответствие, а также более быстрое время лечения по сравнению с IMRT. Вместе с тем, несмотря на развитие новейших технологий облучения, актуальным остается вопрос сокращения продолжительности лечения пациентов с РПЖ, при котором важно сохранить высокую эффективность, но сократить общую продолжительность лечения.

На основе радиобиологических обоснований, согласно которым опухоль предстательной железы является опухолью с низким соотношением α/β , было предложено использовать более высокие и меньшие дозы для дистанционной лучевой терапии с использованием современных методик облучения РПЖ. Вместо традиционных разовых очаговых доз (РОД) 1,8–2,0 Гр в день в настоящее время предложены дозы более 2,0 Гр в день. Актуальность гипофракционирования в современной лучевой терапии чрезвычайно высока, и это одна из самых значимых тенденций в онкологии за последние 10–15 лет [24; 108; 129; 168].

По современным представлениям наиболее распространена в клинической практике градация больных РПЖ в зависимости от групп риска [105; 131]. Исходя из когорты больных, выбирается объем лечения в радиотерапии и дозы облучения: разовые очаговые дозы (РОД) и суммарные очаговые дозы (СОД) на мишени воздействия ионизирующего излучения (таблица 3).

Таблица 3– Определение оптимального объема облучения при РПЖ

Группы риска	Объем облучения	Суммарная очаговая доза (СОД)
очень низкий риск низкий риск	предстательная железа (ПЖ)	РОД 2,5 Гр × 27 фр. СОД 67,5 Гр (77 изоГр). РОД 3 Гр × 20 фр. СОД 60 Гр (79,4 изоГр)
промежуточный риск (благоприятный и неблагоприятный)	ПЖ, семенные пузырьки (СП)	РОД 2,5 Гр × 27 фр. СОД 67,5 Гр (77 иГр) РОД 3 Гр × 20 фр. СОД 60 Гр (79,4 иГр)
высокий очень высокий риск	ПЖ, СП, регионарные лимфатические узлы малого таза	РОД 2,5 Гр × 28 фр. СОД 70 Гр (80 иГр) РОД 1,8 Гр × 28 фр. СОД 50,4 Гр (47 иГр)

Для того чтобы применять режим фракционирования более 2 Гр, необходимо исключить ошибки в позиционировании пациента и определить в реальном времени положения мишени облучения и органов риска. Это стало возможным, благодаря использованию технологии лучевой терапии под контролем изображения, используемая в современных линейных ускорителях, которая является дополнением к методикам IMRT, VMAT. Технология IGRT позволяет в режиме реального времени в процессе сеанса лучевой терапии исключить погрешности в ежедневной укладке пациента, а также оценить движения предстательной железы и органов риска на мониторе во время сеансов облучения [48; 92; 93].

В исследование Morris W. [135] впервые выполнен анализ движения предстательной железы на основе МСКТ-сканирований, выполненных в течение сеанса лечения. Анализ был основан на движениях костей таза, относящихся к костному каркасу и соседним органам, а также на изменении положения предстательной железы. Доказано, что движение предстательной железы в основном происходят в переднезаднем, затем краниокаудальном направлении, а затем вправо-влево. Наблюдаемые стандартные отклонения

составляют от порядка 3 мм при самых больших (переднезадних) движениях до 0,5–1 мм при наименьших (правосторонних) движениях. На них особенно влияет состояние прямой кишки и, в меньшей степени, наполнение мочевого пузыря и вращательные движения нижних конечностей [80; 82; 83; 195].

Таким образом, в связи с развитием современного радиотерапевтического оборудования, включающего многолипестковые коллиматоры высокоточной технологии, а также планирующие компьютерные программы для подведения высокоточного ионизирующего излучения, улучшение способов планирования и дозиметрического расчета плана лечения, появилась возможность применения гипофракционирования, уменьшения сроков лечения и подведение высоких суммарных очагов доз к очагу [87].

1.4 Использование локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизации в комплексном лечении рака предстательной железы

Использование полного спектра возможностей современной радиотерапевтической аппаратуры и инновационных методик планирования не приводит к гарантированному положительному результату у больных раком предстательной железы. Повышение СОД при проведении лучевой терапии выше 80 Гр связано с увеличением постлучевых осложнений, что подчеркивает необходимость поиска стратегий для улучшения лечения [150]. Локальная гипертермия и лучевая терапия представляют собой привлекательную комбинацию для улучшения локального контроля опухоли без увеличения риска токсичности для окружающих здоровых тканей [177].

Под локальной гипертермией в радиационной онкологии понимают кратковременный, в пределах одного часа, локальный нагрев отдельных участков тела до температуры 40–42°C. При ее сочетании с лучевой терапией

используют термин – терморadiотерапия. В изучении биологических особенностей локальной гипертермии можно выделить три периода [78].

Основой для первого периода применения теплового воздействия на злокачественные опухоли в первой половине XIX века служили случайные наблюдения, что определяло эмпирический характер этого подхода. В 1866 году W. Bushch сообщил о полном исчезновении подтвержденной с помощью гистологии саркомы у больного после перенесенного рожистого воспаления.

Во второй период, пришедшийся на первую половину XX века, ученые исследовали влияние на человека высокой температуры и локального нагрева. Кроме того, начались попытки научно обосновать применение гипертермии в экспериментальной и клинической онкологии. Исследования ряда отечественных и зарубежных авторов послужили основанием для современного представления о лихорадке, как о защитно-приспособительной реакции организма, играющей существенную роль в стимуляции защитных сил организма. В связи с этим интересными являются наблюдения так называемой спонтанной регрессии опухолей у человека. Так, из 26 случаев спонтанно регрессировавших сарком у 19 больных отмечена лихорадка или применение для их лечения прогревания. По данным, собранным в мировой литературе, среди 450 случаев регрессии гистологически верифицированных опухолей у 1/3 наблюдений она наступила после перенесенных инфекционных заболеваний, протекавших с высокой температурой (малярия, рожа, скарлатина). Причинами, обусловившими спонтанную регрессию 130 случаям гистологически верифицированных злокачественных опухолей (меланома, остеогенные и мягкотканые саркомы), признаны лихорадка и острые инфекции. Подобные наблюдения способствовали изучению термочувствительности опухолевых клеток [88; 172; 173].

Третий период, начавшийся с 60-х гг. XX века, можно считать периодом возрождения, практического применения и совершенствования гипертермии в онкологии. Основы локальной гипертермии в онкологии были

заложены ученым Крайлем. В 1962 году Крайль, благодаря серии экспериментов на мышах, сообщил обо всех известных по сегодняшний день физических и биологических особенностях локальной гипертермии. Для опытов он использовал модели опухолей, имплантированных в конечности мышей, и нагреваемых в водяной бане. Именно он впервые опубликовал способности опухолей, ввиду низкой перфузии реагировать на тепло, сообщил о том, что при температуре 42°C начинается повреждение опухолей, сделал выводы о более высокой радиочувствительности и более низкой термочувствительности малых опухолей и обратном соотношении для больших опухолей. Заложил основы термочувствительности, основанные на опытах при инъекциях серотонина, а также сделал заключение об аддитивном или синергическом эффекте при сочетании ГТ с лучевой терапией [112; 149].

Высокие температуры, истощая запасы аденозинтрифосфата и энергетический потенциал опухолевых клеток, вызывают изменения в S-фазе клеточного цикла. Эти изменения, за счет воздействия локальной температуры, приводят к нарушению хромосомных аббераций вызывают митотическую гибель [114; 127; 159 160].

Локальная ГТ оказывает не только местный антиканцерогенный эффект, но и обладает системным противоопухолевым эффектом. Известно, что гипертермия способна стимулировать защитные силы организма. Под действием высоких температур происходит специфическая активация иммунной системы, а именно происходит усиленная выработка белков теплового шока – Heat shock proteins (Hsp) [60; 71; 156]. Известно, что активизация Hsp индуцируется не только при повышении температуры, но и при многих других неблагоприятных воздействиях, таких как добавление к клеткам органических растворителей, тяжелых металлов, сильных оксидантов, а также под влиянием некоторых гормонов и ростовых факторов [102; 128; 157; 168; 197]. В связи с этим, некоторые авторы называют белки теплового шока стресс-белками. Инициация синтеза Hsp при стрессе связана

с активацией, по меньшей мере, трех рецепторных систем – Самобилизующих, β -адренорецепторов и рецепторов стероидных гормонов [31; 154; 155; 196].

Согласно современной классификации, выделяют малые белки теплового шок (small Hsp) с молекулярной массой 25/27 кДа, 22 и 20 кДа, а также высокомолекулярные Hsp 110, 100, 90, 70, 60, 40. По характеру синтеза Hsp подразделяются на конститутивные и индуцибельные. Конститутивные Hsp синтезируются в клетке постоянно, и, чтобы их активизировать, действие повреждающего фактора не требуется [98; 99; 162; 166].

Раполагаются белки теплового шока как внутри клетки, так и на ее мембране [88]. Расположенные Hsp внутриклеточно обладают функцией защиты, а именно Hsp с массой 70 кДа защищают от цитотоксичности опухолевые клетки за счет связи с фактором некроза опухоли, а внеклеточные белки обладают иммуностимулирующим действием [4; 5; 55; 101,155; 158; 165].

К настоящему времени в мировой литературе накоплен определенный опыт использования локальной гипертермии в комбинации с лучевой терапией, но в тоже время имеются лишь единичные публикации о лучевом лечении больных РПЖ в условиях локальной гипертермии. Практически не изученным остается вопрос оценки эффективности лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией больных РПЖ [113].

Одно из значимых исследований, посвященных использованию локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы, проведено в Японии в период с 2013 по 2015 гг. Локальная ГТ в сочетании с лучевой терапией использовалась для улучшения клинических результатов у больных РПЖ высокого или очень высокого риска. В ретроспективном исследовании Yahara K., опубликованном в 2015 году, проанализированы данные 82 пациентов, получавших ДЛТ в сочетании с локальной ГТ и 64 пациентов, получавших только ДЛТ. Изучено сочетание ДЛТ и локальной ГТ у пациентов с РПЖ высокого или очень высокого риска (оценка по шкале

Глисона 8–10, ПСА > 20 нг/мл, опухоли T3b-T4). Локальная ГТ применялась после сеансов лучевой терапии один или два раза в неделю с использованием системы «Thermotron RF-8» (Осака, Япония). Доказано, что при 3-летнем анализе выживаемости пациенты, получавшие ДЛТ с добавлением локальной ГТ, получили наибольшее преимущество, чем при использовании только ДЛТ (78 % против 72 %, ($p = 0,3$)). В данном исследовании не было выявлено различий в частоте возникновения лучевых реакций со стороны мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта 2-й степени и выше у пациентов, получавших или не получавших локальную гипертермию [179; 181; 190; 202,].

Anscher H. et al., в 2022 году представили результаты лечения 12 пациентов с диагнозом РПЖ IV стадии, которым была проведена радикальная ДЛТ (СОД 65–70 Гр) и локальная ГТ, с кратностью один или два раза в неделю при температуре не менее 42,0°C. При этом целевая температура в опухоли была достигнута только в 3,5 % процедур гипертермии, из-за боли, которую испытывали пациенты во время сеанса гипертермии. При 3-летнем анализе локальный контроль без признаков рецидива и выживаемость без признаков прогрессирования составили 93 % и 68 % соответственно, что выше показателей при одной только ДЛТ, составляющего менее 40 % и 45 % соответственно. Различий в частоте возникновения лучевых реакций не наблюдалось [180; 187].

Опыт применения локальной гипертермии в лечении рака предстательной железы в России имеет ограниченную базу клинических наблюдений.

По материалам опубликованных данных клинического исследования, выполненного на базе Челябинского областного онкологического диспансера с января 1994 года по декабрь 2003 года, проведен анализ результатов лечения 895 больных с РПЖ. ДЛТ проводилась на гамма-установках в динамическом или традиционном режиме сплит курсом до СОД не менее 70 Гр. Гипертермия проводилась на аппарате «Радиотерм-1006» 1 раз в

неделю. Исследование продемонстрировало, что терморациомодификация значительно улучшает результаты лечения при III стадии, но ее не следует применять к пациентам с IV стадией. Лучевая терапия более эффективна в первые годы жизни после лечения, но в дальнейшем ее эффективность снижается [96].

На базе ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2008 гг. проведен сравнительный анализ эффективности лечения больных РПЖ с использованием трансуретральной гипертермии, клинический материал исследования основан на данных 200 пациентов. Курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) был проведен на гамма-терапевтических аппаратах «РОКУС-М», «АГАТ-Р» до СОД 70 Гр, для локальной трансуретральной гипертермии использовался аппарат «Радиотерм-Ч». При получении СОД 12 Гр на предстательную железу подключали сеансы локальной гипертермии в 4-е, 6-е, 9-е, 11-е, 14-е сутки радиотерапии. В зависимости от характера проведенного лечения, все больные были разделены на две группы. Основная группа – пациенты, которым проведено лечение ДГТ с радиомодификацией трансуретральной микроволновой гипертермией на фоне гормонотерапии, ($n = 92$); контрольная группа – пациенты, которым проведено гормонолучевое лечение ($n = 108$). Средний возраст пациентов составил 66,8 года. В процессе лечения, после сеансов гипертермии, имели место такие побочные реакции как дизурия и незначительные уретроррагии. Эти реакции являлись лимитирующими, носили временный характер и не требовали дополнительного лечения, купировались самостоятельно. Исследование показало, что при комплексном подходе в лечении РПЖ сочетающего в себе кроме ДГТ и гормонотерапии, применение локальной трансуретральной гипертермии ведет к увеличению трехлетней онкоспецифической выживаемости на 13 % и пятилетней онкоспецифической выживаемости на 47 % у больных с третьей стадией заболевания, по отношению к пациентам которым проведено лечение, сочетающее ДГТ и гормонотерапию.

Обобщая вышеизложенное, стоит отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о применении терморадииотерапии в комплексном лечении РПЖ с применением новейших методик облучения, которыми оснащены современные линейные ускорители, также не существует единого мнения о применении терморадииомодификации с учетом объемов облучения РПЖ, режимов фракционирования, нет оценки влияния данного метода на частоту и характер лучевых реакций, осложнений и продолжительности жизни больных. Разрешение поставленных вопросов возможно лишь при условии проведения дополнительных исследований в данной области.

1.5 Особенности комплексного лечения рака предстательной железы у коморбидных больных

В последние годы количество больных с локализованным РПЖ с коморбидным фоном возрастает и, в связи с этим, актуальным является оценка влияния комплексного лечения на развитие осложнений, а также изучения особенностей ведения данной группы пациентов [184].

Наиболее часто встречаемые коморбидные состояния у пациентов с локализованным РПЖ, такие как гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа повышают риски, связанные с хирургическим лечением [185].

В настоящее время имеется ограниченное число публикаций на тему анализа влияния коморбидного фона у больных в комплексном лечении РПЖ.

В 2018 году Chen Z. представил сообщение о связи эндокринных нарушений у больных РПЖ с хроническим воспалительным процессом [58]. Связь воспаления и развития опухолевого процесса опосредована провоспалительными цитокинами, такими как IL-1, IL-6, макрофагами, дендритными клетками, фактором некроза опухоли, которые активно участвуют в процессе воспаления и противоопухолевом иммунитете.

Хроническое воспаление в жировой ткани является важным фактором, вызывающим развитие инсулинорезистентности. Так, Z. B. Deng et al. обнаружили, что экзосомы, секретируемые жировой тканью мышей с ожирением, индуцируют активацию макрофагов, а ретинол-связывающий белок 4 (RBP4) в эти экзосомах играет роль в индукции макрофагов, активируя их, а также способствуют поляризации макрофагов, которые секретируют провоспалительные цитокины и экзосомы [166].

В работе Chen Z. [190] проанализированы различия в таких маркерах воспаления, как С-реактивный белок и ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) у пациентов с эндокринными нарушениями и без них. Медиана уровня С-реактивного белка составила 8,6 мг/л против 5,7 мг/л ($p = 0,002$), медиана PDW – 17,2 % против 13,6 % ($p = 0,005$) у пациентов с эндокринными нарушениями и без них. Оба маркера воспаления были значительно выше в группе с эндокринными нарушениями. Таким образом, устранение или подавление хронического воспаления может быть одним из дополнительных методов лечения у больных РПЖ с эндокринной патологией.

В 2014 году Demanes D. представлены результаты проспективного исследования, в котором включено 55 больных РПЖ с дислипидемией и гипертонической болезнью, получающих ДЛТ [78]. Пациенты были разделены на две группы – получающих ДЛТ с АДТ ($n = 31$) и без АДТ ($n = 24$). Изменения оценивались с помощью дисперсионного анализа. Значения диастолического и систолического артериального давления, липопротеинов высокой плотности и триглицеридов не изменились ни в одной из групп. В группе получающих ДЛТ в сочетании с АДТ отмечено развитие резистентности к инсулину через три месяца после начала лечения.

В 2023 году Liu Z. было опубликовано ретроспективное исследование, в котором изучались послеоперационные осложнения у 525 больных РПЖ, которым выполнялась РПЭ в период с 2010 по 2019 гг. с ожирением и без него. Выявлено, что наличие ожирения приводило к высокой

интраоперационной кровопотере ($p < 0,001$) и к более высокому проценту инфекций в области хирургического вмешательства ($p < 0,001$) [96; 111].

В настоящее время наличие коморбидной патологии у больных считается потенциальным фактором ухудшающим исход лечения рака предстательной железы, однако подтвержденные статистические данные о влиянии коморбидного фона в лечении больных РПЖ терморадитерапией отсутствуют [126, 170; 198].

1.6 Общие и местные лучевые реакции/повреждения нормальных тканей в процессе комплексного лечения рака предстательной железы и их коррекция

В настоящее время, в характеристике лучевых реакций и повреждений в радиотерапии широко используется классификация, предложенная в 1995 году Международной радиотерапевтической онкологической группой совместно с Европейской организацией по исследованию и лечению рака (RTOG/EORTC) (см. приложение А).

Классическая авторская классификация лучевых повреждений мочевыводящей системы и кишечника по М.С. Борадачеву, опубликованная в 1985 году [14] подробно описывает клиническую, рентгенологическую, эндоскопическую картину патологического процесса (таблица 4).

Таблица 4 – Классификация лучевых повреждений мочевыводящих путей по М. С. Борадачеву

Циститы по клинико-морфологической картине		
неосложненные циститы	осложненные циститы	внутритазовый лучевой фиброз в сочетании с циститом
катаральный	инкрустация солями мочевого пузыря	сдавление устья одного или обоих мочеточников
атрофический	язвенно-некротический	без сдавления мочеточников
геморрагический	микроцистис	—
эрозивно-десквамативный	свищи мочевого пузыря	—

Проявления лучевых повреждений кишечника определяются такими факторами, как время их возникновения, расположение, клинические симптомы и результаты инструментальных исследований [121; 123]. По срокам развития выделяют ранние – до трех месяцев и поздние, которые наступают позже трех месяцев от завершения лечения. Отдельно классифицируют осложнения – свищи, рубцовые стенозы [94].

Лучевой цистит вначале проявляется непосредственно клиникой нарушения нижних мочевых путей. В первую очередь, за счет прямого радиационного влияния ионизирующего излучения на слизистую оболочку мочевого пузыря и развития воспаления; во вторую очередь, прямое воздействие на сложную нервную структуру мочевого пузыря вызывает расстройство нервной регуляции мочевых путей, а в-третьих, важную роль играет повреждение гладкомышечных волокон сфинктера. Последствием облучения являются изменения в нижних мочевых путях, затрагивающие как их функцию, так и структуру [19; 22; 33].

Ключевым звеном в патогенезе лучевого цистита является повреждение стенки мочевого пузыря, вызванное ионизирующим

излучением. Выраженность этих повреждений прямо пропорциональна суммарной поглощенной дозе, превышающей толерантность тканей органа. Важным аспектом является индуцируемый данным состоянием инфекционно-воспалительный процесс. По этой причине лечение повреждений мочевого пузыря, должно включать лечение, действующее на все звенья патологической цепи [38].

Использование локальной гипертермии не исключает развитие радиационно-индуцированного фиброза, которое может проявляться кровотечениями различной степени выраженности, вплоть до профузного.

В мочевом пузыре лучевой фиброз усиливает проявление цистита, индуцированного радиотерапией. Клинически данный вид цистита выражается в проявлении дизурии (рези, учащенные позывы на мочеиспускание, энурез), а также болями в надлобковой области и наличием примеси крови в моче. При наличии инфекции в верхних мочевых путях у больного наблюдаются жалобы на лихорадку, ухудшение общего состояния, озноб, а при развитии гидронефроза появляются жалобы на боли в пояснице [171].

Радиоиндуцированное повреждение прямой кишки выражается жалобами на диарею, кровотечения из анального канала, ложные позывы к дефекации, недержание кала и газов и болями в абдоминальной и анальной областях при дефекации [41].

Что касается влияния на общую токсичность больного, то она чаще индуцирована интоксикацией в связи с опухолевым распадом и повреждением клеток здоровых органов. Выраженность общей лучевой реакции зависит от области облучения, интегральной поглощенной дозы и фракции облучения. В настоящее время при использовании источников излучения высоких энергий, общая реакция обычно выражена незначительно и редко приходится прибегать к перерывам в лечении. Клиническое проявление общей лучевой реакции определяется нарушением функции центральной нервной системы (бессонница, головокружение, эмоциональные

расстройства, головные боли, быстрая утомляемость). Лучевая терапия органов малого таза может вызывать диспепсические явления и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как дискомфорт в животе, нарушения стула, рвота, изменения аппетита, а также ксеростомия, гиперсаливация, изменения вкуса [22; 40; 193; 176].

В связи с вышеописанным, актуальным является поиск сопроводительной терапии в комплексном лечении пациентов с РПЖ. На сегодняшний день известно, что в противоопухолевом ответе на лечение большое внимание уделяется кишечному микробиому [86]. Микробиота в кишечнике человека составляет 1–3 % от всей массы организма и представлена микроорганизмами с мощнейшим видовым разнообразием [142]. При радиотерапии на область малого таза развивается дисбаланс микрофлоры за счет активизации *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, который проявляется диареей и напротив повышение количества *Bifidobacterium* усиливает подавление роста патогенной микрофлоры и влияет на ускорение ферментативной обработки в кишечнике [143].

В настоящее время известны препараты нового поколения на основе пробиотиков, разработанных АО «Вектор-БиАльгам» (р. п. Кольцово, Новосибирская область) и ООО «ВедаГенетика» (г. Новосибирск) с доказанной эффективностью в доклинических и клинических исследованиях на базе Федерального исследовательского Центра фундаментальной и трансляционной медицины и Новосибирского государственного медицинского университета [28].

Синбиотик включает в себя 11 штаммов-пробиотиков: 6 штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium bifidum* 2 штамма, *B. longum* 2 штамма, *B. breve*, *B. adolescentis*); 4 штамма лактобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*); *Streptococcus thermophilus*, которые усиливают и дополняют действие друг друга; комплекс пребиотиков – аскорбиновая кислота (витамин С), лактулоза; природный сорбент – микрокристаллическая целлюлоза оказывают модулирующее влияние на

снижение провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1 β , интерферона- γ и повышение противовоспалительного интерлейкин-10.

Растительный фитолизат для кишечника, содержащий в своем составе лизат бифидобактерий, лактобактерий, пропионовокислых бактерий, а также экстракты лекарственных растений – алоэ, фенхеля, корня куркумы, имбиря, листьев подорожника, цветков ромашки, плодов облепихи оказывает иммуномодулирующее, антибактериальное, противовоспалительное действие. Комплексное действие препарата позволяет бороться с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, поддерживая при этом рост и развитие полезной микрофлоры кишечника.

Фитолизат для мочевыводящих путей содержит в своей формуле метабиотики (лизаты бифидобактерий, лактобактерий и пропионовокислых бактерий), а также экстракты брусники, толокнянки, хвоща полевого, почечного чая, горца птичьего, череды, пастушьей сумки. Данный препарат обладает выраженным противовоспалительным, антибактериальным, противоотечным эффектом, что препятствует развитию заболеваний мочевыводящей системы.

Таким образом, с целью обеспечения непрерывности курса проведения комплексного лечения необходимо использовать весь арсенал средств сопроводительной терапии для коррекции и профилактики лучевых реакций [13].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ результатов комплексного лечения пациентов с локализованными и местнораспространенными формами РПЖ, получающих лечение в отделении радиотерапии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» с 2022 по 2025 годы. Медиана наблюдения ($36 \pm 1,5$) месяцев.

2.1 Характеристика исследуемых групп

В проспективном исследовании оценивалась эффективность и переносимость комплексного лечения у больных РПЖ ($n = 120$) с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ I–II стадий (T_1 – $T_2N_0M_0$) ($n = 60$) и РПЖ III–IV стадий (T_3 – $T_4N_{0-1}M_0$) ($n = 60$). Морфологическая верификация получена путем трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. Проведение максимальной андрогенной блокады являлось обязательным у всех больных, которая проводилась за счет одного из аналогов ЛГРГ – внутримышечное введение трипторелина 3,75 мг один раз в 28 дней, бусерелина 3,75 мг один раз в 28 дней или подкожной инъекции гозерелина 3,6 мг один раз в 28 дней.

Все больные были разделены на две группы.

I группа (исследуемая) представлена 60 больными, которые получали комплексное лечение: дистанционная конформная лучевая терапия с радиосенсибилизацией локальной гипертермией, гормонотерапия по показаниям. Выделены подгруппы пациентов в зависимости от объемов облучения первичной опухоли и лимфатических узлов малого таза:

а) Ia ($n = 30$) – ДЛТ с облучением только предстательной железы или предстательной железы и семенных пузырьков в РОД 2,5 Гр на каждую зону, кратность облучения – 5 раз в неделю до СОД 77 изоГр у больных РПЖ

(T2aN0M0-T2b-cN0M0);

б) Ib (n = 30) – ДЛТ с облучением предстательной железы и семенных пузырьков в РОД 2,5 Гр на каждую область; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр, кратность – 5 раз в неделю у больных РПЖ (T2cN0M0-T3a-bN1M0).

II группа (контрольная) (n = 60) – комплексное лечение по схеме: дистанционная конформная лучевая терапия без радиосенсибилизации локальной гипертермией, гормонотерапия по показаниям. Сформированы две подгруппы:

а) IIa (n = 30) – ДЛТ с облучением только предстательной железы – РОД 2,5 Гр СОД 77 изоГр или предстательной железы и семенных пузырьков – РОД 2,5 Гр и СОД 77 изоГр на каждую область, кратность 5 раз в неделю, у больных РПЖ (T2aN0M0-T2b-cN0M0);

б) IIb (n = 30) – ДЛТ с облучением предстательной железы и семенных пузырьков – РОД 2,5 Гр и СОД 77 изоГр на каждую область; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр, СОД 80 изоГр, кратность – 5 раз в неделю у больных РПЖ (T2cN0M0-T3a-bN0-1M0).

Независимо от стадии заболевания выделено по 30 больных в группе исследования и в группе контроля – всего 60 пациентов РПЖ с коморбидным фоном с целью для оценки переносимости, частоты и степени выраженности лучевых реакций комплексного лечения.

Условия отбора больных для исследования: письменное согласие пациентов на комплексное лечение, морфологически верифицированный РПЖ I–II стадий (T₁–T₂N₀M₀) и III–IV стадий (T₃–T₄N₀₋₁M₀); возраст пациентов старше 18 лет, которые ранее не получали радиотерапию, проведение максимальной андрогенной блокады, статус больного по шкале ECOG 0–1 балла; отсутствие декомпенсации по сопутствующей патологии.

Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

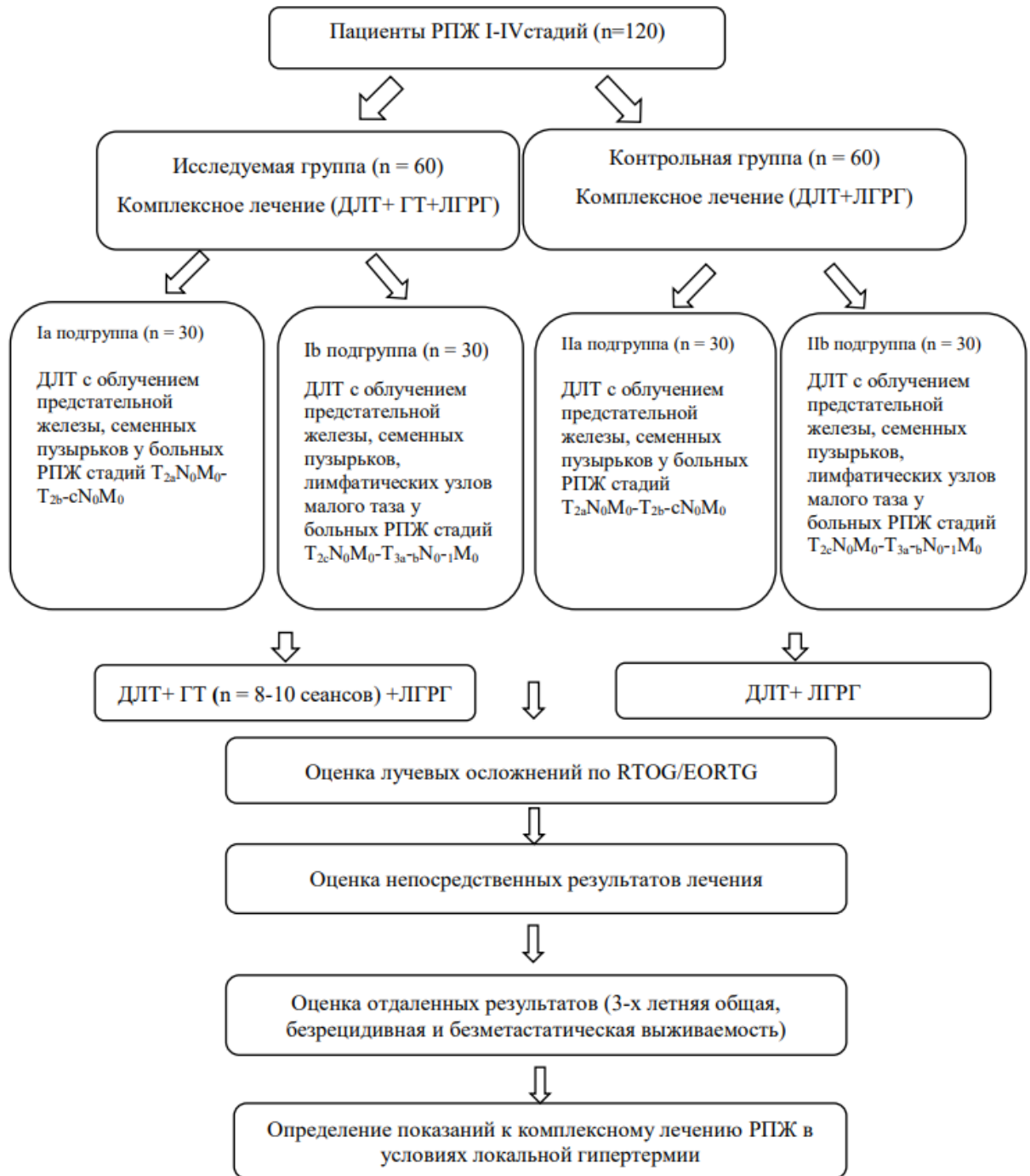


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Причины для исключения больных из исследования: отказ от лечения; противопоказания для проведения ДЛТ, локальной ГТ, гормонотерапии; первично-множественные опухоли; диссеминированный опухолевый процесс.

Распределение больных РПЖ по возрасту в группе исследования и контрольной группах с учетом подгрупп продемонстрировано в таблице 5. Средний возраст пациентов РПЖ ($70,0 \pm 1,8$) лет.

Таблица 5 – Распределение больных РПЖ по возрастным группам, абс.ч. (%)

Возраст	Исследуемая группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 60)		Всего (n = 120)
	Ia подгруппа (n = 30)	Ib подгруппа (n = 30)	IIa подгруппа (n = 30)	IIb подгруппа (n = 30)	
50–59 лет	2/30 (6,67)	1/30 (3,33)	1/30 (3,33)	2/30 (6,67)	6/120 (5)
60–69 лет	17/30 (56,67)	15/30 (50)	14/30 (46,67)	12/30 (40)	58/120 (48,3)
70–79 лет	11/30 (36,67)	13/30 (43,33)	15/30 (50)	14/30 (46,67)	53/120 (44,7)
80 лет и старше	0	1/30 (3,33)	0	2/30 (6,67)	3/120 (2,5)
Средний возраст, лет	68,7		61,0		64,85

Морфологическое строение опухоли определяли в соответствии с современной Международной гистологической классификацией рака предстательной железы (классификация Всемирной организации здравоохранения, 5-е издание, 2022) методом трансректальной мультифокальной биопсии под ультразвуковой навигацией [169]. Как видно из таблицы 6, по сумме баллов по Глисону больные РПЖ были представлены следующим образом – наиболее часто встречалась сумма баллов по шкале Глисон 6 – 70 %, далее следовала сумма баллов 7 – 24,17 % и затем сумма баллов 8 – 5,83 %.

Таблица 6 – Распределение больных РПЖ по сумме баллов по Глисон, абс.ч. (%)

Гистологический тип	Исследуемая группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 60)		Всего (n = 120)
	Ia подгруппа (n = 30)	Ib подгруппа (n = 30)	IIa подгруппа (n = 30)	IIb подгруппа (n = 30)	
Глисон 6	26/30 (86,67)	17/30 (56,67)	25/30 (83,33)	16/30 (53,33)	84/120 (70)
Глисон 7	4/30 (13,33)	10/30 (33,33)	5/30 (16,67)	10/30 (33,33)	29/120 (24,17)
Глисон 8	0	3/30 (10)	0	4/30 (13,33)	7/120 (5,83)

В исследование были включены больные с локализованным РПЖ и местнораспространенными стадиями опухолевого процесса, установленными в соответствии с международной классификацией злокачественных новообразований по системе TNM (8-е издание, 2017) [50].

В исследовании преобладали больные со стадией T2cN0M0, что составило 44,17 %, затем следовали больные со стадией T3aN0M0 – 18,33 %, со стадиями T2bN0M0 – 15,83 % одинаковое распределение со стадиями T3bN0M0 и T3aN1M0 – 8,33 % больных, T3bN1M0 – 3,33 % и наименьшее количество больных со стадией T2aN0M0 – 1,67 % (таблица 7)

Таблица 7 – Стадии опухолевого процесса у больных РПЖ, абс.ч. (%)

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

Таким образом, учитывая, сопоставимость группы исследования и контрольной группы, был проведен сравнительный анализ результатов исследования.

Также в исследовании в обеих группах выделено 60 коморбидных больных РПЖ (30 пациентов в группе исследования и 30 пациентов в контрольной группе) с целью изучения переносимости радикальной дистанционной конформной лучевой терапии в комбинации с локальной гипертермией в процессе комплексного лечения.

Распределение коморбидных пациентов РПЖ по возрасту в группе исследования и контрольной группе представлены в таблице 8. Как видно из представленных данных, средний возраст коморбидных больных РПЖ составил $(68,5 \pm 1,5)$ лет. По данным Shauna M. Levy 2023 года представлено, что коморбидный фон увеличивается с возрастом, у больных в возрасте от 60

до 69 лет он составляет 44 % и для больных в возрасте ≥ 70 лет 42 % от общей популяции.

Таблица 8 – Распределение коморбидных больных РПЖ по возрастным группам, абс.ч. (%)

Возраст	Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Всего (n = 60)
50–59 лет	2/30 (6,67)	1/30 (1,6)	3/60 (5)
60–69 лет	15/30 (50)	14/30 (23,3)	29/60 (48,3)
70–79 лет	13/30 (43,3)	15/30 (21,6)	28/60 (46,6)
80 лет и старше	0/30 (0)	0 (0)	0/60 (0)
Средний возраст, лет	68,5	69,6	64,85

Больные с коморбидным фоном также были распределены на подгруппы в зависимости от объема облучения – I подгруппе коморбидных больных РПЖ проводилось облучение предстательной железы, семенных пузырьков; II подгруппе – выполнялось облучение предстательной железы, семенных пузырьков, лимфатических узлов малого таза. Распространенность по стадиям опухолевого процесса у коморбидных больных РПЖ представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Стадии опухолевого процесса у коморбидных больных РПЖ, абс.ч. (%)

Стадия заболевания, TNM		Исследуемая группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		Всего (n = 60)
		Ia подгруппа (n = 12)	Ib подгруппа (n = 18)	IIa подгруппа (n = 14)	IIb подгруппа (n = 16)	
II	T2aN0M0	0 (0)	0 (0)	1/14 (7,14)	0	1/60 (1,67)
II	T2bN0M0	2/12 (16,67)	0 (0)	5/14 (35,71)	(0)	7/60 (11,67)
	T2cN0M0	10/12 (83,3)	5/18 (27,78)	8/14 (57,14)	5/16 (31,25)	28/60 (46,67)
III	T3aN0M0	0	4/18 (22,22)	0	7/16 (43,75)	11/60 (18,33)
	T3bN0M0	0	5/18 (27,78)	0)	2/16 (12,5)	7/60 (11,67)
IV	T3aN1M0	0 (0)	4/18 (22,22)	0 (0)	1/16 (6,25)	5/60 (8,33)
	T3bN1M0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1/16 (6,25)	1/60 (1,67)

Ацинарная аденокарцинома ПЖ гистологически подтверждена в 100 % случаев методом трансректальной мультифокальной биопсии под ультразвуковой навигацией. Как видно из таблицы 10, по сумме баллов по Глисону больные РПЖ с коморбидной патологией были представлены следующим образом – наиболее часто встречалась сумма баллов по шкале Глисон 6 – 66,67 %, далее следовала сумма баллов 7 – 28,33 % и затем сумма баллов 8 – 5 %.

Таблица 10 – Распределение коморбидных больных РПЖ по сумме баллов по Глисону, абс.ч. (%)

Гистологический тип	Исследуемая группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)		Всего (n = 60)
	Ia подгруппа (n = 12)	Ib подгруппа (n = 18)	IIa подгруппа (n = 14)	IIb подгруппа (n = 16)	
Глисон 6	10/12 (83,33)	9/18 (50)	11/14 (78,57)	10/16 (62,5)	40/60 (66,67)
Глисон 7	2/12 (16,6)	7/18 (38,89)	3/14 (21,43)	5/16 (31,25)	17/60 (28,33)
Глисон 8	0	2/18 (11,11)	0	1 (6,25)	3/60 (5)

У всех пациентов был проведен тщательный анализ анамнестических данных. В таблице 11 представлено распределение больных РПЖ по частоте встречаемости сопутствующей патологии.

Таблица 11 – Распределение коморбидных больных РПЖ , абс.ч. (%)

Критерий	Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	Всего (n = 60)
абдоминальное ожирение (объем талии > 94 см)	23/30 (76,67)	30/30 (100)	53/60 (88,33)
дислипидемия (уровень ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,0 ммоль/л)	30 /30 (100)	30/30 (100)	60/60 (100)
гипертоническая болезнь	30/30 (100)	30/30 (100)	60/60 (100)
установленный диагноз СД 2-го типа	17/30 (56,67)	14/30 (46,67)	31/60 (51,67)

Согласно результатам таблицы 11, частота критериев сопутствующих заболеваний у коморбидных больных представлена следующим образом: гипертоническая болезнь, дислипидемия встречается в 100 % случаев;

абдоминальное ожирение с окружностью талии более 94 см – 88,33 %; сахарный диабет 2-го типа – 51,67 %.

2.2 Метод комплексного лечения

Всем больным РПЖ в обеих группах исследования проводилась конформная ДЛТ по методике VMAT, IGRT с облучением предстательной железы в РОД 2,5 Гр и семенных пузырьков РОД 2,5 Гр, кратность – 5 раз в неделю до СОД 77 изоГр на каждую область. На зоны общих, внутренних, наружных подвздошных, пресакральных лимфатических узлов облучение проводилось единым полем в РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр кратностью 5 раз в неделю. Для ДЛТ использовали линейные ускорители электронов (ЛУЭ) фотонным пучком энергии 6 МэВ: ЛУЭ «Elekta Infinity» (рисунок 2), ЛУЭ «Elekta Versa HD» (рисунок 3).



Рисунок 2 – Линейный ускоритель электронов «Elekta Infinity»



Рисунок 3 – Линейный ускоритель электронов «Elekta Versa HD»

Границы мишени первичного объема облучения соответствуют анатомическим ориентирам, клинический объем совпадает с первичным объемом опухоли, а планируемый объем формируется с отступом 5 мм от первичного объема облучения в направлении прямой кишки и 8 мм – в остальных направлениях (рисунок 4) [138].

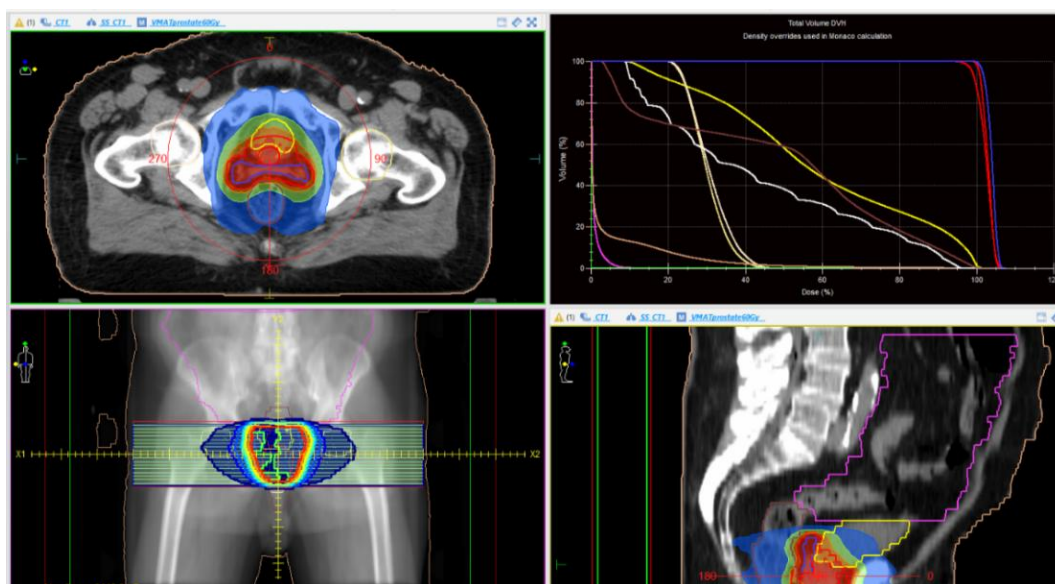


Рисунок 4 – Пример дозиметрического расчета предстательной железы и семенных пузырьков при помощи системы планирования «Монасо»

Для разметки к лучевой терапии использовалась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Больного укладывали в положении лежа на спине и фиксировали малый таз с помощью индивидуальной маски из термопластика, а также иммобилизирующих устройств стандартного типа – подколенников, подступников (рисунок 5).



Рисунок 5 – Укладка пациента на МСКТ-топометрии с использованием стандартных иммобилизирующих устройств

Топометрическая предлучевая подготовка заключалась в соблюдении диеты за 1–2 суток до МСКТ-топометрии, исключались из рациона продукты, усиливающие газообразование в кишечнике; за сутки до МСКТ-топометрии назначались препараты, снижающие газообразование; выполнялась очистительная клизма с целью подготовки прямой кишки; осуществлялось наполнение мочевого пузыря – за 30 минут до МСКТ-топометрии полностью опорожнялся мочевой пузырь, затем пациент выпивал 500 мл воды для комфортного наполнения мочевого пузыря, которое воспроизводилось во время последующих сеансов лучевой терапии. Толщина МСКТ-срезов соответствовала не более 5 мм. На основе МСКТ-снимков в радиотерапевтической системе «Монасо» было проведено дозиметрическое планирование. Для оконтуривания лимфатических узлов малого таза использовалось совмещение МРТ малого таза с данными МСКТ, полученных при топометрической подготовки Эта система позволила

рассчитать распределение дозы облучения, учитывая индивидуальное анатомическое строение пациента.

Локальная гипертермия в группе исследования выполнялась на аппарате «Celsius TCS» (Германия) по схеме – 2 раза в неделю, 8–10 процедур, за 1 час до сеанса ДЛТ, продолжительность нагрева 40–60 минут при температуре 40–42°C. Гипертермическая установка «Celsius TCS» применяется для локальной гипертермии мощностью 600 Вт (рисунок 6).



Рисунок 6 – Гипертермическая установка «Celsius TCS»

«Celsius TCS» работает в автоматическом режиме точно контролирует нагрев опухоли, непрерывно в режиме реального времени отслеживает температуру и мощность аппарата и в конце создает отчет о проведенном сеансе локальной гипертермии (рисунок 7).



Рисунок 7 – Контроль проведения процедуры локальной гипертермии на аппарате «Celsius TCS»

Диаметр двух противоположно расположенных активных электродов в «Celsius TCS» выбирается в зависимости от глубины и размера опухоли (рисунок 8). За счет охлаждающего водного контура, проводится регуляция температуры, при этом отводится тепло, не вызывая боли и дискомфорта в месте лечения.



Рисунок 8 – Пример укладки больного во время сеанса локальной гипертермии на аппарате «Celsius TCS»

Условия проведения процедуры локальной гипертермии у больных РПЖ выполнялось по протоколам от производителя гипертермического аппарата «Celsius TCS». Учитывалась площадь нагревания очага, которая должна быть на 3 см больше, чем диаметр опухоли.

Один сеанс включал в себя пять уровней по возрастающей мощности и продолжительности процедуры. В процессе лечения нагрев новообразования осуществляется со скоростью 1°C за 5 минут. Важным моментом является возможность повлиять на опухолевый компонент с помощью высокой температуры, но при этом максимально щадяще воздействовать на окружающие здоровые ткани и органы. Целевая температура в очаге (40–42°C) поддерживалась на протяжении, как минимум, половины длительности сеанса локальной гипертермии (таблица 12).

Таблица 12 – Уровни сеансов для проведения локальной гипертермии у больных РПЖ

Верхний электрод 250 мм Электрод кушетки 250 мм	Сеанс № 1	Сеанс № 2	Сеанс № 3	Сеанс № 4	Сеанс № 5 и >
Время процедуры	45 мин	60 мин	60 мин	60 мин	60 мин
УРОВЕНЬ 1 Продолжительность Мощность	20 мин 30 Вт	20 мин 40 Вт	20 мин 50 Вт	20 мин 60 Вт	20 мин 60 Вт
УРОВЕНЬ 2 Продолжительность Мощность	10 мин 50 Вт	10 мин 50 Вт	10 мин 70 Вт	10 мин 80 Вт	10 мин 80 Вт
УРОВЕНЬ 3 Продолжительность Мощность	10 мин 70 Вт	10 мин 70 Вт	10 мин 80 Вт	10 мин 100 Вт	10 мин 100–120 Вт
Верхний электрод 250 мм Электрод кушетки 250 мм	Сеанс № 1	Сеанс № 2	Сеанс № 3	Сеанс № 4	Сеанс № 5 и >
Время процедуры	45 мин	60 мин	60 мин	60 мин	60 мин
УРОВЕНЬ 4 Продолжительность Мощность	5 мин 90 Вт	10 мин 90 Вт	10 мин 100 Вт	10 мин 120 Вт	10 мин 130–150 Вт

Верхний электрод 250 мм Электрод кушетки 250 мм	Сеанс № 1	Сеанс № 2	Сеанс № 3	Сеанс № 4	Сеанс № 5 и >
УРОВЕНЬ 5					
Продолжительность	—	10 мин	10 мин	10 мин	10 мин
Мощность		100 Вт	≥ 100 Вт	≥ 100 Вт	≥ 100 Вт
Общая примененная энергия	135 кДж	234 кДж	минимум 270 кДж	минимум 330 кДж	минимум 360 кДж

К противопоказаниям для применения локальной ГТ относились [42]:

- а) параклинические состояния – анемический синдром (эритроциты менее $1,5 \times 10^{12}/л$), лейкопения (лейкоциты менее $1,5 \times 10^9/л$), тромбоцитопения (тромбоциты менее $100 \times 10^9/л$);
- б) инородные предметы или металлические импланты, находящиеся в зоне лечения;
- в) установленный у больного водитель ритма сердца;
- г) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в анамнезе;
- д) заболевания в остром периоде, в том числе туберкулез в активной стадии;
- е) лихорадка;
- ж) гнойные заболевания на коже.

2.3 Оценка результатов комплексного лечения

Оценка объективных и субъективных данных оказала влияние на изучение комплексного лечения больных РПЖ с применением локальной гипертермии и без радиосенсибилизации.

Для оценки переносимости лечения и возникновения лучевых реакций и повреждений использовали шкалу RTOG/EORTC (1995). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение трех лет. График контрольных обследований был следующим – в первый год – 1 раз в 3 месяца, далее – 1 раз в полгода.

У пациентов оценивались жалобы, анамнез заболевания, клинические проявления, сопутствующая патология. Проводился физикальный осмотр, измерялись антропометрические параметры, выполнялось ректальное пальцевое исследование, гистологическая верификация, ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря с определением остаточной мочи, видеоколоноскопия, обзорная рентгенография легких, магнитно-резонансная томография (МРТ) области малого таза, сцинтиграфия костей скелета, стандартные параклинические анализы, уровень ПСА, тестостерона в сыворотке крови [100; 174; 188].

Для оценки эффективности комплексного лечения у больных РПЖ оценивалась 3-летняя безрецидивная, безметастатическая и общая выживаемость.

2.4 Применение статистических методов для анализа данных

Выполнение статистического анализа для полученных данных осуществлялось с использованием следующих методов:

- а) для сравнения категориальных переменных применялся точный критерий Фишера;
- б) t-критерий Стьюдента для оценки статистической значимости различий средних значений в двух выборках;
- в) метод Каплана-Майера для анализа общей и безрецидивной выживаемости;
- г) Соx-регрессионный анализ применялся для оценки признаков при прогнозе общей и безрецидивной выживаемости. Для оценки факторов риска развития рецидивов у больных использовался однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Подсчитаны отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) [6; 8; 23].

Все значения p были двусторонними и считались достоверными при ($p < 0,05$).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде $(X \pm m)$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего.

ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1 Непосредственная эффективность комплексного лечения у больных раком предстательной железы

Все включенные в исследование больные РПЖ из двух групп завершили комплексную терапию в полном объеме.

После проведенного лечения все пациенты состояли на диспансерном учете и регулярно проходили обследование в отделении поликлинического приема ГБУЗ НСО «Новосибирского онкологического клинического диспансера».

В течение первого года оценивалась непосредственная эффективность лечения, по истечению 3-летнего наблюдения – отдаленные результаты лечения. При неявке больного на контрольное обследование в установленный срок о его состоянии запрашивали родственников или лечебные учреждения по месту жительства, и пациент вызывался для прохождения необходимых обследований.

Непосредственная эффективность комплексного лечения оценивалась в течение одного года, результаты представлены в таблице 13. Полная регрессия опухоли в предстательной железе в исследуемой и контрольной группах составила – 36,6 % и 18,3 %; частичная регрессия – 41,6 % и 31,6 %; стабилизация – 16,6 % и 41,6 %; прогрессирование – 5 % и 8,3 % соответственно.

Общая эффективность комплексного лечения, оцениваемая с учетом полной и частичной регрессии опухолевого процесса, в исследуемой группе больных РПЖ составила – 78,3 %, в контрольной группе – 50,0 % (рисунок 9). Разница в группах составила 28,3 % ($p = 0,002$), что является статистически достоверным.

Таблица 13 – Структура объективных эффектов лечения в течение одного года наблюдения, абс.ч. (%)

Объективный ответ	Исследуемая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 60)	Всего (n = 120)	p
Полная регрессия (ПР)	22/60 (36,67)	11/60 (18,33)	33/120 (27,5)	< 0,05**
Частичная регрессия (ЧР)	25/60 (41,67)	19 /60 (31,67)	44/120 (36,67)	> 0,05*
Стабилизация процесса	10/60 (16,67)	25/60 (41,67)	35/120 (29,17)	< 0,01**
Прогрессирование	3/60 (5)	5/60 (8,33)	8/120 (6,67)	> 0,05*
Общая эффективность лечения (ПР + ЧР)	47/60 (78,33)	30/60 (50)	77/120 (64,17)	< 0,01**

Примечания:

1 * полученное эмпирическое значение ϕ^* находится в зоне незначимости, H_1 отвергается;

2 ** полученное эмпирическое значение ϕ^* находится в зоне значимости, H_0 отвергается.

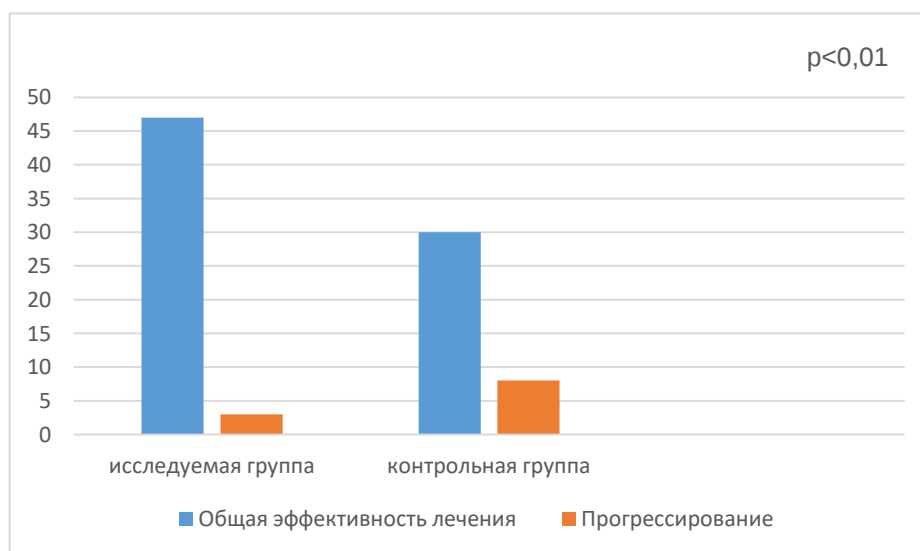


Рисунок 9 – Непосредственная эффективность комплексного лечения больных РПЖ

Для анализа объективных ответов лечения важную роль играет интерпретация результатов лечения по подгруппам (таблица 14). В группе исследования в течение первого года выявлено три случая ($T_3aN_1M_0$) прогрессирования в подгруппе Ib, вероятно, это связано с тем, что до лечения пациенты относились к высокому риску заболевания РПЖ (имели 2–3 фактора неблагоприятного прогноза), у данных больных объем облучения включал предстательную железу, семенные пузырьки и лимфатические узлы малого таза. При контрольном обследовании через 11 месяцев после окончания лечения выявлены метастазы в кости таза (2 больных) и через 10 месяцев у одного больного – в мочевого пузырь.

В ходе изучения результатов комплексного лечения больных РПЖ контрольной группы прогрессирование выявлено у 5 больных со стадией опухолевого процесса $T_3aN_0M_0$. По объективным методам обследования выявлены метастазы в кости в трех случаях через 10 месяцев после завершения лечения, метастазы в легкие – у одного больного через 12 месяцев и один случай – метастазы в мочевого пузырь через 12 месяцев. Все больные до лечения относились к очень высокому риску заболевания РПЖ, имели 3–4 фактора неблагоприятного прогноза (рисунок 10).

Таблица 14 – Структура объективных эффектов лечения в зависимости от подгрупп в течение одного года наблюдения, абс.ч. (%)

Объективный ответ	Исследуемая группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 60)		Всего (n = 120)
	Ia подгруппа (n = 30)	Ib подгруппа (n = 30)	IIa подгруппа (n = 30)	IIb подгруппа (n = 30)	
Полная регрессия (ПР)	15/30 (50)	7/30 (23,33)	6/30 (20)	5/30 (16,67)	33/120 (27,5)
Частичная регрессия (ЧР)	8/30 (26,67)	17/30 (56,67)	12/30 (40)	7/30 (23,33)	44/120 (36,67)

Объективный ответ	Исследуемая группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 60)		Всего (n = 120)
	Ia подгруппа (n = 30)	Ib подгруппа (n = 30)	IIa подгруппа (n = 30)	IIb подгруппа (n = 30)	
Стабилизация процесса	7/30 (23,33)	3/30 (10)	10/30 (33,33)	15/30 (50)	35/120 (29,17)
Прогрессирование	0/30 (0)	3/30 (10)	2/30 (6,67)	3/30 (10)	8/120 (6,67)
Общая эффективность лечения (ПР + ЧР)	23/30 (76,67)	24/30 (80 %)	18/30 (60)	12/30 (40)	77/120 (64,17)
	47/60 (78,33)		30/60 (50)		

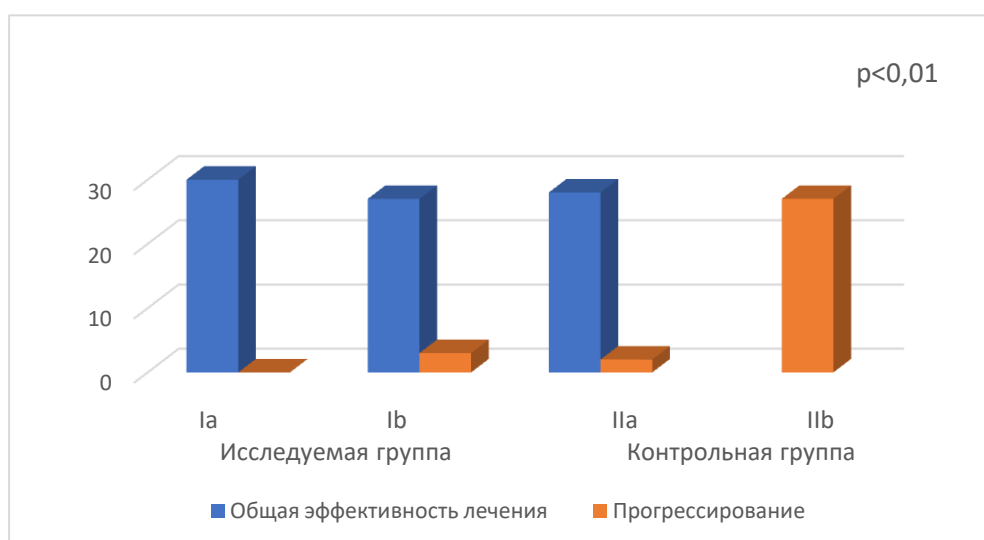


Рисунок 10 – Непосредственная эффективность комплексного лечения больных РПЖ в зависимости от подгрупп

Общая выживаемость через 12 месяцев наблюдения составила 100 %. Выживаемость без прогрессирования в течение одного года составила в группе исследования – 95 % (в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 90 %), в контрольной группе – 83,33 % (в подгруппе IIa – 93,33 %, в подгруппе IIb – 90,0 %).

3.2 Динамика симптомов в процессе комплексного лечения рака предстательной железы

В процессе комплексной терапии у больных РПЖ особое внимание уделялось мониторингу динамики клинической симптоматики (таблица 15). Выделено три контрольных периода для динамической оценки клинических симптомов у больных РПЖ в процессе комплексного лечения.

До начала лечения (первая контрольная точка) у пациентов в двух группах наиболее частыми проявлениями были дизурические расстройства, гематурия и боли в области малого таза. При этом достоверных отличий по структуре и частоте клинических проявлений в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

На втором контрольном этапе терапии, когда суммарная очаговая доза достигла 40 изоГр, в исследуемой группе отмечено значимое снижение частоты случаев боли в области малого таза и гематурии среди пациентов РПЖ с 40 % до 25 % и с 20 % до 10 % соответственно, по сравнению с контрольной группой с 43,3 % до 33,3 % и с 23,3 % до 16,6 %. Статистически значимых изменений в показателях дизурии выявлено не было ($p > 0,05$).

К моменту третьей контрольной точки, завершающей комплексное лечение, наблюдалось значительное снижение выраженности симптомов РПЖ. В результате проведения комплексной терапии в исследуемой группе зафиксировано достоверное улучшение по болевому синдрому (8,3 % против 25 %), ($p_1 < 0,01$) и гематурии (3,3 % против 16,6 %), ($p_1 < 0,01$). Количество больных РПЖ с дизурическими расстройствами в двух группах в сравнении с предыдущими этапами (1–2) значимо не отличалось ($p > 0,05$).

Таким образом, полученные данные указывают на удовлетворительный профиль переносимости локальной гипертермии и отсутствие ухудшения клинического течения заболевания на фоне ее проведения, что позволило провести комплексное лечение с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в полном объеме.

Таблица 15 – Динамика симптомов на этапах лечения у больных РПЖ, абс.ч. (%)

Симптомы	Исследуемая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 60)	Всего (n = 120)	p
<i>1 этап – до начала лечения</i>				
Боли	24/60 (40)	26/60 (43,3)	50/120 (41,6)	$P_{\text{осн-контр}} > 0,05$
Дизурия	51/60 (85)	49/60 (81,6)	100/120(83,3)	$P_{\text{осн-контр}} > 0,05$
Гематурия	12/60 (20)	14/60 (23,3)	26/120 (21,6)	$P_{\text{осн-контр}} > 0,05$
<i>2 этап – лечение при достижении СОД 40 изоГр</i>				
Боли	15/60 (25) p_{1-2}	20/60 (33,3) p_{1-2}	35/120 (29,1)	$p_{1-2} < 0,01$
Дизурия	43/60 (71,6) p_{1-2}	45/60 (75) p_{1-2}	88/120 (73,3)	$p_{1-2} > 0,05$
Гематурия	6/60 (10) p_{1-2}	10/60 (16,6) p_{1-2}	16/120 (13,3)	$p_{1-2} < 0,01$
<i>3 этап – после завершения лечения</i>				
Боли	5/60 (8,3) p_{1-3} p_{2-3}	15/60 (25) p_{1-3} p_{2-3}	15/120 (12,5)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Дизурия	31/60 (51,67) p_{1-3} p_{2-3}	39/60 (65) p_{1-3} p_{2-3}	70/120(58,33)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Гематурия	2/60 (3,33) p_{1-3} p_{2-3}	10/60 (16,6) p_{1-3} p_{2-3}	12/120 (10)	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$
Примечания: 1 p_{1-2} – различия между 1 и 2 этапом; 2 p_{1-3} – различия между 1-м и 3-м этапом; 3 p_{2-3} – различия между 2-м и 3-м этапом.				

3.3 Отдаленные результаты комплексного лечения у больных раком предстательной железы

Для изучения отдаленных исходов было проведено 3-летнее наблюдение за больными РПЖ.

Согласно литературным данным, 3-летний период после лечения является критическим для прогрессирования и рецидива болезни, поскольку более половины всех случаев рецидива и метастазирования происходит в данный промежуток времени [30].

У всех включенных в исследование пациентов РПЖ прослежены отдаленные результаты лечения. Все больные регулярно проходили плановые обследования, при этом нарушения в рамках комплексной терапии отсутствовали.

У больных исследуемой группы случаев рецидива выявлено не было, в контрольной группе всего выявлено 3 случая (5 %) рецидива заболевания – один случай биохимического рецидива, два – локорегионарного рецидива, ($p > 0,05$) (таблица 16).

В контрольной группе случай биохимического рецидива выявлен у больного РПЖ через два года наблюдения в подгруппе IIb со стадией заболевания $T_{3b}N_0M_0$ (III стадия) – отмечено повышение уровня ПСА на 5,5 нг/мл по отношению к минимальному значению, достигнутому в процессе терапии (повышение уровня ПСА в крови от 0,2 нг/мл до 5,7 нг/мл).

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

Таблица 16 – Сроки выявления рецидивов у больных РПЖ (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч. (%)

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

Анализ отдаленных результатов комплексного лечения, представленный в таблице 17 в зависимости от подгрупп, продемонстрировал отсутствие случаев рецидива в исследуемой группе и выявление в контрольной группе трех случаев рецидива в подгруппе IIb, у одного больного со стадией – $T_{3b}N_0M_0$ (III стадия), у двух больных – $T_{3b}N_1M_0$ (IV стадия).

Таблица 17 – Сроки выявления рецидивов у больных РПЖ в зависимости от подгрупп (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч. (%)

Группы больных		Исследуемая группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 60)	
		Ia подгруппа (n = 30)	Ib подгруппа (n = 30)	IIa подгруппа (n = 30)	IIb подгруппа (n = 30)
Сроки выявления рецидивов	1 год	0	0	0	0
	2 года	0	0	0	1/30 (3,33)
	3 года	0	0	0	2/30 (6,67)
Всего рецидивов		0		3/60 (10)	

Таким образом, через три года наблюдения безрецидивная выживаемость в группе исследования составила 100 %, в контрольной группе – 95 %, из

которой безрецидивная выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, в подгруппе IIb – 95 % (3 случая рецидива), ($p = 0,243$).

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

В контрольной группе через 2 года выявлено два случая отдаленных метастазов в печень у больных РПЖ в подгруппе IIb со стадиями $T_{3a}N_0M_0$ (III), $T_{3a}N_1M_0$ (IV). Через 3 года наблюдения у двух больных контрольной группы РПЖ в подгруппе IIb со стадией $T_{3b}N_0M_0$ (III) диагностировано по данным объективных методов обследования прогрессирование по костям скелета, а именно крестец. У четырех больных РПЖ со стадией заболевания $T_{3a}N_0M_0$ (III) выявлены метастазы в подвздошные кости в результате контрольного наблюдения (таблица 18).

Общее количество больных в исследуемой и контрольной группах с отдаленными метастазами 4 (6,67 %) и 13 (21,67 %), соответственно ($p = 0,03$), что статистически достоверно подтверждает эффективность терморадитерапии.

Таблица 18 – Сроки выявления метастазов у больных РПЖ (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч. (%)

Группы больных		Исследуемая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 60)
Сроки выявления метастазов	1 год	3/60 (5)	5/60 (8,33)
	2 года	0	2/60 (3,33)
	3 года	1/60	6
Всего метастазов		4/60 (6,67)	13/60 (21,67)

В ходе наблюдения заболевания через 3 года в исследуемой группе зафиксирован один случай метастаза в пятый поясничный позвонок (L5), который выявлен у больного РПЖ со стадией T_{3b}N₁M₀ Ib подгруппы.

В контрольной группе через 2 года метастазы обнаружены у двух больных со стадиями T_{3b}N₀M₀ и T_{3a}N₁M₀ в подгруппе IIb, и через 3 года наблюдения – у двух больных РПЖ в подгруппе IIb со стадией T_{3b}N₀M₀ (III) диагностировано прогрессирование в крестец, у четырех больных со стадией T_{3a}N₀M₀ (III) выявлены метастазы в подвздошные кости (таблица 19).

Таблица 19 – Сроки выявления метастазов у больных РПЖ в зависимости от подгрупп (по результатам 3-летних наблюдений), абс.ч. (%)

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

В исследуемой группе безметастатическая выживаемость через 3 года в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 86,67 % (4 случая прогрессии из 30 больных (13,33 %)). В контрольной группе общая выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, выживаемость в подгруппе IIb – 56,67 % (13 случаев прогрессии из 30 больных (43,33 %)) (рисунок 11). Общая безметастатическая выживаемость в исследуемой группе составила – 93,33 % (4 случая (6,67 %) у 60 больных), в контрольной группе – 78,33 % (13 случаев (78,33 %) у 60 больных), (p = 0,03).

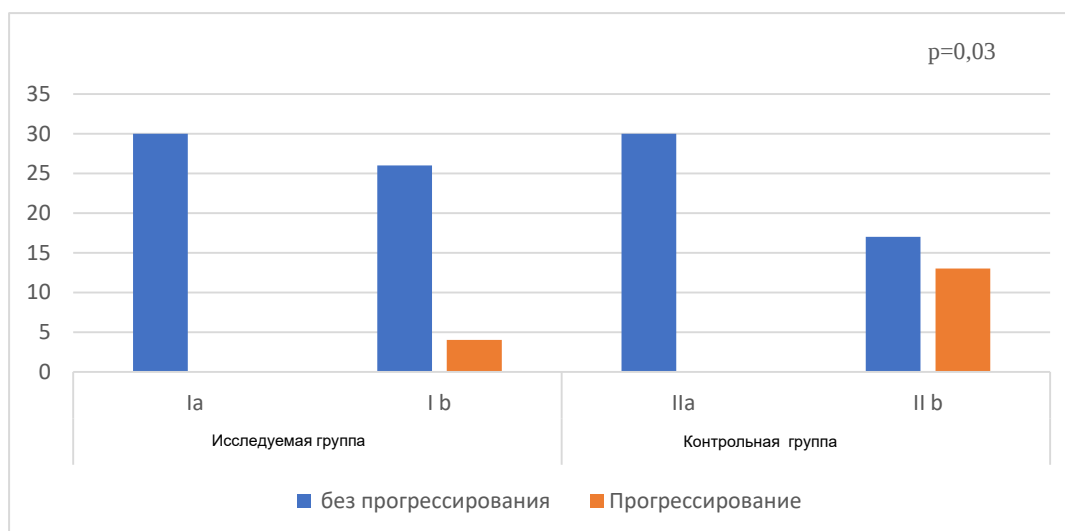


Рисунок 11 – Прогрессирование заболевания у больных РПЖ в зависимости от подгрупп

Летальных случаев в исследуемой группе зарегистрировано не было, общая выживаемость через 3 года наблюдения составила 100 %, выбывших из-под наблюдения нет. В контрольной группе в результате прогрессирования опухолевого процесса по прошествии 3 лет умерло 6 больных РПЖ (8,33 %) ($p = 0,05$), выбывших из-под наблюдения нет (рисунок 12).

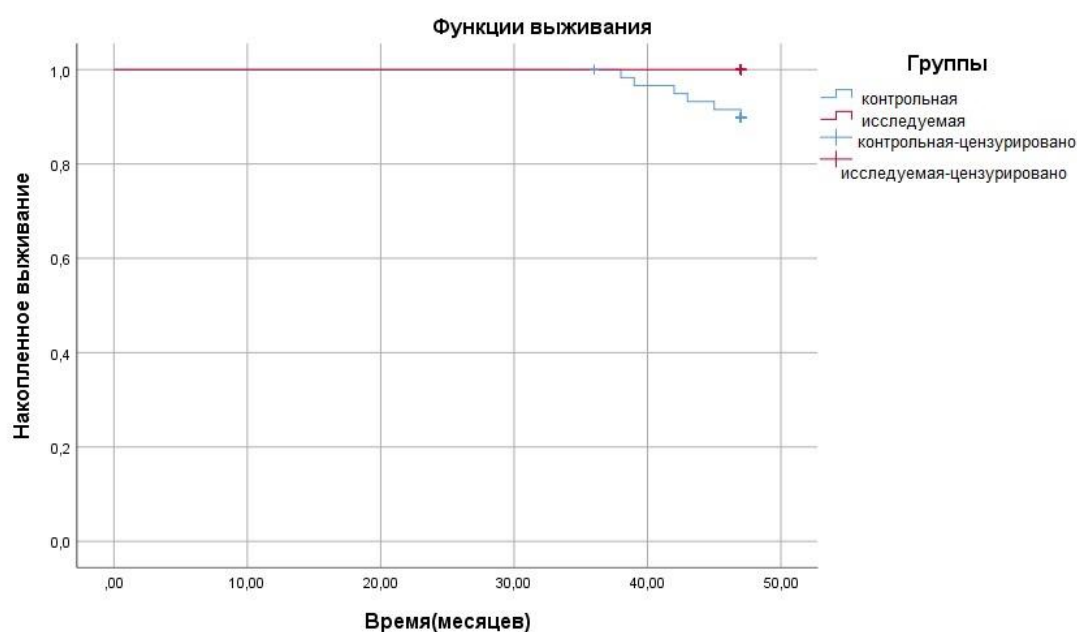


Рисунок 12 – Общая выживаемость в группе исследования и в контрольной группе в течение 3-летнего наблюдения

В исследуемой группе общая выживаемость через 3 года наблюдения в подгруппах Ia и Ib составила 100 %. В контрольной группе общая выживаемость – 90 %, в подгруппе IIa – 100 %, выживаемость в подгруппе IIa – 80 %.

Общая эффективность комплексного лечения оценивалась в 3-летнем наблюдении (таблица 20). Полная регрессия опухоли в исследуемой группе и контрольной группе составила 36,6 % и 18,3 % ($p = 0,04$); частичная регрессия – 41,6 % и 31,6 % ($p = 0,343$); стабилизация – 15 % и 23,3 % ($p = 0,353$); прогрессирование – 6,67 % и 26,67 % ($p = 0,005$) соответственно.

Таблица 20 – Структура объективных эффектов лечения в течение 3-летнего наблюдения, абс.ч. (%)

Объективный ответ	Исследуемая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 60)	Всего (n = 120)	p
Полная регрессия (ПР)	22/60 (36,67)	11/60 (18,3)	33/120 (27,5)	< 0,05**
Частичная регрессия (ЧР)	25/60 (41,6)	19/60 (31,6)	44 /120 (36,67)	> 0,05*
Стабилизация процесса	9/60 (15)	14/60 (23,33)	23/120 (19,17)	> 0,05*
Прогрессирование	4/60 (6,67)	16/60 (26,67)	20/120 (16,67)	< 0,01**
Общая эффективность лечения (ПР+ЧР)	47/60 (78,3)	30/60 (50)	77 /120 (64,17)	< 0,01**
Примечания: 1 * полученное эмпирическое значение ϕ^* находится в зоне незначимости, H1 отвергается; 2 ** полученное эмпирическое значение ϕ^* находится в зоне значимости, H0 отвергается.				

Общая эффективность лечения, включая полную и частичную регрессию опухоли, в исследуемой группе больных РПЖ составила 78,3 %, в контрольной группе показатели – 50,0 %, разница в группах составила 28,3 % ($p = 0,002$) (таблица 21).

В ходе исследования продемонстрирована достоверно выше общая эффективность лечения в подгруппе Ib исследуемой группы, чем в подгруппе Ib контрольной группы (80 % против 40 %), разница составила 40 % ($p = 0,003$). Преимущества в общей эффективности лечения в группе исследования подгруппы Ia и подгруппы Ia контрольной группы не выявлено. 76,67 % против 60 %, разница 16,67 % ($p = 0,266$).

Таблица 21 – Структура объективных эффектов лечения в зависимости от подгрупп в течение 3-летнего наблюдения, абс.ч. (%)

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

3.4 Клинические примеры комплексного лечения рака предстательной железы

Приводим два клинических наблюдения больных, которым проведено комплексное лечение в результате исследовательской работы.

Больной Д., 73 года находился на лечении в отделении радиотерапии с основным диагнозом: Рак предстательной железы III стадии ($T_{3a}N_0M_0$).

Сопутствующий диагноз – сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 7,5 %. Ожирение 1 ст. (ИМТ 31,5). По данным гистологического исследования – ацинарная аденокарцинома правой доли предстательной железы, сумма Глисона 8 (4 + 4), градирующая группа 4, периневральной и ангиолимфатической инвазии не обнаружено. Стартовый ПСА – 28 нг/мл, тестостерон 7,5 нг/мл. При МРТ органов малого таза до начала лечения – очаг с характеристиками опухолевой инфильтрации в периферической зоне правой доли предстательной железы (PI-RADS 4). Лимфаденопатии не выявлено.

Больному проведен радикальный курс ДЛТ с учетом очень высокого риска прогрессирования заболевания на предстательную железу, семенные пузырьки, лимфатические узлы малого таза (общие подвздошные, наружные подвздошные, внутренние подвздошные, пресакральные лимфатические узлы) РОД 2,5/2,5/1,8 Гр до СОД 70/70/50,4 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 80/80/47 Гр в режиме 5 раз в неделю, всего 28 фракций на аппарате «Elekta Versa HD» на фоне локальной ГТ (n = 10) на аппарате «Celsius TCS» и гормональной терапией препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней (рисунок 13). Зарегистрированы лучевые реакции – лучевой цистит grade 2, лучевой ректит grade 1, диспепсические расстройства grade 1, лучевой эпидермит grade 1, которые не приводили к перерыву в комплексном лечении и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии.

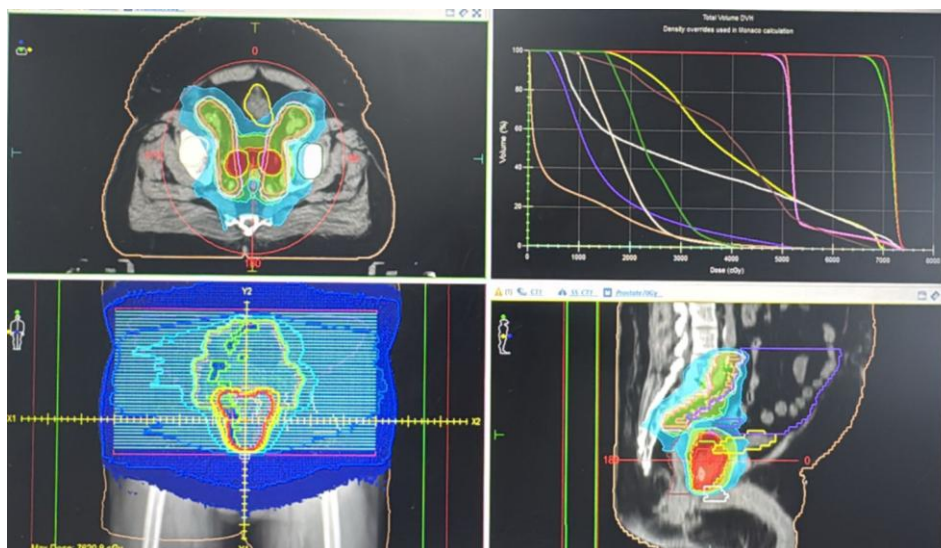


Рисунок 13 – Больной Д., 73 года, РПЖ железы III стадии ($T_aN_0M_0$),
планирование лучевой терапии

Контрольное обследование проводилось через 3 месяца, 6 месяцев, 2 года, 3 года после окончания лечения. Уровень ПСА и тестостерона через 3 месяца – 12,5 нг/мл и 2,0 нмоль/л; через 6 месяцев – 0,6 нг/мл и 1,7 нмоль/л; через 2 года – 0,1 нг/мл и 0,7 нмоль/л, через 3 года – 0,1 нг/мл и 0,6 нмоль/л соответственно. По данным УЗИ малого таза объем предстательной железы в динамике изменился с 46,8 см³ до 25 см³, объем остаточной мочи – с 40 мл до 15 мл. При контрольном обследовании по данным МРТ – частичная регрессия заболевания в виде уменьшения объема предстательной железы (рисунок 14).

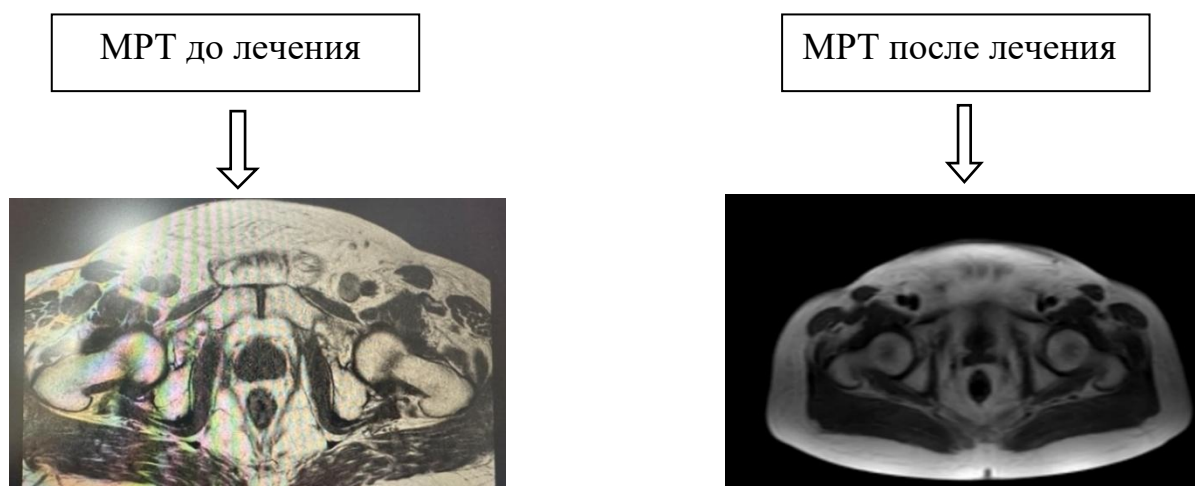


Рисунок 14– Больной Д., 73 года, РПЖ железы III стадии ($T_aN_0M_0$), опухоль до
и после проведения комплексного лечения

Больной С., 72 года, диагноз рак предстательной железы II стадии ($T_{2c}N_0M_0$). Сопутствующая патология – гипертоническая болезнь 2 ст., риск 4. Гистологическое исследование – ацинарная аденокарцинома правой доли предстательной железы, сумма Глисона 6 (3 + 3), градирующая группа 2, периневральной и ангиолимфатической инвазии не обнаружено. Стартовый ПСА – 7,3 нг/мл, тестостерон 7,8 нг/мл. По МРТ органов малого таза до начала лечения – очаг с характеристиками опухолевой инфильтрации в переходной зоне предстательной железы (PI-RADS 4). Лимфаденопатии не выявлено.

В плане комплексного лечения больному проведен радикальный курс ДЛТ с учетом промежуточного неблагоприятного риска с облучением предстательной железы, семенных пузырьков РОД 3/3 Гр до СОД 60/60 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 79,4/79,4 Гр в режиме 5 раз в неделю, на ЛУЭ «Elekta Infinity» на фоне локальной ГТ (n = 8) на аппарате «Celsius TCS» и введением бусерелина в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней (рисунок 15). Зарегистрирована лучевая реакция – лучевой цистит grade 1, который не приводил к перерыву в комплексном лечении и купировался назначением медикаментозной симптоматической терапии.

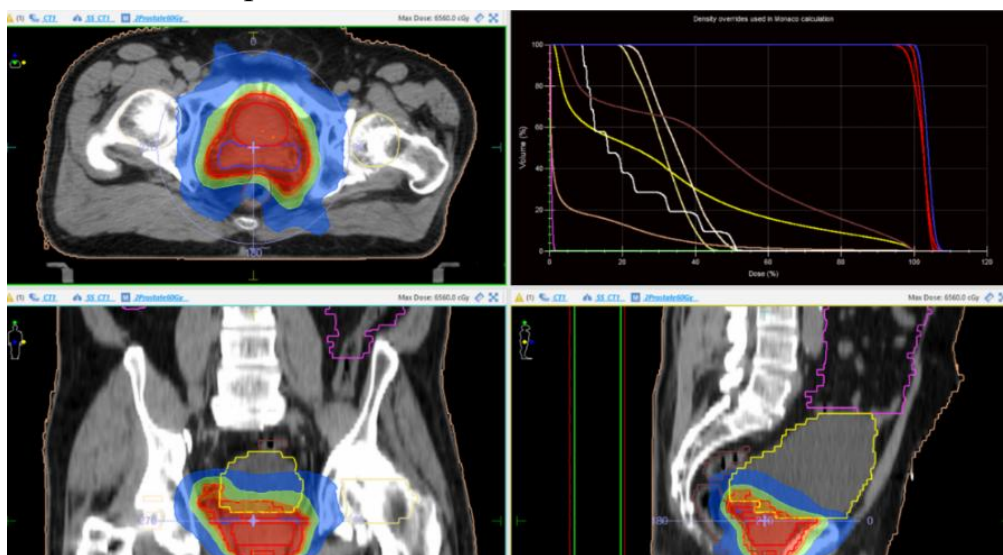


Рисунок 15 – Больной С., 72 года, РПЖ железы II стадии ($T_{2c}N_0M_0$), план лучевой терапии

Контрольное обследование проводилось через 3 месяца, 6 месяцев, 2 года, 3 года после окончания лечения. Уровень ПСА и тестостерона через 3 месяца – 1,5 нг/мл и 2,8 нмоль/л; через 6 месяцев – 0,2 нг/мл и 1,9 нмоль/л; через 2 года – 0 нг/мл и 0,8 нмоль/л, через 3 года – 0 нг/мл и 0,7 нмоль/л соответственно. По данным УЗИ малого таза объем предстательной железы в динамике изменился с 40,5 см³ до 30 см³, объем остаточной мочи – с 26,5 мл до 10 мл. При контрольном обследовании по данным МРТ уменьшение объема предстательной железы, регресс характерного для активной опухолевой инфильтрации ограничения диффузии в ранее выявленном очаге в переходной зоне предстательной железы (рисунок 16). □

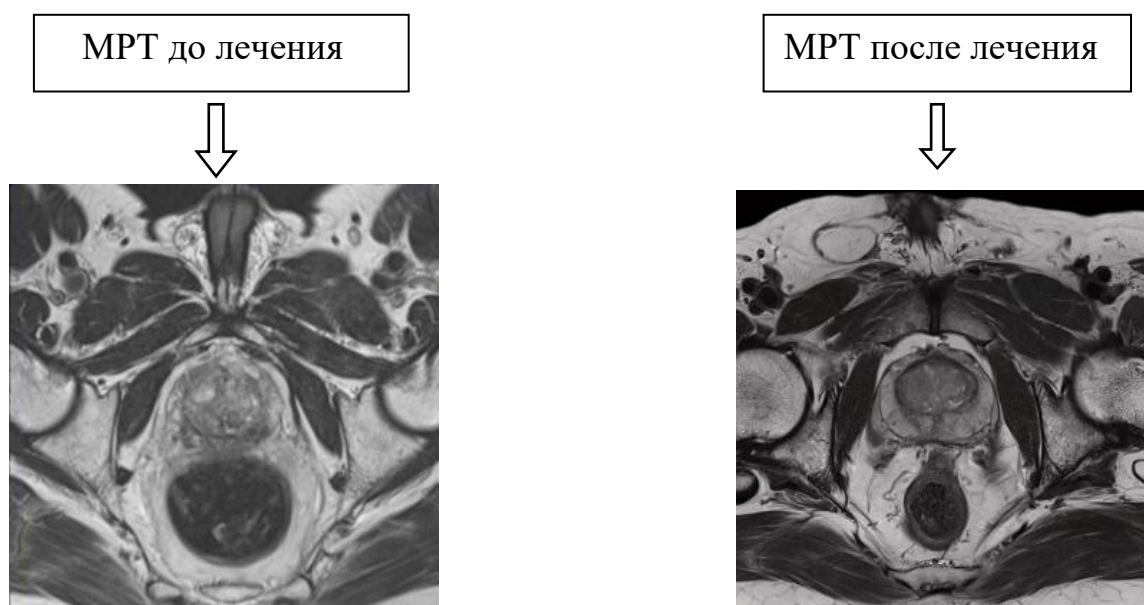


Рисунок 16 – Больной С., 72 года, РПЖ железы II стадии ($T_{2c}N_0M_0$), опухоль до лечения и после проведения комплексного лечения

ГЛАВА 4

ПЛАНИРОВАНИЕ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Усовершенствование методик VMAT, IGRT в оконтуривании CTV для дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения

Планирование дистанционной лучевой терапии является важнейшим этапом в процессе радиотерапии РПЖ. Одним из первых вариантов рекомендаций по определению клинического объема мишени (clinical target volume, CTV) при раке предстательной железы был вариант, предложенный специалистами радиационной онкологии (The Radiation Therapy Oncology Group; RTOG) в 2009 году. Позже Harris V. A. et al. в 2015 году представили новые принципы оконтуривания, предложив оконтуривать верхнюю границу CTV лимфатических узлов малого таза с нижнего края L5 позвонка (ранее L5-S1), нижнюю границу CTV на 1 см выше лобкового симфиза (ранее верхний край лобкового симфиза) с отступом 7 мм вокруг магистральных сосудов (подвздошных) и добавили к оконтуриванию критических структур, помимо кишечника, костей и мочевого пузыря, дополнительно прямую кишку, мышцы таза, луковицу полового члена. Но, несмотря на данные принципы планирования, по-прежнему остается актуальной проблема локорегионарных рецидивов, особенно у больных РПЖ местнораспространенных стадий заболевания [10; 12].

Таким образом, опираясь на современные рекомендации и с учетом значительного опыта в дистанционной лучевой терапии, нами усовершенствована методика оконтуривания РПЖ у больных местнораспространенных стадий с целью уменьшения рецидивов опухолевого

процесса, и в то же время, не превышающая риск развития лучевых реакций и повреждений.

Известно, что локорегионарные рецидивы у больных РПЖ высокого риска в 75–80 % случаях чаще возникают в регионарных лимфатических узлах малого таза [122]. Вероятно, это связано с неточным определением границ СТВ лимфатических узлов. Так, верхнюю зону интереса лимфатических узлов малого таза рекомендовано определять на уровне L5 позвонка, но проанализировав данные КТ-исследований у больных, включенных в исследование, а также данные МРТ-исследований, выявлено, что дистальная часть общих подвздошных лимфатических узлов в зависимости от анатомических особенностей больного достаточно вариабельна.

На рисунке 17 представлен клинический пример в трансверсальной и саггитальной проекциях по данным КТ-исследования малого таза, у больного бифуркация общих артерий располагается на уровне L₅ позвонка.

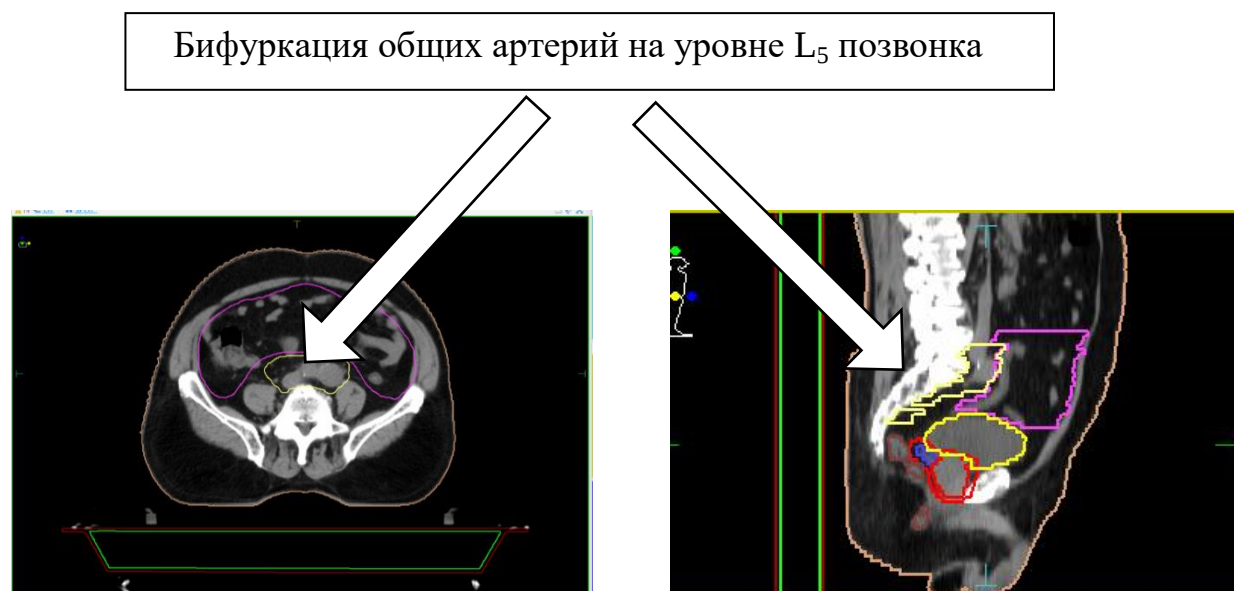


Рисунок 17 – Индивидуальные анатомические вариации верхней границы зоны СТВ лимфатических узлов малого таза на уровне L₅ позвонка

На рисунке 18 клинический пример демонстрирует расположение бифуркации на уровне L₄ позвонка. Следовательно, верхняя граница CTV лимфатических узлов малого таза в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей больного может изменяться.

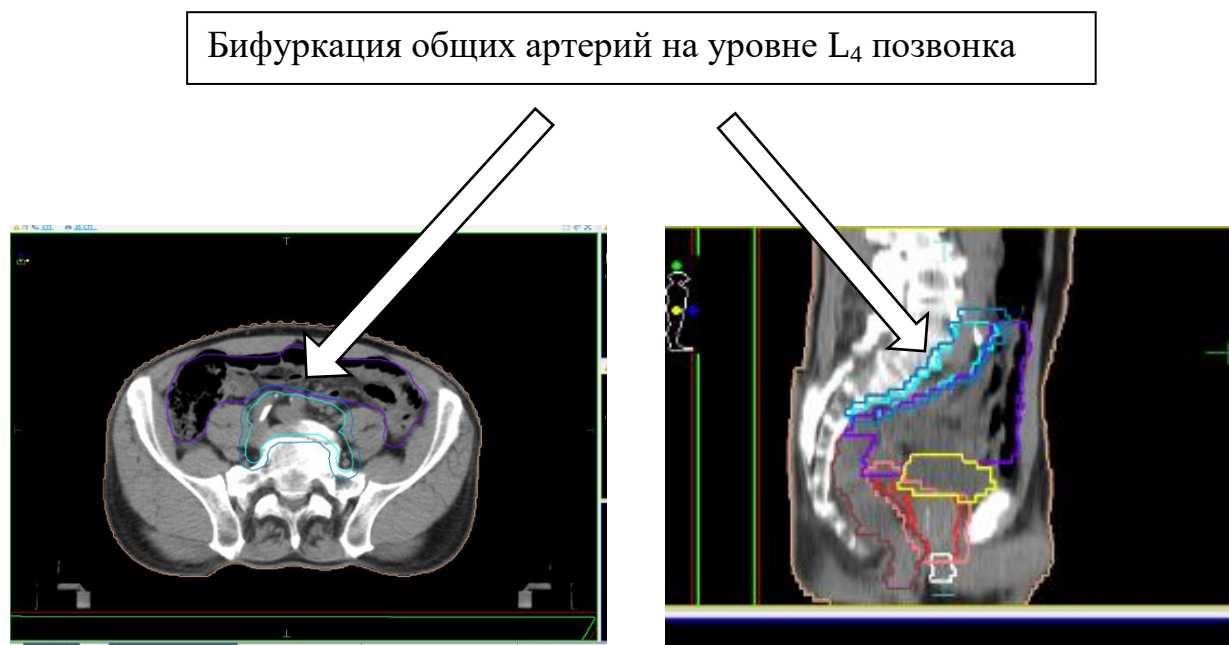


Рисунок 18 – Индивидуальные анатомические вариации верхней границы зоны CTV лимфатических узлов малого таза на уровне L₄ позвонка

Исходя из этого, для исключения прогрессирования по зонам регионарного лимфооттока необходимо руководствоваться индивидуальными анатомическими особенностями пациента, а не только основываться на костные ориентиры.

Недостаточный отступ CTV лимфатических узлов вокруг сосудов также может привести к риску развития рецидивов и прогрессирования заболевания [125; 139]. В настоящее время принято считать отступ в 7 мм вокруг магистральных сосудов достаточным, но на уровне подвздошно-поясничных сосудов лимфатические узлы, которые анатомически являются частью общего подвздошного лимфогенного пути, расширяются и в этой зоне логично

расширить отступ в зависимости от анатомических особенностей до 10 мм, при этом исключая мышцы малого таза (рисунок 19)

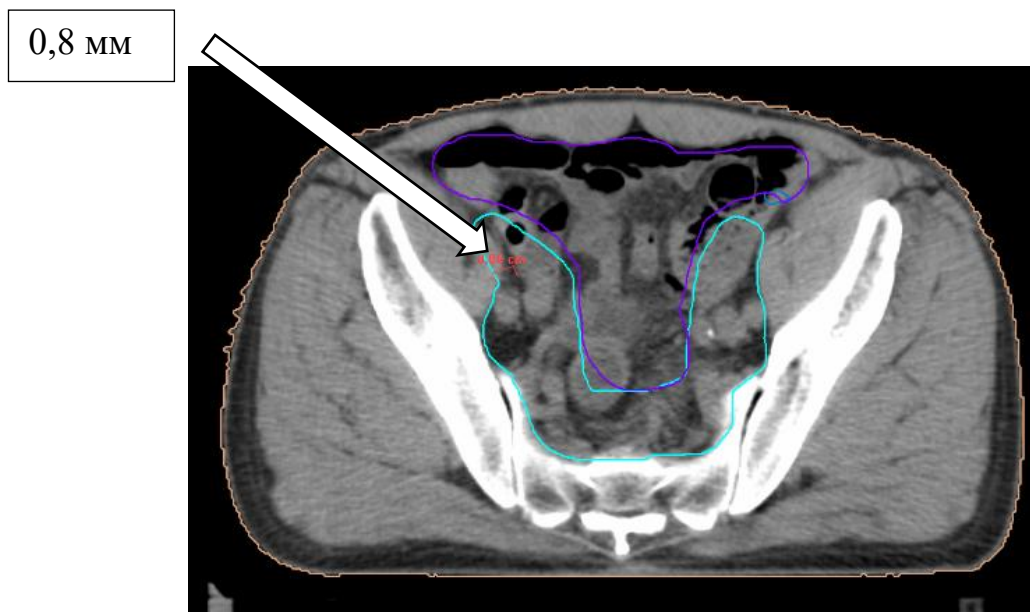


Рисунок 19 – CTV лимфатических узлов малого таза на уровне подвздошно-поясничных сосудов

В качестве иллюстрации приводим клинический пример оптимизации отступа CTV лимфатических узлов малого таза и локорегионарного рецидива у больного РПЖ местнораспространенной стадии.

Больной М., 68 лет, с клиническим диагнозом: Рак предстательной железы IV стадии ($T_{3a}N_0M_0$). По данным гистологического исследования – ацинарная аденокарцинома правой доли предстательной железы, сумма Глисона 7 (3 + 4), градирующая группа 4, периневральной и ангиолимфатической инвазии не обнаружено, стартовый ПСА – 28,6 нг/мл. Пациенту проведен радикальный курс ДЛТ по методике VMAT с контролем по изображению IGRT на предстательную железу, семенные пузырьки, лимфатические узлы малого таза РОД 2,5/2,5/1,8 Гр СОД 70/70/50,4 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 80/80/47 Гр, в режиме – 5 раз в неделю, всего 28 фракций на аппарате «Elekta Versa HD» радиосенсибилизация локальной гипертермией не проводилась.

Пациент получал гормональную терапию препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней.

При оконтуривании зон облучения отступ СТВ лимфатических узлов вокруг сосудов соответствовал не более 7 мм вокруг магистральных сосудов (рисунок 20). Через 28 месяцев наблюдения у больного по данным МРТ органов малого таза зарегистрирован рецидив во внутренних лимфатических узлах, возможно связанных из-за недостаточного объема СТВ регионарных лимфатических узлов.

Таким образом, прослеживается связь между выбором объема СТВ и клинической эффективностью проводимого лечения.

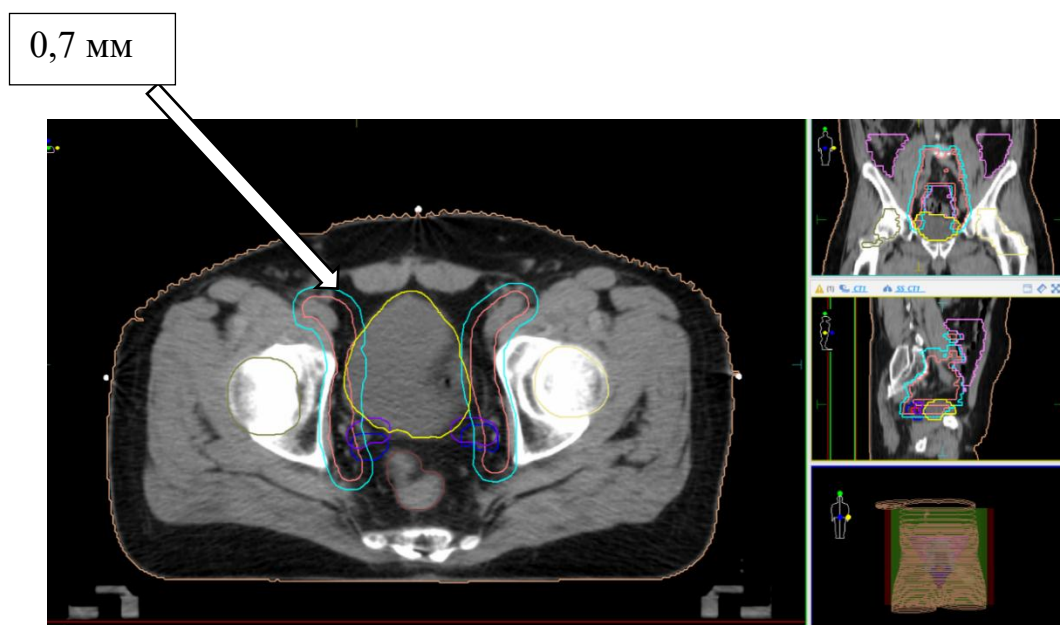


Рисунок 20– Клинический пример оконтуривания СТВ лимфатических узлов
малого таза

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

В качестве примера приводим клинический случай коморбидного больного РПЖ:

Больной А., 72 лет, с диагнозом: Рак предстательной железы III стадии ($T_{2a}N_0M_0$). Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 7,5 %. Ожирение 3 ст. (ИМТ 40,5). По данным гистологического исследования – ацинарная аденокарцинома правой доли предстательной железы, сумма Глисона 6 (3 + 3), градирующая группа 2, периневральной и ангиолимфатической инвазии не обнаружено. Стартовый ПСА – 10,5 нг/мл. Выполнен радикальный курс ДЛТ по методике VMAT с контролем по изображению IGRT с облучением предстательной железы, семенных пузырьков РОД 3/3 Гр до СОД 60/60 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 79,4/79,4 Гр в режиме 5 раз в неделю, всего 20 фракций на аппарате «Elekta Infinity» на фоне локальной ГТ (n = 10) на аппарате Celsius TCS и гормональной терапии агонистами ЛГРГ препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг в/м один раз в 28 дней. Учитывая, ожирение 3-й степени, при оконтуривании выполнено выделение зоны подкожно-жировой клетчатки с целью контроля возможных термических кожных повреждений (рисунок 21).

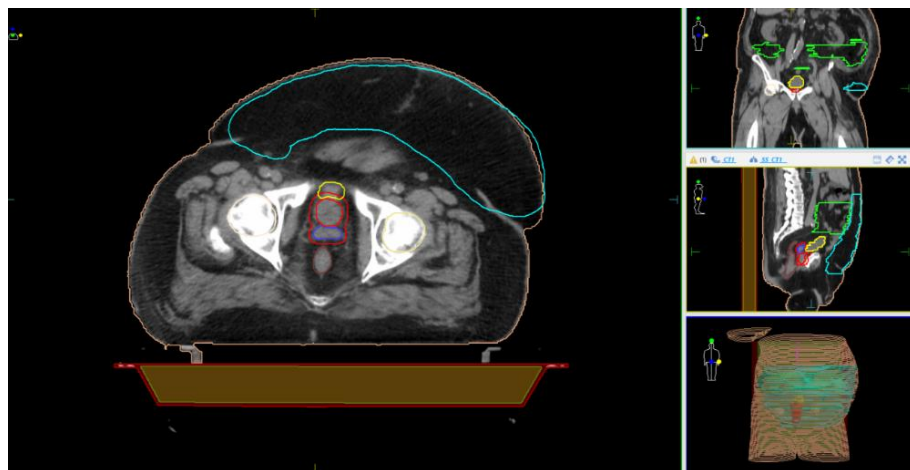
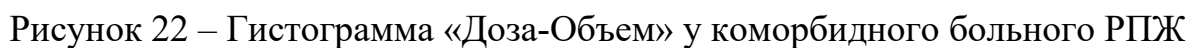


Рисунок 21 – Клинический пример оконтуривания подкожно-жировой клетчатки у коморбидного больного РПЖ



Больному в полном объеме проведено комплексное лечение, и, благодаря учтенному дозиметрическому расчету, на подкожно-жировую клетчатку явления термического повреждения кожных покровов у данного пациента отсутствовали.

Таким образом, целесообразно учитывать влияние объемов СТВ лимфатических узлов и дозового градиента на критические органы с учетом уникальных анатомических характеристик каждого пациента.

4.2 Оптимизация дозиметрического планирования в комплексном лечении у больных раком предстательной железы

Всем больным, включенным в исследование, в рамках комплексного лечения проводилась дистанционная объемно-модулированная радиотерапия (VMAT) под визуальным контролем опухоли (IGRT) [60]. С учетом выделения группы исследования больных РПЖ, которым проведена радиосенсибилизация локальной гипертермией, для улучшения качества распределения ионизирующего излучения мы применили функцию инверсного планирования, которое основано на задании физических и биологических функций, обеспечивающих получение объемом мишени предписанной дозы и минимизирующую лучевую нагрузку на органы риска.

В настоящее время используются международные дозиметрические протоколы RTOG, используемые медицинскими физиками при планировании ДЛТ, но в имеющихся протоколах дозы рассчитаны для 3-D конформной лучевой терапии и не учтена объемно-модулированная технология радиотерапии (VMAT), также протоколы стандартные и не оптимизированы под технологические особенности планирующих систем [68; 75].

С целью гарантий качества планов лечения, на основании имеющего международного протокола улучшен и внедрен в ежедневную клиническую практику стандартный дозиметрический протокол для планирующей системы «Monaco», который включает все критические структуры у больных РПЖ с целью минимизации лучевых реакций и повреждений. Дозиметрические расчеты учтены на все органы риска при контуринге РПЖ.

На рисунке 23 представлен модернизированный протокол дозиметрического расчета, интегрированный в планирующую систему «Monaco» к линейному ускорителю электронов «Elekta Versa HD» и «Elekta Infinity».

DVH Statistics@Radio-MonSim02 - [2129/04, SHAPOVALOV V.A., CT1, 6xProstate]			
Dosimetric Criteria		Statistics	Display
Structure	Dosimetric Criterion	Actual Value	
 PTV_60	Dmax < 6600 cGy	6515.6 cGy	✓
	D2% < 6420 cGy	6312.6 cGy	✓
	V5880cGy > 95 %	99.15 %	✓
 Rectum	V5800cGy < 10 % (+10 %)	0.92 %	✓
	V5400cGy < 15 % (+5 %)	4.10 %	✓
	V5000cGy < 25 % (+15 %)	8.89 %	✓
	V4200cGy < 40 % (+10 %)	20.30 %	✓
	V5800cGy < 20 % (+10 %)	5.73 %	✓
 Bladder	V5400cGy < 25 % (+15 %)	11.17 %	✓
	V5000cGy < 30 % (+20 %)	15.00 %	✓
	V4000cGy < 40 % (+20 %)	23.50 %	✓
	V4167cGy < 0 cmi	0.000 cmi	✓
 Femur_Head_R	V3750cGy < 25 %	0.00 %	✓
	V3333cGy < 40 %	0.00 %	✓
	V4167cGy < 0 cmi	0.000 cmi	✓
 Femur_Head_L	V3750cGy < 25 %	0.00 %	✓
	V3333cGy < 40 %	0.00 %	✓
	Dmax < 6600 cGy	6442.1 cGy	✓
 patient(Unsp.Tiss.)			

Рисунок 23– Пример усовершенствованного дозиметрического протокола, оптимизированного к планирующей системе «Монасо»

Таким образом, на прямую кишку и на мочевой пузырь СОД в 70,00 Гр не должна превышать 15,0 % покрытия органа; на петли кишечника СОД 30,00 Гр не должна покрывать более 350,0 см³ всего кишечника; на головки бедренных костей СОД 30,00 Гр не должна превышать 40,0 %; на луковицу полового члена средняя величина поглощенной суммарной дозы не должна превышать 31,81 Гр; на подкожно-жировую клетчатку средняя величина поглощенной суммарной дозы не должна превышать 70,0 Гр.

В таблице 22 представлены объединенные данные в виде протокола дозиметрического планирования, регламентирующего контурирование органов риска и целевых объемов у пациентов с раком предстательной железы. Соблюдение данных параметров при физическом расчете позволяет разработать план лучевой терапии, минимизирующий лучевую нагрузку на критические органы.

Таблица 22 – Дозиметрический протокол с перечнем критических органов, подлежащих оконтуриванию анатомических структур у больных РПЖ

Структура	Предписанные дозиметрические нагрузки
Прямая кишка	$V\ 70,00\ \text{Гр} < 15,0\ \%$
Мочевой пузырь	$V\ 70,00\ \text{Гр} < 15,0\ \%$
Петли кишечника	$V\ 30,00\ \text{Гр} < 350,0\ \text{см}^3$
Головки бедренных костей	$V\ 36,36\ \text{Гр} < 40,0\ \%$
Луковица полового члена	$\text{СОД } D_{\text{mean}} < 31,81\ \text{Гр}$
Подкожно-жировая клетчатка	$\text{СОД } D_{\text{max}}\ 0,1\ \text{см}^3 < 70,00\ \text{Гр}$
Примечания: 1 V – объем покрытия органа; 2 $\text{СОД } D_{\text{max}}$ – максимальная суммарная очаговая доза в анализируемой области интереса; 3 $\text{СОД } D_{\text{mean}}$ – средняя величина поглощенной суммарной дозы в анализируемой области интереса.	

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ/ПОВРЕЖДЕНИЙ НОРМАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1 Характеристика лучевых реакций/повреждений у больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения

Лучевые реакции и повреждения, связанные с проведением комплексного лечения у больных РПЖ в исследуемой и контрольной группах оценены в сравнительном аспекте.

В процессе комплексного лечения у больных РПЖ после подведения СОД 40 Гр и на протяжении одного месяца после завершения комплексного лечения наблюдались клинические проявления общих и местных лучевых реакций. Общие лучевые реакции проявлялись в виде общей слабости, тошноты, диареи, снижения аппетита, которые оценивались на основании жалоб пациентов. Так, в исследуемой группе общая слабость наблюдалась в 16,67 % случаев, тошнота – в 20 %, диарея – 12 %, снижение аппетита – 13,3 %. В контрольной группе общая слабость встречалась в 36,67 % случаев, тошнота – в 20 %, диарея – 15 %, снижение аппетита – 3,33 % (таблица 23).

Таблица 23 – Оценка частоты развития общих лучевых реакций у больных РПЖ абс.ч. (%)

Группа/показатель		Исследуемая группа (n = 60)	Контрольная группа (n = 60)	p
Общие лучевые реакции	общая слабость	10/60 (16,67)	22/60 (36,67)	0,022
	тошнота	12/60 (20)	24/60 (40)	0,027
	диарея	12/60 (20)	9/60 (15)	0,631
	снижение аппетита	8/60 (13,33)	2/60 (3,33)	0,946

Оценка общих лучевых реакций представлена на рисунке 24, статистически достоверные различия ($p < 0,05$) обнаружены при явлениях тошноты 20 % в исследуемой группе против 60 % в контрольной ($p = 0,027$) и общей слабости 16,67 % и 36,67 % в исследуемой и контрольных группах соответственно ($p = 0,022$). При этом в исследуемой группе больных отсутствие лучевых реакций больше, чем в контрольной 30 % против 5 % соответственно, ($p = 0,0001$), что, возможно, связано с терапевтическим эффектом ЛГ.

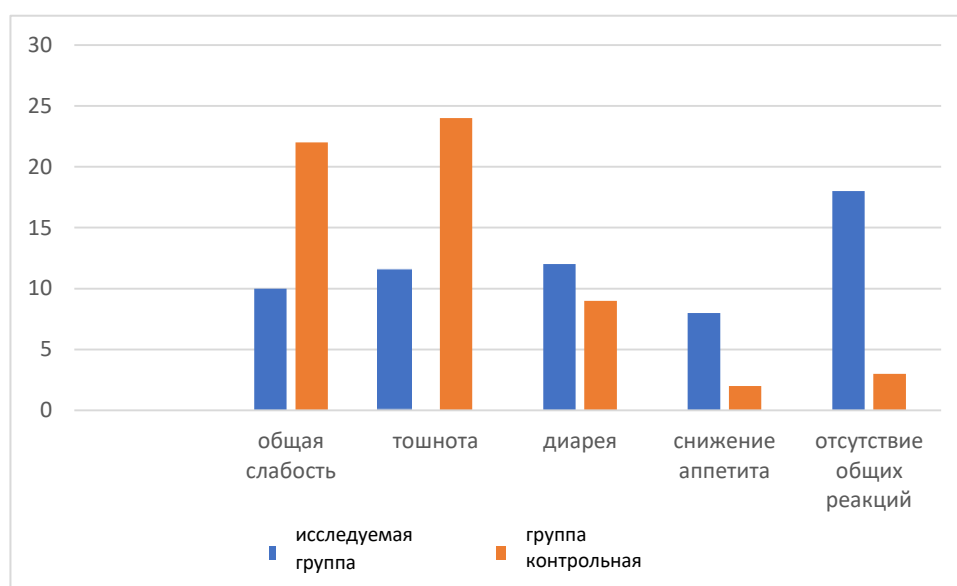


Рисунок 24 – Сравнительная оценка частоты развития общих лучевых реакций у больных РПЖ

С учетом различного объема облучения проведена оценка общих лучевых реакций, в зависимости от подгрупп. Проведенный анализ продемонстрировал, что общие лучевые реакции в подгруппах у больных РПЖ в исследуемой и контрольных группах достоверно не отличались, таким образом, можно сделать вывод, что добавление ЛГ в качестве радиосенсибилизатора в зависимости от объема облучения не влияет на увеличения частоты общих реакций (таблица 24).

Общие лучевые реакции, как правило, не ограничивали проведение лучевой токсичности, купировались назначением симптоматической терапии.

Таблица 24 – Оценка частоты развития общих лучевых реакций у больных РПЖ в зависимости от подгрупп абс.ч. (%)

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

В результате изучения местных лучевых реакций у больных РПЖ в обеих группах были отмечены – радиоэпидермит 1–2 степени, цистит 1–2 степени, ректит 1 степени, согласно шкале RTOG/EOTRC, 1995 год (см. приложение А). При оценке местных лучевых реакций, статистически достоверные различия ($p < 0,05$) в исследуемой и контрольной группах получены в реакции на коже (радиоэпидермит) – 43,33 % и 23,33 % соответственно ($p = 0,032$), и в проявлениях цистита 48,33 % – в исследуемой – 68,33 %, в контрольной группе ($p = 0,041$), отсутствие местных лучевых реакций в двух группах не различались ($p = 1,0$) (таблица 25).

При анализе местных лучевых реакций можно заключить, что преобладание радиоэпидермита, вероятно, связано с применением локального

воздействия гипертермии, а тенденция к снижению цистита возможна из-за противовоспалительного действия ЛГ (рисунок 25).

Таблица 25 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций у больных РПЖ абс.ч. (%)

Группа		Группа исследования (n=60)	Контрольная группа (n=60)	p
Показатель				
Местные лучевые реакции	радиоэпидермит	26/60 (43,33)	14/60 (23,33)	0,032
	цистит	29 /60 (48,33)	41/60 (68,33)	0,041
	ректит	3/60 (5)	4/60 (6,67)	1,0
	отсутствие местных реакций	2/60 (3,33)	1/60 (1,67)	1,0

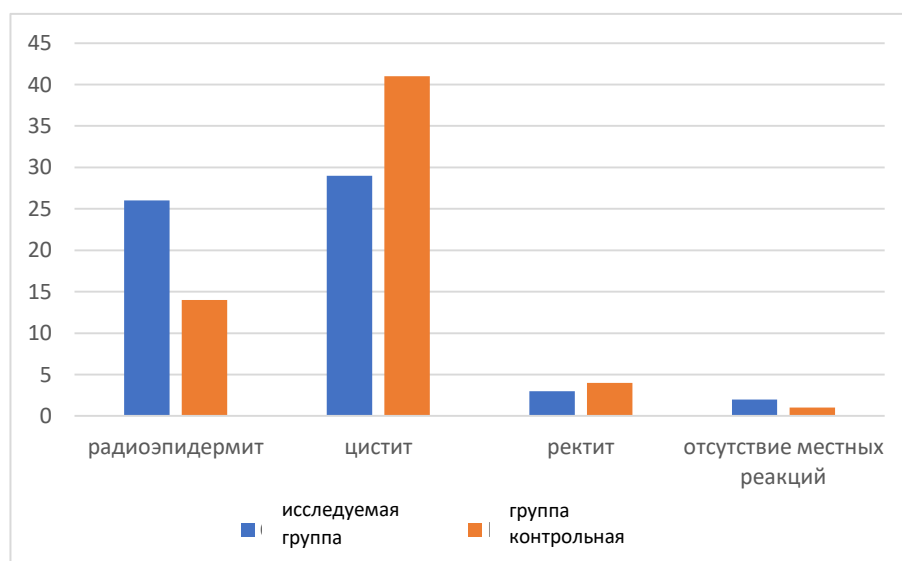


Рисунок 25 – Сравнительная оценка частоты развития местных лучевых реакций у больных РПЖ

Проведенная оценка местных лучевых реакций в исследуемой группе в зависимости от подгрупп исследования показала, что выявлена достоверная разница в проявлениях радиоэпидермита в подгруппе Ia – 26,67 %, в подгруппе

Ib – 60 %, ($p = 0,018$) и цистита 33,3 % и 63,33 % соответственно ($p = 0,019$). В контрольной группе радиоэпидермит встречается в подгруппе Ia в 10 % случаев, в подгруппе Ib – 36,67 % ($p = 0,030$), цистит в подгруппе Ia – 53,33 %, в подгруппе Ib – 83,33 % ($p = 0,025$), статистическая достоверность в явлениях ректита не получена (таблица 26). Во всех случаях лучевые реакции не приводили к перерыву в лечении и купировались назначением симптоматической терапии.

Таким образом, при анализе полученных данных, можно сделать вывод, что случаи радиоэпидермита и цистита преобладают в подгруппах с объемом облучения, включающего регионарные лимфатические узлы малого таза, а, следовательно, с большей дозовой нагрузкой на здоровые органы и ткани.

Таблица 26 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций у больных РПЖ в зависимости от подгрупп, абс.ч. (%)

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

В интервале 4–6 месяцев после окончания лечения были зарегистрированы лучевые повреждения. В подгруппе Ib исследуемой группы у одного больного диагностировано лучевое повреждение прямой кишки и выявлено 4 случая повреждения мочевого пузыря. Применение системы охлаждения на поверхности нагрева, встроенной в «Celsius TCS», позволило

избежать термических ожогов кожи у больных группы исследования. В контрольной группе в подгруппе IIb выявлен один случай повреждения прямой кишки и 6 случаев цистита (рисунок 26). Лучевые повреждения в двух группах соответствовали I–II степени, которые купировались местным использованием противовоспалительных препаратов. Проведение локальной гипертермии достоверно не увеличивает риск лучевых повреждений ($p = 0,762$).

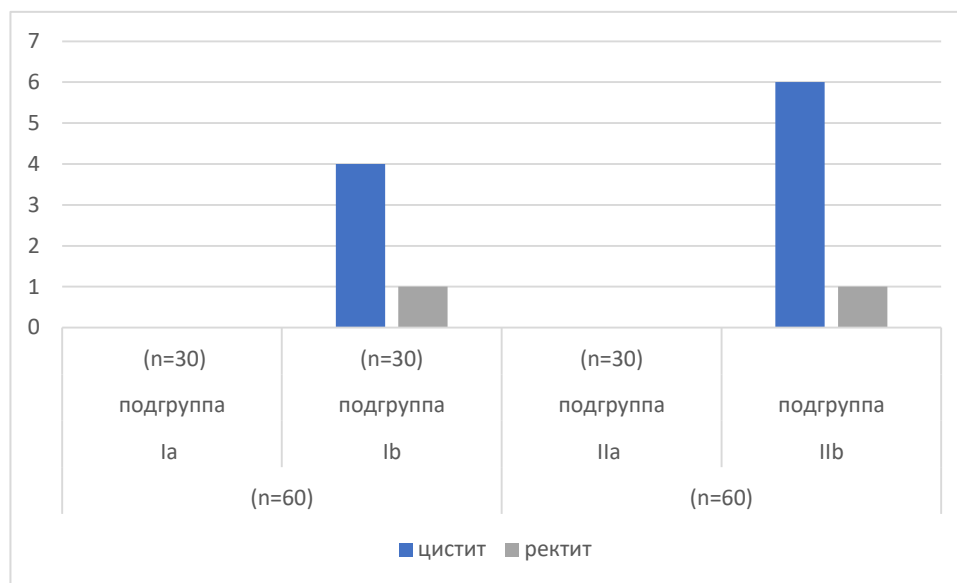


Рисунок 26 – Лучевые повреждения у больных РПЖ в зависимости от подгрупп

Как показывают приведенные выше данные, все пациенты удовлетворительно перенесли процедуру локальной гипертермии, которая была проведена в полном объеме в соответствии с планом.

5.2 Влияние терморадикотерапии на лучевые реакции/повреждения у коморбидных больных раком предстательной железы в процессе комплексного лечения

При анализе лучевых реакций и повреждений у коморбидных больных РПЖ у всех пациентов проявлялись общие лучевые реакции – общая слабость,

тошнота, диарея, снижение аппетита (таблица 27). Статистически достоверной разницы в общих реакциях в двух группах не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 27– Оценка частоты развития общих лучевых реакций у больных РПЖ, абс.ч. (%)

Группа/показатель		Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Общие лучевые реакции	общая слабость	7/30 (23,33)	10/30 (33,33)	0,567
	тошнота	9/30 (30)	12/30 (40)	0,588
	диарея	10/30 (33,33)	7/30 (23,33)	0,567
	снижение аппетита	4/30 (13,33)	1/30 (3,33)	0,353

В таблице 28 представлены местные лучевые реакции, зарегистрированные у всех коморбидных пациентов .

Таблица 28 – Оценка частоты развития местных лучевых реакций у коморбидных больных РПЖ, абс.ч. (%)

Группа/показатель		Исследуемая группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Местные лучевые реакции	радиоэпидермит	13/30 (43,33)	5/30 (16,67)	0,025
	цистит	15/30 (50)	22/30 (73,33)	0,294
	ректит	2/30 (6,67)	3/30 (10)	1,0

В ходе анализа, в группе исследования по сравнению с контрольной у больных РПЖ с коморбидным фоном выявлен статистически достоверно более выраженный радиоэпидермит – 43,33 % против 16,67 % ($p = 0,025$), при этом в подгруппе Ib выявлено 11 случаев, а в подгруппе Ia – 2 (таблица 29).

Таблица 29 – Оценка частоты местных лучевых реакций у коморбидных больных РПЖ в зависимости от подгрупп, абс.ч.

Группа/показатель		Исследуемая группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
		Ia	p	Ib	IIa	p	IIb
		подгруппа (n = 12)		подгруппа (n = 18)	подгруппа (n = 14)		подгруппа (n = 16)
Местные лучевые реакции	радиоэпидермит	2	0,025	11	1	0,335	4
	цистит	9	0,060	6	12	0,225	10
	ректит	1	1,0	1	1	1,0	2

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

В исследуемой группе зарегистрирован один случай повреждения прямой кишки в подгруппе Ib и 4 случая повреждения мочевого пузыря. В контрольной группе повреждение прямой кишки выявлено у одного пациента и в 6 случаях повреждения мочевого пузыря в подгруппе IIb (таблица 30). В подгруппах Ia и Ib лучевых повреждений не выявлено.

Таблица 30 – Лучевые повреждения у коморбидных больных РПЖ в зависимости от подгрупп, абс.ч.

Показатель	Исследуемая группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	Ia подгруппа (n = 12)	Ib подгруппа (n = 18)	Ia подгруппа (n = 14)	Ib подгруппа (n = 16)
цистит	0	4	0	6
ректит	0	1	0	1

В качестве иллюстрации лечения приводим клинический случай наблюдения с проявлением лучевого ректита у коморбидного пациента РПЖ.

Больной Д., 66 лет с диагнозом: Рак предстательной железы III стадии ($T_3N_0M_0$). Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 7,5 %. Ожирение 1 ст. (ИМТ 32,5). По данным гистологического исследования – ацинарная аденокарцинома, сумма Глисона 7 (3 + 4), с приневральной инвазией, ангиолимфатической инвазии не обнаружено. Стартовый ПСА – 23,8 нг/мл, тестостерон 6,3 нг/мл.

По данным МРТ органов малого таза до начала лечения опухоль прорастает капсулу предстательной железы (PI-RADS 5). Лимфаденопатии не выявлено. У пациента в анамнезе – сахарный диабет 2 тип, окружность талии 112 см, ЛПВП 3,3 ммоль/л, триглицериды 2,8 ммоль/л.

В плане комплексного лечения больному проведен радикальный курс ДЛТ с учетом очень высокого риска прогрессирования заболевания на предстательную железу, семенные пузырьки, лимфатические узлы малого таза РОД 2,5/2,5/1,8 Гр до СОД 70/70/50,4 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 80/80/47 Гр в режиме 5 раз в неделю, всего 28 фракций на аппарате «Elekta Versa HD» на фоне локальной ГТ (n = 10) на аппарате Celsius TCS и гормональной терапии агонистами ЛГРГ препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг в/м один раз в 28 дней (рисунок 27).

При дозиметрическом расчете средняя доза на прямую кишку составила 55,5 Гр. У пациента зарегистрированы лучевые реакции – лучевой ректит grade 1, который не привел к перерыву в комплексном лечении и купировался назначением консервативной симптоматической терапии.

Через 4 месяца после завершения комплексного лечения больной обратился с жалобами на боль в области ануса. Выполнена фиброколоноскопия (ФКС), по результатам исследования – слизистая прямой кишки гиперемирована, отечная. На 16 см от ануса определяется язвенное образование, покрытое фибрином размерами до 3 см. Выполнена биопсия образования. Гистологическое заключение – хронический проктит с рубцовой деформацией стромы после ЛТ, без признаков опухолевого роста. Пациент получил консервативную терапию (суппозитории с метилурацилом) в течение 8 недель. При контрольной ФКС отмечается выраженная положительная динамика. Отмечается заживление язвенного дефекта после проведения симптоматического лечения.

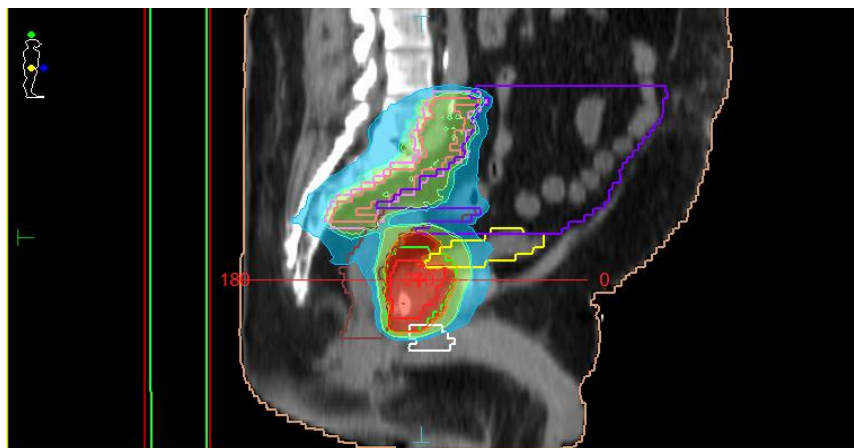


Рисунок 27 – Больной С., 66 лет, РПЖ железы III стадии ($T_3N_0M_0$), план
лучевой терапии

На рисунке 28 представлены результаты ФКС – отмечается рубцевание язвенного дефекта

участок изъязвления после
комплексного лечения



заживление язвенного
дефекта



Рисунок 28 – Больной Д., 66 лет, рак предстательной железы III стадии ($T_3N_0M_0$), результаты фиброколоноскопии

Таким образом, повышенный риск радиационно-индуцированных реакций и осложнений у коморбидных больных раком предстательной железы на фоне терморадиклотерапии диктует необходимость пристального внимания со стороны врачей.

ГЛАВА 6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1 Анализ наблюдений факторов прогноза на отдаленные результаты комплексного лечения рака предстательной железы с применением терморадитерапии

Определение прогностических параметров течения рака предстательной железы является ключевым для выбора оптимальной лечебной тактики.

В нашем исследовании был проведен анализ рецидива заболевания в зависимости от наиболее значимых факторов прогноза опухолевого процесса в количественном значении, а именно, учитывался уровень ПСА, тестостерона, объем предстательной железы до проведенного лечения и при контроле заболевания – 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после проведенного комплексного лечения в группе исследования и контрольной группе. В последующем полученные данные были сопоставлены с наличием или отсутствием у больных рецидива заболевания. Определение концентрации уровня ПСА – один из ключевых методов контроля эффективности проводимой терапии при раке предстательной железы. при контроле заболевания – 3 месяца, 6 месяцев, 1 год, 2 года, 3 года после проведенного комплексного лечения. Показатель ПСА в сыворотки крови ниже 2,0 нг/мл указывает на достижение полной регрессии опухолевого очага.

На рисунке 29 показано, что у больных исследуемой группы среднее значения уровня стартового ПСА в крови – 43,1 нг/мл (41,2–45), в контрольной группе (рисунок 30) среднее значение – 42,3 нг/мл (42,1–42,5), разница стартового уровня ПСА в группах не превышает 5 % (4,84 %), по количеству наблюдений группы сопоставимы ($\varphi^*_{эмп} = 2,443$) при этом у пациентов, получавших радиосенсибилизацию ЛГ, отмечается значительное снижение

концентрации ПСА в крови, по сравнению с пациентами у которых зарегистрирован рецидив заболевания.

Следовательно, терморадитерапия показывает преимущества у пациентов, которые относятся к высокому риску заболеванию по ПСА более 20 нг/мл.

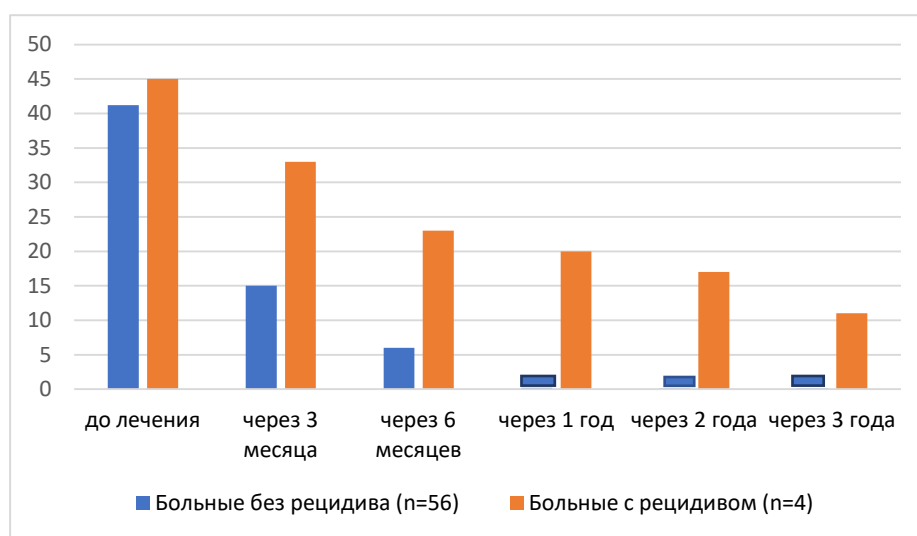


Рисунок 29 – Динамика ПСА в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в исследуемой группе (n = 60), нг/мл

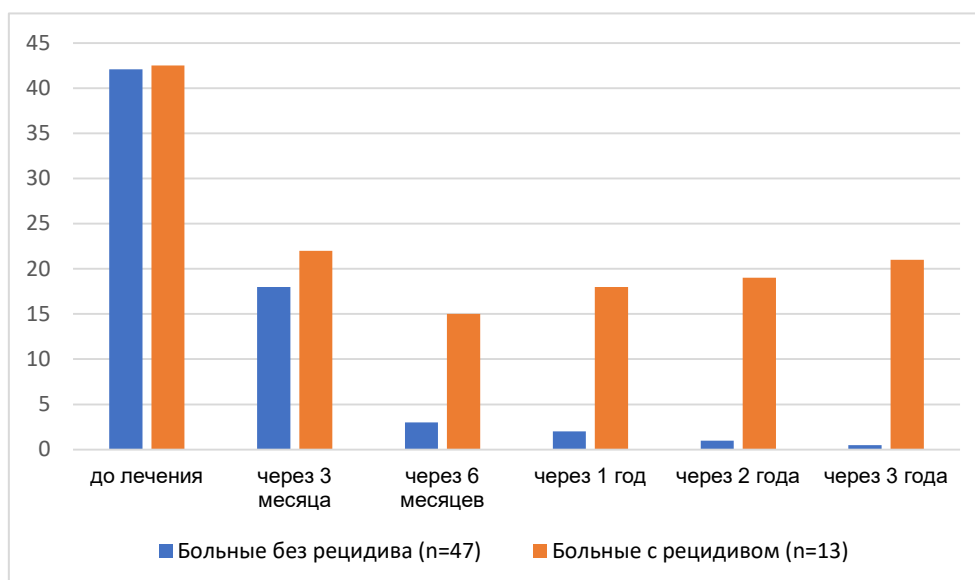


Рисунок 30 – Динамика ПСА в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в контрольной группе (n = 60), нг/мл

При анализе изменения уровня тестостерона выявлено, что у больных исследуемой группы среднее значение уровня тестостерона до лечения в крови составляет 8,9 нмоль/л (8,3–9,5) (рисунок 31), в контрольной группе среднее значение – 9,75 нмоль/л (9,3–10,2), вместе с тем, в динамике у пациентов в обеих группах отмечается равномерное снижение концентрации тестостерона в крови, по сравнению с пациентами у которых зарегистрирован рецидив заболевания (рисунок 32). Из этого следует, что уровень тестостерона в крови эффективно снижается без значимого преимущества от метода лечения.

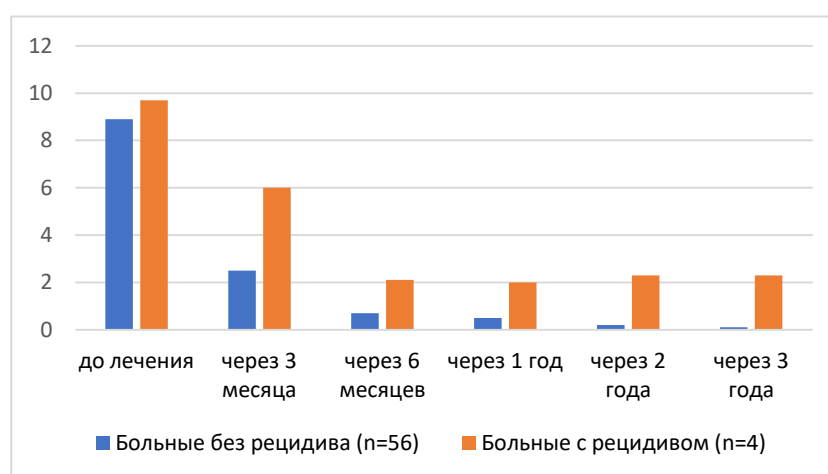


Рисунок 31 – Тенденции изменения концентрации тестостерона в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в исследуемой группе (n = 60), нг/мл

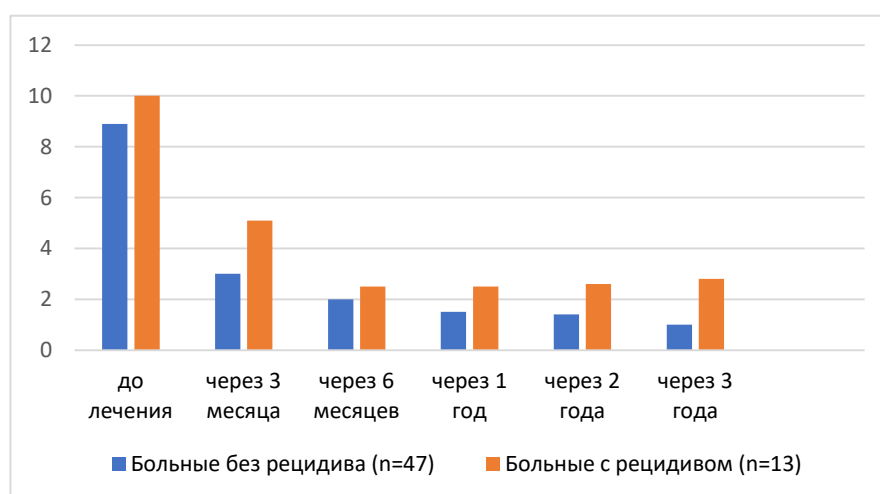


Рисунок 32 – Тенденции изменения тестостерона в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в контрольной группе (n = 60), нг/мл

На рисунке 33 при анализе влияния стартового объема ПЖ, выявлено, что в группе с добавлением локальной гипертермии у пациентов без рецидива демонстрируются наилучшие результаты в виде уменьшения объема ПЖ в динамике в исследуемой и в контрольной группах (рисунок 34). Также, учитывая, ранее описанные симптомы заболевания, возможно предположить, что с уменьшением размера ПЖ связано уменьшение болевого синдрома, проявления гематурии у больных на фоне терморадикотерапии.

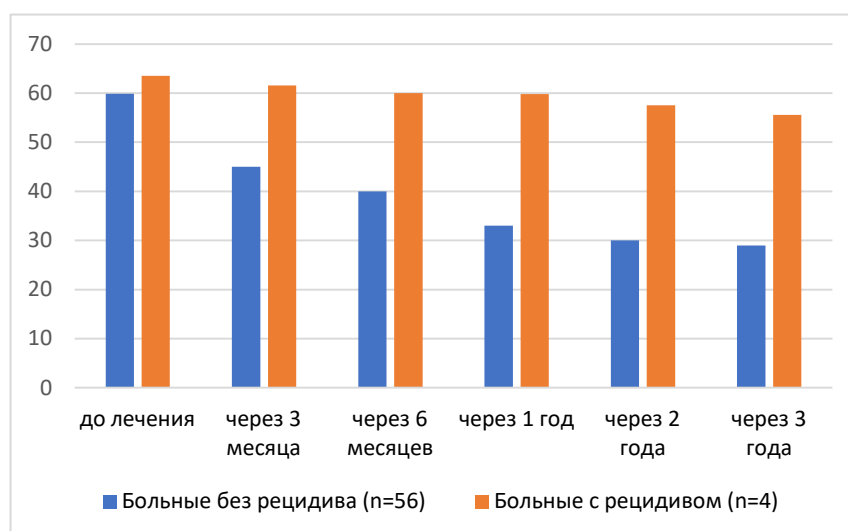


Рисунок 33 – Уровень объема предстательной железы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в исследуемой группе (n = 60), см³

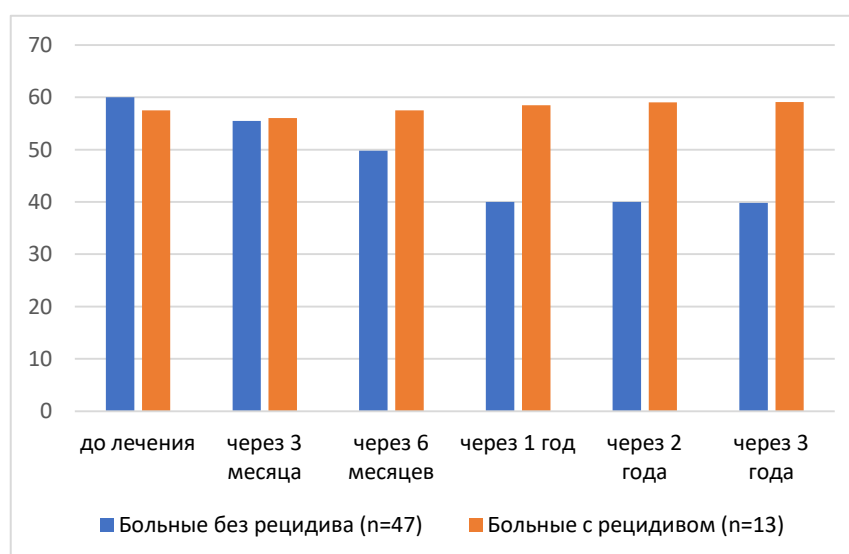


Рисунок 34 – Уровень объема предстательной железы в зависимости от наличия или отсутствия рецидива в контрольной группе (n = 60), см³

6.2 Математическая модель прогноза риска развития рецидива у больных раком предстательной железы

С целью оценки факторов риска развития у 120 больных РПЖ, перенесших комплексное лечение, был проведен одно-и многофакторный логистический регрессионный анализ. Исследование в данной области направлено на повышение локорегионарного контроля над опухолью, сокращение частоты рецидивов и увеличение выживаемости больных РПЖ.

При однофакторном регрессионном анализе установлено, что развитие рецидивов было достоверно связано с такими критериями, как возраст больных от 50 до 69 лет (ОШ (95 % ДИ) – 0,53 (0,03–1,05), ($p = 0,0455$)); стадии заболевания III ($T_{3a}-T_{3b}/N_0$) (ОШ (95 % ДИ) – 1,50 (1,03–2,55), ($p = 0,0356$)); IV ($T_{3a}-T_{3b}/N_1$) (ОШ (95 % ДИ) – 1,86 (1,06–2,55), ($p = 0,0302$)); стартовый ПСА более 20 нг/мл (ОШ(95 % ДИ) – 4,02 (0,35–3,12), ($p = 0,0355$)); объем предстательной железы до лечения более 50 см³ (ОШ(95 % ДИ) – 1,70 (1,05–2,15), ($p = 0,010$)); наличие коморбидности у больного (ОШ(95 % ДИ) – 2,04 (1,23–3,15), ($p = 0,0396$)).

Многофакторный анализ для значимых в однофакторном анализе исключил достоверность таких критериев, как объем предстательной железы до лечения более 50 см³ (ОШ(95 % ДИ) – 1,95 (1,08–3,12), ($p = 0,1216$)); стадию заболевания III ($T_{3a}-T_{3b}/N_0$) (ОШ (95 % ДИ) – 2,45 (1,05–3,12), ($p = 0,6325$)) и позволил выявить достоверные прогностические параметры – возраст больных от 50 до 69 лет (ОШ (95 % ДИ) – 1,56 (0,10–2,25), ($p = 0,0385$)); стадия заболевания IV ($T_{3a}-T_{3b}/N_1$) (ОШ (95 % ДИ) – 2,56 (1,08–3,05), ($p = 0,0425$)); стартовый ПСА более 20 нг/мл (ОШ(95 % ДИ) – 5,12 (0,28–3,35), ($p = 0,0405$)); наличие коморбидности у больного (ОШ(95 % ДИ) – 3,06 (1,06–4,20), ($p = 0,0456$)). Полученные данные были подтверждены многофакторным анализом для всех переменных (таблица 31).

Таблица 31 – Регрессионный анализ прогностической значимости клинико-морфологических параметров опухоли в оценки риска рецидива РПЖ

Оцениваемый критерий	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ для значимых в однофакторном анализе		Многофакторный анализ для всех переменных	
	ОШ (95 % ДИ)	Достоверность различий (p)	ОШ (95 % ДИ)	Достоверность различий (p)	ОШ (95 % ДИ)	Достоверность различий (p)
Возраст больных:						
от 50 до 69	0,53 (0,03-1,05)	0,0358	1,23 (0,12-1,16)	0,0455	1,56 (0,10-2,25)	0,0385
от 70 до 79	0,62 (0,05-1,02)	0,6458	—	—	2,46 (0,27-4,15)	0,2016
Стадия						
II (T _{2a} -T _{2c} /N ₀)	1,44 (0,98-2,06)	0,2218	—	—	2,05 (0,30-7,12)	0,7325
III (T _{3a} -T _{3b} /N ₀)	1,50 (1,03-2,55)	0,0356	2,45 (1,05-3,12)	0,6325	3,15 (1,03-2,95)	0,8256
IV (T _{3a} -T _{3b} /N ₁)	1,86 (1,06-2,55)	0,0302	2,56 (1,08-3,05)	0,0425	2,82 (0,35-4,12)	0,0376
Сумма баллов по Глиссону:						
Глиссон 6	1,60 (0,65-6,25)	0,2116	—	—	2,30 (0,36-4,15)	0,2538
Глиссон 7	1,75 (0,74-8,15)	0,3755	—	—	2,55 (0,27-4,48)	0,3216
Глиссон 8	1,33 (0,45-2,04)	0,4213	—	—	2,34 (0,22-5,02)	0,4236
стартовый ПСА в крови:						
< 20/> 20 нг/мл	4,02 (0,35-3,12)	0,0355	5,12 (0,28-3,35)	0,0405	5,56 (0,30-3,84)	0,0035
Объем ПЖ до лечения:						
< 50см ³ /> 50 см ³	1,70 (1,05-2,15)	0,0310	1,95 (1,08-3,12)	0,1216	2,23 (0,88-5,68)	0,2754
Ранние лучевые реакции:						
нет/есть	2,18 (1,12-8,36)	0,4523	—	—	2,40 (1,06-10,06)	0,5673
Поздние лучевые осложнения:						
нет/есть	2,10 (1,16-7,50)	0,3518	—	—	2,50 (1,12-9,02)	0,5865
коморбидность						
нет/есть	2,04 (1,23-3,15)	0,0396	3,06 (1,06-4,20)	0,0456	2,55 (1,02-3,86)	0,0035

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

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

где P – значение вероятности развития рецидива;

e – математическая константа, равная 2,72.

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

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

Значение уравнения регрессии представлено в виде формулы:

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

где Y – значение уравнения регрессии;

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

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

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

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

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

Построенная математическая модель обладает высокой степенью достоверности ($\chi^2 = 8,05$); ($p = 0,0396$). Чувствительность математической

модели составила 86,5 %, специфичность модели – 85,7 %, диагностическая точность – 84,3 %.

В результате выполненного исследования показано, что совокупность таких показателей, как стадия заболевания T_{3a}-T_{3b}/N₁, ПСА более 20 нг/мл, наличие коморбидного фона можно рассматривать, как важные прогностические факторы риска развития локорегионарного рецидива РПЖ ($p < 0,5$).

В качестве иллюстрации приводим клинические примеры.

Клинический пример № 1. Больной Г., 67 года, с диагнозом рак предстательной железы IV стадии (T_{3a}N₁M₀). Сопутствующий диагноз – сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 7,5 %. Ожирение 1 ст. (ИМТ 32,0). По данным гистологического исследования – ацинарная аденокарцинома левой доли предстательной железы, сумма Глисона 7 (3 + 4), градирующая группа 4, периневральной и ангиолимфатической инвазии не обнаружено, стартовый ПСА – 32,5 нг/мл (таблица 32).

Пациенту проведен радикальный курс ДЛТ на предстательную железу, семенные пузырьки, лимфатические узлы малого таза (общие подвздошные, наружные подвздошные, внутренние подвздошные, пресакральные лимфатические узлы) и буст на метастатический подвздошный лимфатический узел слева РОД 2,5/2,5/1,8/2,2 Гр СОД 70/70/50,4/61,6 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 80/80/47/64 Гр, в режиме 5 раз в неделю, всего 28 фракций на аппарате «Elekta Versa HD», радиосенсибилизация локальной гипертермией не проводилась (рисунок 35). Дозиметрический расчет ДЛТ осуществлялся на планирующей системе «Мопасо». Также во время комплексного лечения пациент получал гормональную терапию препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней.

Таблица 32 – Значение переменных с учетом неблагоприятных факторов прогноза

Критерий	Переменные в формуле
Возраст больного от 50 до 69 лет	$X_1 = 1$
Стадия заболевания	$X_2 = 1$
Значения стартового ПСА	$X_3 = 1$
Наличие коморбидной патологии	$X_4 = 1$

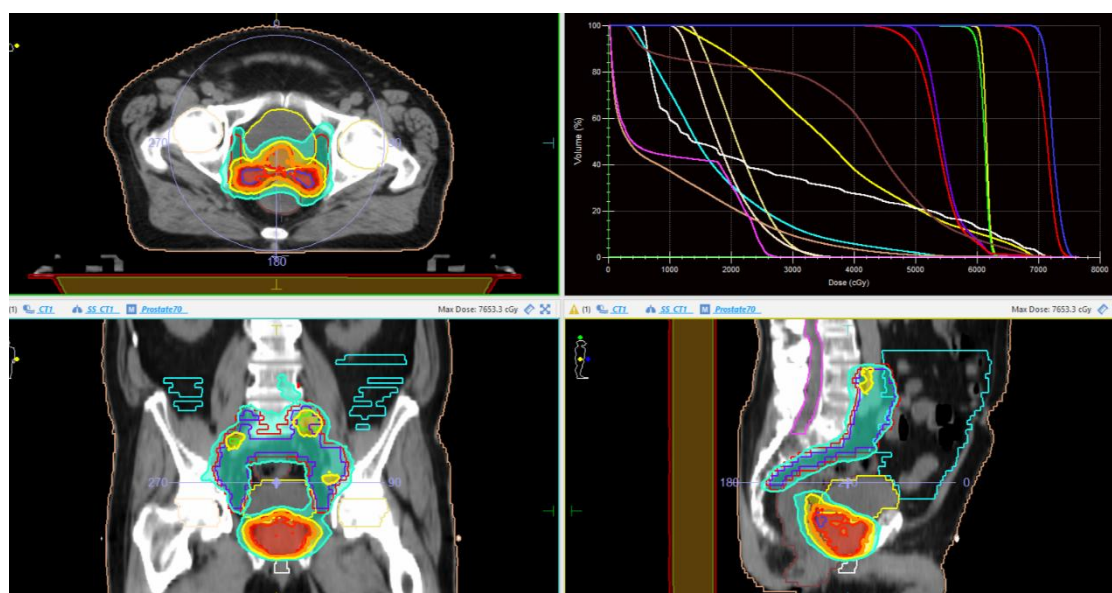


Рисунок 35 – Дозиметрический расчет для клинического примера № 1 на системе планирования «Монасо»

Предполагаемая вероятность развития местного рецидива РПЖ определялась по формуле:

$$Y = (-3,83 + 1,23 \cdot 1 + 2,56 \cdot 1 + 5,12 \cdot 1 + 3,06 \cdot 1) = 8,14 \quad (3)$$

Значение вероятности местного прогрессирования оценивалось по формуле:

$$P \text{ рецидива} = e^Y / (1 + e^Y) = 2,72^{8,14} / (1 + 2,72^{8,14}) = 0,96 \quad (4)$$

Вероятность развития местного рецидива у больного РПЖ составила 96 %. При динамическом наблюдении спустя 24 месяца после комплексного лечения диагностирован локорегионарный рецидив РПЖ.

Клинический пример № 2. Больной В., 75 лет, с диагнозом: Рак предстательной железы II стадии ($T_{2c}N_0M_0$). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c менее 7,0 %. Ожирение 1 ст. (ИМТ 31,0). Гистология – ацинарная аденокарцинома правой доли предстательной железы, сумма Глисона 6 (3 + 3), градирующая группа 2, без перинеуральной и ангиолимфатической инвазии. Стартовый ПСА – 14,5 нг/мл (таблица 33). Проведен радикальный курс ДЛТ на предстательную железу, семенные пузырьки РОД 2,5/2,5 Гр до СОД 60/60 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 79,4/79,4 Гр, режим 5 раз в неделю, на аппарате «Elekta Infinity» и гормональная терапия препаратом бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней (рисунок 36).

Таблица 33 – Значение переменных с учетом неблагоприятных факторов прогноза

Критерий	Переменные в формуле
Возраст больного от 50 до 69 лет	$X_1 = 0$
Стадия заболевания	$X_2 = 0$
Значения стартового ПСА	$X_3 = 0$
Наличие коморбидной патологии	$X_4 = 1$

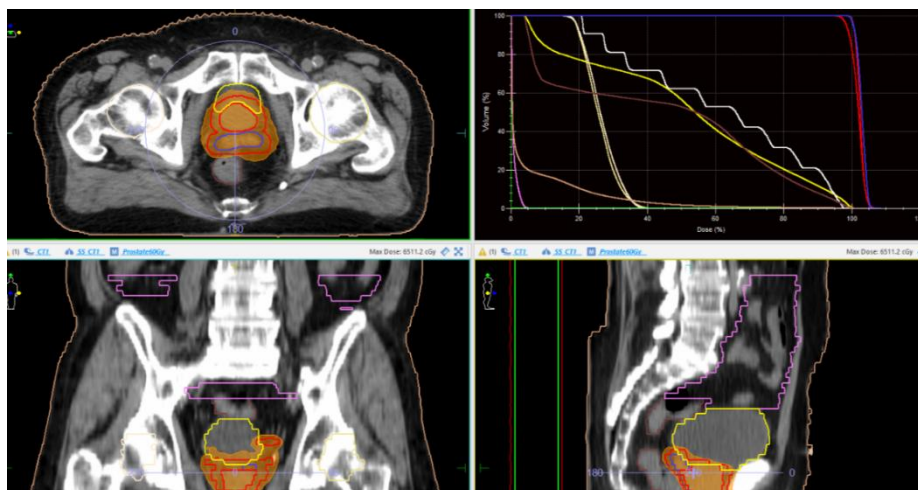


Рисунок 36 – Дозиметрический расчет для клинического примера №2 на системе планирования «Монасо»

Предполагаемая вероятность развития местного рецидива РПЖ определялась по формуле:

$$Y = (-3,83 + 1,23 \cdot 0 + 2,56 \cdot 0 + 5,12 \cdot 0 + 3,06 \cdot 1) = -0,77 \quad (5)$$

Значение вероятности местного прогрессирования оценивалось по формуле:

$$P \text{ рецидива} = e^Y / (1 + e^Y) = 2,72^{-0,77} / (1 + 2,72^{-0,77}) = 0,32 \quad (6)$$

Вероятность развития местного рецидива у больного РПЖ составила 32 %. При динамическом наблюдении спустя 24 месяца после комплексного лечения – без признаков рецидива заболевания.

Клинический пример № 3. Больной М., 75 лет, с диагнозом: Рак предстательной железы IV стадии ($T_{3b}N_1M_0$). Сахарный диабет 2 типа. Целевой уровень HbA1c менее 7,0 %. Ожирение 1 ст. (ИМТ 30,5). Гистология – ацинарная аденокарцинома левой доли предстательной железы, сумма Глисона 8 (4 + 4), градирующая группа 4, периневральной и ангиолимфатической

инвазии не обнаружено, стартовый ПСА – 28,4 нг/мл (Таблица 34). В отделении радиотерапии проведен радикальный курс ДЛТ с облучением предстательной железы, семенных пузырьков, регионарных лимфатических узлов малого таза РОД 2,5/2,5/1,8 Гр до СОД 70/70/50,4 Гр, что соответствует биологически эффективной суммарной очаговой дозе 80/80/47 Гр в режиме 5 раз в неделю, всего 28 фракций на аппарате «Elekta Versa HD» на фоне локальной ГТ (n = 10) на аппарате «Celsius TCS» и бусерелином в дозе 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней (рисунок 37).

Таблица 34 – Значение переменных с учетом неблагоприятных факторов прогноза

Критерий	Переменные в формуле
Возраст больного от 50 до 69 лет	$X_1 = 0$
Стадия заболевания	$X_2 = 1$
Значения стартового ПСА	$X_3 = 1$
Наличие коморбидной патологии	$X_4 = 1$

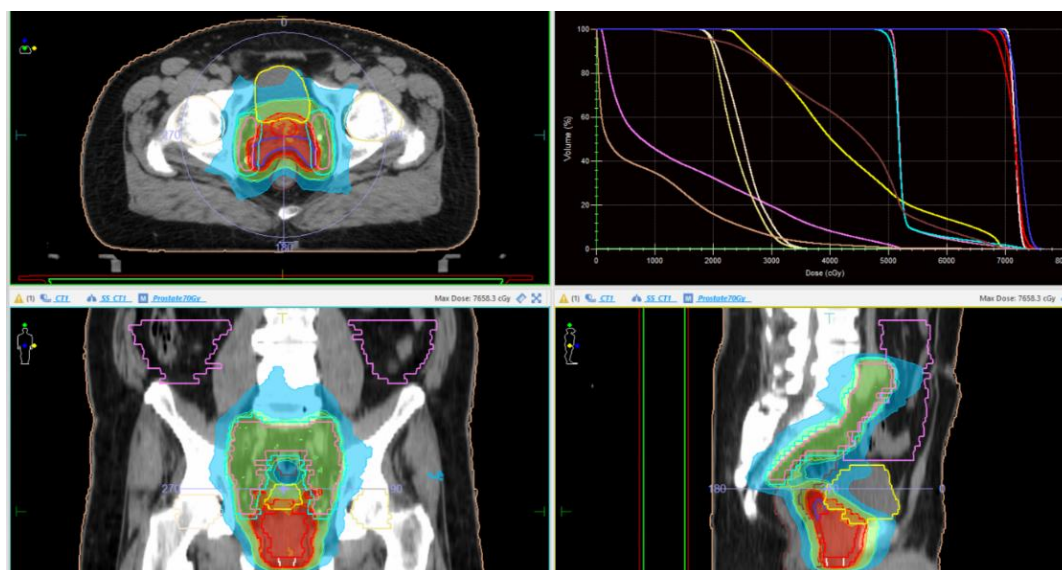


Рисунок 37 – Дозиметрический расчет для клинического примера №3 на системе планирования «Monaco»

Предполагаемая вероятность развития местного рецидива РПЖ определялась по формуле:

$$Y = (-3,83 + 1,23 \cdot 0 + 2,56 \cdot 1 + 5,12 \cdot 1 + 3,06 \cdot 1) = 6,91 \quad (7)$$

Значение вероятности местного прогрессирования оценивалось по формуле:

$$P \text{ рецидива} = e^Y / (1 + e^Y) = 2,72^{6,91} / (1 + 2,72^{6,91}) = 0,99 \quad (8)$$

Вероятность развития местного рецидива у больного РПЖ составила 99 %. При динамическом наблюдении спустя 24 месяца после комплексного лечения – без признаков рецидива заболевания.

Предполагаемая математическая модель позволяет с большей точностью и информативностью провести прогнозирование возникновения рецидивов у больных РПЖ, что помогает выбрать лечебную тактику, и тем самым персонализировать назначение лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией.

На основе полученных данных были разработаны показания к радиосенсибилизации локальной гипертермией для комплексного лечения больных РПЖ:

- а) возраст пациента от 50 до 69 лет;
- б) стадия РПЖ IV (ТЗ_а-ТЗ_б/N₁);
- в) стартовый ПСА более 20 нг/мл;
- г) наличие коморбидности у больного.

Сочетание двух и более перечисленных факторов является основанием для назначения терморадикотерапии у больных РПЖ.

ГЛАВА 7

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИНБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛУЧЕВЫХ РЕАКЦИЙ/ПОВРЕЖДЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

7.1 Анализ влияния синбиотиков на лучевые реакции на фоне комплексного лечения у больных раком предстательной железы

Впервые у больных РПЖ, получающих ДЛТ с радиосенсибилизацией локальной гипертермией исследована эффективность применения синбиотика и фитолизатов на развитие реакций, возникающих в процессе лечения. Больные РПЖ, которые получали лечения терморадикотерапией были разбиты на две группы, первая группа пациентов – 30 больных, использовала в своей диете синбиотик и фитолизат из растительных компонентов для кишечника и мочевыводящих путей. Препараты принимали на протяжении всего курса лечения в соответствии с инструкцией по применению. Пациентам второй группы – 30 больных, пробиотики и фитолизаты не назначались (таблица 35).

С целью изучения эффективности сопроводительного лечения оценивались следующие параметры:

а) анамнестическая оценка дизурических и диспепсических расстройств – частота никтурии (позывов к мочеиспусканию в ночное время), жалобы на жжение, зуд при мочеиспускании, вздутие живота (метеоризм);

б) исследование микрофлоры кишечника методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией в лаборатории с помощью персонализированного теста «Микрофлора человека» на базе лаборатории ООО «ВедаГенетика»;

в) оценка качества жизни по опроснику EORTC QLQC30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire),

разработанного для оценки качества жизни пациентов с онкологическим заболеванием [91].

Таблица 35 – Распределение больных РПЖ в группы, получающих терморрадиотерапию в зависимости от сопроводительной терапии

Стадия заболевания, TNM		Группа больных, получающих терморрадиотерапию (n = 60)	
		Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
II	T2aN0M0	1	0
II	T2bN0M0	4	5
	T2cN0M0	14	13
III	T3aN0M0	4	5
	T3bN0M0	3	3
IV	T3aN1M0	3	3
	T3bN1M0	1	1

Анализ жалоб больных показал, что в начале лечения частота никтурии в двух группах составляла 4–5 раз за ночь (различий не было). После окончания комплексного лечения в первой группе наблюдалось снижение частоты никтурии до 2–3 раз за ночь, по сравнению со второй группой, где частота мочеиспускания осталась прежней 4–5 раз за ночь; кроме того, в первой группе отмечалось уменьшение дискомфорта при мочеиспускании (жжения, зуда), отсутствие симптомов метеоризма по сравнению со второй группой. Изучение микробиоты кишечника проводилось методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией с помощью персонализированного теста «Микрофлора человека» на базе лаборатории «ВедаГенетика», г. Новосибирск. Тест позволяет оценить состояние микрофлоры кишечника – количество и

соотношение полезных бактерий, наличие условно-патогенных, наличие избыточного бактериального роста и анаэробного дисбаланса (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительный анализ микробиоты кишечника у больных РПЖ

Показатель	Первая группа (n = 30)		Вторая группа (n = 30)		Референ- тные значения (КОЕ/г
	до начала лечения	после лечения	до начала лечения	после лечения	
бифидобактерии	10^8	$10^{10} \uparrow$	10^7	$10^5 \downarrow$	10^9-10^{10}
лактобактерии	10^5	$10^8 \uparrow$	105	$10^3 \downarrow$	10^7-10^8
бактериоиды	10^{10}	10^{11}	10^{10}	10^{10}	10^9-10^{12}
E.coli	10^7	10^8	10^7	10^7	10^6-10^8
Bacteroides fragilis group / F. prausnitzii	110	50 $\downarrow$	120	160 $\uparrow$	0,01–100
F. prausnitzii	10^6	$10^9 \uparrow$	10^7	$10^5 \downarrow$	10^8-10^{11}

У больных РПЖ оценивалось количество бифидобактерий, лактобактерий, E. coli, бактероидов, F. prausnitzii, Klebsiella, Clostridium difficile, Candida, соотношение бактерий – Bacteroides fragilis group к Faecalibacterium prausnitzii, данное отношение рассматривается в качестве индикатора дисбиоза толстой кишки провоспалительного типа. При проведении анализа состояния микробиоты кишечника было обнаружено, что в группе пациентов, получавших сопроводительную терапию, отмечено восстановление баланса микрофлоры кишечника, которое проявилось в повышении содержания лакто- и бифидобактерий ($p < 0,05$) и нормализации соотношения анаэробных бактерий. Патогенных бактерий – Klebsiella, Clostridium difficile, Candida в первой и во второй группах обнаружено не было.

По данным опросника EORTC QLQC30, у пациентов, получающих сопроводительную терапию, достоверно повышается качества жизни (Таблица 37).

Таблица 37 – Оценка качества жизни по баллам опросника EORTC QLQC30 после завершения лечения

Симптомы	Первая группа (n = 30)	Вторая группа (n = 30)
боли в области малого таза	2,00 ± 0,24***	3,47 ± 0,13
общая слабость	1,70 ± 0,15*	2,60 ± 0,28
диарея	1,50 ± 0,18*	2,40 ± 0,24
тошнота	1,60 ± 0,18***	3,40 ± 0,16
снижение аппетита	1,90 ± 0,23***	3,33 ± 0,23
Примечания: 1 * достоверно при (p < 0,05); 2 ** достоверно при (p < 0,01); 3 *** достоверно при (p < 0,001) в сравнении со второй группой; 4 Выражение (x ± m) ошибка среднего.		

7.2 Результаты применения синбиотиков у больных раком предстательной железы в лечении лучевых реакций/повреждений

Результаты сравнительного применения сопроводительной терапии на фоне включения приема синбиотика, фитализата продемонстрировали, что наблюдается тенденция к уменьшению лучевых реакций со стороны мочевого пузыря и кишечника у больных РПЖ, получающих радиотерапию в сочетании с гормональной терапией. У пациентов получающих синбиотик, растительный фитолизат для кишечника и мочевыводящих путей во время комплексного

противоопухолевого лечения отмечено восстановление баланса микрофлоры кишечника, в том числе, повышение содержания лакто- и бифидобактерий.

Лактобактерии за счет стимуляции барьерных функций кишечного эпителия, повышают скорость его регенерации, влияют на синтез антител к патогенным микроорганизмам, активируют фагоцитоз, а также синтез лизоцима, интерферонов и цитокинов, модулируя локальный иммунный ответ. Бифидобактерии участвуют в синтезе биологически активных веществ и витаминов (группы В, К, пантотеновая и фолиевая кислоты), нормализуют минеральный, белковый и жировой обмен. Совместное действие данных бактерий значительно влияет на подавление роста патогенной микрофлоры, устранение интоксикации организма, нормализации обмена веществ и восстановление полноценного пищеварения.

У больных, принимающих данную сопроводительную терапию, улучшается качество жизни, в связи с уменьшением выраженности общей лучевой токсичности.

Достоверно доказано, что применение препаратов синбиотика и растительных фитолизатов снижают частоту развития и тяжесть нежелательных явлений облучения ($p < 0,05$) и может быть включено в диету у больных РПЖ на фоне терморадикотерапии.

Целесообразно дальнейшее исследования в данном направлении, что внесет безусловный вклад в развитие персонализированной сопроводительной терапии у данной категории больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лидирующие позиции в мировой и отечественной статистике среди злокачественных новообразований у лиц мужского населения занимает РПЖ. На момент постановки на учет диагноз РПЖ в 37,7 % случаев выявляется в местнораспространенной форме [85].

Существует множество доступных вариантов лечения РПЖ, включая активное наблюдение, хирургическое лечение, применение высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (high-intensity focused ultrasound-HIFU), лекарственную терапию, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию, сочетанную радиотерапию [27; 34].

Одним из основных методов лечения рака предстательной железы является лучевая терапия, она может быть применена как в самостоятельном варианте, так и в качестве компонента комбинированного и комплексного лечения заболевания [178].

Несмотря на прогресс в радиотерапии, включающий передовое оборудование и более точное планирование, у ряда больных со временем возникает рецидив в зоне облучения. Повышение суммарной дозы облучения при проведении лучевой терапии выше 80 Гр связано с увеличением постлучевых осложнений, что подчеркивает необходимость поиска стратегий для улучшения лечения [73]. Локальная гипертермия и лучевая терапия представляют собой привлекательную комбинацию для улучшения локального контроля опухоли без увеличения риска токсичности для окружающих здоровых тканей [39; 47].

К настоящему времени в мировой литературе накоплен определенный опыт использования локальной гипертермии в комбинации с лучевой терапией, но в тоже время имеются лишь единичные публикации о лучевом лечении больных РПЖ в условиях локальной гипертермии [106; 108]. Практически не изученным остается вопрос оценки эффективности лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией у больных РПЖ.

Одно из значимых исследований, посвященных использованию локальной гипертермии в комплексном лечении рака предстательной железы, проведено в Японии в период с 2013 по 2015 гг. Локальная ГТ в сочетании с лучевой терапией использовалась для улучшения клинических результатов у больных РПЖ высокого или очень высокого риска. В ретроспективном исследовании Yahara K., опубликованном в 2015 году, проанализированы данные 82 пациентов, получавших ДЛТ в сочетании с локальной ГТ и 64 пациентов, получавших только ДЛТ. Изучено сочетание ДЛТ и локальной ГТ у пациентов с РПЖ высокого или очень высокого риска (оценка по шкале Глисона 8–10, ПСА более 20 нг/мл, опухоли T3b-T4). Локальная ГТ применялась после сеансов лучевой терапии один или два раза в неделю с использованием системы Thermotron RF-8 (Осака, Япония). Доказано, что при 3-летнем анализе выживаемости пациенты, получавшие ДЛТ с добавлением локальной ГТ, получили наибольшее преимущество, чем при использовании только ДЛТ (78 % против 72 %), ($p = 0,3$). В данном исследовании не было выявлено различий в частоте возникновения лучевых реакций со стороны мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта 2-й степени и выше у пациентов, получавших или не получавших локальную гипертермию [136; 190; 200].

Учитывая изложенное, перспективным представляется изучение использования терморадикотерапии у больных РПЖ [191]. В данном исследовании мы ставили цель разработать способ дистанционной конформной лучевой терапии с использованием современных методик (VMAT, IGRT) и радиосенсибилизацией локальной гипертермии рака в комплексном лечении рака предстательной железы и оценить его эффективность. Для достижения поставленной цели были определены основные задачи – разработать и провести клиническую апробацию метода комплексного лечения рака предстательной железы, включающего радикальный курс дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) с радиосенсибилизацией локальной гипертермией; провести оптимизацию дозиметрического планирования

дистанционной конформной радиотерапии (VMAT, IGRT) в комплексном лечении больных раком предстательной железы; оценить переносимость радикального курса дистанционной конформной лучевой терапии (VMAT, IGRT) в сочетании с локальной гипертермией в комплексном лечении больных с локализованными и местнораспространенными формами рака предстательной железы; изучить эффективность разработанного метода терморадитерапии в зависимости от объема облучения первичной опухоли предстательной железы и лимфатических узлов малого таза; провести сравнительный анализ частоты и выраженности лучевых реакций/повреждений нормальных по шкале RTOG/EORTC (1995) при использовании терморадитерапии и стандартной методики лучевой терапии; разработать показания к назначению терморадитерапии в комплексном лечении локализованных и местнораспространенных форм рака предстательной железы.

Включены 120 больных РПЖ с подтвержденным гистологическим диагнозом РПЖ I–II стадий T_1 – $T_2N_0M_0$ и III–IV стадий T_3 – $T_4N_{0-1}M_0$. Пациентам выполнялась максимальная андрогенная блокада, которая включала в себя медикаментозную кастрацию препаратами аналогами ЛГРГ. Все больные были разделены на две группы.

I группа (исследуемая) – комплексное лечение, сочетающее в себе ДЛТ, ЛГ, гормонотерапию (ГТ) – 60 больных. Выделены подгруппы в зависимости от объемов облучения, которые зависят от риска прогрессирования заболевания:

а) Ia ($n = 30$) – ДЛТ с облучением только предстательной железы или предстательной железы РОД 2,5 Гр и семенных пузырьков РОД 2,5 Гр, кратность – 5 раз в неделю до СОД 77 изоГр на каждую зону облучения;

б) Ib ($n = 30$) – ДЛТ с облучением предстательной железы РОД 2,5 Гр и семенных пузырьков РОД 2,5 Гр до СОД 77 изоГр; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр, кратность – 5 раз в неделю.

II группа (контрольная) – комплексное лечение, сочетающее в себе ДЛТ,

ЛГ без радиосенсибилизации локальной гипертермией – 60 больных. В зависимости от объема облучения выделены подгруппы:

а) IIa (n = 30) – ДЛТ с облучением только предстательной железы или предстательной железы и семенных пузырьков РОД 2,5 Гр на каждую зону облучения, кратность – 5 раз в неделю до СОД 77 изоГр на каждую область;

б) IIb (n = 30) – ДЛТ с облучением предстательной железы РОД 2,5 Гр и семенных пузырьков РОД 2,5 Гр до СОД 77 зоГр на каждую зону; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр, СОД 80 изоГр, кратность – 5 раз в неделю.

Средний возраст участников исследования – $(70,0 \pm 1,8)$ лет. Ацинарная аденокарцинома ПЖ подтверждена в 100 % случаев методом трансректальной мультифокальной биопсии под УЗИ-навигацией. По сумме баллов Глисона больные РПЖ были представлены следующим образом – наиболее часто встречалась сумма баллов по шкале Глисон 6 – 70 %, далее следовала сумма баллов 7 – 24,17 % и затем сумма баллов 8 – 7 %. Таким образом, больные в группах исследования были сопоставимы.

Всем больным РПЖ в исследуемой и контрольной группах проводилась ДЛТ в режиме умеренного гипофракционирования на предстательную железу РОД 2,5 Гр и семенные пузырьки РОД 2,5 Гр до СОД 77 изоГр на каждую зону облучения и в режиме классического фракционирования на зоны регионарного лимфатического оттока РОД 1,8 Гр до СОД 80 изоГр.

Для выполнения ДЛТ использовались линейные ускорители электронов фотонным пучком энергии 6 МэВ – ЛУЭ «Elekta Infinity», ЛУЭ «Elekta Versa HD». При облучении применялась конформная лучевая терапия по методикам VMAT, IGRT.

Независимо от стадии заболевания в исследуемой и контрольной группах выделено по 30 коморбидных больных РПЖ с целью оценки влияния сопутствующих заболеваний на частоту и тяжесть лучевых реакций на фоне проведения терморадикотерапии.

В последние годы среди пациентов с локализованным РПЖ наблюдается увеличение доли больных с коморбидной патологией, среди которых преобладают гипертоническая болезнь, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Наличие этих сопутствующих заболеваний повышает риски, связанные с хирургическим лечением. Вследствие этого немаловажным является изучение особенностей ведения терморадикотерапии у больных РПЖ данной группы.

При добавлении ЛГ у коморбидных больных РПЖ выявлен статистически достоверно более выраженный радиоэпидермит 43,33 % против 16,67 % ($p = 0,025$). Вероятно, данные изменения связаны с тем, что на фоне абдоминального ожирения наблюдаются изменения придатков кожи, подкожной жировой клетчатки, лимфатической и кровеносной микроциркуляции, коллагеновых структур и процессов регенерации тканей, приводящих к развитию кожных нежелательных явлений. Во всех случаях радиоэпидермиты не приводили к перерыву в лечении и купировались назначением медикаментозной симптоматической терапии.

Ответ опухоли на проведенное лечение у больных РПЖ оценивали с использованием полного арсенала современных диагностических методов.

Общая эффективность лечения (полная и частичная регрессия опухоли) в исследуемой группе больных РПЖ составила – 78,3 %, в контрольной группе показатели – 50,0 %. Разница в группах составила – 28,3 % ($p = 0,002$). У всех больных РПЖ исследуемой ($n = 60$) и контрольной ($n = 60$) группах было завершено лечение в полном объеме.

Общая выживаемость через 12 месяцев наблюдения составила 100 %. Выживаемость без прогрессирования в течение одного года составила в группе исследования – 95 % (в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 90 %), в контрольной группе – 83,33 % (в подгруппе IIa – 93,33 %, в подгруппе IIb – 90,0 %).

В исследуемой группе безметастатическая выживаемость через 3 года в подгруппе Ia – 100 %, в подгруппе Ib – 86,67 % (4 случая прогрессии из 30

больных (13,33 %)). Через три года наблюдения безрецидивная выживаемость в группе исследования составила 100 %, в контрольной группе – 95 %, из которой безрецидивная выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, в подгруппе IIb – 95 % (3 случая рецидива), ($p = 0,243$).

В контрольной группе общая выживаемость в подгруппе IIa – 100 %, выживаемость в подгруппе IIb – 56,67 % (13 случаев прогрессии из 30 больных (43,33 %)). В исследуемой группе общая выживаемость через 3 года наблюдения в подгруппах Ia и Ib составила 100 %. В контрольной группе общая выживаемость – 90 %, в подгруппе IIa – 100 %, выживаемость в подгруппе IIa – 80 %.

При оценке общих лучевых реакций, статистически достоверные различия ($p < 0,05$) обнаружены при явлениях тошноты у 20 % в исследуемой группе против 60 % в контрольной ($p = 0,027$) и общей слабости 16,67 % и 36,67 % в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p = 0,022$). При оценке местных лучевых реакций, статистически достоверные различия ($p < 0,05$) в исследуемой и контрольной группах получены в реакции на коже (радиоэпидермит) – 43,33 % и 23,33 % соответственно ($p = 0,032$), и в проявлениях цистита 48,33 % – в исследуемой группе и 68,33 % – в контрольной группе ($p = 0,041$), отсутствие местных лучевых реакций в двух группах не различались ($p = 1,0$).

Впервые у больных РПЖ, получающих терморадикотерапию выполнен анализ эффективности применения синбиотика и фитолизатов на развитие лучевых реакций. После окончания комплексного лечения в группе использования сопроводительной терапии наблюдалось снижение частоты никтурии до 2–3 раз за ночь, по сравнению с группой без применения сопроводительного лечения, где частота мочеиспускания осталась прежней 4–5 раз за ночь; кроме того, в группе с сопроводительным лечением отмечалось уменьшение дискомфорта при мочеиспускании (жжения, зуда), отсутствие симптомов метеоризма. При проведении анализа состояния микробиоты кишечника было обнаружено, что в группе пациентов, получавших

сопроводительную терапию, отмечено восстановление баланса микрофлоры кишечника, которое проявилось в повышении содержания лакто- и бифидобактерий и нормализации соотношения анаэробных бактерий. По данным опросника EORTC QLQC30 у пациентов, получающих сопроводительную терапию, достоверно улучшается качество жизни ($p < 0,05$).

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

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

ВЫВОДЫ

1. Разработан и клинически апробирован метод дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении РПЖ, который способствует достоверному повышению показателей трехлетней безметастатической выживаемости (93,33 % против 78,33 %, $p = 0,033$), трехлетней общей выживаемости (100 % против 90 %, $p = 0,027$) и оказывает положительное влияние на трехлетнюю безрецидивную выживаемость (100 % против 95 %, $p = 0,243$), преимущественно у больных с местнораспространенными формами;
2. Проведена оптимизация объемов облучения за счет расширения отступа STV до 10 мм на зоны регионарных лимфоузлов с учетом дозового градиента на критические органы и анатомические особенности каждого пациента при дозиметрическом планировании конформной лучевой терапии для снижения риска локорегионарного рецидива;
3. При сравнительном анализе динамики выраженности клинических симптомов РПЖ у пациентов исследуемой группы зафиксировано достоверное снижение болевого синдрома (8,3 % против 25 %, $p < 0,01$) и гематурии (3,3 % против 16,6 %, $p < 0,01$), что свидетельствует об удовлетворительной переносимости и отсутствии негативного влияния метода терморадикотерапии;
4. Комплексное лечение РПЖ с использованием терморадикотерапии оказывает выраженный противоопухолевый эффект: частота полных регрессий первичной опухоли в исследуемой группе составила 36,6 % против 18,3 % в контроле ($p = 0,04$), общая эффективность лечения – 78,3 % против 50 % ($p = 0,002$) соответственно;
5. Анализ частоты и выраженности общих лучевых реакций показал полное их отсутствие у 18/60 (30 %) пациентов группы исследования против 3/60 (5 %) в группе контроля ($p = 0,005$), при этом различный объем облучения не оказывал негативного влияния. Ранние местные лучевые реакции кожи в

виде радиоэпидермита I-II степени выраженности по шкале EORTC/RTOG (1995) были выше в группе исследования – 43,33 % против 23,33 % в контроле ($p = 0,032$), диагностировались преимущественно у больных с абдоминальным ожирением;

6. Разработана математическая модель прогнозирования местного рецидива у РПЖ, которая учитывает неблагоприятные клинико-морфологические факторы прогноза заболевания, обладает чувствительностью – 86,5 %, специфичностью – 85,7 %, диагностической точностью – 84,3 %;
7. Показаниями для проведения дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в комплексном лечении рака предстательной железы могут являться: возраст больного от 50 до 69 лет; IV стадия РПЖ ($T_{3a}-T_{3b}/N_1$); стартовый ПСА >20 нг/мл; коморбидность у больных РПЖ;
8. Сопроводительная терапия препаратами синбиотика и растительных фитолизатов снижают частоту развития болей в области малого таза, диареи, тошноты, снижения аппетита ($p < 0,05$) у больных РПЖ на фоне терморадикотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных местнораспространенным РПЖ при проведении комплексного лечения с целью увеличения противоопухолевого эффекта и улучшения показателей выживаемости рекомендуется использование дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией в режиме 2 раза в неделю, 8–10 процедур, за 60 минут до сеанса ДЛТ. Фракционирование при ДЛТ в зависимости от объема облучения необходимо следующим образом – ДЛТ с облучением только предстательной железы – РОД 2,5 Гр или предстательной железы и семенных пузырьков по РОД 2,5 Гр на каждую область облучения, кратность – 5 раз в неделю, при этом СОД 77 изоГр на каждую зону облучения; ДЛТ с облучением предстательной железы и семенных пузырьков по РОД 2,5 Гр и СОД 77 изоГр на каждую зону; ДЛТ с облучением лимфатических узлов малого таза РОД 1,8 Гр и СОД 80 изоГр, кратность – 5 раз в неделю.

2. При проведении предлучевой подготовки рекомендуется выполнение дозиметрического планирования дистанционной конформной лучевой терапии в режимах VMAT, IGRT в комплексном лечении больных РПЖ с учетом анатомических особенностей пациента и выбора адекватного отступа от зон регионарного лимфооттока до 10 мм.

3. Для прогнозирования развития локорегионарного рецидива и дифференцированного назначения ДЛТ с радиосенсибилизацией локальной гипертермией у больных РПЖ рекомендовано применение математической модели, включающей анализ неблагоприятных клинико-морфологических факторов заболевания.

4. Показаниями для назначения дистанционной конформной лучевой терапии с радиосенсибилизацией локальной гипертермией могут служить возраст больного от 50 до 69 лет; стадия РПЖ IV (T3a-T3b/N1); стартовый ПСА более 20 нг/мл; коморбидные больные РПЖ.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

абс.	абсолютный
АД сист.	артериальное давление систолическое
АД диаст.	артериальное давление диастолическое
ГТ	гипертермия
ДГТ	дистанционная гамма-терапии
ДИ	доверительный интервал
ДЛТ	дистанционная лучевая терапия
КОЕ/г	колониеобразующие единицы в 1 грамме образца
КРРПЖ	кастрационно-резистентный рак предстательной железы
ЛГРГ	лютеинизирующий гормон релизинг-гормона
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛУЭ	линейные ускорители электронов
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
ОТ	окружность талии
ОШ	отношение шансов
ПЖ	предстательная железа
ПР	полная регрессия
ПСА	простатспецифический антиген
РОД	разовая очаговая доза
РПЖ	рак предстательной железы
РПЭ	радикальная простатэктомия
СД	сахарный диабет
СОД	суммарная очаговая доза
СПС	стандартизированный показатель смертности
ТГ	триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФКС	фиброколоноскопия

ФО	Федеральный округ
ЧР	частичная регрессия
CTV	clinical target volume – клинический объем мишени
IGRT	image-guided radiotherapy – лучевая терапия под контролем изображения
IL	интерлейкины
IMRT	intensity-modulated radiation therapy – лучевая терапия с модуляцией интенсивности
PTV	planning target volume – планируемый объем мишени
RECIST	response Evaluation Criteria in Solid Tumours – критерии оценки ответа солидных опухолей
VMAT	volumetric modulated arc therapy – объемно-модулированная лучевая терапия
φ	критерий углового преобразования Фишера

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, Б. Я. Химиотерапия в лечении больных метастатическим раком предстательной железы: современное состояние проблемы / Б. Я. Алексеев // Онкоурология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 108–116.
2. Алексеев, Б. Я. Химиотерапия второй линии у больных кастрационно-рефрактерным раком предстательной железы. От клинических исследований к практике / Б. Я. Алексеев, К. М. Ньюшко, А. Д. Каприн // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 84–91.
3. Альбицкий, И. А. Современные методики лучевой терапии рака предстательной железы / И. А. Альбицкий // Вестник РНЦ рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 1–5.
4. Андреева, Л. И. Особенности внутриклеточного содержания и функциональная роль белков теплового шока семейства 70 кДа при стрессе и адаптации / Л. И. Андреева, А. А. Бойкова, Б. А. Маргулис // Технологии живых систем. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 11–18.
5. Аронов, Д. А. Иммунизация белком теплового шока 70 во время латентного периода ингибирует рост перевитой мышам карциномы молочной железы / Д. А. Аронов, Е. И. Скрабелинская, А. А. Бойко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 7. – С. 17–18.
6. Баврина, А. П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях / А. П. Баврина // Медицинский альманах. – 2020. – № 2. – С. 95–104.
7. Бейбалаева, А. Т. Инновации в лучевой терапии при лечении рака предстательной железы: улучшение результатов и минимизация побочных эффектов / А. Т. Бейбалаева, Х. М. Исупанова, А. А. Кастоева [и др.] // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 84–99.
8. Боровиков, В. П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного

анализа данных / В. П. Боровиков. – Москва : Горячая линия-Телеком, 2013. – 288 с.

9. Важенин, А. В. Радиационная онкология: организация, тактика, пути развития / А. В. Важенин. – Москва : Издательство РАМН, 2003. – 236 с.

10. Горбань, Н. А. Рак предстательной железы. Классификация Всемирной организации здравоохранения, 5-е издание / Н. А. Горбань // Онкопатология. – 2022. – Т. 5, № 3. – С. 17–22.

11. Демешко, П. Д. Отдаленные результаты дистанционной лучевой терапии у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы с различным риском прогрессирования / П. Д. Демешко, С. А. Красный // Вестник урологии. – 2015. – № 3. – С. 42–53.

12. Джойнер, М. Основы клинической радиобиологии: учебник / М. С. Джойнер, О. Д. Когель. – 4-е изд. – Москва : БИНОМ. Лаб. знаний, 2021. – 607 с.

13. Евсина, О. В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента / О. В. Евсина // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. – № 1. – С. 119–133.

14. Исаев, И. Г. Анализ частоты осложнений лучевой терапии у пациентов с раком предстательной железы / И. Г. Исаев, Ф. А. Гулиев, К. С. Акперов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 5. – С. 680–686.

15. Калиева, Ф. К. Клиническое значение определения общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы / Ф. К. Калиева, Х. Т. Умурзаков, Ж. Ш. Кенжалин // Наука и здравоохранение. – 2014. – № 3. – С. 69–71.

16. Канаев, С. В. Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов / С. В. Канаев, С. Н. Новиков, Г. И. Гафтон, Р. В. Новиков // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 40–49.

17. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 275 с.

18. Каприн, А. Д. Брахитерапия рака предстательной железы. Опыт работы филиалов Национального медицинского исследовательского центра радиологии / А. Д. Каприн, В. А. Бирюков, А. В. Черниченко [и др.] // Онкоурология. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 94–99.

19. Каприн, А. Д. Причины развития лучевых циститов у больных, перенесших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований малого таза / А. Д. Каприн, В. В. Пасов, С. В. Королёв, О. В. Терехов // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 39–43.

20. Киприянов, Е. В. Гипертермия как компонент комплексного лечения больных раком предстательной железы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Киприянов. – Москва, 2019. – 21 с.

21. Коган, М. И. Прогностические маркеры рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии / М. И. Коган, Е. А. Черногубова, М. Б. Чибичян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 511–515.

22. Корытов, О. В. Радиационно-индуцированный цистит / О. В. Корытов, И. И. Корыткова, А. Р. Ахтемзянов // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – № 3. – С. 22–31.

23. Крылов, А. И. Статистический анализ результатов исследований на примере математического освещения медицинской диссертации / А. И. Крылов, М. И. Лубочкина // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова – 2008. – Т. 15, № 4. – С. 63–64.

24. Кушнерова, Е. В. Токсичность лучевой терапии в режиме гипофракционирования дозы местнораспространенного рака предстательной железы / Е. В. Кушнерова, Н. И. Крутилина // Журнал Гродненского

государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 384–389.

25. Легеза, В. И. Осложнения лучевой противоопухолевой терапии (клиника, патогенез, профилактика, лечение) / В. И. Легеза, И. С. Драчев, С. В. Чепур. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2022. – 207 с.

26. Магруппов, Б. А. Морфологическая характеристика рака предстательной железы и его оценка по шкале Глисона / Б. А. Магруппов, У. Н. Иноятов // Вестник экстренной медицины. – 2020 – Т. 13, № 4. – С. 50–57.

27. Макарова, К. С. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы высокого риска. Анализ осложнений лечения / К. С. Макарова, В. А. Гуменецкая, В. А. Бирюков // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 15–21.

28. Мансурова, А. С. Роль пробиотиков в коррекции нежелательных явлений на фоне химиотерапии у пациенток со злокачественными новообразованиями яичников / А. С. Мансурова, В. Е. Войцицкий, С. Э. Красильников [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2022. – Т. 6, № 4. – С. 252–254.

29. Неймарк, А. И. Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы / А. И. Неймарк, М. А. Тачалов, Б. А. Неймарк [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 20–27.

30. Низамова, Р. С. Рак предстательной железы: эпидемиология, современные тенденции диагностики и стратификация групп риска / Р. С. Низамова, Р. Д. Андреева, Р. М. Исаргапов // Андрология и генитальная хирургия. – 2024. – Т. 25, № 4. – С. 27–36.

31. Никитин, К. Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения / К. Д. Никитин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 125–130.

32. Носов, Д. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы / Д. А. Носов, М. И. Волкова,

О. А. Гладков [и др.] // Злокачественные опухоли : практические рекомендации RUSSCO – 2024. – Т. 9, № 3s2. – С. 519–532.

33. Осипов, О. В. Качество жизни пациентов после радикального лечения локализованного рака предстательной железы / О. В. Осипов, А. В. Карякин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – № 13–4. – С. 17.

34. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 176 с.

35. Солодкий, В. А. Комбинация высокомоментной брахитерапии и дистанционной лучевой терапии у больных раком предстательной железы группы высокого риска с поражением семенных пузырьков / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский, А. Г. Дзидзария, И. Б. Кравцов // Урологические ведомости. – 2019. – Т. 9, № 5. – С. 88–89.

36. Сычева, И. В. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы / И. В. Сычева, В. В. Пасов, А. К. Курпешева // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 57–60.

37. Солодкий, В. А. Брахитерапия источниками низкой и высокой мощности дозы в комбинации с дистанционной радиотерапией в лечение больных раком предстательной железы средней и высокой групп риска прогрессирования / В. А. Солодкий, А. Ю. Павлов, А. Д. Цыбульский, А. К. Ивашин // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 79–83.

38. Терапевтическая радиология: национальное руководство / под ред. А. Д. Каприна, Ю. С. Мардынского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 694 с.

39. Терехов, О. В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря / О. В. Терехов, М. С. Бардычев, О. Б. Карякин, В. В. Пасов // Онкоурология. – 2005. – № 3. – С. 47–51.

40. Трофимова, О. П. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии / О. П. Трофимова, С. И. Ткачев, Т. П. Юрьева // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 355–364.
41. Чойнзонов, Е. Л. Качество жизни онкологических больных / Е. Л. Чойнзонов, Л. Н. Балацкая. Томск : Печатная мануфактура, 2012. – 152 с.
42. Шейко, Е. А. Квантовая медицина при лечении лучевых поражений органов малого таза / Е. А. Шейко, О. Г. Родионова, А. И. Шихлярова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 84. – С. 542–549.
43. Шпилева, О. В. Химиолучевое лечение в условиях локальной гипертермии больных местнораспространенным раком шейки матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Шпилева. – Томск, 2022. – 26 с.
44. Abdollah, F. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: Results from a multiinstitutional study of 1100 patients / F. Abdollah // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68, № 3. – P. 497–505.
45. Antico, M. Real-time adaptive planning method for radiotherapy treatment delivery for prostate cancer patients, based on a library of plans accounting for possible anatomy configuration changes / M. Antico, P. Prinsen, F. Cellini [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 0213002.
46. Barros, H. A. Sentinel Node Procedure to Select Clinically Localized Prostate Cancer Patients with Occult Nodal Metastases for Whole Pelvis Radiotherapy / H. A. Barros, J. J. Duin, D. Mulder [et al.] // Eur. Urol. Open Sci. – 2023. – Vol. 49, № 3. – P. 80–89.
47. Bayraktar, Z. Metabolic Syndrome is Associated with Prostate Cancer Diagnosed on Biopsy but not the Gleason Score and the Number of Cancer-Positive Cores: A Prospective Controlled Study / Z. Bayraktar, C. Şahin, S. Yıldırım [et al.] // Arch. Esp. Urol. – 2023. – 2023. – Vol. 76, № 7. – P. 504–510.

48. Baskar, R. Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions / R. Baskar, K. A. Lee, R. Yeo, K. W. Yeoh // *Int. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 193–199.
49. Berrens, A.-C. Three-way multiplexing in prostate cancer patients-Combining a bimodal sentinel node tracer with multicolor fluorescence imaging / A.-C. Berrens, M. N. van Oosterom, L. J. Slof [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2022. – Vol. 50, № 1. – P. 1262–1263.
50. Bray, F. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
51. Bhindi, B. Independent validation of the American joint committee on cancer 8th edition prostate cancer staging classification / B. Bhindi, R. J. Karnes, L. J. Rangel [et al.] // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 198, № 6. – P. 1286–1294.
52. Bill-Axelson, A. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer / A. Bill-Axelson, L. Holmberg, H. Garmo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370, № 1. – P. 932–942.
53. Bolla, M. Prostate Cancer, Pathophysiology and Recent Developments in Management: A Narrative Review / M. Bolla, M. Mason // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 429–439.
54. Bolla, M. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer / M. Bolla, A. Henry, M. Mason, T. Wiegel // *Asian J. Urol.* – 2019 – Vol. 6, № 2. – P. 153–156.
55. Carletti, F. EAU-YAU Prostate Cancer Working Party. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI for detecting unconventional prostate cancer histology: a systematic review and meta-analysis / F. Carletti, M. Maggi, T. Fazekas [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2025 – Vol. 2, № 2. – P. 1–13.
56. Chalmin, F. Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3- dependent immunosuppressive function of mouse and human

myeloid-derived suppressor cells / F. Chalmin, S. Ladoire, G. Mignot [et al.] // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, № 2. – P. 457–471.

57. Chang, Y. W. Crystal structures of the 70 heat shock proteins in domain disjoining conformation / Y. W. Chang, Y. J. Sun, C. Wang, C. D. Hsiao // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, №22. – P. 15502–1551.

58. Chen, Z. Risk Analysis of Prostate Cancer Treatments in Promoting Metabolic Syndrome Development and the Influence of Increased Metabolic Syndrome on Prostate Cancer Therapeutic Outcome / Z. Chen, J. Deng, Y. Yan // Horm. Cancer. – 2018 – Vol. 9, 3 4. – P. 278–287.

59. Chin, J. Brachytherapy for Patients With Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Joint Guideline Update / J. Chin, R. Rumble, M. Kollmeier [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 15. – P. 1737–1743.

60. Cihoric, N. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry / N. Cihoric, A. Tsikkinis, G. van Rhoon [et al.]. – DOI: 10.3109/02656736.2015.1040471. – Text : electronic // Int. J. Hyperthermia. – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 609–614.

61. Belladelli, F. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk / F. Belladelli, F. Montorsi, A. Martini. – DOI: 10.1097/MOU.0000000000001041. – Text : electronic // Curr. Opin Urol. – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 594–597.

62. Chen, L. Synthetic CT generation from CBCT images via deep learning / L. Chen, X. Liang, C. Shen [et al.] // Med. Phys. – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 1115–1125.

63. Chung, C. W. Intracellular Thermometry at the Micro-/Nanoscale and Its Potential Application to Study Protein Aggregation Related to Neurodegenerative Diseases / C. W. Chung, G. S. Kaminski. – DOI: 10.1002/cbic.202000765. – Text : electronic // Chembiochem. – 2022. – Vol. 22, № 9. – P. 1546–1558.

64. Cannarella, R. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts / R. Cannarella, R. A. Condorelli, F. Barbagallo. – DOI: 10.3389/fendo.2021.554078. – Text : electronic // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 554078.

65. Capuozzo, M. Innovative Drug Modalities for the Treatment of Advanced Prostate Cancer / M. Capuozzo, M. Santorsola, M. Ianniello [et al.]. – DOI: 10.3390/diseases12050087. – Text : electronic // Diseases. – 2024. – Vol. 12, № 5. – P. 87.
66. Claaben, K. Mortality from prostate cancer in the years 2007–2021 in North Rhine-Westphalia, Germany / K. Claaben, M. Karpinski, H. Kajüter // BMC Urology. – 2024. – Vol. 24, № 5. – P. 181.
67. Cosset, J. Which alpha/beta ratio for prostate cancer in 2019 / J. Cosset, C. Chargari, G. Crehange // Cancer Radiother. – 2019. – Vol. 23, № 4. – P. 342–345.
68. Cosset, J. Hypofractionated irradiation of prostate cancer: What is the radiobiological understanding in 2017? / J. Cosset // Cancer Radiother. – 2017. – Vol. 21, № 6–7. – P. 447–453.
69. Cox, J. D. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – Vol. 30, № 31. – P. 1341–1346.
70. Curley, S. A. The Effects of NonInvasive Radiofrequency Treatment and Hyperthermia on Malignant and Nonmalignant Cells / S. A. Curley, F. Palalon, K. E. Sanders, N. V. Koshkina // Int. J. Env. Res. Public Health. – 2014. – Vol. 11, № 9. – P. 9142–9153.
71. D'Amico, A. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era / A. D'Amico, R. Whittington, B. K. Malkowicz [et al] // Cancer. – 2002. – Vol. 95, № 2. – P. 281–286.
72. Datta, N. R. Integrating LocoRegional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses / N. R. Datta, H. P. Kok, H. Crezee [et al.]. – DOI: 10.3389/fonc.2020.00819. – Text : electronic // Front. Oncol. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 819.
73. Datta, N. R. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future / N. R. Datta,

S. G. Ordóñez, U. S. Gaip [et al.]. – DOI: 1016/j.ctrv.2015.05.009. – Text : electronic // Cancer Treat Rev. – 2015. – Vol. 41, № 9. – P. 742–753.

74. Datta, N. R. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / N. R. Datta, E. Stutz, S. Gomez, S. Bodis. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.09.037. – Text : electronic // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2019. – Vol. 103, № 2. – P. 411–437.

75. Dayes, I. Long-term results of a randomized trial comparing iridium implant plus external beam radiation therapy with external beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate / I. Dayes, S. Parpia, J. Gilbert [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017. – Vol. 99, № 1. – P. 90–93.

76. De Jong, R Online adaptive radiotherapy compared to plan selection for rectal cancer: quantifying the benefit / R. De Jong, K. F. Crama, J. Visser [et al.] // Radiat. Oncol. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 162.

77. Delahunt, B. Gleason grading: past, present and future / B. Delahunt // Histopathology. – 2012. – Vol. 60, № 1. – P. 497–505.

78. Demanes, D. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation / D. Demanes, D. Brandt, L. Schour, D. R. Hill // Am. J Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 32, № 4. – P. 342–347.

79. Dewhirst, M. W. The future of biology in driving the field of hyperthermia / M. W. Dewhirst, C. T. Lee, K. A. Ashcraft. – DOI: 10.3109/02656736.2015.1091093. – Text : electronic // Int. J. Hyperthermia. – 2016. – Vol. 32, №1. – P. 4–13.

80. Eastham, J. A. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy with or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer / J. A. Eastham, G. Heller, S. Halabi // J. Clin. Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 3042–3050.

81. Eckl, M. Dosimetric benefits of daily treatment plan adaptation for prostate cancer stereotactic body radiotherapy / M. Eckl, G. R. Sarria, S. Springer [et al.]. – DOI: 10.1186/s13014-021-01872-9. – Text : electronic // Radiat. Oncol. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. 145.

82. Ennis, R. Brachytherapy-Based Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated with Similar Survival in High-Risk Localized Prostate Cancer / R. Ennis, L. Hu, S. Ryemon [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 36, № 12. – P. 1192–1198.

83. Fowler, J. F. The radiobiology of cancer including new aspects of fractionated radiotherapy / J. F. Fowler // Acta Oncol. – 2005. – Vol. 44, № 1. – P. 265–276.

84. Franzese, C. Linac-based stereotactic body radiation therapy for low and intermediate-risk prostate cancer / C. Franzese, M. Badalamenti, L. Di Brina [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2020. – Vol. 196, № 7. – P. 608–616.

85. Giona, S. The Epidemiology of Prostate Cancer / S. Giona // Prostate Cancer / ed. R. J. Simon. – Brisbane (AU) : Exon Publications, 2021.

86. Gandaglia, G. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer / G. Gandaglia // Eur. Urol. Oncol. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. 877–892.

87. Garbas, K. The Role of Microbial Factors in Prostate Cancer Development-An Up-to-Date Review / K. Garbas, P. Zapała, Ł. Zapała, P. Radziszewski. – DOI: 10.3390/jcm10204772. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 18, № 10. – P. 4772.

88. Ghilezan, M. Adaptive radiation therapy for prostate cancer / M. Ghilezan, D. Yan, A. Martinez // Semin Radiat. Oncol. – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 130–137.

89. Gu, Y. Local Temperature Increments and Induced Cell Death in Intracellular Magnetic Hyperthermia / Y. Gu, R. Piñol, R. Moreno-Loshuertos [et al.]. – DOI: 10.1021/acsnano.3c00388. – Text : electronic // ACS Nano. – 2023. – Vol. 17, № 7. – P. 6822–6832.

90. Fang, L. High-risk prostate cancer with Gleason score 8-10 and PSA level 15 ng/mL treated with permanent interstitial brachytherapy / L. Fang, G. Merrick, W. Butler [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. – Vol. 81, № 4. – P. 992–996.
91. Fayers, P. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30 / P. Fayers // *Eur. J Cancer* – 2001. – Vol. 37, № 11. – P. 1331–1334.
92. Ferlay, J. Cancer statistics for the year 2020: an overview / J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2021. – Vol. 149, № 1. – P. 778–789.
93. Chen, L. Synthetic CT generation from CBCT images via deep learning / L. Chen, X. Liang, C. Shen // *Med. Phys.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 1115–1125.
94. Cicchetti, A. In silico model of the early effects of radiation therapy on the microcirculation and the surrounding tissues / A. Cicchetti, F. Laurino, L. Possenti // *Phys. Med.* – 2020. – Vol. 73, № 2. – P. 125–134.
95. Cardenas, C. E. Advances in auto-segmentation / C. E. Cardenas, J. Yang, B. M. Anderson [et al.] // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 185–197.
96. Ghilezan, M. Adaptive radiation therapy for prostate cancer / M. Ghilezan, D. Yan, A. Martinez // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2010. – Vol. 20, № 2. – P. 130–137.
97. Gong, J. T cell activation by heat shock protein 70 vaccine requires TLR signaling and scavenger receptor expressed by endothelial cells-1 / J. Gong, B. Zhu, A. Murshid [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, № 2. – P. 3092–3098.
98. Gross, C. Interaction of heat shock protein 70 peptide with NK cells involves the NK receptor CD94 / C. Gross, D. Hansch, R. Gastpar, G. Multhoff // *Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384, № 1. – P. 267–279.
99. Guzhova, I. V. Intracellular and extracellular Hsp70 chaperone as a target for cancer therapy / I. V. Guzhova, M. A. Shevtsov, S. V. Abkin [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2013. – Vol. 29. – P. 399–408.

100. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg. – DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. – Text : electronic // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
101. Hanson, B. Endoscopic and medical therapy for chronic radiation proctopathy: a systematic review / B. Hanson, B. MacDonald, A. Shaukat // Dis. Col. Rectum. – 2012. – Vol. 55, № 10. – P. 1081–1095.
102. Hartl, F. U. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein / F. U. Hartl, M. Hayer-Hartl // Science. – 2002. – Vol. 295. – P. 1852–1858.
103. Hegyi, G. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy / G. Hegyi, G. P. Szigeti, A. Szász // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2013. – Art. ID 672873. – 12 p.
104. Heijkoop, S. T. Clinical implementation of an online adaptive plan-of-the-day protocol for nonrigid motion management in locally advanced cervical cancer IMRT / S. T. Heijkoop, T. R. Langerak, S. Quint [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90, № 3. – P. 673–679.
105. Hewson, E. A. The accuracy and precision of the KIM motion monitoring system used in the multi-institutional TROG 15.01 Stereotactic Prostate Ablative Radiotherapy with KIM (SPARK) trial / E. A. Hewson, D. T. Nguyen, R. O'Brien [et al.] // Med. Phys. – 2019. – Vol. 46, № 11. – P. 4725–4737.
106. Hindson, B. Urethral strictures following high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Analysis of risk factors / B. Hindson, J. Millar, B. Matheson // Brachytherapy – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 50–55.
107. Hinshaw, D. C. The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression / D. C. Hinshaw, L. A. Shevde // Cancer Res. – 2019. – Vol. 79, № 18. – P. 4557–4566.
108. Hocht, S. Hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer / S. Hocht, D. M. Aebbersold, C. Albrecht [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2017 Vol. 193, № 1. – P. 1–12.

109. Hoskin, P. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer / P. Hoskin, A. Rojas, P. Bownes [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 103, № 2. – P. 217–222.
110. Horejsi, Z. CK2 phospho-dependent binding of R2TP complex to TEL2 is essential for mTOR and SMG1 stability / Z. Horejsi, H. Takai, C. A. Adelman [et al.] // *Mol. Cell.* – 2010. – Vol. 39, № 1. – P. 839–850.
111. Hurwitz, M. Hyperthermia, radiation and chemotherapy: the role of heat in multidisciplinary cancer care / M. Hurwitz, P. Stauffer // *Semin. Oncol.* – 2014. – Vol. 41, №6. – P. 714–729.
112. Hussain, M. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer / M. Hussain, C. Tangen, D. Berry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 14. – P. 1314–1325.
113. Ihara, M. Heat exposure enhances radiosensitivity by depressing DNA-PK kinase activity during double strand break repair / M. Ihara, S. Takeshita, K. Okaichi [et al.]. – DOI: 10.3109/02656736.2014.887793. – Text : electronic // *Int. J. Hyperthermia.* – 2014. – Vol. 30, № 2. – P. 102–109.
114. Iliakis, G. DNA double strand break repair inhibition as a cause of heat radiosensitization: Re-evaluation considering backup pathways of NHEJ / G. Iliakis, W. Wu, M. Wang // *Int. J. Hyperthermia.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 17–29.
115. Issels, R. Hallmarks of hyperthermia in driving the future of clinical hyperthermia as targeted therapy: Translation into clinical application / R. Issels, E. Kampmann, R. Kanaar, L. H. Lindner // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 89–95.
116. Jegou, G. Targeting heat shock proteins in cancer / G. Jegou, A. Hazoume, R. Seigneure, C. Garrido // *Cancer Lett.* – 2013. – Vol. 332, № 2. – P. 275–285.
117. Jeong, J. U. Favorable prognosis of patients who received adjuvant androgen deprivation therapy after radiotherapy achieving undetectable levels of prostate-specific antigen in high- or very high-risk prostate cancer / J. U. Jeong, T. K. Nam, J. Y. Song [et al.] // *Plos One.* – 2021. – Vol. 16, № 3. – P. 248–261.

118. Joniau, S. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multiinstitutional study / S. Joniau, A. Briganti, P. Gontero [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 157–164.
119. Kampinga, H. H. Hyperthermic radiosensitization: Mode of action and clinical relevance / H. H. Kampinga, E. Dikomey // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2001. – Vol. 77, № 1. – P. 399–408.
120. Kawai, N. Combination therapy with radiation and hyperthermia-induced clinical complete response of small cell carcinoma of prostate / N. Kawai, T. Nagai, A. Naiki-Ito [et al.]. – DOI: 10.1002/iju5.12413. – Text : electronic // *IJU Case Rep.* – 2022. – Vol. 5, № 2. – P. 113–116.
121. Kerkmeijer, L. G. W. Focal Boost to the Intraprostatic Tumor in External Beam Radiotherapy for Patients With Localized Prostate Cancer: Results From the FLAME Randomized Phase III Trial / L. G. W. Kerkmeijer, V. H. Groen, F. J. Pos [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39, № 7. – P. 787–796.
122. Krilaviciute, A. Digital rectal examination is not a useful screening test for prostate cancer / A. Krilaviciute, N. Becker, J. Lakes [et al.] // *Eur. Urol. Oncol.* – 2023. – Vol. 6, № 2. – P. 566–573.
123. Kim, H.-J. Improved confidence interval for average annual percent change in trend analysis / H.-J. Kim, J. Luo, H.-S. Chen [et al.] // *Stat. Med.* – 2017. – Vol. 36. – P. 3059–3074.
124. Klotz, L. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer / L. Klotz, D. Vesprini, P. Sethukavalan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 3. – P. 272–277.
125. Kuo, M. T. Redox regulation of multidrug resistance in cancer chemotherapy: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / M. T. Kuo. – DOI: 10.1089/ars.2008.2095. – Text : electronic // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2009. – Vol. 11, № 1. – P. 99–133.
126. Lavery, J.A. Comorbidity in Midlife and Cancer Outcomes / P. Boutros, C. Moskowitz , L. Jones // *JAMA Network Open.* – 2025. – Vol. 8, № 4. – P. 198–208.

127. Lehrer, E. J. Ultrahypofractionated versus hypofractionated and conventionally fractionated radiation therapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized trials / E. J. Lehrer, A. U. Kishan, J. B. Yu [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2020. – Vol. 148. – P. 235–242.
128. Li, Z. Roles of heat-shock proteins in antigen presentation and cross-presentation / Z. Li, A. Menoret, P. Srivastava // *Curr. Opin. Immunol.* – 2002. – Vol. 14, № 1. – P. 45–51.
129. Li, Y. Local hyperthermia therapy induces browning of white fat and treats obesity / Y. Li, D. Wang, X. Ping [et al.]. – DOI: 10.1016/j.cell.2022.02.004. – Text : electronic // *Cell.* – 2022. – Vol. 185, № 6. – P. 949–966.
130. McVicar, N. Techniques for adaptive prostate radiotherapy / N. McVicar, I. A. Popescu, E. Heath // *Phys. Med.* – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 492–498.
131. Michalski, J. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer: The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial / J. Michalski, J. Moughan, J. Purdy [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4, № 6. – P. 180039.
132. Mohler, J. NCCN Clinical Practice Guidelines for Prostate cancer / J. Mohler, E. Antonarakis, A. Armstrong [et al.] // *JNCCN.* – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 479–505.
133. Marra, G. Impact of Epithelial Histological Types, Subtypes, and Growth Patterns on Oncological Outcomes for Patients with Nonmetastatic Prostate Cancer Treated with Curative Intent: A Systematic Review / G. Marra, G. J. van Leenders, F. Zattoni // *Eur. Urol.* – 2023. – Vol. 84, № 1. – P. 65–85.
134. McIntosh, C. Clinical integration of machine learning for curative-intent radiation treatment of patients with prostate cancer / C. McIntosh, L. Conroy, M. C. Tjong [et al.]. – DOI: 10.1038/s41591-021-01359-w. – Text : electronic // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27, № 6. – P. 999–1005.
135. McKinney, S. M. International evaluation of an AI system for breast cancer screening / S. M. McKinney // *Nature.* – 2020. – Vol. 577, № 1. – P. 89–94.

136. Morris, W. Androgen suppression Combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): an analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate Brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer / W. Morris, S. Tyldesley, S. Rodda [et al.] // *Int. J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2017. – Vol. 98, № 2. – P. 275–285.

137. Murakami, Y. Fully automated dose prediction using generative adversarial networks in prostate cancer patients / Y. Murakami, T. Magome, K. Matsumoto [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0232697. – Text : electronic // *PLoSOne*. – 2020. – Vol. 15, № 5.

138. Nilsson, V. Probabilistic dose prediction using mixture density networks for automated radiation therapy treatment planning / V. Nilsson, H. Gruselius, T. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1088/1361-6560/abdd8a. – Text : electronic // *Phys. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 66, № 5. – P. 055003.

139. Nguyen, D. Incorporating human and learned domain knowledge into training deep neural networks: a differentiable dose-volume histogram and adversarial inspired framework for generating Pareto optimal dose distributions in radiation therapy / D. Nguyen, R. McBeth, A. S. Barkousaraie [et al.]. – DOI: 10.1002/mp.13955. – Text : electronic // *Med. Phys.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 837–849.

140. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / ed. W. J. Gradishar // Prostate cancer. Version 4.2023. – New York, 2024.

141. O'Shea, A. PI-RADS: multiparametric MRI in prostate cancer / A. O'Shea, M. Harisinghani. – DOI: 10.1007/s10334-022-01019-1. – Text : electronic // *MAGMA*. – 2022. – Vol. 33, № 4. – P. 523–532.

142. Peng, L. Cyclodextrins as versatile supramolecular building block in nanoscale drug delivery systems for precise tumor chemotherapy / L. Peng // *Chin. Chem. Letters*. – 2025. – Vol. 55, № 1. – P. 12–17.

143. Pfail, J. The Role of Tumor and Host Microbiome on Immunotherapy Response in Urologic Cancers / J. Pfail, J. Drobner, K. Doppalapudi [et al.]. –

DOI: 10.33696/cancerimmunol.6.078. – Text : electronic // J. Cancer Immunol. (Wilmington). – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. 1–13.

144. Porter, C. M. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer / C. M. Porter, E. Shrestha, L. B. Peiffer, K. S. Sfanos // Prostate Cancer Prostat. Dis. – 2018. – Vol. 21, № 3. – P. 345–354.

145. Rafikova, G. Prostate Cancer: Genetics, Epigenetics and the Need for Immunological Biomarkers / G. Rafikova, I. Gilyazova, K. Enikeeva [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms241612797. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 16. – P. 12797.

146. Rajagopal, M. C. Cellular Thermometry Considerations for Probing Biochemical Pathways / M. C. Rajagopal, S. Sinha. – DOI: 10.1007/s12013-021-00979. – Text : electronic // Cell Biochem. Biophys. – 2021. – Vol. 79, № 2. – P. 359–373.

147. Rawla, P. Epidemiology of Prostate Cancer / P. Rawla // World J. Oncol. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 63–89.

148. Rodda, S. ASCENDE-RT: An Analysis of Treatment-Related Morbidity for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost with a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-Risk Prostate Cancer / S. Rodda, S. Tyldesley, W. Morris [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2017. – Vol. 98, № 2. – P. 286–295.

149. Rossmann, C. Review of temperature dependence of thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation 120 temperatures / C. Rossmann, D. Haemmerich // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2014. – Vol. 42, № 6. – P. 467–492.

150. Rudolph, M. M. Diagnostic performance of PI-RADS version 2.1 compared to version 2.0 for detection of peripheral and transition zone prostate cancer / M. M. Rudolph, A. D. J. Baur, H. Cash. – DOI: 10.1007/s10334-022-01019-1. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 35, № 4. – P. 523–532.

151. Salazar Sandoval, S. Controlled Release of the Anticancer Drug Cyclophosphamide from a Superparamagnetic β -Cyclodextrin Nanosponge by Local

Hyperthermia Generated by an Alternating Magnetic Field / S. Salazar Sandoval, P. Díaz-Saldívar, I. Araya [et al.]. – DOI: 10.1021/acsami.3c18038. – Text : electronic // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2025. – Vol. 17, № 9. – P. 13001–13017.

152. Samir, F. Analytical dosimetric study of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric-modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer / F. Samir, T. M. Meaz, F. A. Hussiny [et al.]. – DOI: 10.1007/s00432-023-04586-5. – Text : electronic // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2023. – Vol. 149, № 9. – P. 6239–6246.

153. Sanmamed, N. Tumor-targeted dose escalation for localized prostate cancer using MR-guided HDR brachytherapy (HDR) or integrated VMAT (IB-VMAT) boost: Dosimetry, toxicity and health related quality of life. Radiotherapy and oncology therapy / N. Sanmamed, J. Lee, A. Berlin // J. Leukoc. Biol. – 2020. – Vol. 149. – P. 240–250.

154. Schreier, J. Clinical evaluation of a full-image deep segmentation algorithm for the male pelvis on cone-beam CT and CT / J. Schreier, A. Genghi, H. Laaksonen // Radiother. Oncol. – 2020. – Vol. 145, № 1. – P. 1–6.

155. Schmitt, E. Intracellular and extracellular functions of heat shock proteins: repercussions in cancer therapy / E. Schmitt, M. Gehrmann, M. Brunet [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2007. – Vol. 81, № 2. – P. 15–27.

156. Shevtsov, M. Heat Shock Protein-Peptide and HSP-Based Immunotherapies for the Treatment of Cancer / M. Shevtsov, G. Multhoff // Front. Immunol. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 171.

157. Shevtsov, M. A. Effective immunotherapy of rat glioblastoma with prolonged intra-tumoral delivery of exogenous heat shock protein Hsp70 / M. A. Shevtsov, A. V. Pozdnyakov, A. L. Mikhrina [et al.] // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 135, № 1. – P. 2118–2128.

158. Srivastava, P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses / P. Srivastava // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 395–425.

159. Song, C. W. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia / C. W. Song, H. Park, R. J. Griffin // *Radiat. Res.* – 2001. – Vol. 155, № 4. – P. 515–528.
160. Supiot, S. Hypofractionnement a visee curative dans le cancer de la prostate / S Supiot, G Crehange, I Latorzeff [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2023. – Vol. 17. – P. 349–354.
161. Szasz, A. Local hyperthermia in Oncology – To Choose or not to Choose? / A. Szasz, N. Iluri, O. Szasz // *Hyperthermia.* – 2013. – Vol. 14.
162. Szasz, O. Nano-Heating Paradigm / O. Szasz, A. Szasz // *J. Cancer Sci. Ther.* – 2014. – Vol. 6. – P. 117–121.
163. Takai, H. Structure and function in the Hsp90-dependent maturation of mTOR and ATR complexes / H. Takai, Y. Xie, T. de Lange, N. P. Pavletich // *Genes Dev.* – 2010. – Vol. 24, № 18. – P. 2019–2030.
164. Tang, T. Does brachytherapy boost improve survival outcomes in Gleason Grade Group 5 patients treated with external beam radiotherapy and androgen deprivation therapy. A systematic review and meta-analysis / T. Tang, S. Gulstene, E. McArthur // *Clin. Transl. Radiat. Oncol.* – 2022. – Vol. 38, № 21. – P. 21–27.
165. Thompson, I. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: AUA/ASTRO Guideline / I. Thompson, R. Valicenti, P. Albertsen [et al.] // *J. Urol.* – 2013. – Vol. 190, № 2. – P. 441–449.
166. Tissieres, A. Protein synthesis in salivary glands of drosophila melanogaster / A. Tissieres, H. K. Mitchell, U. M. Tracy // *J. Molec. Biol.* – 1974. – Vol. 84, № 3. – P. 389–398.
167. Tosti, G. Heatshock proteins-based immunotherapy for advanced melanoma in the era of target therapies and immunomodulating agents / G. Tosti, E. Cocorocchio, E. Pennacchioli [et al.] // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14, № 7. – P. 955–967.
168. Tramacere, F. Hypofractionated dose escalated 3D conformal radiotherapy for prostate cancer: outcomes from a Mono-Institutional Phase II Study

/ F. Tramacere, S. Arcangeli, A. Pignatelli // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 3049–3054.

169. Vabulas, R. M. HSP70 as endogenous stimulus of the toll/interleukin-1 receptor signal pathway / R. M. Vabulas, P. Ahmad-Nejad, S. Ghose [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, № 17. – P. 15107–15112.

170. Van Soest, R. J. Irrefutable evidence for the use of docetaxel in newly diagnosed metastatic prostate cancer: results from the STAMPEDE and CHAARTED trials / R. J. Van Soest, R. de Wit // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 13. – P. 304–311.

171. Vaccarella, S. Worldwide trends in cervical cancer incidence: impact of screening against changes in disease risk factors / S. Vaccarella, J. Lortet-Tieulent, M. Plummer [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ejca.2013.04.024. – Text : electronic // *Eur. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 49, № 15. – P. 262–273.

172. Van den Tempel, N. Improving efficacy of hyperthermia in oncology by exploiting biological mechanisms / N. Van den Tempel, M. R. Horsman, R. Kanaar. – DOI: 10.3109/02656736.2016.1157216. – Text : electronic // *Int. J. Hyperthermia.* – 2016. – Vol. 32, № 4. – P. 446–454.

173. Van der Zee, J. Cervical cancer: radiotherapy and hyperthermia / J. Van der Zee, G. C. van Rhoon. – DOI: 10.1080/02656730600722578. – Text : electronic // *Int. J. Hyperthermia.* – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 229–234.

174. Van der Zee, J. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group / J. Van der Zee, D. González, G. C. van Rhoon. – DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02059-6. – Text : electronic // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355, № 9210. – P. 1119–1125.

175. Van Persijn van Meerten, E. L. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline / E. L. Van Persijn van Meerten, H. Gelderblom, J. L. Bloem. – DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y. – Text : electronic // *Eur. Radiol.* – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 1456–1467.

176. Verhoef, E. Characteristics and outcome of prostate cancer patients with overall biopsy Gleason score 3+4=7 and highest Gleason score 3+4=7 or >3+4=7 /

E. Verhoef, C. Kweldam, I. Kummerlin [et al.] // *Histopathology*. – 2018. – Vol. 72, № 5. – P. 760–765.

177. Vogelius, I. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: Bad news, good news, or no news? / I. Vogelius, S. Bentzen // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2013. – Vol. 85, № 1. – P. 89–94.

178. Wallis, C. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: A systematic review and metaanalysis / C. J. Wallis, R. Saskin, R. Choo [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70, № 1. – P. 21–30.

179. Wahl, M. Interfraction anatomical variability can lead to significantly increased rectal dose for patients undergoing stereotactic body radiotherapy for prostate cancer / M. Wahl, M. Descovich, E. Shugard [et al.] // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 178–187.

180. Ward, J. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome / J. Ward, J. Slezak, M. Blute [et al.] // *BJU Int.* – 2005. – Vol. 95, № 6. – P. 751–756.

181. Ware, R. A. Radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy: Indications, technique, and complications / R. A. Ware, J. R. van Nagell // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 1–9.

182. Wang, Y. Outcomes for Hyperthermia Combined with Concurrent Radiochemotherapy for Patients with Cervical Cancer / Y. Wang, W. Hong, S. Che [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.006. – Text : electronic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2020. – Vol. 107, № 3. – P. 499–511.

183. Wang, Q. Metabolic syndrome and cancer risk: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study / Q. Wang, J. Li, H. Qiao. – DOI: 10.1016/j.exger.2025.112802. – Text : electronic // *Exp. Gerontol.* – 2025. – Vol. 207. – P. 112802.

184. Wasinger, G. Histological patterns, subtypes and aspects of prostate cancer: different aspects, different outcomes / G. Wasinger, A. Oszwald, S. F. Shariat, E. Compérat // *Curr. Opin. Urol.* – 2022. – Vol. 32, № 6. – P. 643–648.

185. Wijnberge, M. Effect of a machine learning-derived early warning system for intraoperative hypotension vs standard care on depth and duration of intraoperative hypotension during elective noncardiac surgery: the HYPE randomized clinical trial / M. Wijnberge // *J. Am. Med. Assoc.* – 2020. – Vol. 323. – P. 1052–1060.
186. Wilt, T. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer / T. Wilt, K. Jones, M. Barry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 132–142.
187. Weiss, C. Radiochemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil after transurethral surgery in patients with bladder cancer / C. Weiss, D. G. Engehausen, F. S. Krause [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.054. – Text : electronic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 68, № 4. – P. 1072–1080.
188. Long-term survival data of triple modality treatment of stage IIB–III–IVA cervical cancer with the combination of radiotherapy, chemotherapy and hyperthermia – an update / A. Westermann, O. Mella, J. Van Der Zee [et al.]. – DOI: 10.3109/02656736.2012.673047. – Text : electronic // *Int. J. Hyperthermia.* – 2012. – Vol. 28, № 6. – P. 549–553.
189. Xu, X. Current opinion on the role of testosterone in the development of prostate cancer: a dynamic model / X. Xu, X. Chen, H. Hu [et al.] // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 204–218.
190. Yahara, K. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia for high-risk and very high-risk prostate carcinoma: Thermal parameters correlated with biochemical relapse-free survival / K. Yahara, T. Ohguri, S. Yamaguchi [et al.] // *Int. J. Hyperth.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 600–608.
191. Yang, Y. Heat shock protein gp96 is a master chaperone for toll-like receptors and is important in the innate function of macrophages / Y. Yang, B. Liu, J. Dai [et al.] // *Immunity.* – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 215–226.
192. Yarmolenko, P. S. Thresholds for thermal damage to normal 142 tissues: An update / P. S. Yarmolenko, E. J. Moon, C. Landon [et al.] // *Int. J. Hyperthermia.* – 2011. – Vol. 27, № 4. – P. 320–343.

193. Yoon, S. Prostate bed and organ-at-risk deformation: prospective volumetric and dosimetric data from a phase II trial of stereotactic body radiotherapy after radical prostatectomy / S. Yoon, M. Cao, N. Aghdam [et al.] // *Radiother. Oncol.* – 2020. – Vol. 148. – P. 44–50.
194. Zaider, M. Methodology for biologically-based treatment planning for combined lowdose-rate (permanent implant) and high-dose-rate (fractionated) treatment of prostate cancer / M. Zaider, M. Zelefsky, G. Cohen [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61, № 3. – P. 702–713.
195. Zelefsky, M. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer / M. Zelefsky, V. Reuter, Z. Fuks [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 179, № 4. – P. 1368–1373.
196. Zelefsky, M. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer / M. Zelefsky, M. Kollmeier, B. Cox [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 84, № 1. – P. 125–129.
197. Zhou, J. J. Advances and Challenges for Fluorescence Nanothermometry / J. J. Zhou, B. del Rosal, D. Jaque [et al.]. – DOI: 10.1038/s41592-020-0957-y. – Text : electronic // *Nat. Methods.* – 2020. – Vol. 17, № 10. – P. 967–980.
198. Zhao, R. Hsp90: a chaperone for protein folding and gene regulation / R. Zhao, W. A. Houry // *Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 83, № 6. – P. 703–710.
199. Zhou, L. Metabolic syndrome and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization study of European ancestry / L. Zhou, H. Gao, J. Zhang [et al.]. – DOI: 10.1097/JS9.0000000000001926. – Text : electronic // *Int. J. Surg.* – 2025. – Vol. 111, № 11. – P. 311–321.
200. Zietman, A. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09 / A. Zietman, K. Bae, J. Slater [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1106–1111.

201. Zolciak-Siwinska, A. HDR brachytherapy combined with interstitial hyperthermia in locally advanced cervical cancer patients initially treated with concomitant radiochemotherapy – a phase III / A. Zolciak-Siwinska, N. Piotrkowicz, J. Jonska-Gmyrek [et al.]. – DOI: 10.1016/j.radonc.2013.04.011. – Text : electronic // Radiother. Oncol. – 2013. – Vol. 109, № 2. – P. 194–199.

202. Zumsteg, Z. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy / Z. Zumsteg, D. Spratt, I. Pei [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 64, № 6. – P. 895–902.

203. Zwergel, U. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy / U. Zwergel, H. Suttman, T. Schroeder [et al.] // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52, № 4 – P. 1058–1065.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
(справочное)

Классификация лучевых реакций и повреждений (RTOG/EORTC)

Таблица А.1 – Классификация ранних лучевых повреждений на коже
(радиоэпидермит) RTOG/EOTRC, 1995 год

Критерий RTOG	Изменения на коже
0 степень	нет изменений кожных покровов
1 степень	слабая эритема, сухая десквамация, эпиляция
2 степень	яркая эритема, островковая влажная десквамация, умеренный отек кожи
3 степень	сливная влажная десквамация, сильный отек
4 степень	изъязвление, геморрагии, некроз

Таблица А.2 – Классификация циститов по шкале RTOG/EOTRC, 1995 год

Критерий RTOG	Изменения на коже
0 степень	нет изменений
1 степень	Учащенное мочеиспускание или никтурия в два раза более, чем исходная/ упорная дизурия, не требующая лекарственной терапии
2 степень	Мочеиспускание или никтурия не чаще 1 раза в час. Упорная дизурия, спазмы мочевого пузыря, требующие назначения локальных анестетиков (например, пиридиум)
3 степень	Частота мочеиспускания и никтурия ежечасно или чаще/ дизурия, боли в тазу или спазмы мочевого пузыря, требующие регулярного, частого назначения наркотиков/ макрогематурия с отхождением сгустков или без
4 степень	Гематурия, требующая трансфузий/ острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз
4 степень	Гематурия, требующая трансфузий/ острая обструкция мочевого пузыря, не связанная с отхождением сгустков, изъязвление или некроз

Таблица А.3 – Классификация лучевого ректита RTOG/EOTRC, 1995 г

Степень выраженности	Влияние на качество жизни	Клинические проявления
степень 0	не влияет	без каких-либо симптомов и вмешательств
степень 1	легкое и самоограничивающееся течение	невыраженная диарея, редкие тенезмы, частота стула ≤ 5 раз в день, выделение небольшого количества слизи или крови
степень 2	управляемое консервативно, не влияющее на образ жизни, течение	умеренная диарея и колики, частота стула > 5 раз в день, выделение большого количества слизи или периодические кровотечения
степень 3	тяжелое, влияющее на качество жизни, течение	стриктура кишки или кровотечение, требующее хирургического вмешательства
степень 4	жизнеопасное течение, требующее срочного лечения	обструкция кишечника, образование свищей, интенсивное кровотечение, требующее госпитализации и срочного хирургического лечения
степень 5	смерть	смертельный исход, непосредственно связанный с проявлениями заболевания