DOI: 10.21870/0131-3878-2021-30-4-94-107

УДК 616.65-006.6:618.13:611.428]-084-085.849.1

Профилактическое облучение лимфатических узлов малого таза у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Обзор

Киреева Т.А., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А., Обухов А.А., Макарова К.С.,
Стриканова И.А., Джабраилова С.О.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Одним из способов повышения эффективности лечения рака предстательной железы (РПЖ) высокого онкологического риска является возможность применения гормональной терапии в комбинации с сочетанной лучевой терапией (СЛТ). Эффективность данной методики уже продемонстрирована в ряде международных исследований. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что эскалация суммарной очаговой дозы (СОД) при применении СЛТ позволяет достичь более эффективного 5-летнего локального контроля по сравнению с самостоятельным курсом дистанционной лучевой терапии. Однако эскалация дозы, как и увеличение объёма облучения, сопряжено с высоким риском развития лучевых реакций и осложнений, что существенно влияет на качество жизни пациентов. До настоящего времени остаётся дискуссионным вопрос о целесообразности и необходимости включения в объём облучения лимфатических узлов малого таза при отсутствии данных об их поражении (N0) у пациентов высокого риска прогрессирования. Нами был проведён анализ наиболее известных зарубежных исследований, посвящённых данной проблеме. Значительное количество исследований является ретроспективными и зачастую их результаты имеют противоречивый характер. До настоящего времени остаётся неизвестным, какие критерии следует рассматривать в качестве определяющих для принятия решения о необходимости проведения лучевой терапии на область зон регионарного метастазирования. Представляется целесообразным проведение проспективного рандомизированного исследования, результаты которого, возможно, позволят определить необходимость профилактического облучения лимфатических узлов малого таза при реализации СЛТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования в объёме гормонотерапевтического лечения заболевания.

Ключевые слова: *рак предстательной железы, высокий риск, профилактическое облучение лимфатических узлов, эскалация дозы, токсичность, осложнения.*

Введение

Анализ современных статистических данных свидетельствует о неуклонной тенденции к росту онкологической заболеваемости населения России [1]. Наиболее часто диагностируемой патологией у мужского населения нашей страны является рак предстательной железы (РПЖ), который в структуре онкологической заболеваемости занимает второе место по распространённости после рака лёгких.

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику программ онкологического скрининга, направленных на раннее выявление РПЖ, а также развитие и совершенствование методов диагностики и лечения, удельный вес больных с местнораспространёнными и распространёнными формами опухоли остаётся высоким. По данным статистики за последние 10 лет удельный вес больных с III стадией РПЖ держится на уровне 30%, а с IV стадией – на уровне 20% случаев [1]. При этом пик заболеваемости приходится на возраст пациентов от 60 до 70 лет, что свидетельствует о том, что РПЖ является не только важнейшей медицинской, но и социально значимой проблемой [2].

Киреева Т.А.* – мл. науч. сотр.; Гуменецкая Ю.В. – зав. отдел., д.м.н.; Бирюков В.А. – ст. науч. сотр., к.м.н.; Обухов А.А. – ст. науч. сотр., к.м.н.; Макарова К.С. – врач-радиолог; Стриканова И.А. – врач-радиолог; Джабраилова С.О. – врач-радиолог. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

*Контакты: 249035, Калужская обл., Обнинск, ул. Кополёва, 4. Тел.: 89533356886; e-mail: minchenkova_taty@mail.ru.

До настоящего времени нет единого мнения об оптимальной тактике лечения местнораспространённого и распространённого РПЖ, в связи с чем данная проблема является актуальной для современной клинической медицины [3]. Как известно, выбор метода лечения пациента зависит от многих факторов: стадии заболевания, градирующей группы (величины индекса Глисона), исходного уровня простатспецифического антигена (ПСА), возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни больного [3]. Всеобщее признание получило деление пациентов с РПЖ на несколько групп онкологического риска с учётом нескольких факторов, что отражено в ряде классификаций. Одна из первых и наиболее известных прогностических классификаций была предложена ещё в 1998 г. D'Amico et al. [4]. Данная классификация позволяет отнести каждый случай РПЖ к низкому, промежуточному или высокому риску прогрессирования. Другая, не менее известная классификация, предложена американской ассоциацией онкологов (National Comprehensive Cancer Network (NCCN)), дополнительно выделяет ещё очень низкий и очень высокий риск прогрессирования [5].

Основными методами радикального лечения больных РПЖ высокого риска прогрессирования являются радикальная простатэктомия и лучевая терапия в комбинации с гормональной терапией (ГТ). При этом продолжается дискуссия относительно целесообразности хирургического лечения у данной категории пациентов ввиду высокой вероятности нерадикальности операции, что приводит к снижению общей и безрецидивной выживаемости больных [6]. Например, Shikanov et al., проанализировав результаты лечения 2866 больных РПЖ, отметили, что положительный хирургический край после радикальной простатэктомии у пациентов высокого онкологического риска приводит к снижению 3-летней безрецидивной выживаемости на 17% ($p < 0,001$) [7]. В то же время, в ряде других исследований были получены вполне удовлетворительные отдалённые результаты выживаемости больных РПЖ высокого риска прогрессирования после хирургического лечения [8-10]. Тем не менее, большинство исследователей считают, что только хирургическое лечение РПЖ в стадии T3 не может быть адекватным для местного контроля и, в целом, над течением заболевания [11].

Альтернативой хирургическому лечению у больных РПЖ высокого риска является лучевая терапия в сочетании с гормональной терапией. К настоящему времени проведён ряд исследований, демонстрирующих, что у данной группы пациентов результаты гормонолучевого лечения сопоставимы с таковыми после радикальной простатэктомии [12]. К настоящему времени за рубежом проведено достаточно большое количество проспективных рандомизированных исследований, свидетельствующих об улучшении результатов гормонолучевого лечения больных РПЖ высокого риска при увеличении суммарной очаговой дозы (СОД) [13, 14]. Вместе с тем, эскалация дозы в опухоли ограничена величиной толерантности здоровых тканей, что способствует увеличению риска развития осложнений лечения [15]. Например, по данным метаанализа, опубликованного в 2015 г. Viani et al., у пациентов группы высокого онкологического риска эскалация СОД на 1 Гр снижает риск биохимического рецидива на 1,8% ($p = 0,04$). Но при этом было отмечено, что в группе пациентов с эскалацией СОД достоверно чаще наблюдали поздние лучевые повреждения со стороны прямой кишки $\geq$ II степени тяжести ($p < 0,0001$) [16]. В работе Peeters et al. проведён сравнительный анализ двух режимов облучения при РПЖ – до СОД 68 и 78 Гр. Период наблюдения за пациентами составил 51 мес. Авторы сообщают о статистически значимом увеличении безрецидивной выживаемости в группе пациентов с СОД 78 Гр (64% vs 54%, $p = 0,02$). При этом в этой же группе было отмечено увеличение случаев ректальных кровотечений у больных после лечения ($p = 0,07$) [17].

Развитие и последующее широкое внедрение в практику современных технологий конформного облучения в настоящее время позволяет выполнять эскалацию СОД в опухоли без увеличения осложнений лечения [18-20].

Доказательство в пользу уменьшения побочного действия лучевой терапии на кишечник при реализации технологии IMRT продемонстрировано в рандомизированном исследовании Sveistrup et al. с участием 503 пациентов. Авторы сравнивают два режима облучения: 3D-конформную дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) (n=115) и ДЛТ с использованием технологии IMRT (n=388). Подведённая СОД к опухоли в обеих группах составляла 76-78 Гр. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение поздних осложнений II степени со стороны кишечника при использовании технологии 3D-CRT, которое составило 57,3% vs 5,8% ($p<0,001$). Вместе с тем, поздняя токсичность II степени со стороны нижних отделов МВП в той же группе пациентов также была достоверно выше и составила 41,8% vs 29,7% ($p<0,011$). Различий по безрецидивной выживаемости пациентов в обеих группах получено не было ($p=0,386$) [21].

Одним из перспективных направлений, позволяющих улучшить результаты лечения больных местнораспространённым РПЖ, является комбинированное использование современных технологий лучевого и гормонального лечения. При этом большинство проведённых до настоящего времени исследований доказывают преимущество длительной ГТ при РПЖ высокого онкологического риска [22, 23].

Предметом дискуссии до настоящего времени остаётся выбор оптимального объёма облучения при проведении ДЛТ у больных РПЖ высокого риска.

Широкое применение в клинической практике таких методов лучевой диагностики, как спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и позитронно-эмиссионная томография – позволяют более точно определить распространённость онкологического процесса в лимфатические узлы (ЛУ) малого таза и осуществить стадирование заболевания, что является основным для определения тактики лечения и, в том числе, объёма облучения. Однако данные методы лучевой диагностики имеют низкую чувствительность и специфичность при выявлении микроскопических очагов в не увеличенных ЛУ и часто дают ложно-отрицательные результаты [24]. Данное обстоятельство объясняет стремление к увеличению не только СОД в опухоли, но и объёма облучения у пациентов высокого онкологического риска при проведении ДЛТ на область регионарных ЛУ малого таза, даже при отсутствии данных об их поражении до начала лечения.

Цель нашего обзора – оценить (по опубликованным данным) необходимость проведения профилактического облучения лимфатических узлов малого таза у больных РПЖ высокого риска прогрессирования. Был проведён поиск публикаций, содержащихся в базах данных PubMed, MedLine, eLibrary за период с 1998 по 2020 гг. Выбранные статьи содержали ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, профилактическое облучение ЛУ малого таза. Общее количество статей по ключевым словам – 2991. После отбора статей, подходящих для анализа, в обзор было включено 17 исследований.

Результаты и обсуждение

Целесообразность профилактического облучения тазовых ЛУ до настоящего времени остаётся предметом обсуждения ввиду того, что увеличение объёма облучения сопряжено с повышением риска развития осложнений лечения, что существенно влияет на качество жизни

пациентов. Данный факт подтверждают результаты нескольких зарубежных исследований. Например, в рандомизированном исследовании, проведённом Storey et al., оценивали частоту развития ранних и поздних лучевых осложнений при увеличении дозы облучения на критические структуры (прямая кишка, мочевого пузыря). Были проанализированы результаты лечения 189 пациентов, которым проводили облучение предстательной железы в СОД 70-78 Гр. Анализ DVH (гистограмм доза-объём) свидетельствовал о том, что увеличение объёма прямой кишки, входящей в область облучения, статистически значимо увеличивает токсичность лечения: при $V70 > 25\%$ развитие осложнений наблюдали в 37% случаев, а при $V70 \leq 25\%$ – в 13% случаев ($p=0,005$) [25].

В 2020 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования Murthy et al., в котором были проанализированы результаты лечения 224 больных РПЖ высокого онкологического риска: 114 пациентов с облучением регионарных ЛУ и 110 без их облучения. Риск поражения ЛУ малого таза в обеих группах был высоким (более 20%). При лечении пациентов применяли технологию IMRT. СОД, подведённая к предстательной железе, составила 68 Гр, а на область лимфатических узлов – 50 Гр. Медиана наблюдения за пациентами – 44,5 мес. Авторы сообщают, что острая токсичность со стороны нижних отделов МВП и ЖКТ была одинакова в обеих группах. При этом было получено значимое увеличение поздней токсичности 2 и более степени со стороны мочевого пузыря в группе с облучением ЛУ малого таза (17,7% vs 7,5%, $p=0,03$); поздняя токсичность со стороны ЖКТ в той же группе пациентов также была выше (6,5% vs 3,8%, $p=0,39$). Полученные результаты авторы объясняют тем, что при анализе DVH-гистограммы объём мочевого пузыря, получивший дозу в 30-40 Гр, был в 2 раза больше при включении в область облучения ЛУ малого таза ($V30$, 60% vs 36%, $p<0,001$; $V40$, 41% vs 25%, $p<0,001$) [26].

Частоту развития лучевых реакций и осложнений при облучении всего таза и только предстательной железы оценивали в работе Deville et al. Авторы сообщили, что в группе с профилактическим облучением ЛУ острую токсичность ≥ 2 степени тяжести со стороны нижних отделов ЖКТ наблюдали в 4 раза чаще (50% vs 13%, $p=0,006$) [27].

В наиболее известном ретроспективном рандомизированном исследовании RTOG 9413, в которое было включено 1323 пациента промежуточного и высокого риска прогрессирования, авторы сравнивали две методики ДЛТ (облучение только предстательной железы и с дополнительным включением в объём облучения ЛУ) в комбинации с двумя режимами ГТ (неoadъювантный или адъювантный). Медиана наблюдения за больными составила 59,5 мес. Было получено статистически значимое увеличение (на 10%) 4-летней безрецидивной выживаемости в группе ДЛТ с облучением таза и неoadъювантным курсом ГТ ($p=0,008$). До настоящего времени именно на результаты данного исследования ссылаются сторонники профилактического облучения ЛУ. Вместе с тем, опубликованные результаты исследования RTOG 9413 свидетельствуют и о том, что улучшение безрецидивной выживаемости при проведении ДЛТ на область регионарных ЛУ было сопряжено с трёхкратным увеличением клинически значимой кишечной токсичности $\geq$ III степени тяжести ($p=0,006$).

Вместе с тем, важно отметить, что в обновлённом анализе того же исследования, проведённом в 2007 г., статистически значимых различий в безрецидивной выживаемости у пациентов уже получено не было ($p=0,065$), но при этом кишечная токсичность $\geq$ III степени при профилактическом облучении ЛУ оставалась высокой – 5% ($p=0,002$) [28-31].

В пользу облучения ЛУ малого таза также свидетельствует исследование, проведённое Aizer et al., в котором было проанализировано лечение 227 больных РПЖ с вероятностью

поражения ЛУ (рассчитанной по формуле Roach [32], не менее 15%). Пациенты были разделены на 2 группы: с облучением ЛУ ($n=68$) и без их облучения ($n=209$). Более 90% пациентам из каждой группы был проведён неoadъювантный, сопутствующий и адъювантный курс ГТ. Длительность гормонального лечения в среднем составила 12-24 мес. СОД, подведённая к предстательной железе, в обеих группах составила 76 Гр. За период наблюдения (30 мес.) показатели 4-летней безрецидивной выживаемости составили 86,3% vs 69,4% ($p=0,02$). Вместе с тем, полученные результаты свидетельствовали и о двукратном увеличении клинически значимой острой кишечной токсичности в группе с облучением ЛУ малого таза ($p=0,048$) [33]. К сожалению, до настоящего времени не представлено отдалённых результатов исследования.

В исследовании Seaward et al. проанализированы результаты лечения 506 больных, которые были разделены на 3 группы по риску поражения ЛУ малого таза: группа низкого (менее 15%), промежуточного (15-35%) и высокого (более 35%) риска. Срок наблюдения за пациентами в группе с облучением ЛУ составил 35 мес., а в группе без облучения – 30 мес. Авторы сообщают, что в группе промежуточного риска медиана безрецидивной выживаемости у пациентов с облучением ЛУ была достоверно выше, и составила 39,5 мес. vs 22,5 мес. ($p<0,0001$), в то время как в группе высокого риска она составила 27,2 мес. vs 20,8 мес. ($p<0,0001$). По мнению авторов, отсутствие «пользы» профилактического облучения ЛУ у пациентов с высоким (более 35%) риском поражения связано с высокой вероятностью наличия микрометастазов выше уровня облучения [34, 35].

Схожие результаты были получены несколькими годами позже в работе Pan et al., в которой проанализировали результаты лечения 1832 пациентов. Выделено 3 группы в зависимости от риска поражения ЛУ (таблица Partin [36]): низкий (0-5%), промежуточный (5-15%) и высокий (более 15%) риск. В каждой группе части пациентам было проведено лечение как с облучением ЛУ, так и без их облучения. Результаты работы продемонстрировали статистически значимое улучшение безрецидивной выживаемости в группе промежуточного риска с облучением регионарных ЛУ (90,1% vs 80,6%, $p=0,02$) [37].

Необходимо уточнить, что большинство проведённых до настоящего времени исследований, в которых выявлена положительная роль профилактического облучения ЛУ, не были рандомизированными и имеют ретроспективный характер. В настоящее время многие авторы сомневаются в целесообразности облучения ЛУ малого таза при отсутствии данных об их поражении опухолью. Так, по результатам нескольких многоцентровых, рандомизированных исследований облучение регионарных ЛУ в дополнение к локальной лучевой терапии на предстательную железу не привело к достоверному повышению показателей общей и безрецидивной выживаемости. Например, в работе Zagars et al. были проанализированы результаты лечения 551 больного РПЖ высокого риска прогрессирования, из которых 247 пациентам было проведено облучение регионарных ЛУ в СОД 50 Гр, а на предстательную железу – от 60 до 70 Гр. Медиана наблюдения за пациентами составила 78 мес. Авторы не получили статистически значимого улучшения 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости при увеличении объёма облучения ($p=0,34$) [38].

Аналогичные данные были получены в исследовании GETUG-01446, опубликованном в 2016 г. Проанализированы результаты гормонолучевого лечения 446 больных РПЖ со стадиями T1-3N0M0, которые были разделены на 2 группы: группа низкого риска (T1-2, Глисон 6 и ПСА <12 нг/мл) и высокого риска (T3, Глисон >6 и ПСА >12 нг/мл). Дополнительно, в группе высокого риска был проведён 6-месячный неoadъювантный и сопутствующий курс ГТ. В каждой группе пациенты были разделены на две подгруппы: с облучением регионарных лимфоколлекторов и без их

облучения. СОД на предстательную железу в обеих группах составила 70 Гр, СОД на область ЛУ малого таза составила 46 Гр. Длительный период наблюдения, который в среднем составил 136 мес., не показал достоверных различий 10-летней выживаемости в обеих группах. Для пациентов из группы высокого риска 10-летняя безрецидивная выживаемость составила 52% vs 54,2% ($p=0,485$) в группе с облучением ЛУ и без их облучения соответственно. Следует отметить, что незначительно более высокая выживаемость наблюдалась в подгруппе низкого риска прогрессирования 77,2% vs 62,5% ($p=0,18$) [39].

Необходимо учесть тот факт, что во всех проведённых исследованиях СОД на зоны регионарных ЛУ (до уровня L5-S1) составляла 46-50 Гр, а локально к предстательной железе была в пределах 70 Гр. Вместе с тем, результаты современных исследований свидетельствуют о необходимости эскалации СОД, подведённой к опухоли. Данный факт доказывается в обзоре литературы, проведённом еще в 2010 г. Al-Mamgani et al. [40].

Одним из перспективных способов улучшения результатов лечения РПЖ является возможность применения ГТ в комбинации с СЛТ. Эффективность данного направления уже продемонстрирована в ряде международных исследований, результаты которых убедительно свидетельствуют о том, что эскалация СОД при применении СЛТ позволяет достичь более эффективного 5-летнего локального контроля по сравнению с самостоятельным курсом ДЛТ [41, 42].

К сожалению, до настоящего времени без ответа остаётся вопрос о том, имеет ли преимущество профилактическое облучение регионарных ЛУ при реализации СЛТ при РПЖ, учитывая высокий риск развития осложнений не только при эскалации СОД в опухоли, но и при увеличении объёма облучения.

Преимущество применения профилактического облучения регионарных лимфоколлекторов при проведении СЛТ в объёме гормонотерапевтического лечения РПЖ продемонстрировано в исследовании американских учёных Tharmalingam et al. В 2019 г. опубликованы результаты многоцентрового когортного исследования, в которое было включено 812 больных высокого и промежуточного онкологического риска, которым была проведена СЛТ в комбинации с ГТ. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа с облучением ЛУ малого таза ($n=401$) и без их облучения ($n=411$). Облучение регионарных лимфоколлекторов проводили до СОД 46 Гр (в режиме традиционного фракционирования) или до СОД 37,5 Гр (в режиме гипофракционирования). Средний срок наблюдения составил 55 мес. Авторы получили увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости в группе пациентов с облучением ЛУ малого таза (89% vs 81%, $p=0,001$). Общая токсичность 3 и более степени после лечения в обеих когортах была низкой и не превышала 1,5%. При этом увеличение объёма облучения было сопряжено с развитием клинически значимой кишечной ($p=0,003$) и мочеполовой ($p=0,004$) токсичности 2 и более степени [43].

В другом, также не рандомизированном ретроспективном анализе, проведённом европейскими учёными в 2019 г., в исследование было включено 1170 пациентов очень высокого риска прогрессирования, из которых 436 (320 с облучением ЛУ) была проведена СЛТ, и 734 (299 с облучением ЛУ) – радикальный курс ДЛТ. В группе СЛТ средняя СОД достигала 91,5 Гр, а в группе ДЛТ – 74 Гр. Медиана наблюдения составила 61 мес. В группе СЛТ было получено статистически значимое улучшение 5-летней безрецидивной выживаемости при облучении ЛУ малого таза (88% vs 78%, $p=0,02$). Тем не менее, в группе с только ДЛТ облучение всего таза не привело к значимому улучшению безрецидивной выживаемости (66% vs 58%, $p=0,4$). По данным авторов, облучение регионарных лимфоколлекторов не улучшило отдалённую и специфическую выживаемость [44]. Важно отметить, что в опубликованных результатах не представлено информации о

частоте развития и степени тяжести осложнений лечения, а также качестве жизни данных больных в дальнейшем.

Таким образом, анализ литературы, посвящённой проблеме профилактического облучения лимфатических узлов малого таза у больных РПЖ высокого риска, не позволяет однозначно ответить на вопрос о целесообразности его проведения. Значительное количество исследований являются ретроспективными и нередко опубликованные результаты имеют противоречивый характер.

Заключение

До настоящего времени достоверно неизвестно, какие критерии следует рассматривать в качестве определяющих для решения вопроса о необходимости проведения лучевой терапии на область регионарных лимфатических узлов таза при отсутствии данных об их поражении у больных РПЖ высокого риска.

Потребность уточнения возможных преимуществ данного подхода обусловлена не только возможностями современного радиотерапевтического оборудования, позволяющего выполнять конформное, прецизионное облучение с эскалацией дозы в опухоли, но и высокий риск развития осложнений лечения при увеличении объёмов облучения, которые оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. Представляется необходимым проведение проспективного, рандомизированного исследования, результаты которого, возможно, позволят определить целесообразность проведения профилактического облучения регионарных лимфатических узлов в объёме современного гормонолучевого лечения больных РПЖ высокого риска.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 18.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) /под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. С. 4-6.
3. **Попков В.М., Ким Т.Д., Понукалин А.Н.** Диагностика и комбинированное лечение больных с местно-распространённым раком простаты //Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 3. С. 317-322.
4. **D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Kaplan I., Beard C.J., Wein A.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer //J. Am. Med. Assoc. (JAMA). 1998. V. 280, N 11. P. 969-974.
5. NCCN Guidelines Version 2.2021. Prostate cancer, version 2.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (дата обращения 12.12.2020).
6. **Велиев Е.И., Охриц В.Е., Обейд А.Х.** Прогностические факторы рака предстательной железы до и после радикальной простатэктомии //Онкоурология. 2011. Т. 7, № 2. С. 52-55.
7. **Shikanov S., Marchetti P., Desai V., Razmaria A., Antic T., Al-Ahmadie H., Zagaja G., Eggener S., Brendler C., Shalhav A.** Short (≤ 1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy //BJU Int. 2012. V. 111, N 4. P. 559-563.
8. **Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W., Schroder F.H., Frohmuller H.G.W., Scardino P.T., Paulson D.F., Middleton A.W., Rukstalis D.B., Smith J.A., Ohori M., Theiss M., Schellhammer P.F.** Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis //Eur. Urol. 1997. V. 32, N 4. P. 385-390.
9. **Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H.** Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity //J. Urol. 1995. V. 154, N 4, P. 1447-1452.
10. **Boccon-Gibod L., Bertaccini A., Bono A.V., Sarmah B.D., Höftl W., Mottet N., Tunn U., Zamboglou N.** Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus //Int. J. Clin. Pract. 2003. V. 57, N 3. P.187-194.
11. **Карякин О.Б.** Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы //Практическая онкология. 2001. Т. 6, № 2. С. 24-27.
12. **Knipper S., Palumbo C., Pecoraro A., Rosiello G., Tian Z., Briganti A., Kevin C. Z., Saad F., Tilki D., Graefen M., Pierre I., Karakiewicz P.I.** Survival outcomes of radical prostatectomy vs. external beam radiation therapy in prostate cancer patients with Gleason Score 9-10 at biopsy: a population-based analysis //Urol. Oncol. 2020. V. 38, N 3. P. 9-14.
13. **Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart M.F.H., Lebesque J.V.** Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival //Radiother. Oncol. 2014. V. 110, N 1 P. 104-109.
14. **Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., Bosch W., Bruner D.W., Bahary J.P., Lau H., Duclos M., Parliament M., Morton G., Hamstra D., Seider M., Lock M.I., Patel M., Gay H., Vigneault E., Winter K., Sandler H.** Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial //JAMA Oncol. 2018. V. 4, N 6. P. e180039.
15. **Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H., Millar J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K., Sydes M.R.** Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial //Lancet Oncol. 2014. V. 15, N 4. P. 464-473.

16. **Viani G.A., Stefano E.J., Afonso S.L.** Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. V. 74, N 5. P. 1405-1418.
17. **Peeters S.T.H., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M., van Putten W.L.J., Slot A., Dielwart M.F.H., Bonfrer J.M.G., Incrocci L., Lebesque J.V.** Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy //J. Clin. Oncol. 2006. V. 24, N 13. P. 1990-1996.
18. **Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liauw S.L.** Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy //Cancer Med. 2014. V. 3, N 4. P. 954-961.
19. **Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J.** Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013. V. 85, N 3. P. 686-692.
20. **Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K.** Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer //J. Urol. 2013. V. 190, N 2. P. 521-526.
21. **Sveistrup J., Rosenschöld P., Deasy J.O., Oh J., Pommer T., Petersen P., Engelholm S.** Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance //Radiat. Oncol. 2014. V. 9. P. 44.
22. **Bolla M., Collette L., Van Tienhoven G., Warde P., Dubois J.B., Mirimanoff R.O.M., Storme G., Bernier J., Kuten A., Piérart M.** Ten years results of long term adjuvant androgen deprivation with Goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. V. 72, N 1. S30-S31.
23. **Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A., Grignon D., Brereton H., Venkatesan V., Horwitz E.M., Lawton C., Rosenthal S.A., Sandler H.M., Shipley W.U.** Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 //J. Clin. Oncol. 2003. V. 21, N 21. P. 3972-3978.
24. **Морозов С.П., Безруков Е.А.** Томографические методы диагностики рака предстательной железы //Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011. Т. 1, № 4. С. 18-26.
25. **Storey M. R., Pollack A., Zagars G., Smith L., Antolak J., Rosen I.** Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. V. 48, N 3. P. 635-642.
26. **Murthy V., Maitre P., Bhatia J., Kannan S., Krishnatry R., Prakash G., Bakshi G., Pal M., Menon S., Mahantshetty U.** Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): a randomised trial //Radiother. Oncol. 2020. V. 145. P. 71-80.
27. **Deville C., Both S., Hwang W.T., Tochner Z., Vapiwala N.** Clinical toxicities and dosimetric parameters after whole-pelvis versus prostate-only intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. V. 78, N 3. P. 763-772.
28. **Roach M., DeSilvio M., Lawton C., Uhl V., Machtay M., Seider M.J., Rotman M., Jones C., Asbell S.O., Valicenti R.K., Han S., Thomas C.R., Shipley W.S.** Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413 //J. Clin. Oncol. 2003. V. 21, N 10. P. 1904-1911.
29. **Roach M., DeSilvio M., Valicenti R., Grignon D., Asbell S.O., Lawton C., Thomas C.R., Shipley W.U.** Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. V. 66, N 3. P. 647-653.

30. **Roach M., Moughan J., Lawton C.A.F., Dicker A.P., Zeitzer K.L., Gore E.M., Kwok Y., Seider M.J., Hsu I.-C., Hartford A.C., Horwitz E.M., Yamoah K., Jones C.U., Michalski J.M., Lee W.R., Pisansky T.M., Rabinovitch R., Rotman M., Pryzant R.M., Kim H.E., Thomas C.R.J., Shipley W.U., Sandler H.M.** Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial //Lancet Oncol. 2018. V. 19, N 11. P. 1504-1515.
31. **Lawton C.A., DeSilvio M., Roach M., Uhl V., Kirsch R., Seider M., Rotman M., Jones C., Absel S., Valicenti R., Hahn S., Thoma C.R.** An update of the Phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2007. V. 69, N 3. P. 646-655.
32. **Roach M., Marquez C., You H.-S., Narayan P., Coleman L., Nseyo U.O., Navvab Z., Carroll P.R.** Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. V. 28, N 1. P. 33-37.
33. **Aizer A.A., Yu J.B., McKeon A.M., Decker R.H., Colberg J.W., Peschel R.E.** Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. V. 75, N 5. P. 1344-1349.
34. **Seaward S.A., Weinberg V., Lewis P., Leigh B., Phillips T. L., Roach M.** Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1998. V. 42, N 5. P. 1055-1062.
35. **Seaward S.A., Weinberg V., Lewis P., Leigh B., Phillips T.L., Roach M.** Identification of a high-risk clinically localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole-pelvic irradiation //Cancer J. Sci. Am. 1998. V. 4, N 6. P. 370-377.
36. **Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer //J. Urol. 1993. V. 150, N 1. P. 110-114.
37. **Pan C., Ki K., Taylor J.M., McLaughlin P., Sandler H.** Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. V. 53, N 5. P. 1139-1145.
38. **Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Johnson D.E., Oswald M.J.** Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation //Cancer. 1987. V. 60, N 7. P. 1489-1499.
39. **Pommier P., Chabaud S., Lagrange J.-L., Richaud P., Le Pris E., Wagner J.-P., Azria D., Beckendorf V., Suchaud J.-P., Bernier V., Perol D., Carrie C.** Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016. V. 96, N 4. P. 759-769.
40. **Al-Mamgani A., Lebesque J.V., Heemsbergen W.D., Tans L., Kirkels W. J., Levendag P.C., Incrocci L.** Controversies in the treatment of high-risk prostate cancer: what is the optimal combination of hormonal therapy and radiotherapy: a review of literature //Prostate. 2010. V. 70, N 7. P. 701-709.
41. **Канаев С.В., Новиков С.Н., Гафтон Г.И., Новиков Р.В.** Сочетанная лучевая терапия рака предстательной железы с использованием брахитерапии источником высокой мощности дозы: сравнительная характеристика двух режимов //Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 1. С. 40-49.
42. **Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W., Merrick G.S., Stock R.G., Blasko J.C., Zelefsky M.J.** American Brachytherapy Society Task Group Report: combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer //Brachytherapy. 2017. V. 16, N 1. P. 1-12.
43. **Tharmalingam H., Tsang Y., Choudhury A., Alonz R., Wylie J., Ahmed I., Henry A., Heath C., Hoskin P.J.** External beam radiotherapy (EBRT) and high-dose rate (HDR) brachytherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: the impact of EBRT volume //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2019. V. 106, N 3. P. 525-533.

44. Sandler K.A., Cook R.R., Ciezki J.P., Ross A.E., Pomerantz M.M., Nguyen P.L., Shaikh T., Tran P.T., Stock R.G., Merrick G.S., Demanes D.J., Spratt D.E., Abu-Isa E.I., Wedde T.B., Lilleby W., Krauss D.J., Shaw G.K., Alam R., Reddy C.A., Song D.Y., Klein E.A., Stephenson A.J., Tosoian J.J., Hegde J.V., Yoo S.M., Fiano R., D'Amico A.V., Nickols N.G., Aronson W.J., Sadeghi A., Greco S.C., Deville C. Jr., McNutt T., DeWeese T.L., Reiter R.E., Said J.W., Steinberg M.L., Horwitz E.M., Kupelian P.A., King C.R., Kishan A.U. Prostate-only versus whole-pelvis radiation with or without a brachytherapy boost for Gleason grade group 5 prostate cancer: a retrospective analysis //Eur. Urol. 2020. V. 77, N 1. P. 3-10.

Prophylactic irradiation of pelvic lymph nodes in patients with high risk of prostate cancer progression: a review

Kireeva T.A., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A., Obukhov A.A., Makarova K.S., Strikanova I.A., Dzhabrailova S.O.

A. Tsyb MRRC, Obninsk

One way to enhance the effectiveness of treatment for high-risk prostate cancer is to use combined hormonal/radiation therapy. The effectiveness of this approach has already been demonstrated and confirmed. The study results show that application of the hormonal therapy potentiates the total radiation effect and makes 5-year local control is more effective compared with the control achieved after application of EBRT modality. At the same time, if high dose radiation therapy is applied or large volume to be exposed to radiation, in both cases there is increased risk of radiation-induced side effects development. The radiation-related complications affect patients' quality of life significantly. A natural question arises in such a case, whether inclusion of lesion free pelvic lymph nodes (N0) in patients with high risk of prostate cancer progression in the area of radiation exposure is necessary, if no data on their lesion (N0) are available and thus to increase the irradiated volume significantly. The considered published studies devoted to the problem were considered, the most part of the studies a retrospective, results of some studies contradicted conclusions. This does not allow us to find definitive answer to the "natural" question. Until now, it is also unknown what criteria are to be used for deciding whether radiotherapy to the area of regional metastasis zones is necessary. In this connection, it would be reasonable to conduct a prospective randomized study, its results will possibly allow us to assess the need for prophylactic irradiation of the pelvic lymph nodes during combined modality radiotherapy for high risk prostate cancer patients.

Key words: prostate cancer, high risk, prophylactic irradiation lymph nodes, dose escalation, radiotoxicity, the radiation-related complications.

References

1. *The status of cancer care for the population in Russia in 2018*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. p. 18. (In Russian).
2. *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)*. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, P. Hertsen MORI – branch of the NMRRC of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 2019. pp. 4-6. (In Russian).
3. Popkov V.M., Kim T.D., Ponukalin A.N. Diagnosis and combined treatment of patients with locally advanced prostate cancer (review). *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal – Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 317-322. (In Russian).
4. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Kaplan I, Beard C.J., Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy,

Kireeva T.A.* – Junior Researcher; Gumenetskaya Yu.V. – Head of Dep., MD; Biryukov V.A. – Sen. Researcher, C. Sc. Med.; Obukhov A.A. – Sen. Researcher, C. Sc. Med.; Makarova K.S. – Radiologist; Strikanova I.A. – Radiologist; Dzhabrailova S.O. – Radiologist. A. Tsyb MRRC.
*Contacts: 4 Korozyov str., Obninsk, Kaluga region, Russia, 249035. Tel.: 89533356886; e-mail: minchenkova_taty@mail.ru.

- external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Am. Med. Assoc. (JAMA)*, 1998, vol. 280, no. 11, pp. 969-974.
5. *NCCN Guidelines Version 2.2021. Prostate cancer, version 2.2020.* Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (Accessed 12.12.2020).
 6. **Veliev E.I., Okhris V.E., Obeid A.Kh.** Prognostic factors of prostate cancer before and after radical prostatectomy. *Onkourologiya – Cancer Urology*, 2011, vol. 7, no. 2, pp. 52-55. (In Russian).
 7. **Shikanov S., Marchetti P., Desai V., Razmaria A., Antic T., Al-Ahmadie H., Zagaja G., Eggener S., Brendler C., Shalhav A.** Short (≤ 1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.*, 2013, vol. 111, no. 4, pp. 559-563.
 8. **Gerber G.S., Thisted R.A., Chodak G.W., Schroder F.H., Frohmuller H.G.W., Scardino P.T., Paulson D.F., Middleton A.W., Rukstalis D.B., Smith J.A., Otori M., Theiss M., Schellhammer P.F.** Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur. Urol.*, 1997, vol. 32, no. 4, pp. 385-390.
 9. **Lerner S.E., Blute M.L., Zincke H.** Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J. Urol.*, 1995, vol. 154, no. 4, pp. 1447-1452.
 10. **Boccon-Gibod L., Bertaccini A., Bono A.V., Sarmah B.D., Höltl W., Mottet N., Tunn U., Zamboglou N.** Management of locally advanced prostate cancer: a European consensus. *Int. J. Clin. Pract.*, 2003, vol. 57, no. 3, pp. 187-194.
 11. **Karyakin O.B.** Standards in the treatment of various stages of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya – Practical Oncology*, 2001, vol. 6, no. 2, pp. 24-27. (In Russian).
 12. **Knipper S., Palumbo C., Pecoraro A., Rosiello G., Tian Z., Briganti A., Kevin C. Z., Saad F., Tilki D., Graefen M., Pierre I., Karakiewicz P.I.** Survival outcomes of radical prostatectomy vs. external beam radiation therapy in prostate cancer patients with Gleason Score 9-10 at biopsy: a population-based analysis. *Urol. Oncol.*, 2020, vol. 38, no. 3, pp. 9-14.
 13. **Heemsbergen W.D., Al-Mamgani A., Slot A., Dielwart M.F.H., Lebesque J.V.** Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: Impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother. Oncol.*, 2014, vol. 110, no. 1, pp. 104-109.
 14. **Michalski J.M., Moughan J., Purdy J., Bosch W., Bruner D.W., Bahary J.P., Lau H., Duclos M., Parliament M., Morton G., Hamstra D., Seider M., Lock M.I., Patel M., Gay H., Vigneault E., Winter K., Sandler H.** Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.*, 2018, vol. 4, no. 6, p. e180039.
 15. **Dearnaley D.P., Jovic G., Syndikus I., Khoo V., Cowan R.A., Graham J.D., Aird E.G., Bottomley D., Huddart R.A., Jose C.C., Matthews J.H., Millar J.L., Murphy C., Russell J.M., Scrase C.D., Parmar M.K., Sydes M.R.** Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 464-473.
 16. **Viani G. A., Stefano E.J., Afonso S.L.** Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, vol. 74, no. 5, pp. 1405-1418.
 17. **Peeters S.T.H., Heemsbergen W.D., Koper P.C.M., van Putten W.L.J., Slot A., Dielwart M.F.H., Bonfrer J.M.G., Incrocci L., Lebesque J.V.** Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J. Clin. Oncol.*, 2006, vol. 24, no. 13, pp. 1990-1996.
 18. **Chennupati S.K., Pelizzari C.A., Kunnavakkam R., Liauw S.L.** Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy. *Cancer Med.*, 2014, vol. 3, no. 4, pp. 954-961.
 19. **Spratt D.E., Pei X., Yamada J., Kollmeier M.A., Cox B., Zelefsky M.J.** Long-term survival and toxicity in patients treated with high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, vol. 85, no. 3, pp. 686-692.

20. **Vora S.A., Wong W.W., Schild S.E., Ezzell G.A., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Swanson S.K.** Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *J. Urol.*, 2013, vol. 190, no. 2, pp. 521-526.
21. **Sveistrup J., Rosenschöld P., Deasy J.O., Oh J., Pommer T., Petersen P., Engelholm S.** Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat. Oncol.*, 2014, vol. 9, p. 44.
22. **Bolla M., Collette L., Van Tienhoven G., Warde P., Dubois J.B., Mirimanoff R.O.M., Storme G., Bernier J., Kuten A., Piérart M.** Ten years results of long term adjuvant androgen deprivation with Goserelin in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: a phase III EORTC study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, vol. 72, no. 1, pp. S30-S31.
23. **Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A., Grignon D., Brereton H., Venkatesan V., Horwitz E.M., Lawton C., Rosenthal S.A., Sandler H.M., Shipley W.U.** Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 21, no. 21, pp. 3972-3978.
24. **Morozov S.P., Bezrukov E.A.** Tomographic methods in prostate cancer evaluation. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoj diagnostiki – Russian Electronic Journal of Radiology*, 2011, vol. 1, no. 4. pp. 18-26. (In Russian).
25. **Storey M. R., Pollack A., Zagars G., Smith L., Antolak J., Rosen I.** Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2000, vol. 48, no. 3, pp. 635-642.
26. **Murthy V., Maitre P., Bhatia J., Kannan S., Krishnatry R., Prakash G., Bakshi G., Pal M., Menon S., Mahantshetty U.** Late toxicity and quality of life with prostate only or whole pelvic radiation therapy in high risk prostate cancer (POP-RT): a randomised trial. *Radiother. Oncol.*, 2020, vol. 145, pp. 71-80.
27. **Deville C., Both S., Hwang W.T., Tochner Z., Vapiwala N.** Clinical toxicities and dosimetric parameters after whole-pelvis versus prostate-only intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2010, vol. 78, no. 3, pp. 763-772.
28. **Roach M., DeSilvio M., Lawton C., Uhl V., Machtay M., Seider M.J., Rotman M., Jones C., Asbell S.O., Valicenti R.K., Han S., Thomas C.R., Shipley W.S.** Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J. Clin. Oncol.*, 2003, vol. 21, no. 10, pp. 1904-1911.
29. **Roach M., DeSilvio M., Valicenti R., Grignon D., Asbell S.O., Lawton C., Thomas C.R., Shipley W.U.** Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 647-653.
30. **Roach M., Moughan J., Lawton C.A.F., Dicker A.P., Zeitzer K.L., Gore E.M., Kwok Y., Seider M.J., Hsu I-C., Hartford A.C., Horwitz E.M., Yamoah K., Jones C.U., Michalski J.M., Lee W.R., Pisansky T.M., Rabinovitch R., Rotman M., Pryzant R.M., Kim H.E., Thomas C.R.J., Shipley W.U., Sandler H.M.** Sequence of hormonal therapy and radiotherapy field size in unfavourable, localised prostate cancer (NRG/RTOG 9413): long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2018, vol. 19, no. 11, pp. 1504-1515.
31. **Lawton C.A., DeSilvio M., Roach M., Uhl V., Kirsch R., Seider M., Rotman M., Jones C., Absel S., Valicenti R., Hahn S., Thoma C.R.** An update of the Phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, vol. 69, no. 3, pp. 646-655.
32. **Roach M., Marquez C., You H.-S., Narayan P., Coleman L., Nseyo U.O., Navvab Z., Carroll P.R.** Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, vol. 28, no. 1, pp. 33-37.

33. **Aizer A.A., Yu J.B., McKeon A.M., Decker R.H., Colberg J.W., Peschel R.E.** Whole pelvic radiotherapy versus prostate only radiotherapy in the management of locally advanced or aggressive prostate adenocarcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2009, vol. 75, no. 5, pp. 1344-1349.
34. **Seaward S.A., Weinberg V., Lewis P., Leigh B., Phillips T. L., Roach M.** Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1998, vol. 42, no. 5, pp. 1055-1062.
35. **Seaward S.A., Weinberg V., Lewis P., Leigh B., Phillips T.L., Roach M.** Identification of a high-risk clinically localized prostate cancer subgroup receiving maximum benefit from whole-pelvic irradiation. *Cancer J. Sci. Am.*, 1998, vol. 4, no. 6, pp. 370-377.
36. **Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J. Urol.*, 1993, vol. 150, no. 1, pp. 110-114.
37. **Pan C., Ki K., Taylor J.M., McLaughlin P., Sandler H.** Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, vol. 53, no. 5, pp. 1139-1145.
38. **Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Johnson D.E., Oswald M.J.** Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. *Cancer*, 1987, vol. 60, no. 7, pp. 1489-1499.
39. **Pommier P., Chabaud S., Lagrange J.-L., Richaud P., Le Pris E., Wagner J.-P., Azria D., Beckendorf V., Suchaud J.-P., Bernier V., Perol D., Carrie C.** Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Update of the long-term survival results of the GETUG-01 randomized study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2016, vol. 96, no. 4, pp. 759-769.
40. **Al-Mamgani A., Lebesque J.V., Heemsbergen W.D., Tans L., Kirkels W. J., Levendag P.C., Incrocci L.** Controversies in the treatment of high-risk prostate cancer what is the optimal combination of hormonal therapy and radiotherapy: a review of literature. *Prostate*, 2010, vol. 70, no. 7, pp. 701-709.
41. **Kanaev S.V., Novikov S.N., Gafton G.I., Novikov R.V.** The combination of external radiation therapy with high dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: a comparative characteristic of two fraction modes. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 40-49. (In Russian).
42. **Spratt D.E., Soni P.D., McLaughlin P.W., Merrick G.S., Stock R.G., Blasko J.C., Zelefsky M.J.** American Brachytherapy Society Task Group Report: Combination of brachytherapy and external beam radiation for high-risk prostate cancer. *Brachytherapy*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 1-12.
43. **Tharmalingam H., Tsang Y., Choudhury A., Alonz, R., Wylie J., Ahmed I., Henry A., Heath C., Hoskin P.J.** External beam radiotherapy (EBRT) and high-dose rate (HDR) brachytherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: the impact of EBRT volume. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2019, vol. 106, no. 3, pp. 525-533.
44. **Sandler K.A., Cook R.R., Ciezki J.P., Ross A.E., Pomerantz M.M., Nguyen P.L., Shaikh T., Tran P.T., Stock R.G., Merrick G.S., Demanes D.J., Spratt D.E., Abu-Isa E.I., Wedde T.B., Lilleby W., Krauss D.J., Shaw G.K., Alam R., Reddy C.A., Song D.Y., Klein E.A., Stephenson A.J., Tosoian J.J., Hegde J.V., Yoo S.M., Fiano R., D'Amico A.V., Nickols N.G., Aronson W.J., Sadeghi A., Greco S.C., Deville C. Jr., McNutt T., DeWeese T.L., Reiter R.E., Said J.W., Steinberg M.L., Horwitz E.M., Kupelian P.A., King C.R., Kishan A.U.** Prostate-only versus whole-pelvis radiation with or without a brachytherapy boost for Gleason grade group 5 prostate cancer: a retrospective analysis. *Eur. Urol.*, 2020, vol. 77, no. 1, pp. 3-10.