



Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы с поражением семенных пузырьков

К.С. Макарова, Ю.В. Гуменецкая, В.А. Бирюков, И.А. Стриканова, Т.А. Киреева, О.Г. Лепилина, О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4

Контакты: Ксения Сергеевна Макарова mks.40@mail.ru

Введение. Представляется целесообразным изучение возможности проведения сочетанной лучевой терапии (СЛТ) в объеме гормонотерапевтического лечения рака предстательной железы у больных с местно-распространенными формами заболевания. Сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет выполнять эскалацию суммарной очаговой дозы в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. Количество исследований, посвященных возможности проведения СЛТ у больных раком предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки, крайне незначительно.

Цель исследования – анализ эффективности и токсичности СЛТ в объеме гормонотерапевтического лечения рака предстательной железы с инвазией в семенные пузырьки.

Материалы и методы. С апреля 2016 г. по апрель 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии 52 больными раком предстательной железы стадии cT3bN0 проведена СЛТ. Медиана периода наблюдения составила 29,7 (11,9–58,4) мес. Средний возраст пациентов – 65,7 года. Средний уровень инициального простатического специфического антигена – 28,7 нг/мл. У 50 (96,2 %) пациентов СЛТ выполнена в объеме гормонотерапевтического лечения.

Результаты. Отмечена удовлетворительная переносимость СЛТ. Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны мочевыводящих путей зарегистрированы у 13 (25 %) больных, II степени – у 2 (3,8 %). Острые лучевые реакции I степени со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 11 (21,5 %) пациентов, II степени – у 1 (1,9 %). Поздние осложнения I степени со стороны мочевыводящих путей зафиксированы у 4 (7,7 %) больных, II степени – у 2 (3,8 %). Поздние осложнения I степени со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 2 (3,8 %) больных, II степени – у 3 (5,8 %).

Трехлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость – 83 %. Прогрессирование заболевания наблюдали у 8 (15,4 %) пациентов. У 5 (9,6 %) больных рецидив заболевания был представлен отдаленными метастазами (кости), у 1 (1,9 %) больного – поражением регионарных лимфоколлекторов с отдаленными метастазами в паховые лимфатические узлы. У 1 (1,9 %) пациента отмечен локальный рецидив, у 1 (1,9 %) – локорегионарный рецидив с отдаленным метастазированием (кости). Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 75,6 %.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных раком предстательной железы стадии cT3bN0 при приемлемом уровне осложнений.

Ключевые слова: местно-распространенный рак предстательной железы, высокий риск прогрессирования, сочетанная лучевая терапия

Для цитирования: Макарова К.С., Гуменецкая Ю.В., Бирюков В.А. и др. Сочетанная лучевая терапия у больных раком предстательной железы с поражением семенных пузырьков. Онкоурология 2021;17(4):94–99. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-94-99.

Combinatorial radiation therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion

K.S. Makarova, Yu.V. Gumenetskaya, V.A. Biryukov, I.A. Strikanova, T.A. Kireeva, O.G. Lepilina, O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia

Contacts: Kseniya Sergeevna Makarova mks.40@mail.ru

Background. It seems advisable to investigate the feasibility of radiation therapy combined with hormone therapy to treat locally advanced prostate cancer. Combination of two ways to deliver ionizing radiation doses enables us to elevate a total tumor dose and to reduce radiation exposure to critical organs. However, the feasibility of combinatorial radiation therapy (CRT) in prostate cancer patients with seminal vesicle invasion remains insufficiently investigated. The number of studies focusing on this problem is still extremely small.

Objective of this study is to evaluate the efficacy and toxicity of radiation therapy combined with hormone therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion.

Materials and methods. From April 2016 to April 2020, 52 patients with prostate cancer (cT3bN0) received CRT at the clinic of the A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center. The median patient follow-up was 29.7 months (from 11.9 to 58.4 months). The mean age of patients was 65.7 years. The initial mean level of PSA was 28.7 ng/ml. Fifty (96.2 %) patients were given radiation therapy together with hormone therapy.

Results. The tolerability of CRT appeared satisfactory. Grade I acute radiation-induced reactions of the urinary tract occurred in 13 (25 %) patients; grade II ones – in 2 (3.8 %) patients. Grade I acute radiation-induced reactions of the gastrointestinal tract occurred in 11 (21.5 %) patients; grade II ones – in 1 (1.9 %) patient. Grade I late complications of the urinary tract were noted in 4 (7.7 %) patients; grade II ones – in 2 (3.8 %) patients. Grade I late complications of the gastrointestinal tract were noted in 2 (3.8 %) patients; grade II ones – in 3 (5.8 %) patients.

The three-year cancer-specific survival rate was 97 %; the overall survival rate was 83 %. Eight (15.4 %) patients showed prostate cancer progression. Five (9.6 %) patients experienced cancer recurrence in the form of distant bone metastases. In 1 (1.9 %) patient, disease recurrence was associated with involvement of regional lymphatic collectors and distant inguinal lymph node metastases. Local recurrence was noted in 1 (1.9 %) patient. One (1.9 %) patient developed loco-regional recurrence with distant metastasis to bones. The three-year recurrence-free survival rate was 75.6 %.

Conclusion. Our study demonstrates that CRT is highly effective in prostate cancer (cT3bN0) treatment while having an acceptable level of complications.

Key words: locally advanced prostate cancer, high risk of progression, combinatorial radiation therapy

For citation: Makarova K.S., Gumenetskaya Yu.V., Biryukov V.A. et al. Combinatorial radiation therapy for prostate cancer with seminal vesicle invasion. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(4):94–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-94-99.

Введение

Важнейшей проблемой современной онкологии остается своевременная диагностика и лечение больных раком предстательной железы (РПЖ), особенно местно-распространенных и распространенных форм. В России в 2019 г. местно-распространенный РПЖ был диагностирован в 20,7 % случаев, т.е. практически у каждого 5-го заболевшего [1]. Известно, что течение и прогноз заболевания тесно связаны с распространенностью злокачественного процесса. Так, поражение семенных пузырьков является одним из неблагоприятных прогностических факторов, и такие пациенты относятся к группе очень высокого риска прогрессирования РПЖ [2].

До настоящего времени предметом дискуссии остается оптимальная тактика терапии местно-распространенного РПЖ стадии Т3, обсуждается целесообразность выполнения хирургического или проведения органосохраняющего (гормонолучевого) лечения заболевания.

По данным ряда исследований, частота положительного края резекции после радикальной простатэктомии составляет от 42,8 % при стадии Т3а до 60,6 % при вовлечении в опухолевый процесс семенных пузырьков (стадия Т3б) [3]. Положительный край резекции является статистически значимым предиктором биохимического рецидива РПЖ [4, 5]. Кроме этого,

нерадикально выполненная операция влечет необходимость проведения дополнительного лечения – дистанционной лучевой терапии, гормональной терапии (ГТ) или их комбинации.

Одним из альтернативных методов лечения пациентов со стадией заболевания Т3bN0 считается конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на фоне длительной ГТ. Однако подведение необходимой суммарной очаговой дозы (СОД) к семенным пузырькам ограничено толерантностью окружающих нормальных тканей [6, 7]. По данным литературы, эскалация СОД от 70 до 79 Гр при проведении конформной ДЛТ приводит к практически двукратному повышению токсичности со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта – с 7 до 12 % [8].

Представляется целесообразным сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения – дистанционного и внутритканевого облучения, что позволяет выполнять эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы. Однако количество исследований, посвященных возможности проведения сочетанной лучевой терапии (СЛТ) у больных РПЖ с инвазией в семенные пузырьки, в настоящее время крайне незначительно.

Цель исследования – анализ эффективности и токсичности СЛТ в объеме гормонолучевого лечения РПЖ с инвазией в семенные пузырьки.

Материалы и методы

С апреля 2016 г. по апрель 2020 г. в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИЦ радиологии 52 больным РПЖ III стадии с поражением семенных пузырьков (сT3bN0) проведена СЛТ. Медиана периода наблюдения составила 29,7 (11,9–58,4) мес. Возраст пациентов на момент лечения варьировал от 52 до 81 года, в среднем составил 65,7 года. Средний уровень простатического специфического антигена до начала лечения – 28,7 (3,5–232) нг/мл. Морфологическое подтверждение диагноза РПЖ (аденокарцинома) получено во всех случаях. Поражение семенных пузырьков подтверждено методом инструментальной диагностики (магнитно-резонансной томографией (МРТ) органов малого таза). Сумма баллов по шкале Глисона 6 установлена у 9 (17,3 %), 7 – у 19 (36,5 %), 8 – у 20 (38,5 %), 9 – у 3 (5,8 %), 10 – у 1 (1,9 %) больного. Все пациенты относились к группе очень высокого риска прогрессирования заболевания (по классификации Национальной сети по борьбе с раком (NCCN)).

Большинство пациентов ($n = 50$; 96,2 %) получили ГТ, 2 (3,8 %) больных от проведения ГТ отказались. Семи (13,5 %) пациентам выполнено 4 цикла неоадьювантной химиотерапии доцетакселом в комбинации с ГТ.

Медиана длительности ГТ составила 24 (3–32) мес. В настоящее время ГТ продолжают получать 11 (22 %) пациентов.

Всем больным конформная ДЛТ проведена на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy S в режиме традиционного фракционирования (в разовой очаговой дозе 2 Гр): 1 фракция в день, 5 дней в неделю, до СОД 44–46 Гр. Топометрическая подготовка у пациентов выполнена на спиральном компьютерном томографе с шагом исследования 5 мм, в положении, идентичном при реализации сеансов ДЛТ, с применением фиксирующих устройств; трехмерное дозиметрическое планирование проведено на планирующей системе XiO. В клинический объем мишени включены предстательная железа и семенные пузырьки с отступом на планируемый объем мишени 10 мм во все стороны. В процессе ДЛТ контроль укладки больных осуществляли с помощью системы объемной визуализации мишени IGRT (XVI).

Брахитерапию проводили на аппарате GammaMed plus под ультразвуковой навигацией с использованием источника ^{192}Ir в разовой очаговой дозе 15 Гр, однократно. Для расстановки аппликаторов и дозиметрического планирования применяли программное обеспечение Vitesse 2.5 и BrachyVision. Имплантацию источников ^{192}Ir выполняли в ткань предстательной железы и семенных пузырьков.

Суммарная эквивалентная доза (EQD2) за 2 этапа лечения, подведенная к предстательной железе и пораженной части семенных пузырьков, составила 114,7–116,7 Гр (при $\alpha/\beta = 1,5$).

После завершения курса СЛТ все пациенты находились под динамическим наблюдением: в течение первых 2 лет контрольные осмотры проводили 1 раз в 3 мес. Во время осмотров исследовали уровень простатического специфического антигена в крови, общий анализ мочи (1 раз в 3 мес), проводили трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, ультразвуковое исследование органов малого таза и почек (1 раз в 6 мес). МРТ органов малого таза и другие исследования выполняли по показаниям.

Оценку функции выживания проводили по методу Каплана–Майера. Оценку развития ранних и поздних токсических осложнений лучевой терапии выполняли в соответствии с классификацией RTOG/EORTC (Американской онкологической группы по радиационной терапии/Европейской организации по исследованию и лечению рака).

Результаты

Запланированный курс СЛТ выполнен всем пациентам. Анализ токсичности лечения свидетельствовал об удовлетворительной его переносимости больными.

Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 13 (25 %) больных, II степени – у 2 (3,8 %). Острые лучевые реакции I степени тяжести со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта зафиксированы у 11 (21,5 %) пациентов, II степени – у 1 (1,9 %). Поздние лучевые осложнения I степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей отмечены у 4 (7,7 %) больных, при этом у 2 пациентов наблюдали явления уретрита и у 2 – цистита. Поздний лучевой цистит II степени тяжести зафиксирован у 2 (3,8 %) пациентов. Явления позднего лучевого ректита I степени тяжести отмечены у 2 (3,8 %) больных, II степени тяжести – у 3 (5,8 %).

Во время курса ДЛТ (как правило, после достижения СОД 20 Гр) все пациенты получали традиционное консервативное лечение в целях профилактики развития лучевых реакций и осложнений.

В течение периода наблюдения прогрессирование РПЖ отмечено у 8 (15,4 %) из 52 пациентов. У 5 (9,6 %) больных рецидив заболевания был представлен отдаленными метастазами (кости), у 1 (1,9 %) – поражением регионарных лимфатических коллекторов (внутренних, наружных и общих подвздошных лимфатических узлов) с отдаленными метастазами в паховые лимфатические узлы. У 1 (1,9 %) пациента зафиксирован локальный рецидив, у 1 (1,9 %) – одновременно локорегионарный рецидив (очаг локализован в периферической и транзиторной зоне базального и апикального отдела доли с переходом на семенной пузырек с поражением общих подвздошных лимфатических узлов) с отдаленным метастазированием (поражением костей). Уровень 3-летней безрецидивной выживаемости составил 75,6 % (см. рисунок).

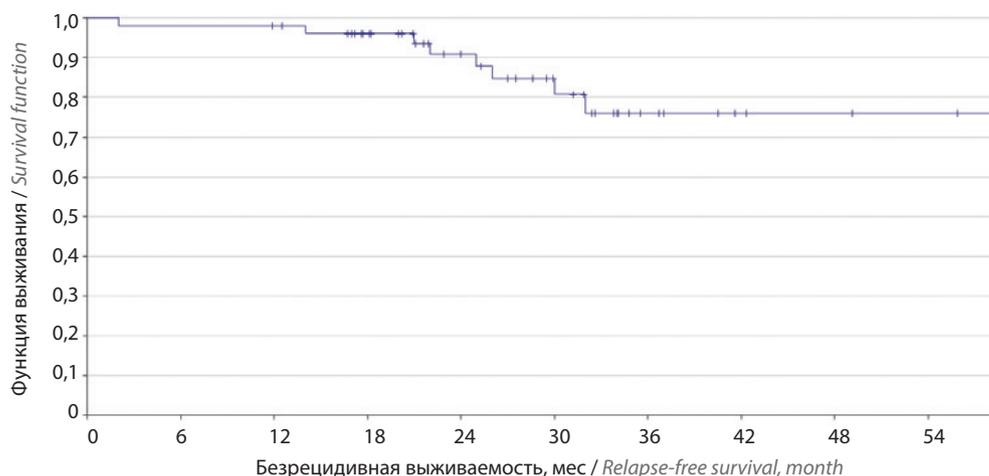


График безрецидивной выживаемости (по методу Каплана–Майера)
Kaplan–Meier graphs of relapse-free survival

Медиана до прогрессирования РПЖ у 6 (11,5 %) из 52 пациентов от окончания адьювантной ГТ составила 9,3 (4–25) мес. При этом у 2 (3,8 %) больных наблюдали прогрессирование в процессе ГТ.

За время наблюдения умерли 5 (9,6 %) пациентов: 1 – от РПЖ, 2 – от новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2 – по другим причинам. Таким образом, опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость – 83 %.

Обсуждение

Известно, что поражение семенных пузырьков при РПЖ ассоциировано с высоким риском прогрессирования заболевания. По данным ряда исследований, при выполнении радикальной простатэктомии в самостоятельном варианте 5-летняя выживаемость без прогрессирования у этой группы пациентов составляет всего 34–38 %, достигая 70 % при комбинации с адьювантной ГТ [9–12].

В 2019 г. F. Gozру и соавт. опубликовали результаты единственного до настоящего времени исследования по проведению конформной ДЛТ у пациентов с вовлечением семенных пузырьков. В исследовании представлен ретроспективный анализ результатов лечения 276 пациентов. Всем больным проведена конформная ДЛТ с применением технологии лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) в СОД 76–77 Гр на фоне длительной ГТ (в среднем 36 мес). У 26 % пациентов были вовлечены лимфатические узлы (Т3bN1) по данным МРТ. При медиане наблюдения 26 мес 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 66 % [13].

Количество исследований по оценке эффективности СЛТ у пациентов с РПЖ стадии Т3b ограничено. В работе N.N. Stone и соавт., впервые опубликованной в 2012 г., а затем – в 2019 г., представлены результаты

10- и 15-летнего наблюдения. До начала лечения 53 пациентам по данным биопсии подтверждено поражение семенных пузырьков и выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия. Всем пациентам проводили ГТ на протяжении 9 мес. Средний период наблюдения составил 9 (5–22) лет; 10- и 15-летняя выживаемость без биохимического рецидива – 60,6 % [14, 15].

По данным нашего исследования, уровень 3-летней безрецидивной выживаемости у пациентов составил 75,6 %. На наш взгляд, представляется важным, что наиболее часто (у 9,6 % пациентов) прогрессирование РПЖ было представлено отдаленными метастазами в костях. В исследовании H. Tsumura и соавт. при проведении СЛТ у пациентов с РПЖ стадии Т3b на фоне длительной ГТ (более 36 мес) прогрессирование в виде отдаленных метастазов в костях при медиане наблюдения 74 мес составило более трети всех локализаций рецидива РПЖ – 37,5 % [16].

Подобные результаты позволяют предположить, что у пациентов данной категории скрытые метастазы РПЖ могли присутствовать уже на момент постановки диагноза. Возможно предполагать, что являющаяся в настоящее время стандартом инициального обследования остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc недостаточна для диагностики и представляется перспективным изучение вопроса о целесообразности выполнения позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, на этапе первичного обследования данной группы пациентов в рамках исследовательского протокола [17]. С другой стороны, вероятно, пациентам группы очень высокого риска прогрессирования РПЖ необходимо усиление не только локального лечения, но и системной терапии.

Так, по данным исследования STAMPEDE, добавление химиотерапии доцетакселом к стандартной ГТ приводило к увеличению выживаемости без прогрессирования у пациентов с нематастатическим РПЖ

высокого риска прогрессирования. Авторы исследования отмечают необходимость более длительного наблюдения за больными для оценки отдаленных результатов [18]. Безусловно, к вопросу усиления системного лечения стоит относиться с осторожностью не только во избежание перелеченности пациентов, но и с учетом переносимости и токсичности терапии.

В то же время и эскалация СОД в опухоли сопровождается увеличением риска возникновения осложнений лечения. Например, в исследовании F. Гошури и соавт. при реализации дистанционного облучения средняя СОД, подведенная к предстательной железе, составила 77 (70–80) Гр, к пораженным семенным пузырькам – 76 (46–80) Гр, к невовлеченным семенным пузырькам – 50 (46–80) Гр, к непораженным лимфатическим узлам – 50 (46–55) Гр и к пораженным лимфатическим узлам – 52 (46–74) Гр. При этом отмечен высокий уровень поздних клинически значимых осложнений (\geq II степени тяжести) со стороны нижних отделов мочевыводящих путей (31,5 %) и со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (12 %) [13].

Поэтому представляется целесообразным изучение возможности проведения СЛТ в объеме гормонолучевого лечения РПЖ у больных с поражением семенных пузырьков, так как сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет выполнять

эскалацию СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошей переносимости больными данного варианта лечения. Клинически значимые осложнения II степени тяжести со стороны нижних отделов мочевыводящих путей мы наблюдали только у 2 (3,8 %) пациентов, а со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта – у 3 (5,8 %). Все нежелательные последствия были контролируемы традиционной консервативной терапией, ни в одном случае не потребовалось проведения незапланированного перерыва в лечении.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют хорошую эффективность СЛТ у больных РПЖ с поражением семенных пузырьков. Трехлетняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 97 %, общая выживаемость – 83 %, безрецидивная выживаемость – 75,6 %. Сочетание 2 способов подведения дозы ионизирующего излучения позволяет повысить СОД в опухоли при уменьшении лучевой нагрузки на критические органы и сопровождается приемлемым уровнем осложнений, позволяя сохранить высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdruva Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.)].
2. NCCN Guidelines Version 2.2021 Prostate cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
3. Lightfoot A.J., Su Y.K., Sehgal S.S. et al. Positive surgical margin trends in patients with pathologic T3 prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol* 2015;29(6):634–9. DOI: 10.1089/end.2014.0242.
4. Ceylan C., Tonyali S., Keles I. Impact of positive surgical margin on biochemical recurrence following radical prostatectomy in locally advanced prostate cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32(10):514–7. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.08.007.
5. Koskas Y., Lannes F., Branger N. et al. Extent of positive surgical margins following radical prostatectomy: impact on biochemical recurrence with long-term follow-up. *BMC Urol* 2019;19(1):37. DOI: 10.1186/s12894-019-0470-8.
6. Salembier C., Villeirs G., De Bari B. et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;127(1):49–61. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.01.014.
7. Beckendorf V., Guerif S., Le Prisé E. et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(4):1056–63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.049.
8. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. et al. 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;4(6):e180039. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0039.
9. Siddiqui S.A., Boorjian S.A., Blute M.L. et al. Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathologic T3b prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(3):383–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09565.x.
10. Salomon L., Anastasiadis A.G., ohnson C.W. et al. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* 2003;62(2):304–9. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00373-x.
11. Freedland S.J., Aronson W.J., Presti J.C. et al. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer* 2004;100(8):1633–8. DOI: 10.1002/cncr.20122.
12. Baccala A.Jr, Reuther A.M., Bianco F.J. Jr et al. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology* 2007;69(3):536–40. DOI: 10.1016/j.urology.2006.12.013.
13. Goupy F., Supiot S., Pasquier D. et al. Intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer with seminal vesicle involvement (T3b): a multicentric retrospective analysis. *PLoS One* 2019;14(1):e0210514. DOI: 10.1371/journal.pone.0210514.

14. Stone N.N., Skouteris V.M., Stock R.G. Biopsy and implantation of the seminal vesicles. *Brachytherapy* 2012;11(5):334–40. DOI: 10.1016/j.brachy.2011.12.008.
15. Stone N.N., Stock R.G. Stage T3b prostate cancer diagnosed by seminal vesicle biopsy and treated with neoadjuvant hormone therapy, permanent brachytherapy and external beam radiotherapy. *BJU Int* 2019;123(2):277–83. DOI: 10.1111/bju.14464.
16. Tsumura H., Ishiyama H., Tabata K.I. et al. Impact of five-tiered Gleason grade groups on prognostic prediction in clinical stage T3 prostate cancer undergoing high-dose-rate brachytherapy. *Prostate* 2017;77(15):1520–7. DOI: 10.1002/pros.23430.
17. Lecouvet F.E., Lhommel R., Pasoglou V. et al. Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Curr Opin Urol* 2013;23(4):323–30. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361d451.
18. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163–77. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

Вклад авторов

К.С. Макарова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста статьи;
 Ю.В. Гуменецкая: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, редактирование статьи;
 В.А. Бирюков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала;
 И.А. Стриканова, Т.А. Киреева, О.Г. Лепилина: сбор и обработка материала;
 О.Б. Карякин, С.А. Иванов, А.Д. Каприн: анализ полученных данных, редактирование статьи.

Authors' contributions

K.S. Makarova: developing the research concept and design, collection and processing of material, statistical processing, article writing;
 Yu.V. Gumenetskaya: developing the research concept and design, article writing, article editing;
 V.A. Biryukov: developing the research concept and design, collection and processing of material;
 I.A. Strikanova, T.A. Kireeva, O.G. Lepilina: collection and processing of material;
 O.B. Karyakin, S.A. Ivanov, A.D. Kaprin: analysis of the obtained data, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Макарова / K.S. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-7192-3193>
 Ю.В. Гуменецкая / Yu.V. Gumenetskaya: <https://orcid.org/0000-0002-8163-8406>
 В.А. Бирюков / V.A. Biryukov: <https://orcid.org/0000-0002-6750-521X>
 И.А. Стриканова / I.A. Strikanova: <https://orcid.org/0000-0002-9638-3573>
 Т.А. Киреева / T.A. Kireeva: <https://orcid.org/0000-0003-2361-1915>
 О.Г. Лепилина / O.G. Lepilina: <https://orcid.org/0000-0002-1868-6894>
 О.Б. Карякин / O.B. Karyakin: <https://orcid.org/0000-0002-6112-2840>
 С.А. Иванов / S.A. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
 Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.
 All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 07.07.2021. **Принята к публикации:** 13.12.2021.
Article submitted: 07.07.2021. **Accepted for publication:** 13.12.2021.