DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44
УДК: 616.65-006.6-085.849.1

Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози

Столярова О. Ю.[1], ORCID: 0000-0002-3975-397X, e-mail: korifei1985@gmail.com
Палій М. І.[1], ORCID: 0000-0002-9645-0801, e-mail: korifei1985@gmail.com
Думанський Ю. В.[2], ORCID: 0000-0003-2293-0869, e-mail: oncologdopc@gmail.com
Синяченко О. В.[3], ORCID: 0000-0003-4201-5166, e-mail: synyachenko@ukr.net
Єрмолаєва М. В.[3], ORCID: 0000-0002-6429-0612, e-mail: synyachenko@ukr.net
[1] *Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна*
[2] *Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна*
[3] *Донецький національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Лиман, Україна*

Factors determining the efficacy of radiotherapy for prostate cancer

Stolyarova O. Y.[1], ORCID: 0000-0002-3975-397X, e-mail: korifei1985@gmail.com
Paliy M. I.[1], ORCID: 0000-0002-9645-0801, e-mail: korifei1985@gmail.com
Dumansky Y. V.[2], ORCID: 0000-0003-2293-0869, e-mail: oncologdopc@gmail.com
Synyachenko O. V.[3], ORCID: 0000-0003-4201-5166, e-mail: synyachenko@ukr.net
Yermolayeva M. V.[3], ORCID: 0000-0002-6429-0612, e-mail: synyachenko@ukr.net
[1] *National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[2] *R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology National Academy of Sciences of Ukraine of Ukraine, Kyiv, Ukraine*
[3] *Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine*

Ключові слова:
рак, передміхурова залоза, лікування, променева терапія.

Для цитування:
Столярова О. Ю, Палій М. І., Думанський Ю. В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В. Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. XXIX. № 1. С. 32–44. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44

Для кореспонденції:
Палій Максим Ігорьович
Національний Інститут раку Міністерства охорони здоров'я України;
вул. М. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com

© *Столярова О. Ю, Палій М. І., Думанський Ю. В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М. В., 2021*

РЕЗЮМЕ
Актуальність. У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перше місце, при цьому є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень, а п'ятирічний показник виживаності складає 30 %.
Мета роботи – оцінити ефективність ПТ у хворих на РПЗ і виокремити клініко-лабораторні фактори, що її визначають.
Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 195 чоловіків з РПЗ віком від 52 до 82 років, тривалість якого від моменту діагностики захворювання склала в середньому 3 роки. Параметри критерію Глісона в середньому дорівнювали 6 балам, співвідношення периферичної й центральної форми пухлини – 3:1, аденокарциному діагностовано в 94 % випадків, гігантоклітинну карциному – у 6 %.
Результати та їх обговорення. У середньому за 2,5 року після радикальної простатектомії на тлі різних методів ПТ рецидивування неоплазми спостерігається у 40 % від кількості хворих на РПЗ, що пов'язане з вихідними показниками критерію Глісона, формою, локалізацією та поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених внутрішніх органах і скелеті, а від потужності й спрямованості променевого впливу залежать такі ускладнення радіотерапії, як дерматит, полінейропатія, гострі судинна недостатність та тубулоінтерстиціальний нефрит.
Висновки. Необхідна розробка медичної технології ПТ хворих на РПЗ, спрямована на зниження дії прогностично несприятливих чинників лікування.

Keywords:
cancer, prostate gland, treatment, radiation therapy.

For citation:
Stolyarova OY, Paliy MI, Dumansky YV, Synyachenko OV, Yermolayeva MV. Factors determining the efficacy of radiotherapy for prostate cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology.* 2021;29(1): 32–44. DOI: https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.32-44

For correspondence:
Paliy Maksim Ihorovych National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine;
33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com

© *Stolyarova O. Y., Paliy M. I., Dumansky Y. V., Synyachenko O. V., Yermolayeva M. V., 2021*

ABSTRACT
Background. Prostate cancer (PC) ranks first in the structure of oncological pathology in men, being the second leading cause of cancer death and having 30 % as the five-year survival rate. Radiation therapy (RT) for prostate cancer has great potential for enhancement.
Purpose – to evaluate the efficacy of RT in patients with prostate cancer and highlight the clinical and laboratory factors determining it.
Materials and methods. The study enrolled 195 men with prostate cancer aged 52 to 82 years. The duration from the moment of diagnosis of the disease averaged 3 years. The Gleason score parameters were 6 points on average, the ratio of peripheral to central tumor form was 3:1, adenocarcinoma was diagnosed in 94 % of cases, giant cell carcinoma – in 6 %.
Results. On average, recurring neoplasm is observed in 40 % of the patients with prostate cancer 2.5 years after radical prostatectomy combined with different methods of radiation therapy, which is associated with the initial indicators of the Gleason score, shape, localization and expansion of the tumor process, the presence of comorbid papillary carcinoma of the urinary bladder, metastases in the lymph nodes, distant viscera and the skeleton, while the power and direction of radiation exposure influence such radiotherapy complications as dermatitis, polyneuropathy, acute vascular insufficiency and tubulointerstitial nephritis.
Conclusions. Developing the medical technology for RT in patients with prostate cancer to reduce the effect of prognostically unfavorable treatment factors is essential.

Рукопис надійшов	Отримано після рецензування	Прийнято до друку
Manuscript was received	*Received after review*	*Accepted for printing*
20.08.2020	10.11.2020	12.01.2021

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана як частина науково-дослідної роботи Національного інститут раку «Визначити шляхи зменшення інвалідизації хворих з локалізованим раком нирки на основі розробки та оптимізації інноваційних методів діагностики неоад'ювантної таргетної терапії та хірургічного лікування» (номер державної реєстрації: 0118U003727, шифр теми: ВН.14.01.07.178-18, прикладна, термін виконання: 2018–2020, керівник – завідувач науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології, д-р мед. наук, професор Стаховський Е. О.).

Connection with scientific programs, plans and topics

The study has been carried out as a fragment of the research project of National Cancer Institute "Determining the approaches aimed to reduce disability of patients with localized kidney cancer on the basis of development and improvement of innovative diagnostic techniques of neoadjuvant targeted therapy and surgical treatment" (state registration No: 0118U003727, research project code: BH.14.01.07.178-18, applied, period for performance: 2018–2020; led by Head of Research Unit of Plastic and Reconstructive Oncourology, Doctor of Medical Science, Professor Stakhovskyi E. O.).

ВСТУП

У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає перше місце [1, 2], при цьому є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень, а п'ятирічний показник виживаності складає 30 % [3, 4]. Захворюваність та смертність від РПЗ в усьому світі щорічно зростають, що визначає актуальність проблеми [5, 6].

Загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів із локалізованим РПЗ є радикальна простатектомія і подальша променева терапія (ПТ) [7]. Використання ПТ при РПЗ дозволяє скоротити кількість метастазів [8, 9], але у частини хворих ефективність залишається незадовільною, розвиваються несприятливі променеві реакції, що потребує удосконалення радіотерапевтичних заходів [10, 11].

INTRODUCTION

Prostate cancer (PC) ranks first [1, 2] in the structure of oncological pathology in men, being, at the same time, the second leading cause of cancer death [3, 4]. Prostate cancer incidence and mortality rates tend to increase worldwide determining the urgency of the issue [5, 6].

The common standard of treating patients with localized PC is radical prostatectomy followed by radiation therapy (RT) [7]. Radiation therapy in PC makes it possible to reduce the number of metastases [8, 9], however, in some patients the effectiveness is unsatisfactory along with developing adverse radiation reactions, so this necessitates the enhancement of radiotherapy [10, 11].

Мета роботи – оцінити ефективність ПТ у хворих на РПЗ і виокремити клініко-лабораторні фактори, що її визначають.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хворі перебували на обстеженні та лікуванні в Національному інституті раку (Київ). У дослідження залучено пацієнтів, яким виконано простатектомію, але обстеження здійснено до оперативного втручання. Критеріями виключення були хворі зі стадією патологічного процесу менше 2-ї. Під спостереженням перебували 195 чоловіків із РПЗ віком від 52 до 82 років (у середньому (66,3 ± 6,89) років). Тривалість захворювання з моменту діагностики склала від 5 міс. до 17 років (у середньому 3,2 ± 0,19 року). Співвідношення pT2a, pT3a, pT3c, pT4, pT2b, pT3, pT2c, pT3b, pT2 стадій РПЗ склало 1:1:1:2:3:5:7:7:9. Показники pN1, pN2 і pN3, відповідно, виявлені у 22 %, 9 % і 8 % обстежених, pM1 і pM2 – у 26 % і 17 %. Параметри критерію Глісона (GS) були 6,4 ± 0,08 балу. Співвідношення периферичної та центральної форми РПЗ склало 3:1, локалізацію пухлини в задньому відділі простати встановлено в 56,9 % випадків, у бічних – в 36,9 %, у передньому – в 6,2 %. Аденокарциному діагностовано у 93,9 % від кількості обстежених хворих, гігантоклітинну карциному – у 6,2 %. Метастази в лімфатичних вузлах виявлено у 38,5 % хворих, у віддалених органах – у 18,6 %, у скелеті – в 28,0 %. Коморбідні додаткові пухлини в обстежених хворих на РПЗ були такими: папілярна карцинома сечового міхура мала місце в 3,1 % спостережень, світлоклітинна карцинома нирки – у 2,6 %, аденокарцинома грудної залози – у 1,0 %, плоскоклітинний рак шкіри – у 0,5 %.

Діагностика РПЗ і його метастазів базувалася на клінічних, лабораторних, променевих (рентгенологічних, комп'ютерно-томографічних, сонографічних), фіброскопічних, цитологічних (гістологічних) методах дослідження. Використовували апарати Multix-Compact-Siemens (Німеччина), Somazom-Emotion-6-Siemens (Німеччина), Gygoscan-Intera-Philips (Нідерланди), Envisor-Philips (Нідерланди). Рівні пухлиноасоційованих маркерів у сироватці крові вивчали таким чином: простатичний специфічний антиген (PSA), тестостерон (TS) і лютеїнізуючий гормон (лютропін – LT) – імунохімічним аналізом із використанням аналізатора Cobas-6000 та тест-системи Roche-Diagnostics (Швейцарія); активність кислої простатичної фосфатази (APP) і вміст інсуліноподібного фактора росту 1 (ISF) – імуноферментним аналізом (рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франція) із тест-системою Immulite-Siemens-AG (Німеччина); активність глікозилгідролази (GH) й лужної фосфатази (AP) – за допомогою біохімічного аналізатора Olympus-AU640 (Японія).

Оцінювали GS, ступінь диференціації РПЗ (GDT) та його стадію (STT), підраховували інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) за формулою: IWT = [(T + 2N + 3M) × GS]:d, де T – міжнародний показник характеру первинної пухлини; N – міжнародний показник груп метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів; M – сума груп метастазів

Purpose – to evaluate the efficacy of RT in patients with prostate cancer and highlight the clinical and laboratory factors that determine it.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The patients underwent examination and treatment at National Cancer Institute (Kyiv). The study involved the patients who had prostatectomy performed, however the examination was carried out before surgery. The withdrawal criteria were the patients with pathological processes of the stage less than 2. One hundred and ninety-five patients with PC, aged 52 to 82 years (average age 66.3 ± 6.89), were under medical observation. The duration from the moment of the disease being diagnosed ranged from 5 months up to 17 years (3.2 ± 0.19 years on average). The ratio of pT2a, pT3a, pT3c, pT4, pT2b, pT3, pT2c, pT3b, pT2 PC stages was 1:1:1:2:3:5:7:7:9. The indices pN1, pN2 and pN3 were found, respectively, in 22 %, 9 % and 8 % of the examined individuals, pM1 and pM2 – in 26 % and 17 % of them. Gleason score (GS) was 6.4 ± 0.08 points. The ratio of peripheral tumor form to the central one was 3:1; a tumor was detected in the posterior area of the prostate in 56.9 % of cases, in the lateral area – in 36.9 %, in the anterior one – in 6.2 %. Adenocarcinoma was diagnosed in 93.4 % of cases, and giant cell carcinoma in 6.2 %. Lymph node metastases were detected in 38.5 % of patients, distant organ metastases – in 18.6 %, skeleton metastases – in 28.0 %. Comorbid additional tumors in the examined PC patients were the following: papillary bladder carcinoma in 3.1 % of cases, clear cell renal adenocarcinoma in 2.6 %, breast adenocarcinoma in 1.0 %, squamous cell skin cancer in 0.5 %.

Diagnosing prostate cancer and its metastases was based on clinical, laboratory, radiological (X-ray, computed tomography, sonography), fibroscopic and cytological (histological) diagnostic techniques. Multix-Compact-Siemens (Germany), Somazom-Emotion-6-Siemens (Germany), Gygoscan-Intera-Philips (the Netherlands), Envisor-Philips (the Netherlands) devices were used. The tumor-associated marker levels in serum were assessed as follows: prostate specific antigen (PSA), testosterone (TS) and luteinizing hormone (lutropin, LT) – via immunochemical analysis using a Cobas-6000 analyzer and Roche-Diagnostics test-system (Switzerland); prostate acid phosphatase (PAP) activity and insulin-like growth factor 1 (ISF) content – via enzyme immunoassay (reader PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, France) with Immulite-Siemens-AG test system (Germany); activity of glycosyl hydrolase (GH) and alkaline phosphatase (AP) – by means of Olympus-AU640 biochemical analyzer (Japan).

Gleason score, PC differentiation degree and its stage (STT) were assessed along with calculating the integrated index of tumor severity (IWT) according to the formula IWT = [(T + 2N + 3M) × GS]:d, where T is an international parameter of primary tumor; N is an international parameter of groups of metastatic involvement of the regional lymph nodes; M is the total of metastasis groups in distant organs; d is duration of a disease. STT was (3.0 ± 0.07) RU (relative units), GDT – (2.5 ± 0.05) points, IWT – (17.2 ± 1.18) RU. As a control group, 30 apparently healthy men aged 50 to 73 years (average age: 64.7 ± ± 2.52) were examined.

у віддалених органах; d – тривалість захворювання. Показник STT склав (3,0 ± 0,07) у. о., GDT – (2,5 ± 0,05) балів, IWT – (17,2 ± 1,18) в. о. Для контролю обстежено 30 практично здорових чоловіків віком від 50 до 73 років (у середньому (64,7 ± 2,52) років).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень виконано загальновизнаними методами за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) й багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft-Excel та Statistica-Stat-Soft-6, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), критерії параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), однофакторного дисперсійного аналізу (D), однорідності дисперсії Брауна – Форсайта (BF) та Уїлкоксона – Рао (WR), відмінностей Стьюдента (t) і Макнемара – Фішера (χ^2), а також достовірність статистичних показників (p). Визначали рівень п'ятирічної виживаності хворих (St) за актуріальним методом Каплана – Мейера. У цьому дослідженні за критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Термін початку ПТ після встановлення діагнозу РПЗ у обстежених хворих у середньому склав (2,1 ± 0,15) року, а після виконаної простатектомії – (0,7 ± 0,11) року (у перші 3 міс. після операції опромінення розпочато у 70,8 % хворих). Звичайна гамма-терапія виконана у 80,0 % випадків (1-ша підгрупа), а на лінійному прискорювачі з енергією фотонів 6 МЕВ – у 20,0 % (2-га підгрупа), тобто співвідношення цих підгруп склало 4:1. У 1-й підгрупі доза опромінення була від 40 до 86 Гр (у середньому (73,0 ± 1,28) Гр), а у 2-й – від 60 Гр до 95 (93,5 ± 3,09) Гр), тобто на 28 % більша (t = 6,87; p < 0,001). У всіх хворих на РПЗ здійснювали променевий вплив на первинну пухлину, у 21,5 % із них – додатково на шляхи лімфотоку, у 4,6 % – на метастази.

У 39,5 % від кількості хворих в терміни 1–6 років після простатектомії (у середньому через (2,4 ± 0,18) року або (28,8 ± 2,16) міс.) виникли рецидиви РПЗ. За даними однофакторного дисперсійного аналізу на розвиток рецидивів пухлинного процесу впливали термін від початку встановлення діагнозу (D = 5,70; p < 0,001), показники pN (D = 2,89; p = 0,010), GS (D = 2,76; p = 0,014), форма (центральна, периферична) РПЗ (D = 2,31; p = 0,036), його локалізація в задній частині залози (D = 2,68; p = 0,016), проростання в пряму кишку (D = 3,21; p = 0,005), наявність гідронефрозу (D = 2,50; p = 0,024) і коморбідної папілярної карциноми сечового міхура (D = 3,25, p = 0,004). На терміни рецидивів раку після операції вплинули його локалізація в задній і бічних частинах (відповідно D = 3,10; p = 0,014 і D = 3,19; p = 0,012), показники pN (D = 2,37; p = 0,048) та рівень GS (D = 3,21; p = 0,011).

Розвиток рецидивів РПЗ залежить від наявності метастазів у лімфатичних вузлах (D = 2,26; p = = 0,040) і скелеті (D = 2,46; p = 0,026), зокрема від метастазування в клубові (D = 2,84; p = 0,012), пахові (D = 2,32; p = 0,035), парадуоденальні (D = 2,27;

The findings were statistically processed by means of well-recognized methods of computer variation, nonparametric, correlation, one- (ANOVA) and multifactor (ANOVA/MANOVA) analysis (Microsoft-Excel and Statistica-Stat-Soft-6, USA). We made an assessment of mean values (M), standard errors (SE) and standard deviations (SD) of those, Pearson (r) parametric correlation criteria and Kendall (τ) non-parametric ones, one-way ANOVA test (D), Brown – Forsythe (BF) and Wilcoxon – Rao (WR) variance homogeneity, Student's (t) and McNemar – Fisher's (χ^2) differences, as well as the reliability of statistical measures (p). The five-year survival level of patients (St) was evaluated by means of the Kaplan – Meier actuarial method. In the study, the critical level of significance in testing statistical hypotheses was 0.05.

RESULTS AND DISCUSSION

The starting date of RT (radiation therapy) after diagnosing PC in examined patients averaged 2.1 ± 0.15 years, while after prostatectomy it was 0.7 ± 0.11 years (within three months after surgery, irradiation was initiated in 70.8 % of patients). Standard gamma therapy was performed in 80.0 % of cases (Subgroup 1), and with a photon energy of 6 Mev – in 20.0 % (Subgroup 2), in other words, the ratio of those subgroups was 4:1. In Subgroup 1, the irradiation dose was from 40 to 86 Gy (73.0 ± 1.28 Gy on average), and in Subgroup 2 it varied from 60 to Gy 95 (93.5 ± 3.09 Gy), i.e. 28 % higher (t = 6.87; p < 0.001). All patients with PC were exposed to radiation of the primary tumor, in 21.5 % of them – the lymph flow pathways were additionally irradiated, in 4.6 % – metastases.

39.5 % of patients, within 1–6 years after prostatectomy (on average after (2.4 ± 0.18) years or (28.8 ± 2.16 months)) had recurring PC. According to one-way variance analysis, the development of recurrences of the tumor process was influenced by the time interval from the onset of diagnosing the disease, (D = 5.70; p < 0.001), pN (D = 2.89; p = 0.010), GS (D = 2.76; p = 0.014), form (central, peripheral) of PC (D = 2.31; p = 0.036), its location in the posterior part of the gland (D = 2.68; p = 0.016), adhering to the rectum (D = 3.21; p = 0.005), hydronephrosis (D = 2.50; p = 0.024) and comorbid papillary carcinoma of the bladder (D = 3;25, p = 0.004). The term of cancer recurrence after surgery was impacted by its location in the posterior and lateral parts (D = 3.10; p = 0.014 and D = 3.19; p = 0.012, respectively), pN values (D = 2.37; p = 0.048) GS level (D = 3.21; p = 0.011).

The development of PC recurrence depends on appearing metastases in the lymph nodes (D = 2.26; p = = 0.040) and skeleton (D = 2.46; p = 0.026), especially, metastasis in the iliac (D = 2.84; p = 0.012), inguinal (D = = 2.32; p = 0.035), paraduodenal (D = 2.27; p = 0.039), paraaortic (D = 3.03; p = 0.008), cervical (D = 4.18;

p = 0,039), парааортальні (D = 3,03; p = 0,008), шийні (D = 4,18; p = 0,001), надключичні (D = 3,05; p = 0,007) і підключичні (D = 2,88; p = 0,010) лімфатичні вузли, хребет (D = 2,17; p = 0,048), стегнову кістку (D = 3,74; p = 0,002) та кульшовий суглоб (D = 11,38; p < 0,001), а також від метастазів у надниркову залозу (D = 2,18; p = 0,047).

p = 0.001), supraclavicular (D = 3.05; p = 0.007) and subclavicular (D = 2.88; p = 0.010) lymph nodes, spinal column (D = 2.17; p = 0.048), femur (D = 3.74; p = 0.002) and the hip joint (D = 11.38; p < 0.001), as well as on metastases in the adrenal gland (D = 2.18; p = 0.047).

Figure 1 shows lower five-year survival of PC patients with GS ≥ 7 points compared to other patients with

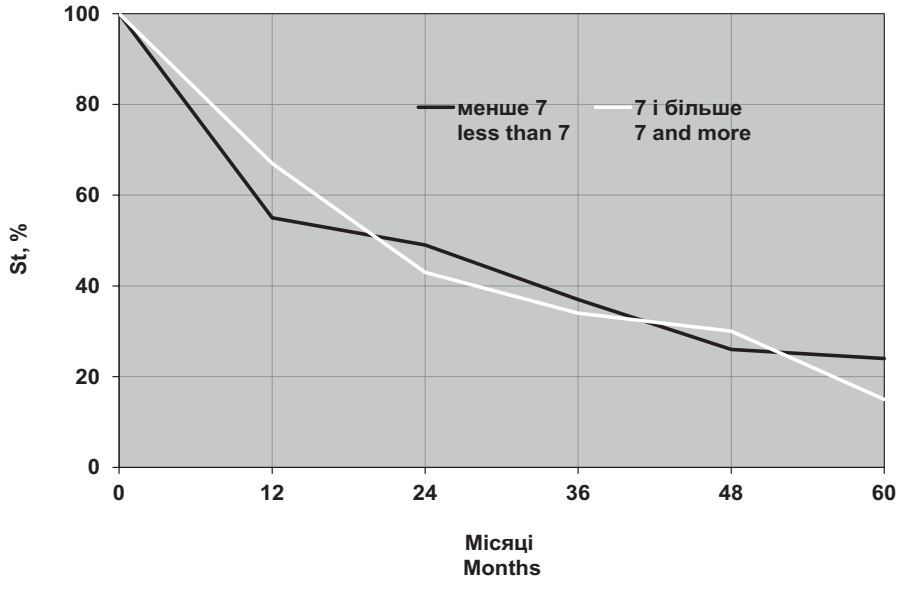

Рис. 1. Виживаність хворих на РПЗ із різним вихідним рівнем GS (%)

Fig. 1. Survival of PC patients with different baseline GS level (%)

На рисунку 1 бачимо меншу п'ятирічну виживаність хворих на РПЗ із GS < 7 балів порівняно з іншими пацієнтами при GS < 7 балів (відповідно 15 % і 24 %; χ^2 = 24,30, p < 0,001). Підкреслимо, що при GS 7 ≥ балів був вищим показник STT (t = 10,72, p < < 0,001), у 2,3 разу – IWT (t = 6,24, p < 0,001), у 2,5 разу частіше виявляли метастази у лімфатичних вузлах (χ^2 = 23,40, p < 0,001) і в 5,8 разу – у віддалених органах (χ^2 = 8,63, p = 0,003).

ПТ належить до основних методів лікування РПЗ. За даними літератури, співвідношення частоти виконуваних при РПЗ простатектомії, гормонотерапії (ГТ) і ПТ становить 1:2:3 [12]. У нашому дослідженні 84,6 % пацієнтів отримували ГТ, а з медикаментозних засобів у 32,7 % випадків використовували лейпролеїн (середня доза (4,9 ± 0,24) мг/доб), у 54,6 % – золадекс (16,1 ± 1,12) мг/доб), у 33,3 % – бікатеро (58,3 ± 2,56) мг/доб). Нами виявлено, що низька виживаність хворих на РПЗ без паралельної ГТ спостерігалася при більшим на 85 % IWT (t = 4,10, p < 0,001) і більш частим (на ¼) метастазуванням у лімфатичні вузли (χ^2 = 6,95, p = 0,008). Можна зробити висновок, що наявність метастазів у лімфовузлах є обов'язковою умовою для проведення ГТ. Гіпоандрогенні препарати стали засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ, однак у випадках такої тривалої ГТ пухлинний процес стає нечутливим до лікування і захворювання починає прогресувати [13]. Водночас ГТ здатна підвищувати результати ПТ РПЗ, збільшувати виживаність хворих [14].

Ми відібрали ті параметри ПТ, які одночасно мали вірогідні дисперсійні зв'язки Брауна – Форсайта

GS < 7 points (15 % and 24 %, respectively; χ^2 = 24.30, p < 0.001). It should be emphasized that in case GS ≥ 7 points, STT (t = 10.72, p < 0.001) was higher, 2.3-fold – IWT (t = 6.24, p < 0.001), 2.5-fold more frequent metastases in lymph nodes (χ^2 = 23.40, p < 0.001) and 5.8-fold – in distant organs (χ^2 = 8.63, p = 0.003).

Radiation therapy is one of the common methods of treating PC. According to the literature, the frequency ratio of PC prostatectomy, hormone therapy (HT) and RT is 1:2:3 [12]. In our study, 84.6 % of patients received HT, where, in 32.7 % of cases leuprorelin was administered (average dose (4.9 ± 0.24) mg/day), in 54.6 % – zoladex (16.1 ± 1.12) mg / day), in 33.3 % – bicatero (58.3 ± 2.56) mg/day). We revealed that low survival of PC patients without simultaneous HT was observed when IWT (t = 4.10, p < 0.001) was increased by 85 % along with more frequent (by ¼) lymph node metastasizing (χ^2 = 6.95, p = 0.008). It follows that metastases in the lymph nodes is a prerequisite for HT. Hypoandrogenic drugs have become the means of front line choice for patients with PC, however, in cases of prolonged HT, the tumor process becomes insensitive to treatment and the disease starts progressing [13]. At the same time, HT is able to enhance the outcomes of radiation therapy of PC and increase the patient's survival [14].

We singled out those RT parameters which simultaneously had probable Brown-Forsythe variance bonds and Pearson's parametric correlations with the time frames of tumor recurrence after prostatectomy. Those included: a direct relationship with RT duration from the onset of the diagnosis (BF = 3.01, p = 0.046; r = +0.139, p = 0.048)

і параметричні кореляційні Пірсона з термінами рецидиву пухлинного процесу після виконаної простатектомії. До них належали: прямий зв'язок із тривалістю ПТ від початку діагностики захворювання (BF = 3,01, p = 0,046; r = +0,139, p = 0,048) і зворотній – з дозою проведеного опромінення (BF = 4,37, p < 0,001; r = –0,165, p = 0,021). Крім того, встановлено обернені кореляційні співвідношення з потужністю променевого впливу на первинну пухлину (r = –0,099, p = 0,046) і шляхи лімфотоку (r = –0,142, p = 0,047).

На кількість ускладнень радіотерапії впливають параметри загальної дози опромінення (BF = 2,77, p = 0,043) і дози променевої дії на первинну пухлину (BF = 2,58, p = 0,048). Від потужності ПТ на шляхи лімфотоку залежить формування променевого дерматиту (BF = 6,70, p = 0,010), на віддалені метастази – розвиток полінейропатії (BF = 5,97, p = 0,015) і гострої судинної недостатності (BF = 20,59, p < 0,001), а виникнення гострого тубулоінтерстиціального нефриту пов'язано із сумарною дозою опромінення (BF = 7,43, p = 0,007) й потужністю опромінення первинної пухлини (BF = 5,80, p = 0,017).

Як видно з рисунків 2–4, п'ятирічна виживаність хворих на РПЗ, які отримували гамма-терапію

and a reverse one – with the irradiation dose (BF = 4.37, p < 0.001; r = –0.165, p = 0.021). Moreover, inverse correlations were ascertained towards the power of radiation effect on the primary tumor (r = –0.099, p = 0.046) and lymph flow pathways (r = –0.142, p = 0.047).

The number of radiotherapy complications is affected by total radiation dose values (BF = 2.77, p = 0.043) and the radiation dose on the primary tumor (BF = 2.58, p = 0.048). The radiation therapy power presupposes a range of dependencies: when affecting lymph flow pathways it influences formation of radiation dermatitis (BF = 6.70, p = 0.010), distant metastases – development of polyneuropathy (BF = 5.97, p = 0.015) and acute vascular insufficiency (BF = 20.59, p < 0.001), while acute tubulointerstitial nephritis is associated with the total radiation dose (BF = 7.43, p = 0.007) and the irradiation power affecting the primary tumor (BF = 5.80, p = 0.017).

Figures 2–4 show that the five-year survival of PC patients exposed to gamma therapy and irradiation on a linear accelerator (LA) with 6 MeV energy was 57 % and 21 % (χ^2 = 22.95, p < 0.001) without background HT. According to hormone therapy on a linear accelerator with 6 MeV energy, the five-year survival was 24 % (χ^2 = 21.64, p < 0.001). This difference in the five-year

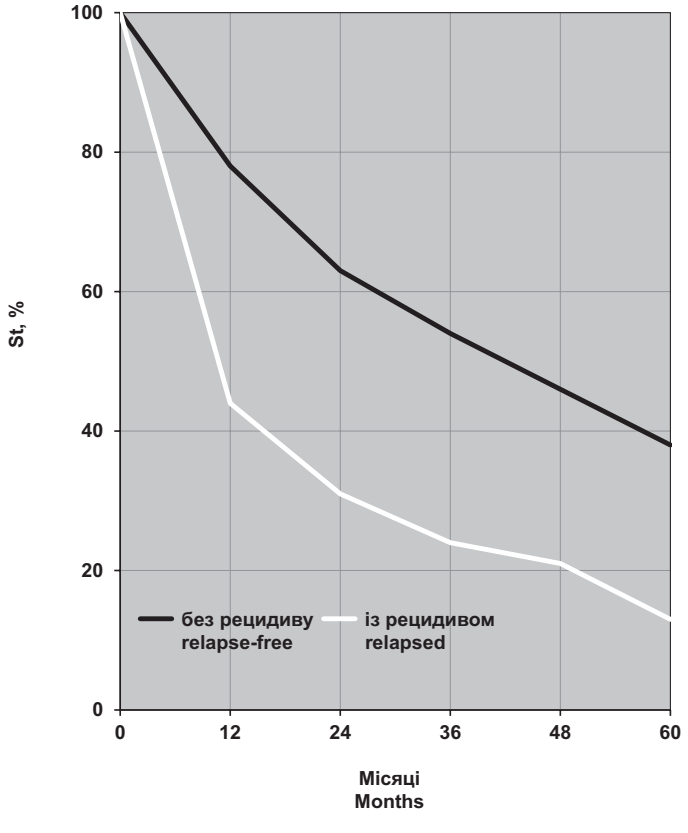

Рис. 2. Виживаність хворих залежно від розвитку рецидивів пухлини (%)\

Fig. 2. Survival of patients depending on the development of tumor relapse (%)

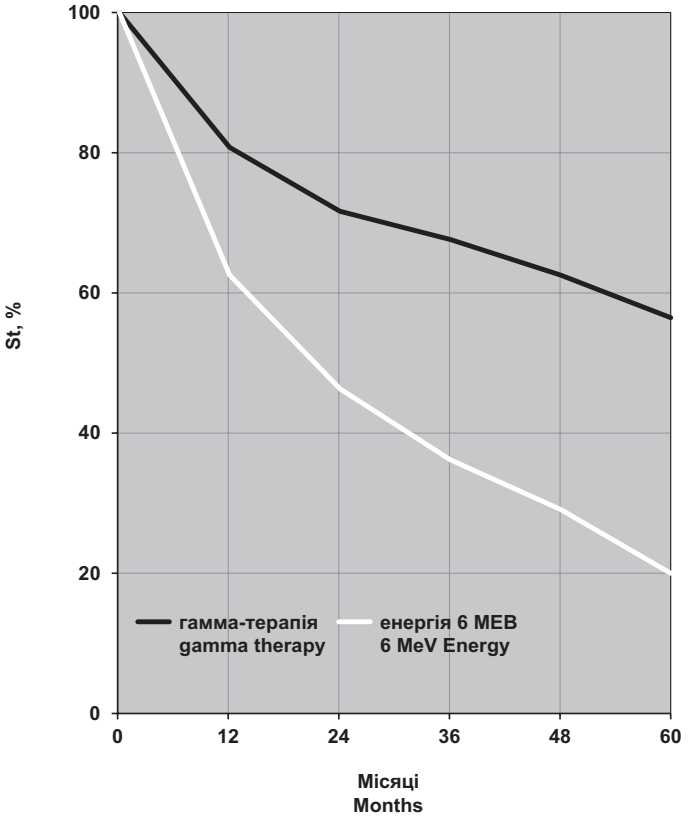

Рис. 3. Виживаність хворих залежно від різних варіантів ПТ (%)

Fig. 3. Survival of patients depending on different RT options (%)

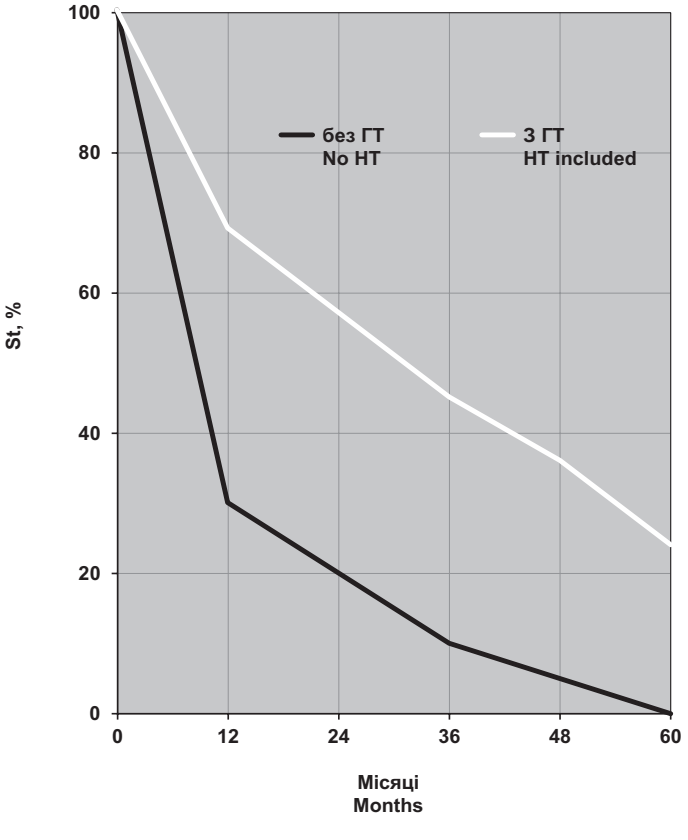

Рис. 4. Виживаність хворих залежно від використання ГТ (%)

Fig. 4. Survival of patients depending on administering HT (%)

і опромінення на лінійному прискорювачі (ЛП) з енергією 6 Мев склала 57 % і 21 % (χ^2 = 22,95, p < 0,001) без фонової ГТ. Відповідно з гормонотерапією на лінійному прискорювачі з енергією 6 Мев п'ятирічна виживаність склала 24 % (χ^2 = 21,64, p < 0,001). Така відмінність у п'ятирічній виживаності двох груп хворих пов'язана, з нашої точки зору, з різною розповсюдженістю пухлинного процесу (стадією захворювання) та наявністю або відсутністю фонової гормонотерапії. Підтвердженням вищевикладеного слугують такі дані: у хворих, яких лікували на ЛП з енергією опромінення 6 Мев, були відсутні метастази у віддалені органи (χ^2 = 11,04, p = 0,001), на 19 % рідше виявляли метастази в лімфатичні вузли (χ^2 = 4,88, p = 0,027), на 14 % був меншим показник GDT (t = 2,39, p = 0,018) і на 24 % – розмір пухлини (t = 1,97, p = 0,049). У випадках рецидиву пухлинного процесу достовірно (на 10 %) виявився більшим показник STT (t = 2,34, p = 0,020), на 18 % частіше виявляли метастази в лімфатичних вузлах (χ^2 = 6,37, p = 0,012) і на 20 % – у скелеті (χ^2 = 7,99, p = 0,005), що також напряму залежало від розповсюдженості захворювання на етапі планування лікування. Одночасне використання зворотного непараметричного кореляційного зв'язку Кендалла та параметра Брауна – Форсайта дозволило з високою вірогідністю визначити, що середня тривалість життя та п'ятирічна виживаність напряму залежать від часу початку променевої терапії в ад'ювантному режимі. Окрім сказаного, також констатоване пряме кореляційне співвідношення параметра тривалості життя з потужністю проведеної ПТ (τ = +0,221, p = 0,001).

Через 6 міс. від виконаної простатектомії рівень PSA зменшився в 9,4 разу, TS – на 26 %, LT – на 8 %, ISF і APP – відповідно на 16 %, AP – на 7 %. На рисунку 5 подано тривимірні інтегральні гістограми ферментних маркерів РПЗ (APP + AP + GH) у здорових чоловіків контрольної групи та хворих на РПЗ до і в процесі лікування, які, до речі, майже не змінювались. Необхідно відзначити, що до початку ПТ між показниками окремих біомаркерів у крові хворих існують високовірогідні кореляційні зв'язки, при цьому вміст TS підвищується, а концентрація його прямо корелює з тяжкістю перебігу РПЗ [15]. У процесі ПТ РПЗ пригнічення параметра тестостеронемії супроводжується збільшенням концентрації LT [16], стан рецепторів якого регулює при РПЗ процеси канцерогенезу [17]. Нами ж встановлено достовірне зниження вмісту лютропіну в крові.

За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона – Рао, на інтегральну динаміку показників маркерів РПЗ впливають (p < 0,001) вихідні параметри pT (WR = 1,83), pN (WR = 3,24), pM (WR = 4,65), STT (WR = 3,16), GDT (WR = 2,52), IWT (WR = 1,60), GS (WR = 1,89), поширеності та розмірів пухлини (відповідно WR = 1,84 і WR = 2,95), метастазування в лімфатичні вузли (WR = 2,18), віддалені органи (WR = 2,01) і скелет (WR = 2,02), а також проростання РПЗ у сечовий міхур (WR = 2,07, p = 0,016). Крім того, існує зв'язок динаміки пухлинних маркерів з часом початку ПТ після простатектомії (WR = 1,64, p < 0,001), із сумарною дозою

survival of the two groups of patients is, from our perspective, associated with different spread of tumor process (stage of the disease) and presence or absence of background hormone therapy. The forgoing is confirmed by the following data: patients who underwent treatment on a linear accelerator (LA) with 6 MeV energy had no metastases in distant organs (χ^2 = 11.04, p = 0.001), the lymph node metastases (χ^2 = 4.88, p = 0.027) were 19 % less frequent, GDT (t = 2.39, p 0.018) was 14 % lower (t = 2.39, p = 0.018), while tumor size was 24 % lower (t = 1.97, p = 0.049). In cases when tumor process recurred, STT was significantly (10 %) higher (t = 2.34, p = 0.020), metastases were detected by 18 % more frequently in the lymph nodes (χ^2 = 6.37, p = 0.012) and by 20 % – in the skeleton (χ^2 = 7.99, p = 0.005), which also directly depended on disease spreading at the planning stage of treatment. Being applied simultaneously, Kendall nonparametric inverse correlation and Brown-Forsythe parameter have made it possible to determine with high probability that the average life expectancy and five-year survival directly depend on the time of initiating radiation therapy in adjuvant mode. Besides, a direct correlation of the life expectancy parameter with the power of RT (τ = + 0.221, p = 0.001) has been also ascertained.

Six months after prostatectomy, PSA level was 9.4-fold decreased, TS – by 26 %, LT – by 8 %, ISF and APP – by 16 %, AP – by 7 %. Figure 5 shows three-dimensional integrated histograms of PC enzyme markers (APP + AP + GH) in healthy men of the control group and PC patients before and during treatment, which, in fact, remained almost unchanged. It's worth noting that prior to RT there are highly probable correlations between the indicators of some biomarkers in the blood of patients along with increasing TS content, the concentration of which directly correlates with the severity of PC [15]. In the course of radiation therapy of prostate cancer, suppression of testosteroneemia is accompanied by increased LT concentration [16], the state of receptors of which regulates carcinogenesis projects in PC [17]. We've found a significant decrease in lutropinemia content.

The data obtained due to Wilcoxon – Rao multivariate analysis of variance show that the integral dynamics of PC markers is influenced by (p < 0.001) initial parameters of pT (WR = 1.83), pN (WR = 3.24), pM (WR = 4.65), STT (WR = 3.16), GDT (WR = 2.52), IWT (WR = 1.60), GS (WR = 1.89), tumor spread and dimensions (WR = 1.84 and WR = 2.95, respectively), metastases in lymph nodes (WR = 2.18), distant organs (WR = 2.01) and skeleton (WR = 2.02), as well as PC invasion to the bladder (WR = 2.07, p = 0.016). Besides, there is a relationship between the dynamics of tumor markers and the time of initiating RT after prostatectomy (WR = 1.64, p < 0.001), with the total radiation dose (WR = 1.31, p = 0.005), gamma therapy power (WR = 1.48, p < 0.001) and the effect on lymph flow (WR = 1.38, p = 0.011), as demonstrated by the ANOVA/MANOVA. According to one-way analysis of variance, there is no relation between changes in markers of the tumor process and the duration of diagnosing and the starting date of PT after prostatectomy. The dependence of the ISF parameter dynamics on particular components of RT factors was not revealed,

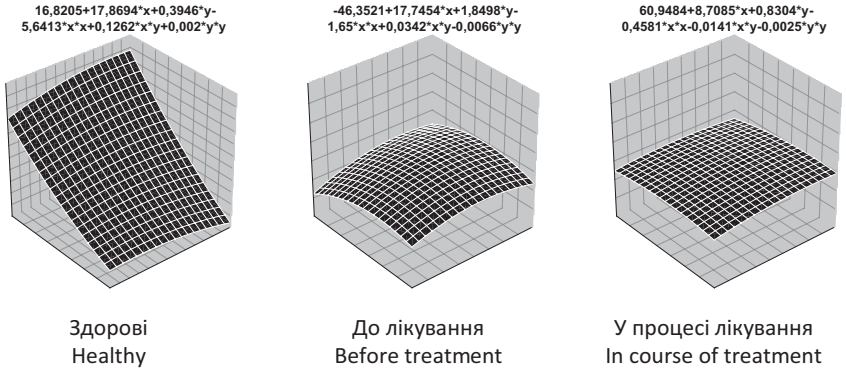

Рис. 5. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP + AP + GH) у здорових людей і хворих на РПЗ у процесі лікування

Fig. 5. Differences of three-dimensional histograms of integrated indicators of enzyme activity (APP + AP + GH) in healthy people and patients with PC in course of treatment

опромінення (WR = 1,31, p = 0,005), потужністю гамма-терапії (WR = 1,48, p < 0,001) і впливу на шляхи лімфотоку (WR = 1,38, p = 0,011), що продемонстрував виконаний ANOVA/MANOVA. За даними однофакторного дисперсійного аналізу, відсутні зв'язки змін показників маркерів пухлинного процесу з тривалістю встановлення діагнозу і термінами початку ПТ після простатектомії. Не виявлено залежності динаміки параметра ISF від окремих складових чинників ПТ, а відсутність кореляційних зв'язків всіх маркерів стосувалася проведеної потужності гамма-терапії.

Ми відібрали ті маркери РПЗ, які одночасно мали вірогідні зв'язки своїх змін із характером ПТ за результатами виконаного дисперсійного аналізу Брауна – Форсайта і непараметричного кореляційного Кендалла. Виявилося, що динаміка значень LT зворотньо співвідноситься з енергією 6 МЕВ (BF = 2,70, p = 0,011; τ = –0,143, p = 0,003) і потужністю впливу на шляхи лімфотоку (BF = 2,97, p = 0,006; τ = –0,125, p = 0,009), активність APP – із сумарною дозою опромінення (BF = 4,33, p < 0,001; τ = –0,098, p = 0,042), а GF – пряма залежність від потужності ПТ на первинну пухлину (BF = 1,41, p = 0,047; τ = +0,115, p = 0,017).

При сумарній дозі опромінення < 70 Гр активність APP у сироватці крові хворих на РПЗ достовірно скоротилася на 11 % (t = 3,33, p = 0,002), а при ≥ 70 Гр – на 17 % (t = 5,26, p < 0,001). У випадках променевого впливу на шляхи лімфотоку вміст LT зменшився на 9 % (t = 2,22, p = 0,032), а без такої ПТ – на 6 % (t = 5,77, p < 0,001). Підкреслимо, що при опроміненні первинної пухлини в дозі <70 Гр і ≥ 70 Гр активність GH у крові змінювалася несуттєво. Після виконаних варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізів зроблено такі висновки, які мають практичну спрямованість: 1) рівень активності в сироватці крові APP > 7,5 нг/мл (> M+SD хворих на РПЗ) є показанням для проведення ПТ у дозі ≥ 70 Гр; 2) виконання ПТ з енергією фотонів 6 МЕВ рекомендовано хворим при рівні LT < 2,5 мО/мл (< M-SD); 3) у випадках LT > 7,5 мО/мл необхідний вплив опромінювання на шляхи лімфотоку.

while the absence of correlations of all markers was related to the conducted power of gamma therapy.

We selected those PC markers, which simultaneously had probable relation of their changes with RT mode according to the findings obtained by means of Brown – Forsythe variance analysis and Kendall nonparametric correlation. It turned out that the dynamics of LT values was inversely correlated with 6 MeV energy (BF = 2.70, p = 0.011; τ = –0.143, p = 0.003) and the power affecting the lymph flow pathways (BF = 2.97, p = 0.006; τ = –0.125, p = 0.009), APP activity – with the total radiation dose (BF = 4.33, p < 0.001; τ = –0.098, p = 0.042), and GF – a direct dependence on RT power on the primary tumor (BF = 1.41, p = 0.047; τ = +0.115, p = 0.017).

Exposing to a total radiation dose of <70 Gy, APP activity in the serum of PC patients was significantly reduced by 11 % (t = 3.33, p = 0.002), while in ≥70 Gy – by 17 % (t = 5.26, p < 0.001). In cases of radiation impact on lymph flow pathways, LT content decreased by 9 % (t = 2.22, p = 0.032), and without RT of such mode – by 6 % (t = 5.77, p < 0.001). We do emphasize that when irradiating the primary tumor at a dose of <70 Gy and ≥70 Gy, GH activity in the blood changed insignificantly. After variation, variance and correlation analysis, the following practical conclusions were drawn: 1) the activity level in the serum APP > 7.5 n/ml (>M + SD patients with PC) is an indication for RT at a dose of ≥70 Gy; 2) RT with photon energy of 6 MeV is recommended for patients with LT level < 2.5 mO/ml (<M-SD); 3) in cases LT > 7.5 mO/ml, the irradiation of lymph flow pathways is required.

ВИСНОВКИ

1. У середньому за 2,5 року після радикальної простатектомії на тлі різних методик ПТ рецидиви неоплазми спостерігаються у 40 % від кількості хворих на РПЗ, що визначається вихідними показниками pN і GS, формою, локалізацією та поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених внутрішніх органах і скелеті.

2. Від потужності та спрямованості променевого впливу залежать такі ускладнення радіотерапії, як дерматит, полінейропатія, гострі судинна недостатність і тубулоінтерстиціальний нефрит.

3. П'ятирічна виживаність хворих на РПЗ залежить від вихідного рівня GS, методики проведеної ПТ й паралельного призначення ГТ.

4. Тривалість життя пацієнтів, які померли, зворотньо пов'язана з термінами початку ПТ після простатектомії і прямо співвідноситься з потужністю опромінення.

5. У процесі проведених лікувальних заходів зменшується вміст у крові маркерів пухлинного процесу (PSA, TS, LT, ISF, APP, AP), що визначає перебіг та прогностичні фактори захворювання.

CONCLUSIONS

1. On average, 2.5 years after radical prostatectomy along with various RT techniques, recurring neoplasms are observed in 40 % of PC patients, which is determined by means of baseline pN and GS, form, location and prevalence of the tumor, appearing comorbid papillary carcinoma of the bladder, metastases in lymph nodes, distant internal organs and skeleton.

2. RT-related complications such as dermatitis, polyneuropathy, acute vascular insufficiency and tubulointerstitial nephritis depend on the power and direction of radiation exposure.

3. Five-year survival of PC patients depends on the initial GS level, RT technique and simultaneous HT.

4. The life expectancy of patients who died was inversely related to the starting date of RT after prostatectomy and directly related to irradiation power.

5. In the course of treatment, the content of markers of the tumor process (PSA, TS, LT, ISF, APP, AP) in the blood decreases determining the course and prognostic factors of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gesmundo I., Di Blasio L., Banfi D., Villanova T., Fanciulli A., Favaro E. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase. *Cancer Letters*. 2019. Vol. 449(1). P. 252–262. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.028
2. Ouellette V., Côté M. F., Gaudreault R. C., Tajmir-Riahi H. A., Bérubé G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 29(179). P. 660–666. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.090
3. Cheaito K. A., Bahmad H. F., Hadadeh O., Saleh E., Dagher C. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 11(9). P. 131. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131
4. Lang R., Rolny V., Leinenbach A., Karl J., Swiatek-de Lange M., Kobold U. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biology.* 2019. Vol. 41 (3). P. 27223. DOI: https://doi.org/10.1177/1010428319827223
5. Xu W., Qian J., Zeng F., Li S., Guo W., Chen L. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 38(1). P. 114–119. DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-019-1118-y

REFERENCES

1. Gesmundo I, Di Blasio L, Banfi D, Villanova T, Fanciulli A, Favaro E. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase. *Cancer Letters*. 2019;449(1):252–62. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.028
2. Ouellette V, Côté MF, Gaudreault RC, Tajmir-Riahi HA, Bérubé G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;29(179):660–6. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.090
3. Cheaito KA, Bahmad HF, Hadadeh O, Saleh E, Dagher C. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Frontiers in Oncology*. 2019;11(9):131. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131
4. Lang R, Rolny V, Leinenbach A, Karl J, Swiatek-de Lange M, Kobold U. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biology.* 2019;41(3):27223. (In English). DOI: https://doi.org/10.1177/1010428319827223
5. Xu W, Qian J, Zeng F, Li S, Guo W, Chen L. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1):114–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.1186/s13046-019-1118-y

6. Zhao J. G., Nie L., Chen X. Q., Chen N., Zeng H. The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019. Vol. 57(6). P. 22–27. DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006
7. Heidenreich A., Bastian P. J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., van der Kwast T. EAU guidelines on prostate cancer: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2014. Vol. 65(2). P. 467–479. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo
8. Burdett S., Boevé L. M., Ingleby F. C., Fisher D. J., Rydzewska L. H., Vale C. L. STOPCAP M1 radiotherapy collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *European Urology.* 2019. Vol. 27(2). P. 30111–30113. DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003
9. Grapin M., Quivrin M., Bertaut A., Martin E., Cormier L., Ladoire S. Patterns of bone failure in localized prostate cancer previously irradiated: the preventive role of external radiotherapy on pelvic bone metastases. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 15 (9). P. 70–79. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00070
10. Kim D. W., Cho L. C., Straka C., Christie A., Lotan Y., Pistenmaa D. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2014. Vol. 89(3). P. 509–517. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
11. Abdollahi H., Mahdavi S.R., Shiri I., Mofid B., Bakhshandeh M., Rahmani K. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2019. Vol. 15(3). P. 11–19. DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_172_18
12. Thurtle D. R., Greenberg D. C., Lee L. S., Huang H. H., Pharoah P. D. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT prostate multivariable model. *PLoS Medicine.* 2019. Vol. 16(3). P. 1002758. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002758
13. Shimodaira K., Nakashima J., Nakagami Y., Hirasawa Y., Hashimoto T. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *The Journal of Urology*. 2019. Vol. 18(3). P. 4735. DOI: https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4735
14. Rosenthal S. A., Hu C., Sartor O., Gomella L. G., Amin M. B., Purdy J. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG oncology RTOG 0521 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 12(3). P. 02158. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.02158
15. Pak S., Park S. Y., Shin T. J., You D., Jeong I. G., Hong J. H. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2019.

6. Zhao JG, Nie L, Chen XQ, Chen N, Zeng H. The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2019;57(6):22–7. (In English). DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006
7. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T. EAU guidelines on prostate cancer: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European Urology*. 2014;65(2):467–79. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo
8. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL. STOPCAP M1 radiotherapy collaborators. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *European Urology.* 2019;27(2):30111–3. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003
9. Grapin M, Quivrin M, Bertaut A, Martin E, Cormier L, Ladoire S. Patterns of bone failure in localized prostate cancer previously irradiated: the preventive role of external radiotherapy on pelvic bone metastases. *Frontiers in Oncology*. 2019;15(9):70–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00070
10. Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1–2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2014;89(3):509–17. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.012
11. Abdollahi H, Mahdavi SR, Shiri I, Mofid B, Bakhshandeh M, Rahmani K. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2019;15(3):11–9. (In English). DOI: https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_172_18
12. Thurtle DR, Greenberg DC, Lee LS, Huang HH, Pharoah PD. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT prostate multivariable model. *PLoS Medicine.* 2019;16(3):1002758. (In English). DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002758
13. Shimodaira K, Nakashima J, Nakagami Y, Hirasawa Y, Hashimoto T. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *The Journal of Urology*. 2019;18(3):4735. (In English). DOI: https://doi.org/10.22037/uj.v0i0.4735
14. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, Gomella LG, Amin MB, Purdy J. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG oncology RTOG 0521 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;12(3):02158. (In English). DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.18.02158
15. Pak S, Park SY, Shin TJ, You D, Jeong IG, Hong JH. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *The Journal of Urology.* 2019;27(3):00249.

Vol. 27(3). P. 00249. DOI: https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000249
16. Wilke D., Patil N., Hollenhorst H., Bowes D., Rutledge R., Ago C. Testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in patients receiving radiotherapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy.* 2018. Vol. 38(3). P. 327–333. DOI: https://doi.org/10.1002/phar.2084
17. Wang W., Chen Z. X., Guo D. Y., Tao Y. X. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018. Vol. 191(11). P. 135–147. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.005

(In English). DOI: https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000249
16. Wilke D, Patil N, Hollenhorst H, Bowes D, Rutledge R, Ago C. Testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in patients receiving radiotherapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy.* 2018;38(3):327–33. (In English). DOI: https://doi.org/10.1002/phar.2084
17. Wang W, Chen ZX, Guo DY, Tao YX. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018;191(11):135–47. (In English). DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.005

Перспективи подальших досліджень

Передбачається розробка критеріїв діагностики окремих варіантів перебігу захворювання, прогностичних чинників агресивності пухлинного процесу за даними вивчення пухлинних маркерів, контроль за ефективністю ПТ та розвитком її ускладнень.

Етичні положення

Робота виконувалася відповідно до етичних стандартів, викладених у Декларації Гельсинської медичної асамблеї (1964 р.), внесених на Всесвітніх медичних асамблеях (Токіо, 1975 р.; Венеція, 1983 р.; Гонконг, 1989 р.). Пацієнти дали свою інформовану згоду на участь у дослідженні, яке схвалене Комісією з біоетики Національного інституту раку (Київ).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками державного бюджету України.

Prospects of further research

The development of criteria for diagnosing particular scenarios of the disease, prognostic factors of aggressiveness of the tumor process according to the study of tumor markers, monitoring the effectiveness of RT and development of RT-related complications.

Ethics clauses

The study was performed in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki Medical Assembly (1964), introduced at the World Medical Assemblies (Tokyo, 1975; Venice, 1983; Hong Kong, 1989). Patients gave their informed consent to participate in the study approved by the Bioethics Commission of National Cancer Institute (Kyiv).

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest. The authors did not receive any financial support from individuals or agencies, fees or other forms of remuneration.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Столярова Оксана Юріївна – доктор медичних наук, завідувач відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
тел.: +38 (044) 259-01-90.

Внесок автора: *добір пацієнтів, обробка та узагальнення результатів дослідження.*

Палій Максим Ігорьович – лікар променевої терапії відділення дистанційної променевої терапії Національного інституту раку Міністерства охорони здоров'я України; вул. Ломоносова, буд. 33/43, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
тел.: +38 (067) 536-71-38.

Внесок автора: *лікування пацієнтів, добір наукової літератури, підготовка статті до друку.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Stolyarova Oksana Yuriyivna – Doctor of Medical Sciences, Department of radiation therapy, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
tel.: +38 (044) 259-01-90.

Author contributions: *patient enrollment, processing and summarizing the findings.*

Paliy Maksim Ihorovych – Radiation Oncologist, Department of radiation therapy, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 33/43, Lomonosov Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: korifei1985@gmail.com
tel.: +38 (067) 536-71-38.

Author contributions: *treatment of patients, selecting scientific literature, preparing the paper for press.*

Думанський Юрій Васильович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, головний науковий співробітник Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України; вул. Васильківська, буд. 45, м. Київ, Україна, 03022;
e-mail: oncologdopc@gmail.com
тел.: +38 (044) 259-01-83.

Внесок автора: *формування ідеї та мети дослідження, наукове редагування статті.*

Синяченко Олег Володимирович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних України, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Привокзальна, буд. 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.

Внесок автора: *планування дослідження, формування висновків.*

Єрмолаєва Майя В'ячеславівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Донецького національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Привокзальна буд. 27, м. Лиман, Донецька область, Україна, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.

Внесок автора: *обробка ілюстративного матеріалу.*

Dumansky Yuriy Vasylovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine; 45, Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine, 03022;
e-mail: oncologdopc@gmail.com
tel.: +38 (044) 259-01-83.

Author contributions: *defining the idea and the purpose of the study, scientific editing.*

Syniachenko Oleg Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Medical Faculty № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 27, Pryvokzalna Str., Lyman, Donetsk Region, Ukraine, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
tel.: +38 (062) 641-62-99.

Author contributions: *planning the study, drawing conclusions.*

Iermolaieva Maya Vyacheslavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical Faculty № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 27, Pryvokzalna Street, Lyman, Donetsk Region Ukraine, 84404;
e-mail: synyachenko@ukr.net
тел.: +38 (062) 641-62-99.

Author contributions: *graphic support.*