

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ САЛЬВАЖНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

Рахимов Н.М.¹, Шаханова Ш.Ш.², Хафизов К.О.²

¹Самаркандский областной межрегиональный хоспис,

²Самаркандский государственный медицинский университет

XULOSA

Tadqiqot maqsadi. Radikal prostatektomiyadan keyingi prostata bezi saratonining biokimyoviy retsidivi bo'lgan bemorlarda o'tkazilgan qutqaruvchi terapiya turiga qarab siydikni ushlab turish funksiyasi natijalarini baholash.

Materiallar va usullar. Tadqiqot bir markazli retrospektiv tahlil sifatida o'tkazildi va radikal prostatektomiyadan keyin biokimyoviy retsidiv rivojlangan 501 nafar bemorni qamrab oldi. Gormonal terapiya 209 nafar, qutqaruvchi nur terapiyasi 292 nafar bemorda qo'llanildi. Nur terapiyasi guruhida Philips SL20 chiziqli tezlatkichida 3D-konformal masofaviy nur terapiyasi (3D-CRT) o'tkazildi; bir martalik o'choq dozasi 2 Gr bo'lib, nurlanish hajmi bosqichma-bosqich kamaytirildi. Tadqiqot kogortasida bemorlarning katta qismida qutqaruvchi terapiya nisbatan kech boshlangan: PSA o'rtacha darajasi gormonal terapiya guruhida $22,6 \pm 1,1$ ng/ml, nur terapiyasi guruhida $19,8 \pm 0,8$ ng/mlni tashkil etdi. Funktsional natijalar klinik baholash, pad-test va ICIQ-SF so'rovnomasi yordamida baholandi.

Natijalar. Klinik ahamiyatli siydik tuta olmaslik gormonal terapiya guruhida 12 nafar bemorda (5,7%), qutqaruvchi nur terapiyasidan keyin esa 146 nafar bemorda (50,0%) aniqlandi. Pad-test bo'yicha nur terapiyasidan keyingi klinik ahamiyatli buzilishlar 39,7% bemorda, ICIQ-SF bo'yicha esa 52,7% bemorda qayd etildi. Qutqaruvchi nur terapiyasi guruhiga davolash tanlangan vaqtda klinik ahamiyatli siydik tuta olmaslik kuzatilmagan bemorlar kiritildi; siydikni ushlab turish buzilishlari nur terapiyasi tugagandan keyin qayd etildi.

Xulosa. Radikal prostatektomiyadan keyingi biokimyoviy retsidivli bemorlarda qutqaruvchi terapiyani tanlashda siydikni ushlab turish funktsional holatini hisobga olish zarur. Olingan natijalar qutqaruvchi terapiya nisbatan kech boshlangan bemorlar kogortasiga taalluqli bo'lib, ularni zamonaviy erta qutqaruvchi nur terapiyasi protokollari bo'yicha davolanayotgan bemorlarga bevosita tatbiq etish mumkin emas.

Kalit so'zlar: prostata bezi saratoni, radikal prostatektomiya, biokimyoviy retsidiv, qutqaruvchi nur terapiyasi, gormonal terapiya, siydik tuta olmaslik, de novo siydik tuta olmaslik.

SUMMARY

Objective. To evaluate urinary continence outcomes in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy according to the type of salvage therapy administered.

Materials and methods. This single-center retrospective study included 501 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. Hormonal therapy was administered to 209 patients, while 292 patients underwent salvage radiotherapy. In the radiotherapy group, treatment was delivered as three-dimensional conformal external-beam radiotherapy (3D-CRT) using a Philips SL20 linear accelerator, with a single fraction dose of 2 Gy and sequential reduction of the irradiated volume. The cohort was characterized by a relatively late initiation of salvage therapy in a substantial proportion of patients: the mean PSA was 22.6 ± 1.1 ng/mL in the hormonal therapy group and 19.8 ± 0.8 ng/mL in the radiotherapy group. Functional outcomes were assessed using clinical grading of urinary incontinence, the pad-test, and the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (ICIQ-SF).

Results. Clinically significant urinary incontinence was detected in 12 of 209 patients (5.7%) receiving hormonal therapy and in 146 of 292 patients (50.0%) after salvage radiotherapy. After radiotherapy, clinically significant incontinence was observed in 39.7% of patients according to the pad-test and in 52.7% according to the ICIQ-SF. Patients included in the salvage radiotherapy group had no clinically significant urinary incontinence at the time of treatment selection; continence disorders were recorded after the completion of radiotherapy.

Conclusions. Functional continence status should be considered when selecting salvage therapy for patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. The findings reflect outcomes in a cohort with predominantly late initiation of salvage therapy and should not be directly extrapolated to patients treated with contemporary early salvage radiotherapy protocols.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, salvage radiotherapy, hormonal therapy, urinary incontinence, de novo urinary incontinence.

Радикальная простатэктомия (РПЭ) остается одним из основных методов лечения локализованного

и местно-распространенного рака предстательной железы. Однако у части пациентов после хирургиче-

ского лечения развивается биохимический рецидив (БР), требующий проведения дополнительной противоопухолевой терапии [11,12].

Основными вариантами лечения БР после РПЭ являются сальважная лучевая терапия и гормональная терапия [11,13]. При выборе лечебной тактики обычно учитываются онкологические характеристики заболевания и риск дальнейшего прогрессирования. Вместе с тем для пациента не менее существенны функциональные исходы, прежде всего состояние мочеудержания [7,14].

Недержание мочи относится к наиболее значимым функциональным осложнениям после РПЭ и может существенно снижать качество жизни. Лучевое воздействие на область малого таза способно усиливать уже имеющиеся нарушения мочеудержания или способствовать формированию новых симптомов за счет постлучевых изменений периуретральных тканей, области уретровезикального анастомоза и сфинктерного аппарата [10,15].

Большинство исследований, посвященных сальважной терапии при биохимическом рецидиве, сосредоточено на онкологической эффективности лечения. Функциональные последствия, в том числе частота клинически значимого и *de novo* недержания мочи после лучевого лечения, освещены менее подробно. Это определило цель настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности функциональных нарушений мочеудержания у пациентов с биохимическим

рецидивом после радикальной простатэктомии в зависимости от варианта проведенной сальважной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, включившее 501 пациента с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Все больные находились под динамическим наблюдением и получали сальважную терапию в связи с развитием биохимического рецидива заболевания.

В зависимости от варианта проведенного лечения пациенты были распределены на две клинические группы. В первую группу вошли 209 пациентов, получавших гормональную терапию (ГТ). Вторую группу составили 292 пациента, которым была выполнена сальважная лучевая терапия (ЛТ). Группы не формировались по принципу рандомизированного распределения и отражали различные клинические траектории ведения пациентов с БР после РПЭ.

Биохимический рецидив диагностировали на основании повышения уровня простат-специфического антигена после радикальной простатэктомии в соответствии с принятыми клиническими критериями. Для характеристики рецидива анализировали уровень ПСА на момент начала сальважной терапии, распределение пациентов по категориям ПСА и время от РПЭ до развития БР.

Таблица 1

Характеристика биохимического рецидива в исследуемых группах

Показатель	ГТ (n=209)	ЛТ (n=292)	p
ПСА ≤10 нг/мл	40 (19,1%)	80 (27,4%)	0,03
ПСА 11-20 нг/мл	60 (28,7%)	88 (30,1%)	0,72
ПСА >20 нг/мл	109 (52,2%)	124 (42,5%)	0,04
ПСА, M±m	22,6±1,1	19,8±0,8	0,06
Время от РПЭ до БР	≈22 мес	≈24 мес	-

В исследуемой когорте у значительной части пациентов сальважная терапия начиналась при уровне ПСА, превышавшем значения, характерные для ранней сальважной лучевой терапии. Эта особенность отражает клиническую характеристику включенной популяции и учитывалась при интерпретации функциональных результатов.

При выборе варианта сальважной терапии учитывались онкологические характеристики заболевания и исходный функциональный статус нижних мочевых путей. Пациенты с клинически значимым недержанием мочи после РПЭ, а также больные с высокой вероятностью его усугубления при лучевом воздействии, как правило, не рассматривались в качестве кандидатов для сальважной лучевой терапии и получали гормональное лечение. В группу ЛТ включали пациентов без клинически значимого недержания мочи на момент принятия решения о лечении.

Сальважная лучевая терапия проводилась методом трехмерной конформной дистанционной лучевой терапии (3D-CRT) на линейном ускорителе Philips SL20. Разовая очаговая доза составляла 2 Гр. Лечение выполняли последовательно с уменьшением клинического объема мишени. На первом этапе в объем облучения включали ложе предстательной железы, зону семенных пузырьков и регионарные тазовые лимфатические узлы с подведением суммарной очаговой дозы 34-44 Гр. На втором этапе проводили облучение ложа предстательной железы и зоны семенных пузырьков с дополнительным подведением 16-20 Гр. На заключительном этапе выполняли буст на область ложа предстательной железы с дополнительной дозой 8-16 Гр.

Функциональные результаты оценивали с использованием клинической классификации степени недержания мочи, pad-test и международного

опросника ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form). Клинически значимым недержанием мочи считали наличие недержания мочи не менее 2-й степени по клинической

классификации, pad-test не ниже 2-й степени и/или категорию ICIQ-SF не ниже средней степени тяжести.

Таблица 2

Параметры проведенной сальважной лучевой терапии у пациентов группы ЛТ (n=292)

Показатель	Категория	n (%)
Методика лучевой терапии	3D-конформная лучевая терапия (3D-CRT)	292 (100,0)
Аппарат	Philips SL20	292 (100,0)
Разовая очаговая доза	2 Гр	292 (100,0)
Суммарная очаговая доза <70 Гр	<70 Гр	12 (4,1)
Суммарная очаговая доза 70–74 Гр	70–74 Гр	157 (53,8)
Суммарная очаговая доза >74 Гр	>74 Гр	123 (42,1)

Интегральную оценку клинически значимого недержания мочи проводили с учетом особенностей функционального обследования в каждой группе. В группе гормональной терапии критерием клинической значимости являлось наличие недержания мочи 2-й степени. В группе лучевой терапии учитывались случаи pad-test не ниже 2-й степени и/или результаты ICIQ-SF не ниже категории «средняя». Pad-test и ICIQ-SF применялись для детальной оценки функциональных результатов после завершения лучевого лечения; на этапе выбора лечебной тактики основой служила клиническая оценка континенции.

Использование различных инструментов оценки было связано с особенностями формирования групп и задачами исследования. В группе ГТ анализировали течение уже существующего постпростатэктомического недержания мочи или риск его прогрессирования, тогда как в группе ЛТ основной задачей являлась оценка нарушений мочеудержания, возникших после лучевого воздействия. Поэтому полученные данные рассматривались как сопоставление функциональных исходов в разных клинических когортах, а не как прямое сравнение двух равнозначных альтернатив лечения.

Статистическая обработка выполнялась с использованием методов описательной статистики. Для количественных показателей рассчитывали средние значения и стандартные ошибки среднего ($M \pm m$), для качественных признаков - абсолютные и относительные частоты. Дополнительно определяли 95%

доверительные интервалы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с биохимическим рецидивом

В исследование был включен 501 пациент с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии, из которых 209 (41,7%) получали гормональную терапию, а 292 (58,3%) - сальважную лучевую терапию.

В обеих группах преобладали пациенты с уровнем ПСА более 20 нг/мл: 52,2% в группе ГТ и 42,5% в группе ЛТ. Уровень ПСА ≤ 10 нг/мл чаще встречался среди пациентов, получавших лучевую терапию (27,4% против 19,1%; $p = 0,03$). Средний уровень ПСА на момент начала лечения составил $22,6 \pm 1,1$ нг/мл в группе ГТ и $19,8 \pm 0,8$ нг/мл в группе ЛТ ($p = 0,06$). Время от выполнения РПЭ до развития БР было сопоставимым и составляло около 22 и 24 месяцев соответственно.

Функциональные результаты в группе гормональной терапии

Функциональная оценка пациентов, получавших гормональную терапию, показала преимущественное сохранение удовлетворительного мочеудержания. У большинства больных признаки недержания мочи отсутствовали, тогда как клинически значимые формы нарушения удержания мочи регистрировались относительно редко.

Таблица 3

Частота и клиническая выраженность недержания мочи в группе гормональной терапии (n=209)

Показатель	n	%
Недержание мочи отсутствует	165	78,9
Недержание мочи 1-й степени	32	15,3
Недержание мочи 2-й степени	12	5,7
Клинически значимое недержание мочи	12	5,7

Отсутствие недержания мочи отмечалось у 165 (78,9%) пациентов. Легкие проявления нарушения мочеудержания зарегистрированы у 32 (15,3%) больных. Недержание мочи 2-й степени выявлено у 12 (5,7%) пациентов и во всех случаях расценивалось как клинически значимое нарушение функции удержания мочи.

жания мочи.

Функциональные результаты в группе сальважной лучевой терапии

После проведения сальважной лучевой терапии выявлена значительная распространенность нарушений мочеудержания различной степени выраженности.

сти. Для объективизации функциональных исходов использовали pad-test и опросник ICIQ-SF.

По данным pad-test у большинства пациентов регистрировалась 1-я степень недержания мочи - 176 (60,3%) наблюдений. Недержание мочи 2-й степени выявлено у 78 (26,7%) больных, 3-й степени - у 38 (13,0%). В целом клинически значимые формы нарушения мочеудержания (pad-test ≥ 2 -й степени) зарегистрированы у 116 (39,7%) пациентов.

По шкале ICIQ-SF незначительная степень нарушений отмечалась у 42 (14,4%) пациентов, легкая - у 96 (32,9%), средняя - у 89 (30,5%), тяжелая - у 43 (14,7%) и очень тяжелая - у 22 (7,5%). Клинически значимые формы недержания мочи (ICIQ-SF не ниже категории «средняя») были выявлены у 154 (52,7%) пациентов.

Таким образом, по данным pad-test клинически значимое недержание мочи было выявлено у 39,7% пациентов, тогда как при использовании опросника ICIQ-SF доля клинически значимых форм достигала 52,7%. Различие между этими показателями отражает неодинаковую чувствительность объективной и субъективной оценки функционального состояния.

Интегральная оценка клинически значимого недержания мочи

С целью комплексной оценки функциональных исходов в каждой из исследуемых клинических групп была проведена интегральная оценка клинически значимого недержания мочи. Последующее сопоставление полученных результатов выполняли с учетом особенностей формирования групп и применявшихся методов функциональной оценки.

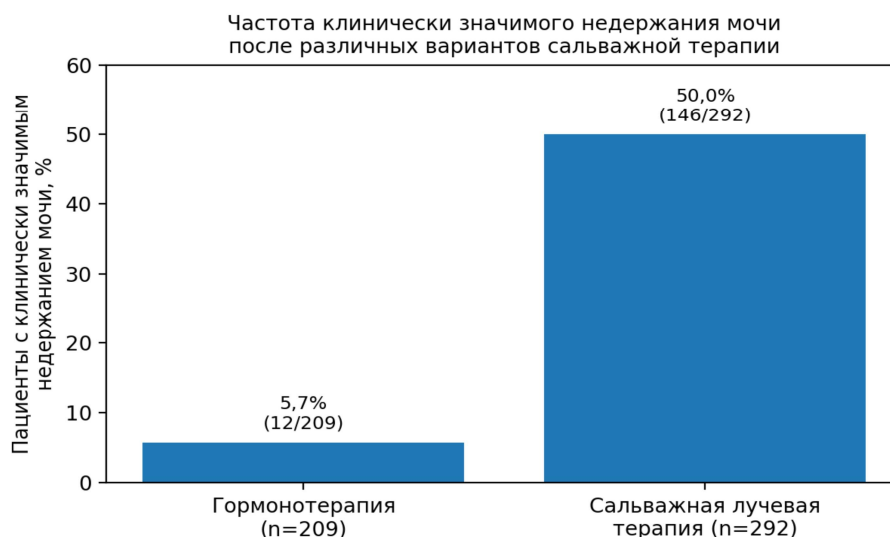
Таблица 4

Интегральная частота клинически значимого недержания мочи в группах гормональной терапии и сальважной лучевой терапии

Показатель	ГТ (n=209)	ЛТ (n=292)
Клинически значимое недержание мочи, n (%)	12 (5,7)	146 (50,0)
Отсутствие клинически значимого недержания мочи, n (%)	197 (94,3)	146 (50,0)

В группе ГТ клинически значимое недержание мочи было выявлено у 12 (5,7%) пациентов, тогда как у 197 (94,3%) выраженные нарушения мочеудержания отсутствовали. В группе ЛТ клинически значимое недержание мочи регистрировалось у 146 (50,0%) пациентов, что соответствовало каждому второму наблюдению.

У пациентов группы ЛТ на момент принятия решения о лучевом лечении клинически значимое недержание мочи отсутствовало. Поэтому нарушения мочеудержания, зарегистрированные после завершения сальважной лучевой терапии, расценивались как de novo функциональные осложнения в рамках данной клинической когорты.



Частота клинически значимого недержания мочи у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии в зависимости от варианта сальважной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании клинически значимое недержание мочи после сальважной лучевой терапии выявлено у половины пациентов, тогда как в группе гормональной терапии данный показатель составил 5,7%. Эти данные показывают, что функциональное состояние мочеудержания у пациентов с

БР после РПЭ должно оцениваться не как второстепенный параметр, а как важный компонент выбора лечебной тактики.

Полученные результаты следует интерпретировать с учетом особенностей исследуемой когорты. В группу ЛТ включались пациенты без клинически значимого недержания мочи на момент выбора ле-

чения, поскольку наличие исходной инконтиненции рассматривалось как фактор риска ее усугубления после лучевого воздействия. В то же время значительная часть больных начинала сальважную терапию при уровне ПСА, превышавшем значения, характерные для ранней сальважной лучевой терапии. Поэтому выявленные функциональные исходы относятся именно к данной клинической категории пациентов.

Механизмы ухудшения мочеудержания после лучевого лечения могут быть связаны с постлучевыми изменениями тканей малого таза. Ионизирующее излучение способно вызывать нарушения микроциркуляции, хроническую ишемию, фиброз и снижение эластичности периуретральных тканей, что неблагоприятно влияет на функцию удерживающего аппарата мочевого пузыря [10,15]. Дополнительное значение имеют изменения в зоне уретровезикального анастомоза и сфинктерного комплекса, особенно у пациентов, ранее перенесших РПЭ.

Частота клинически значимого недержания мочи в настоящем исследовании оказалась выше ряда опубликованных данных. Вероятным объяснением служит совокупность факторов: особенности отбора пациентов, позднее начало сальважной терапии у значительной части больных, включение расширенных клинических объемов облучения в отдельных случаях, применение 3D-конформной лучевой терапии и использование комплексной оценки, включавшей клиническую градацию, rad-test и ICIQ-SF. Вклад каждого из этих факторов в развитие функциональных нарушений отдельно не оценивался и требует дальнейшего изучения.

Исследуемые группы не являлись сопоставимыми по принципу рандомизированного распределения пациентов. Они отражали разные клинические ситуации после РПЭ при развитии БР: течение постпростатэктомического недержания мочи или риска его прогрессирования в группе ГТ и формирование de novo нарушений мочеудержания после лучевого воздействия в группе ЛТ. Поэтому различия между группами следует рассматривать как характеристику функциональных исходов двух клинических когорт, а не как прямое сравнение безопасности или эффективности двух вариантов сальважной терапии.

Сильной стороной исследования является анализ крупной клинической когорты пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ и использование нескольких методов функциональной оценки мочеудержания. Отдельного внимания заслуживает анализ нарушений мочеудержания, возникших после лучевой терапии у пациентов, исходно не имевших клинически значимого недержания мочи.

К ограничениям исследования следует отнести ретроспективный дизайн, отсутствие рандомизации, выполнение исследования в одном специализированном центре, а также особенности исследуемой когорты, включавшей пациентов с преимуществен-

но поздним биохимическим рецидивом. Указанные обстоятельства ограничивают возможность прямой экстраполяции полученных результатов на больных, которым лечение проводится в соответствии с современными рекомендациями по ранней сальважной лучевой терапии. Кроме того, настоящее исследование не предусматривало отдельного анализа влияния объема облучения, суммарной очаговой дозы и дозиметрических характеристик на риск развития недержания мочи.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии нарушения мочеудержания остаются значимой функциональной проблемой и должны учитываться при выборе сальважной терапии.

2. В исследуемой когорте клинически значимое недержание мочи после сальважной лучевой терапии регистрировалось у 50,0% пациентов, тогда как среди больных, получавших гормональную терапию, данный показатель составил 5,7%.

3. По данным rad-test клинически значимые формы недержания мочи после сальважной лучевой терапии выявлены у 39,7% пациентов, по результатам ICIQ-SF - у 52,7%.

4. У пациентов, получавших сальважную лучевую терапию, нарушения мочеудержания регистрировались после лечения при отсутствии клинически значимого недержания мочи на момент выбора лучевой терапии, что соответствовало развитию de novo функциональных осложнений в данной клинической когорте.

5. Полученные результаты следует интерпретировать с учетом позднего начала сальважной терапии у значительной части пациентов, использованной методики 3D-CRT и особенностей формирования групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 1216 с.
2. Исламов Ш.Э., Нормаматов И.З., Тохирова Ж.И. Клинико-морфологическая картина рака предстательной железы // Science and Education. 2023. Т. 4, № 1. С. 267-272.
3. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Недержание мочи у мужчин после радикальной простатэктомии: современные подходы к диагностике и лечению // Урология. 2022. № 6. С. 5-12.
4. Юлдашев А.А., Ахмедов Ш.М., Рахимов Б.Б. Современные аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы в Узбекистане // Вестник ассоциации врачей Узбекистана. 2022. № 4. С. 45-50.
5. Bhatt N.R., Pavithran A., Ilie C., O'Flynn K., Cullen I.M. Post-prostatectomy incontinence: a guideline of guidelines // BJU International. 2024. Vol. 133, No. 5. P. 513-523.

6. Breyer B.N., Kim S.K., Kirkby E., Anger J.T., Elliott S.P., Myers J.B., et al. Updates to incontinence after prostate treatment: AUA/GURS/SUFU guideline // *Journal of Urology*. 2024. Vol. 212, No. 4. P. 531-538.
 7. Ghadjar P., Hayoz S., Bernhard J., Zwahlen D.R., Hölscher T. Functional outcomes following salvage radiotherapy after radical prostatectomy // *Radiotherapy and Oncology*. 2023. Vol. 185. P. 109-116.
 8. Giraudo D., Lamberti G., Ciardi G., Bianchi L., Manfredi M. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence after radical prostatectomy: a narrative review // *Urologia Journal*. 2023. Vol. 90, No. 3. P. 353-361.
 9. Kishan A.U., King C.R. Radiation-induced lower urinary tract toxicity after prostate cancer treatment // *Nature Reviews Urology*. 2022. Vol. 19, No. 11. P. 673-688.
 10. Moul J.W. Biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022. Vol. 40, No. 8. P. 337-345.
 11. Tilki D., Chen M.H., Wu J., Huland H., Graefen M., D’Amico A.V. Surgery versus radiotherapy in prostate cancer: long-term outcomes and salvage treatment considerations // *European Urology*. 2023. Vol. 84, No. 3. P. 245-254.
 12. Van den Broeck T., Cornford P., Albers P., et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2024. Arnhem: EAU Guidelines Office, 2024. 356 p.
 13. Yu K., Bu F., Jian T., Zhang H., Wang Y., Liu X. Urinary incontinence rehabilitation after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis // *Frontiers in Oncology*. 2024. Vol. 13. Article 1307434.
 14. Zilli T., Jorcano S., Peguret N., Pasquier D., Ozsahin M. Adverse functional effects of salvage radiotherapy after radical prostatectomy // *Cancers*. 2023. Vol. 15, No. 18. Article 4472.
-