

РЕВА  
Сергей Александрович

**КОМПЛЕКСНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Беляев Алексей Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор **Петров Сергей Борисович**

**Официальные оппоненты:**

**Корякин Олег Борисович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний с группой брахитерапии рака предстательной железы медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Обнинск)

**Шпоть Евгений Валерьевич** - доктор медицинских наук, профессор НИИ урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета, руководитель роботического центра клиники урологии, заведующий онкологическим урологическим отделением университетской клинической больницы №2 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (Москва)

**Попов Сергей Валерьевич** - доктор медицинских наук, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения Клинической больницы Святителя Луки (Санкт-Петербург)

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68) и на сайте <http://www/niiioncologii.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Учёный секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,  
доктор медицинских наук

**Филатова Лариса Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям (Мерабишвили В.М. и др., 2018). При этом в 20-30% случаев на момент выявления заболевание относят к группе высокого риска прогрессирования (Seisen T. et al., 2015; Cooperberg M.R. et al., 2008). В России за последние десять лет (2006-2016 гг.) показатель заболеваемости РПЖ в расчете на 100 000 населения увеличился с 47,8 до 138,4 случаев (Каприн А.Д. и др., 2017). В Санкт-Петербурге величина «грубого» показателя заболеваемости РПЖ с 1990 г. по 2016 г. возросла больше чем в шесть раз (с 10,4 до 64,9), стандартизованного – с 9,6 до 43,2, то есть более чем в четыре раза (Мерабишвили В.М. и др., 2017).

Возросший за последнее время интерес к радикальному лечению агрессивных и местнораспространенных форм заболевания обусловлен изменениями, произошедшими в отношении к тактике лечения этих больных - процент рака простаты высокого риска (РПЖ-ВР) значительно вырос, равно как и число простатэктомий, выполненных при неблагоприятной морфологии (сумма Глисона 8 и выше, местнораспространенный процесс) (Onol F.F. et al., 2019; Kelly S.P. et al., 2018; Алексеев Б.Я. и др., 2012). При этом, несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями высокого риска до сих пор остаются установление клинической стадии, сумма Глисона и уровень простат-специфического антигена (ПСА) (Bastian P.J. et al., 2012; Cooperberg M.R. et al., 2010). Тем не менее, эти критерии не позволяют определить оптимальную тактику, отобрать пациентов с максимальной пользой от комплексного лечения (Ham W.S. et al., 2017).

В связи с этим, в настоящее время ведется активный поиск критериев как прогнозирования РПЖ-ВР (с использованием лабораторных, тканевых, молекулярно-генетических биомаркеров, усовершенствования методов и протоколов лучевой диагностики), так и лечения (монотерапия, комбинированные схемы) таких больных. Кроме того, не ясно, в каком объеме проводить хирургическое лечение; например, до сих пор сохраняются противоречия в уровне выполнения лимфодиссекции (Joniau S. et al., 2013; Yaxley J.W. et al., 2017). Также имеется очень мало информации о безопасном сроке с момента выполнения биопсии до начала радикального лечения РПЖ. Изменившаяся в последнее время концепция в отношении локализованных форм рака простаты позволила пересмотреть подходы не только к неагрессивным вариантам, но и к РПЖ высокого риска (Zanaty M. et al., 2018; Laukhtina E. et al., 2021).

В обсуждении последствий лечения рака предстательной железы высокого риска, функциональные результаты (эректильная функция, удержание мочи) стоят не на первом месте. Тем не менее, это важная проблема, влияющая не только на психоэмоциональное состояние пациента, но в ряде случаев - и на возможности назначения дополнительного лечения (например, лучевой терапии). Так, в определении эффективности хирургического лечения РПЖ вошло понятие «трифекта» (радикальное избавление от онкологического процесса, сохранение удержания мочи и сексуальной функции пациентом) и «пентафекта» (к трем уже упомянутым добавляются отсутствие послеоперационных осложнений и отсутствие

ПХК) (Раснер П.И. и др., 2014; Wojtarowicz M. et al., 2023). В то же время функциональное состояние оценивается далеко не всегда не только при радикальном хирургическом лечении, но и при комплексном подходе (Moris L. et al., 2016).

Одним из возможных вариантов улучшения онкологических результатов лечения пациентов с РПЖ-ВР является неoadьювантная терапия, которая в онкологии является стандартом лечения многих заболеваний (von Minckwitz G. et al., 2012; Symmans W.F. et al., 2007). Ранние результаты не продемонстрировали преимуществ гормональной терапии в неoadьювантном режиме (Shelley M.D. et al., 2009; Алексеев Б.Я. и др., 2006), однако с развитием системной терапии (например, комбинация гормональной и химиотерапии), в ряде работ показана безопасность неoadьювантной химиотерапии (НХТ) и химиогормональной (НХГТ) терапии (Oh W.K. et al., 2001; Narita S. et al., 2012), а также улучшение выживаемости (Thalgott M. et al., 2014; Prayer-Galetti T. et al., 2007). Однако, на сегодняшний день не ясно, какие пациенты могут получить выгоду от проведения системного лечения перед радикальной простатэктомией. Еще одной сложностью является отсутствие надежных критериев оценки эффекта от проведения неoadьювантного лечения - патоморфологических, лабораторных, клинических.

Длительное время ведутся поиски путей улучшения оценки прогноза РПЖ-ВР. Прогностические критерии (характеристики лучевой диагностики, патоморфологические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические маркеры) в ранее разработанных номограммах и моделях не оценивались, однако, потенциально могут влиять на принятие решения относительно лечебной тактики. Создание такой прогностической модели, совмещающей общепринятые факторы прогноза и исследуемые, потенциально может значительно повысить ее диагностическую ценность (Huang K.C. et al., 2016; Shahait M. et al., 2018).

Не менее важной проблемой является высокая частота рецидивов и прогрессирования у пациентов с раком простаты высокого риска (Briganti A., et al., 2014). В случае развития биохимического рецидива (БХР), согласно современным представлениям показано проведение обследования, среди методов которого наибольшее распространение получила ПЭТ/КТ с ПСМА (Fuccio C. et al., 2012; Roach P.J. et al., 2017). Тем не менее, неизвестно, насколько точно эти методы способны выявлять клинически очаги и изменить тактику лечения, в частности - в сторону выполнения спасительной тазовой лимфаденэктомии (СТЛАЭ) при изолированном поражении тазовых и/или заброшенных лимфоузлов (Andriole G.L. et al., 2019; Hanske J. et al., 2019).

Сама эффективность и целесообразность СТЛАЭ у больных с клиническим рецидивом в тазовых/забрюшинных лимфоузлах также нуждается в уточнении (Di Lorenzo G. et al., 2019). Отсутствуют критерии отбора пациентов для любого из этих методов, критерии оценки эффективности и схем наблюдения (Bayne C.E. et al., 2016; Ost P. et al., 2014). Если ранние ретроспективные работы показали эффективность хирургического вмешательства у многих пациентов в этих группах (Heidenreich A. et al., 2015), то более поздние исследования поставили под сомнение это положение (Hanske J. et al., 2019; Ost P. et al., 2018).

Таким образом, недостаточное освещение в литературе целого ряда проблемных вопросов диагностики и лечения больных РПЖ-ВР посредством хирургических методов в режиме монотерапии и в сочетании с системным лечением (первичного

процесса, прогрессирования после первичного радикального лечения), послужили основанием для проведения данного исследования.

### **Степень разработанности темы**

Диагностика и выявление РПЖ высокого риска является одним из основных вопросов современной онкоурологии. Несмотря на активное развитие обследования, современных подходов к различным вариантам лечения, актуальность прогнозирования и предотвращения прогрессирования заболевания до сих пор высока.

В последнее время отмечается повышенный интерес к современным методам диагностики, таким как определение экспрессии микроРНК, молекулярно-генетическим исследованиям, радиологическим показателям, которые могут повысить точность определения риска прогрессирования и, соответственно, подобрать подходящую лечебную тактику. Тем не менее, данные методы не включены в алгоритмы диагностики, а используемые на сегодняшний день возможности стадирования имеют достаточно высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Ряд состояний, включающих высокий уровень ПСА, выраженный местнораспространенный и низкодифференцированный процесс (4-5 группы по классификации ISUP), не позволяют исключить наличие региональных и отдаленных метастазов. В связи с этим, актуальным вопросом остается использование методов лучевой диагностики, в том числе - для определения объема лечения в сомнительных ситуациях - ПЭТ/КТ, которая показала высокую значимость в определении тактики при биохимическом рецидиве, тогда как в отношении первичного стадирования остается много вопросов.

Лечение РПЖ высокого риска на сегодняшний день остается сложной проблемой с оставляющими желать лучшего результатами. Очевидно, что у многих пациентов выполнения РПЭ в качестве единственного метода лечения бывает недостаточно, тогда как ряд больных имеют длительный эффект и при более агрессивном процессе. В связи с этим, в дополнение к классическим предикторам выживаемости после радикального лечения (состояние хирургического края, экстракапсулярное распространение опухоли, наличие региональных метастазов и т.п.) поиск новых продолжает являться актуальным.

Сохраняется интерес к использованию у больных РПЖ высокого риска неоадьювантной терапии с последующей РПЭ. Данный подход позволяет улучшить ранние онкологические результаты, однако касательно влияния на БРВ и ОВ информации не достаточно. При этом отсутствует четкая характеристика пациентов, которым может быть предложена неоадьювантная терапия и которые на фоне лечения будут иметь наибольшую продолжительность БРВ, РСВ и ОВ. Возможно, такое прогнозирование может быть построено на дополнительном анализе патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярных изменений после неоадьювантной терапии.

В последнее время появляются доказательства эффективности методов локального воздействия на выявленные клинические очаги. В связи с этим, возникают вопросы о возможностях выявления этих очагов и о методах лечения. Одним из изучаемых и показавшим противоречивые данные эффективности является спасительная лимфаденэктомия при развитии рецидива в тазовых и заброшенных

лимфоузлах. Хирургическое лечение позволяет достигнуть ответа не у всех пациентов, поэтому важен поиск критериев отбора больных для выполнения эффективного вмешательства.

В целом, диагностика и лечение РПЖ высокого риска является сложным процессом, направленным на получение максимального благоприятных онкологических результатов при минимальном влиянии на качество жизни и оптимальных функциональных результатах. Решению освещенных выше вопросов диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска посвящена настоящая диссертационная работа.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения больных раком простаты высокого риска за счет комплексной оценки биомаркеров и данных лучевой диагностики, определения критериев отбора пациентов для комплексного лечения (неoadъювантная терапия с последующей радикальной простатэктомией) и оценка эффективности радикальной простатэктомии в качестве монотерапии и в комплексном подходе.

### **Задачи исследования**

1. Изучить современные возможности иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа биопсийного материала и роль определяемых ими маркеров (BRCA 1/2, RB1, p16, bcl-2, p53, c-myc, ERG, Ki67, PTEN) в прогнозировании прогрессирования рака предстательной железы высокого риска.
2. Оценить взаимосвязь выделенных в гистологическом биопсийном материале микроРНК с онкологическими результатами лечения пациентов высокого риска, подвергнутых хирургическому или комбинированному лечению.
3. Проанализировать роль современных методов лучевой диагностики (мультипараметрическая МРТ, эластография, ПЭТ/КТ) в выявлении рака предстательной железы высокого риска.
4. Оценить безопасность и эффективность различных схем химиотерапии/химиогормональной терапии в неoadъювантном режиме.
5. Оценить влияние системного лечения на функции мочеполовой системы (удержание мочи, сексуальная активность) в периоперационном периоде.
6. Изучить современные возможности патоморфологического исследования биопсийного материала у больных раком предстательной железы высокого риска после неoadъювантной терапии и роль патоморфоза в оценке вероятности прогрессирования;
7. Оценить эффективность методов хирургического лечения первичного опухолевого процесса в предстательной железе в группе высокого риска, а также изменение качества жизни (удержание мочи, эректильную функцию).
8. Определить взаимосвязь диагностических показателей и результатов хирургического лечения с или без неoadъювантной химиотерапией/химиогормонотерапией.

9. Сравнить безопасность и эффективность расширенной и суперрасширенной лимфодиссекции при выполнении радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы высокого риска.
10. Сравнить результаты лечения и прогноз при оценке группы высокого риска по критериям различных ассоциаций.
11. Разработать алгоритм обследования и лечения больных раком предстательной железы высокого риска.
12. Создать модель прогнозирования вероятности рецидива после проведения хирургического лечения больных раком предстательной железы.
13. Оценить влияние включения в прогностическую формулу результатов оценки экспрессии микроРНК, генетических мутаций, а также влияние неоадьювантной системной терапии на чувствительность и специфичность модели.
14. Оценить безопасность и эффективность хирургического лечения при локорегионарном прогрессировании после радикального хирургического лечения.
15. Разработать алгоритм принятия решения относительно целесообразности выполнения спасительной лимфаденэктомии.
16. Оценить безопасный интервал времени с момента биопсии до выполнения радикальной простатэктомии у больных РПЖ-ВР при котором не будет оказано негативное влияние на онкологические результаты.

#### **Научная новизна исследования**

1. Разработан способ диагностики РПЖ (патент на изобретение № 2768477 от 24.03.2022г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска»), заключающийся в исследовании биопсийных или послеоперационных образцов опухоли методом мультиплексного анализа лигированных проб (MLPA) для выявления делеций генов PTEN и RB1 и при обнаружении делеций генов PTEN с прогнозированием перинеуральной инвазии и поражения лимфатических узлов, при обнаружении делеций генов RB1 - прогнозирования низкой дифференцировки опухоли, наличия крибриформного компонента роста, инвазии в перипростатическую клетчатку и поражения лимфатических узлов.
2. Проведен регрессионный анализ эффективности диагностических мероприятий в отношении выявления рака предстательной железы высокого риска и разработана формула расчета эффективности проведения лечения (хирургического, комбинированного) при выявлении РПЖ-ВР.
3. Определены корреляции результатов хирургического и комбинированного лечения с перечисленными пред- и послеоперационными лабораторными показателями (иммуногистохимические показатели, микроРНК, простат-специфические нановезикулы, молекулярно-генетические и патоморфологические изменения) при локализованном и местнораспространенном раке простаты высокого риска.
4. Оценена безопасность и эффективность различных режимов неоадьювантной химиотерапии, химиогормональной терапии с последующей радикальной

- простатэктомией; проведено сравнение комбинированных вариантов с только хирургическим лечением. Проведена оценка корреляции результатов хирургического и комбинированного лечения с пред- и полеоперационными лабораторными показателями: микроРНК, молекулярно-генетическими и патоморфологическими изменениями.
5. Оценены долгосрочные показатели выживаемости при хирургическом лечении больных РПЖ высокого риска в режиме монотерапии и различных схемах комбинированного лечения. Разработана оценка возможности отбора для того или иного лечения путем анализа патоморфологических, иммуногистохимических показателей, простат-специфических нановезикул, молекулярно-генетических изменений.
  6. Разработан способ лечения РПЖ (патент на изобретение № 2675695 от 24.12.2018г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска»), заключающийся в комбинации неoadъювантной химиогормональной терапии и радикальной простатэктомии.
  7. Создана модель прогнозирования вероятности рецидива после проведения РПЭ, а также проведена ее валидация на когортах пациентов с аналогичными основной когорте характеристиками, в группе с неoadъювантной системной терапией, а также с наличием генетических мутаций и экспрессии микроРНК, в результате чего определены пути улучшения чувствительности и специфичности прогностической модели.
  8. Оценено влияние включения в прогностическую формулу результатов оценки экспрессии микроРНК, генетических мутаций, а также проведения неoadъювантной системной терапии на чувствительность и специфичность модели.
  9. Определен интервал времени до начала радикального хирургического лечения, при котором отсутствует влияние на онкологические результаты.
  10. Оценены результаты повторной («спасительной») лимфаденэктомии после ранее выполненной диссекции в расширенном или суперрасширенном объеме. По результатам обследования и лечения группы больных с клиническим рецидивом после радикального лечения определены критерии отбора больных для выполнения спасительной лимфаденэктомии.
  11. На основании выявленных критериев риска прогрессирования РПЖ и результатов различных вариантов лечения разработан диагностически-лечебный алгоритм проведения обследования и планирования объема терапии при раке предстательной железы высокого риска.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании полученных данных об онкологических результатах хирургического лечения РПЖ высокого риска, разработаны алгоритмы, позволяющие оптимально определить пациентов, относящихся к высокому риску прогрессирования.

Разработанные и внедренные в клиническую практику новые способы диагностики (патент на изобретение № 2768477 от 24.03.2022г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы



промежуточного и высокого риска») и лечения РПЖ (патент на изобретение № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска») доступны для клинического применения и позволяют максимально повысить эффективность диагностики и лечения у такой сложной категории пациентов.

В ходе совершенствования разработанной нами модели оценки вероятности прогрессирования РПЖ проведен и внедрен в клиническую практику анализ таких показателей как микроРНК, молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы, позволяющие на биопсийном и патоморфологическом материале выявить дополнительные критерии эффективности неoadъювантной терапии.

Анализ результатов сравнения объема ТЛАЭ в зависимости от клинических, лабораторных и патоморфологических показателей определил диагностическую роль расширения объема операции и прогноз у пациентов. В частности, сделан вывод о влиянии объема лимфодиссекции на вероятность развития локорегионарного рецидива и необходимость выполнения в будущем спасительного хирургического лечения.

Хирургическое лечение при рецидивном олигометастатическом процессе (как следствие прогрессирования после ранее перенесенного радикального хирургического лечения РПЖ-ВР), у отдельной группы пациентов нашло свое обоснование как в теории (на основании проведенных лабораторных анализов), так и в повседневной клинической практике.

На основании полученных данных об онкологических результатах радикальной простатэктомии и комбинированного лечения при РПЖ высокого риска, разработан алгоритм отбора пациентов, для которых наиболее эффективным будет тот или иной метод.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Исследование является ретроспективным, включившим в себя 832 пациентов с клинически локализованным и местно-распространенным РПЖ, получивших хирургическое лечение на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отделения урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2001 по 2018 годы. Из включенных 832 пациентов по результатам клинической оценки, учитывающей как минимум один из критериев высокого риска (уровень ПСА >20 нг и/или сумма Глисона 8 и больше и/или степень распространенности процесса), в зависимости от системы стратификации отнесены к высокому риску прогрессирования 408 (49,0%) больных при включении больных с локализованным заболеванием и поражением обеих долей или 282 (33,9%) пациентов - при наличии стадии cT3a и больше. В процессе проведения анализа результатов исследования применены методы статистической обработки данных, работа с архивным материалом, заполнение базы данных, оценка результатов лучевой диагностики, лабораторных показателей, морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, сбор информации о выживаемости больных и проведенных методах дополнительного лечения. В ходе наблюдения за пациентами (проводилось в соответствии с актуальными рекомендациями) оценивался факт биохимического прогрессирования, проводилось соответствующее обследование и при выявлении

клинического рецидива (рецидивного олигометастатического процесса) в случае технической возможности осуществления спасительного хирургического лечения (тазовая и забрюшинная лимфаденэктомии) с пациентом обсуждалась возможность его проведения. Часть исследования составили больные локализованным и местнораспространенным РПЖ, которым проводили разработанный и запатентованный метод комбинированной терапии с применением неoadъювантного химиогормонального лечения с последующим выполнением радикальной простатэктомии в рамках внутреннего протокола исследования после подписания информированного согласия. Сравнение результатов комбинированного лечения проводилось с аналогичной по клиническим характеристикам когорте пациентов, отнесенным к группе высокого риска прогрессирования. Этим же пациентам проводилось сравнение иммуногистохимических и молекулярно-генетических показателей, потенциально улучшающих стадирование и уменьшающих риск недооценки и переоценки агрессивности и распространенности заболевания.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Показана целесообразность использования лабораторных показателей для определения лечебной тактики и прогноза: определение концентрации микроРНК в биопсийном материале спектрофотометрическим методом позволяет произвести отбор пациентов для проведения комбинированного (неoadъювантная химиогормональная терапия с последующей радикальной простатэктомией), а молекулярно-генетический анализ целесообразен для определения прогноза и вероятности раннего прогрессирования.
2. Модель, включающая клинические показатели, данные лучевой и лабораторной диагностики, позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать течение опухолевого процесса у пациентов с РПЖ высокого риска.
3. Неoadъювантная химиогормональная терапия является безопасным и эффективным методом лечения определенных больных с РПЖ высокого риска, не влияющим на качество жизни (удержание мочи, эректильная функция) больных РПЖ высокого риска по сравнению с только хирургическим лечением.
4. ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-ПСМА является эффективным методом обследования с целью выявления клинических очагов и выбора тактики при биохимическом рецидиве после радикального лечения, а также целесообразным методом оценки распространенности при первичном РПЖ высокого риска с подозрением на отдаленные метастазы.
5. Хирургическое лечение является эффективным у определенного количества (отсутствие рецидива при длительном наблюдении у 20% больных, объективный ответ в виде стойкого снижения ПСА - у 36%) пациентов при прогрессировании рака простаты до олигометастатического процесса после РПЭ.
6. Хирургическое лечение (с или без неoadъювантной терапией) при заболевании высокого риска прогрессирования не влияет на качество удержания мочи по сравнению с РПЭ у пациентов других групп риска и негативно влияет на эректильную функцию.

7. Проведение радикального хирургического лечения у больных раком предстательной железы высокого риска может быть безопасно отложено на несколько месяцев, однако в случае если этот срок превышает допустимые пределы (3 месяца) это может негативно отразиться на онкологических показателях.
8. Выполнение суперрасширенной тазовой лимфаденэктомии целесообразно у пациентов с РПЖ высокого риска и приводит к улучшению результатов лечения (по сравнению с расширенным объемом) в случае низкодифференцированной первичной опухоли.
9. Разработанный на основе регрессионного анализа алгоритм диагностики и лечения позволяет оптимально определить пациентов, для которых наиболее эффективным будет радикальная простатэктомия как монотерапия или комбинированный метод.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 832 пациентов, получивших лечение за почти 20-летний период наблюдения (с 2001 по 2011 годы) в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отделении урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Степень достоверности полученных результатов подтверждает достаточный и репрезентативный объем обработанного материала. Для получения объективных научных данных использованы современные диагностические и лечебные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, современные методы статистической обработки.

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: Baltic EAU Meeting, Vilnius, Lithuania, 23-25 May 2014; II Невском урологическом форуме, Санкт-Петербург, 19-20 июня 2014; SIU Annual congress, Glasgow, 12-15 October 2014; X Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 1-2 октября 2015; Конференции Российского общества онкоурологов в Северо-западном федеральном округе, Санкт-Петербург, 4 декабря 2015; Международном образовательном форуме «Золотое сечение: медицина будущего», Ярославль, 21-23 апреля 2016; Baltic EAU Meeting, Tallin, 27-28 May 2016; XI Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 29-30 сентября 2016; 8th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Milan, 24-27 November 2016; Конференции «Актуальные проблемы онкоурологии. Заболевания предстательной железы. Новые технологии в урологии», Абзаково, Республика Башкортостан, 18-20 апреля 2017; IV Конгрессе Ассоциации молодых урологов России, Казань, 8-9 июня 2017; XII Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 5-6 октября 2017; Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 8-10 ноября 2017; IV Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи», Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018; XIII Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 4-5 октября 2018; 29th World Congress of Videourology and advanced in clinical urology, Moscow, 6-7 October 2018; V Конгрессе ассоциации молодых урологов России, Москва, 15-16 ноября 2018; XI Всероссийской урологической видеоконференция, Москва, 25-26 января 2019; 5й Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа, Санкт-Петербург, 18-

19 апреля 2019; Форуме РООУ с международным участием «Опухоли малого таза», Калининград, 26-27 апреля 2019; Евразийском конгрессе урологов, Уфа, 24-25 мая 2019; V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые Ночи», Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019; Russian-Japanese Simposium, Saint-Petersburg, 13 September 2019; Втором 24 международном форуме онкологии и радиологии, Москва, 23-27 сентября 2019; VI Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи», Санкт-Петербург, 25-28 июня 2020; XV Конгрессе российского общества онкоурологов, Москва, 30 сентября – 02 октября 2020; Второй научнопрактической онлайн конференции «Опухоли репродуктивной системы», Ярославль, 15-16 октября 2020; XX Конгресс российского общества урологов, 26-29 ноября 2020 (онлайн); Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, 6-9 апреля 2021 (онлайн); XXII Конгрессе Российского общества урологов, Москва, 15-17 сентября 2022; XVII Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов, СанктПетербург, 29-30 сентября 2022; Юбилейной научно-практической конференции, посвященная 80-летию кафедры и клиники урологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 25 ноября 2022; II Евразийском конгрессе урологов, Уфа, 16-18 марта 2023; Конференции «Рак простаты, онкологическая от проблема?», Белгород, 17-18 апреля 2023.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 49 печатных работ, из них 10 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных работ, представленных на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. - Онкология, лучевая терапия и 3.1.13. - Урология и андрология; и 17 статей в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных SCOPUS. Получено 2 патента Российской Федерации на изобретение. Опубликовано 2 главы в монографиях. Подготовлено 1 руководство для врачей, 2 учебных пособия для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования.

### **Внедрение результатов исследования**

Использование алгоритмов (выделения пациентов в группу РПЖ-ВР, отбора пациентов для наиболее эффективного лечения) внедрено в клиническую практику в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, НИЦ урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и отделении урологии ФГБУ «ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова» МЧС России (акты о внедрении от 10.03.2023).

Хирургическое лечение при рецидивном олигометастатическом процессе (как следствие прогрессирования после ранее перенесенного радикального хирургического лечения РПЖ высокого риска), нашедшее активное применение в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отделении урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, нашло свое обоснование как в теории (на основании результатов), так и в повседневной клинической практике.

Материалы диссертации используются в учебном процессе кафедры онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (акт о внедрении от 10.03.2023).

### **Личное участие автора в получении результатов**

Личный вклад автора заключается в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены автором лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств, а также предшествующих ему и рекомендованных после РПЭ видов лечения. Автор лично выполнял более половины хирургических вмешательств РПЖ высокого риска. Кроме того, автор проводил консультирование и реабилитацию пациентов после перенесенного хирургического и комбинированного лечения в отношении восстановления мочеиспускания и возможностей восстановления эректильной функции. Автором в рамках диссертационной работы получены два хирургических патента, связанных с проведением диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска: № 2768477 от 24.03.2022 г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска» и № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и специальности 3.1.13. Урология и андрология («медицинские науки»).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, в числе которых обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключения и обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 18 отечественных и 349 зарубежных источников. Диссертация изложена на 368 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 61 рисунком.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В основу настоящего исследования положен анализ результатов обследования и лечения 832 пациентов, получивших специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу наличия РПЖ, в том числе 577 - в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2001 по 2019 годы, 61 пациент - в научно-исследовательском центре (НИЦ) урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России с 2016 по 2019 годы и 194 пациента - в отделении урологии ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России.

При проведении данной работы использовались стандартизованные опросники и дневники: дневник мочеиспускания, дневник дефекации, международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system – IPSS), оценка качества жизни (Quality of Life – QoL) и международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function – IIEF-5). Общее состояние пациентов оценивалось по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, от 1 до 5 баллов) и процентной шкале Карновского (Karnofsky Performance Status, от 0 до 100%). В исследование включались пациенты, имеющие статус ECOG=0-1 и 80-100% по шкале Карновского.

Оценка динамики уровня ПСА проводилась путем определения показателя до начала лечения и перед каждым последующим циклом в группах неoadьювантной терапии, во всех группах – перед РПЭ, после хирургического лечения – через 1 месяц, далее – каждые 3 месяца до 2 лет наблюдения, затем – каждые 6 месяцев. Уровень ПСА определялся по анализу крови, данные референсных значений указывались в стандартных единицах измерения нг/мл. Под биохимическим рецидивом понимали рост уровня ПСА, после проведенной РПЭ в виде двух последовательно зарегистрированных повышений значения более, чем 0,2 нг/мл.

Стандартное инструментальное обследование включало магнитно-резонансную томографию (МРТ) таза (выполненная при подозрении на злокачественный процесс и/или после верификации РПЖ, а также для контроля эффективности неoadьювантной терапии), для стадирования перед лечением, после НХГТ/НГТ и в режиме наблюдения за пациентами после РПЭ - остеосцинтиграфию и компьютерную томографию (КТ) груди, живота. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В зависимости от результатов обследования, все пациенты разделены на две группы:

- 1) больные РПЖ высокого риска (основная группа)
- 2) больные РПЖ низкого и промежуточного риска (контрольная группа)

Отдельно, среди пациентов группы высокого риска выделена подгруппа больных, получивших неoadьювантную терапию (одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, протокол №1 от 13.02.2014 года).

В диагностической части исследования была задача определить отдельным группам пациентов следующие показатели:

- уровень экспрессии микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы (n=33);
- уровень экспрессии микроРНК до и после неoadьювантного лечения больных РПЖ-ВР (n=36);
- оценка патоморфоза, иммуногистохимических показателей: тканевые (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры (с-тус, ERG, PTEN) (n=31);
- частота изменений при генотипировании опухолевого материала для определения мутации PCA3, T2E (TMPRSS2-ERG), SPOP, MSI, потери гетерозиготности генов PTEN и RB1 и тип HSD3B1 (n=52);

- результат обследования первичного очага путем выполнения мультипараметрической МРТ и ультразвукового исследования с компрессионной эластографией (n=32);
- результат оценки распространенности процесса с ПЭТ/КТ с 11С-холином и 68Ga-ПСМА (n=32).

**Таблица 1** – Характеристика больных, включённых в исследование

Показатель	Значение
Возраст (лет) (средн (IQR)±SD)	63,3 ± 6,42
Объём простаты (мл) (средн, (IQR))	52,9 (28,1)
ПСА, нг/мл (средн (IQR))	15,4 (9,4)
Гистологическая оценка биоптатов	
Сумма Глисона	
6 (3+3). n (%)	519 (62,4)
7 (3+4). n (%)	170 (20,4)
7 (4+3). n (%)	68 (8,2)
8 (4+4). n (%)	64 (7,7)
≥9, n (%)	11 (1,3)
Клиническая стадия (TNM)	
≤cT2b, n (%)	365 (43,9)
cT2c, n (%)	311 (37,4)
cT3a, n (%)	102 (12,3)
≥cT3b, n (%)	54 (6,5)

Часть исследования, оценивающая результаты лечения больных раком предстательной железы в общей группе и группе высокого риска, помимо основных характеристик (онкологические и функциональные результаты), призвана показать их влияние на исход следующих показателей:

- взаимосвязь различных критериев стратификации (VP-EAU или VP-NCCN) и результатов лечения;
- эффективность неоадьювантной химиотерапии ± гормональной терапии с последующим радикальным хирургическим лечением (n=57) - частота патоморфоза, изменение экспрессии микроРНК, ранние и отдаленные онкологические результаты, частота назначения адьювантной терапии;
- интервал времени от выявления заболевания (биопсии простаты) до начала лечения (при РПЖ высокого риска: менее 30 суток - 65 пациентов, 30-90 суток - 162 пациента; более 90 суток - 78 пациентов);
- частота недержания мочи, эректильной дисфункции после РПЭ в общей группе, группе высокого риска (с неоадьювантной терапией и без нее);

- эффективность объема хирургического вмешательства, влияние объема лимфодиссекции на онкологические результаты;
- эффективность спасительной лимфаденэктомии при регионарном прогрессировании после радикального лечения (n=25).

Дизайн работы с количеством и группами пациентов, диагностической и лечебной частью исследования представлены на рисунке 1.

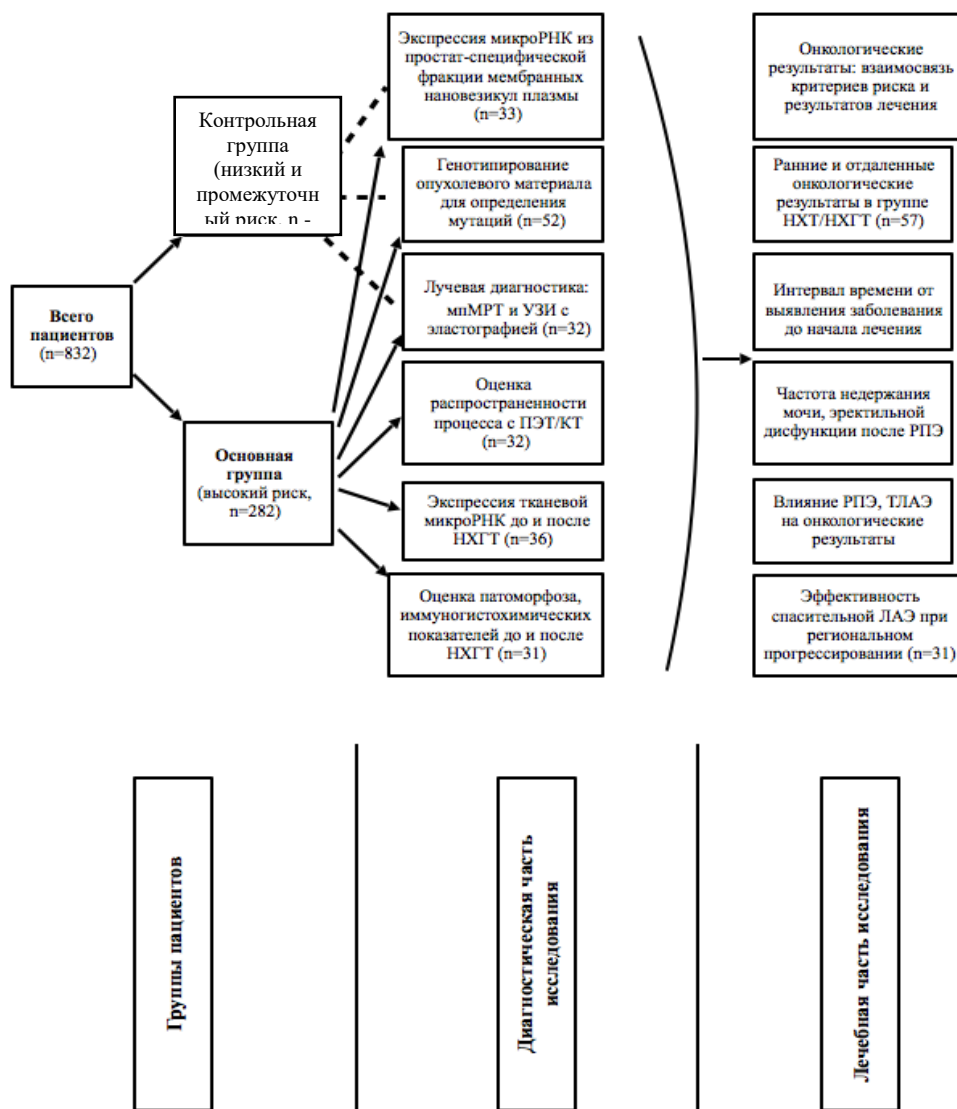


Рисунок 1. Дизайн исследования.

### Диагностический этап

**Анализ микроРНК в биоматериале пациентов с РПЖ.** У всей популяции пациентов с верифицированным раком простаты различных групп риска в сравнении с не имеющими онкозаболевание проведен анализ микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы. Исследование проведено в рамках государственного задания (АААА-А18-118032890186-5), одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. Н.Н. Петрова. Размер и концентрацию



ВНВ в плазме оценивали с помощью анализа отслеживания наночастиц (NTA) на анализаторе Nanosight NS300 (Malvern, UK). РНК из общей популяции ВНВ и ПСМА(+)ВНВ выделяли с помощью протеолиза набором RNAGEM (MicroGem, New Zeland). Анализ микроРНК проводили методом обратной транскрипции (ОТ) и последующей ПЦР. Были выбраны потенциально маркерные молекулы (mir-145, mir-221, mir-451a, mir-141). Каждая реакция была проведена в трех повторах, значения  $C_t$  усреднены. Отдельно был проведен анализ микроРНК в тотальной и ПСМА(+) фракциях ВНВ, на основании нормализованных стандартным методом ( $\Delta C_t = 2^{(C_t \text{ miR}^{93} - C_t \text{ miR}^X)}$ ) результатов были определены средние для клинических групп значения.

Для выявления изменения экспрессии микроРНК до и после химиогормональной терапии, а также ее корреляции с онкологическими результатами, проводилось определение концентрации микроРНК-375 методом спектрофотометрии в биопсийном материале и в удаленной (радикальная простатэктомия) ткани простаты. Весь анализ концентрации выполнен на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen). Для одновременной амплификации и измерения количества искомым молекул использовалась полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) с красителем SYBR green. Весь анализ ПЦР выполнен на амплификаторе CFX96 Real Time System ("Bio-Rad", США). по рабочему протоколу Exiqon версия 6.2 от июля 2016г. В конце анализа проводилось сравнение группы комбинированного лечения и контрольной группы по степени экспрессии микроРНК.

**Оценка иммуногистохимических показателей.** Для оценки экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса на фоне проведенного предоперационного лечения выполнено иммуногистохимическое исследование на биопсийном и операционном материале методом формирования ТМА-матрицы. Их анализ осуществлен по иммуногистохимическим маркерам подразделен в зависимости от их среды: тканевые (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры (с-мус, ERG, PTEN). Была проанализирована экспрессия показателей транскрипции: фактор ERG, ген фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), а также протоонкогенный белок MYC. Сканирование гистологических микропрепаратов проводилось с помощью сканера Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия).

**Выявление молекулярно-генетических изменений.** Для выделения из группы высокого риска пациентов с наиболее вероятным хорошим ответом на хирургическое лечение, на материале после РПЭ проведено генотипирование опухолевого материала или мочи для определения мутации PCA3, T2E (TMPRSS2-ERG), SPOP, MSI, потери гетерозиготности генов PTEN, RB1 и тип HSD3B1. Выделение ДНК из фиксированного формалином и залитого парафином материала осуществлялось с применением набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). Детекция альтераций в исследуемых генах проводилось с помощью метода мультиплексного анализа лигированных проб. Данное обследование проводилось большим РПЖ с высоким риском прогрессирования, в сравнении с контрольными образцами (здоровые мужчины). Реакция считалась валидной при пороговом цикле внутреннего контроля, гена GAPDH, <40 в двух повторениях. Экспрессия транскрипта в исследуемом образце считалась положительной, если отмечалась амплификация в дублях; при

условии наличия амплификации в положительном контрольном образце и отсутствии амплификации в отрицательном контрольном образце.

**Мультипараметрическая МРТ.** Обследование с использованием методов лучевой диагностики выполнялось до начала лечения, в процессе (в случае проведения неoadъювантной терапии после каждых 2-3 циклов терапии для оценки ответа на лечение) и после него (при подозрении на рецидив). Среди этих методов - МРТ в мультипараметрическом варианте (мпМРТ) с целью определения распространенности процесса, оценки объема ПЖ и регионарных ЛУ. Исследование проводилось на аппаратах Siemens magnetom aera 1,5 Тесла с 24-канальной катушкой и с 48-канальной катушкой. В ходе интерпретации изображений мпМРТ для описания локализации опухоли и вероятности клинически значимого рака использовалась система PIRADS. Оценка поражения предстательной железы проводилась на сериях T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и сериях T1-ВИ с динамическим контрастным усилением (ДКУ). Кроме аппарата для выполнения мультипараметрической МРТ, к основным инструментам относилась аппаратура для выполнения компрессионной соноэластографии. Распространенность первичного и рецидивного процесса оценивалась проведением КТ, остеосцинтиграфии и/или ПЭТ/КТ.

**ПЭТ/КТ.** Исследование выполнялась в двух вариантах - с <sup>11</sup>C-холином или <sup>68</sup>Ga-ПСМА. ПЭТ/КТ выполнялась двум группам пациентов: 1) при первичном выявлении РПЖ с критериями высокого или очень высокого риска - для исключения отдаленных метастазов, перед началом радикального лечения (в группе РПЭ как монотерапии) и системной терапии (в группе проведения комбинированного лечения); 2) при установлении БХР после радикального лечения - с целью определения возможности выполнения СТЛАЭ или локального воздействия на отдаленные очаги.

**Стратификация по группам риска.** Помимо анализа результатов лечения по принятым референсными критериям высокого риска NCCN (ПСА  $\geq 20$  нг/мл и/или сумма Глисона  $\geq 8$  и/или cT $\geq 3a$ ), проведено сравнение результатов с группой пациентов, отнесенных к группе высокого риска по классическим критериям D'Amico (они же - критерииEAU: ПСА  $\geq 20$  нг/мл и/или сумма Глисона  $\geq 8$  и/или cT $\geq 2c$ ). В данном сравнении ключевым параметром, на основании которого проводилось сравнение, оказалась местная распространенность опухоли (с/pT). Оценка местной распространенности проводилась посредством пальцевого ректального исследования (наличие пальпируемого очага уплотнения как критерий местнораспространенного процесса), определения процента поражения биопсийного столбика опухолью (100% опухоли в биопсийном столбике как критерий местнораспространенного процесса) и согласно данным МРТ предстательной железы.

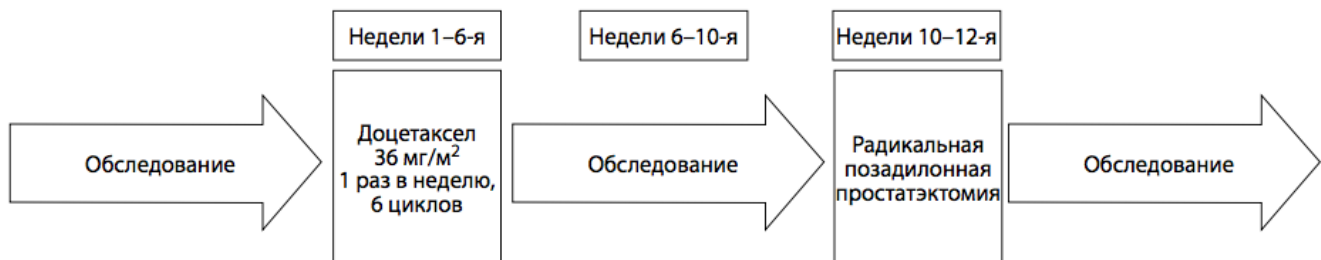
### Лечебный этап

**Интервал времени до начала лечения.** ИВ считалось количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИВ, пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 60 дней, в промежутке между 60 и 90 дней и 90-120 дней. Среди отнесенных к группе РПЖ высокого риска тех, кому РПЭ была выполнена спустя 120 дней после биопсии,

не было. Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии оценивалось по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик (ПХК, местная распространенность, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение региональных лимфоузлов), выживаемость без БХР, выживаемость без отдаленных метастазов, раковоспецифическая (РСВ) и общая выживаемость (ОВ).

### Схемы неоадьювантной терапии.

21 пациенту с РПЖ была проведена неоадьювантная химиотерапия препаратом доцетаксел в дозе  $36 \text{ мг/м}^2$  1 раз в неделю в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки. Дексаметазон ( $8 \text{ мг в/м}$ ) назначался за 12 часов и 1 час до введения доцетаксела и 22 часов после инфузии. РПЭ выполнялась через 3-6 недель после окончания курса неоадьювантной терапии. У этой группы больных период наблюдения составил в среднем 11,5 лет. Схема лечения пациентов в этой группе представлена на рисунке 2. Ретроспективно проведено сравнение с набранной параллельно аналогичной по онкологическим характеристикам группой пациентов ( $n=23$ ), которым была выполнена только радикальная простатэктомия.



**Рисунок 2.** Схема обследования и лечения.

Сравнение РПЭ и комбинированного лечения (НХТ+РПЭ).

В дальнейшем, в соответствии с требованиями к обследованию и лечению локализованного и распространенного рака предстательной железы, проведен анализ результатов обследования и лечения 36 больных РПЖ высокого риска, которым была проведена неоадьювантная химиогормональная терапия препаратом доцетаксел в дозе  $75 \text{ мг/м}^2$  1 раз в 3 недели (6 циклов) в сочетании с антагонистом ЛГРГ (дегареликс) 6 введений 1 раз в 28 дней (первое введение 240 мг, далее - 80 мг) с последующим выполнением радикальной простатэктомии. В группе неоадьювантной монотерапии доцетакселом критериями включения были пациенты, отнесенные к промежуточному и высокому риску по критериям D'Amico; при проведении неоадьювантной химиогормональной терапии в анализ включались пациенты высокого риска по критериям NCCN. Данная схема лечения - неоадьювантной химиогормональной терапии с последующей радикальной простатэктомией (рисунок 3) - получила одобрение локального этического комитета №1 от 13.02.2014 года.

Контроль эффективности терапии проводился до и после неоадьювантного этапа (МРТ таза, ОСТ, КТ), стандартизованные опросники и дневники; в группе НХТ проводилось определение генетических мутаций, ИГХ анализ биопсийного материала, анализ экспрессии микроРНК в биопсийном и патоморфологическом материале. Оценка токсичности проводилась в день каждого введения доцетаксела и после РПЭ с использованием общих критериев токсичности, предложенных

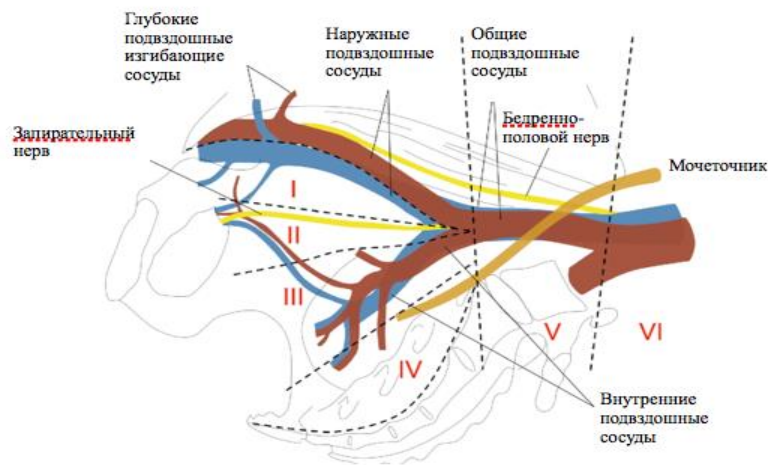
Национальным институтом рака, США (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute). Эффективность НХТ и НХГТ оценивалась по динамике уровня сывороточного ПСА, по изменению объема простаты, объема опухолевой ткани.



**Рисунок 3.** Схема обследования и лечения.  
Сравнение РПЭ, НХГТ+РПЭ, НГТ+РПЭ

**Техника радикальной простатэктомии и лимфаденэктомии.** Объем хирургического лечения включал в себя удаление простаты, семенных пузырьков, тазовых лимфоузлов до 2012 года - путем применения открытого вмешательства (Walsh P.C. et al., 1983), позднее - лапароскопическим доступом (Guilonneau B. et al., 1999).

При выполнении первичной РПЭ дистальной, латеральной и медиальной границами ЛАЭ во всех случаях были, соответственно, огибающая вена с бедренным каналом, стенка таза и перивезикальная клетчатка. Проксимальной границей лимфодиссекции был уровень пересечения подвздошных сосудов с мочеточником (n=168, 59,6%) или бифуркация аорты/нижняя брыжеечная артерия (n=114, 40,4%). Схема выполнения первичной расширенной/суперрасширенной или спасительной лимфаденэктомии представлена на рисунке 6, где к I зоне отнесены лимфоузлы области наружных подвздошных сосудов, II - запирающей ямки, III – внутренних подвздошных сосудов, IV– пресакральная и параректальная область, V – общие подвздошные сосуды, VI зона – область бифуркации аорты и выше (Mattei A. et al., 2008) (рисунок 4).



**Рисунок 4.** Схема зон удаления лимфатической ткани при выполнении лимфаденэктомии (из Mattei A. и соавт., 2008).

**Спасительная лимфаденэктомия.** В случае выявления клинического рецидива в тазовых и/или забрюшинных лимфоузлах на ПЭТ/КТ, выполненной по поводу БХР, с пациентами обсуждалась возможность выполнения спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ). Всего 25 пациентам с РПЖ-ВР, получившим радикальное хирургическое лечение и биохимическим рецидивом, обусловленным прогрессированием в ЛУ после ранее перенесённой РПЭ, выполнена лапароскопическая СЛАЭ. Уровень ПСА  $\leq 0,2$  нг/мл считался полным ответом, любое снижение относительно предоперационного уровня - частичным ответом.

**Оценка функциональных результатов после РПЭ.** Оценка качества жизни больных РПЖ-ВР после хирургического лечения (монотерапия) или комбинированного лечения (НХГТ + РПЭ) проводилось путем оценки РАД-теста (с прокладками), а также анкетирования, с заполнением стандартных опросников (до начала лечения и после до двух лет или восстановления функции): оценка степени недержания мочи - опросник ICIQ-SF, оценка сексуальной активности – опросник МИЭФ-5.

**Патоморфологический анализ.** После операции для оценки статуса краев препарата производилась маркировка простаты чернилами, железа фиксировалась в 10% забуференном растворе формалина, после чего проводилась вырезка ПЖ. Выполнялось сравнение пред- и послеоперационного материала на предмет изменения степени дифференцировки опухоли, распространённости процесса, наличия метастатического процесса в удаленной тазовой лимфатической клетчатке, оценивались хирургический край резекции, наличие периневральной, лимфоваскулярной инвазии. Для оценки лечебного патоморфоза на фоне НХТ/НХГТ в группе комбинированного лечения, исследование операционного материала проводилось с анализом гистоархитектоники по стромальным признакам - наличие ядрышек, обнаружение интактных опухолевых желез или отдельных клеток, процент клеточности на размер опухолевого ложа по системе ABC (Efsthathiou E. et al, 2010).

**Методы статистической обработки результатов.** Исходные параметры групп представлены методами описательной статистики, которые включают расчёт

среднего арифметического и средних квадратических отклонений, а также медианы и распределения. Достоверность различий между количественными признаками оценивалась при помощи критериев Манна-Уитни, Вилкоксона, между качественными – методом  $\chi$ -квадрат Пирсона, критерия Фишера. В случае попарного сравнения достоверным считался уровень  $p < 0,05$ ; при одновременном сравнении трех групп вносилась поправка, и критерием достоверности различий принимался  $p < 0,017$ . С целью выявления наличия корреляции между всеми признаками, а также оценки её силы, производился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Безрецидивная, общая, раковоспецифическая выживаемости больных раком предстательной железы после оперативного лечения оценивалась методом Каплана-Мейера. Различия между выборками пациентов по выживаемости изучались с помощью критерия log-rank тест. Для построения прогностической модели рецидивирования рака простаты был использован метод логистического регрессионного анализа. Статистический анализ был проведён с использованием программ «STATISTICA» (версия 10; StatSoft Inc., USA), GraphPad Prism 8.2 («GraphPad Software Inc.», USA).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Клинические показатели**

Медиана наблюдения за пациентами, перенесшими РПЭ в группе РПЖ-О (общая группа больных раком предстательной железы) и в группе с заболеванием высокого риска (РПЖ-ВР) составила, соответственно, 72,0 (30,9-240,3) и 69,9 (30,7-232,0) месяцев. Из 832 включенных в анализ пациентов, по клиническим признакам 408 (49,0%) были отнесены к группе высокого риска по критериям Европейской Ассоциации Урологов (ВР-EAU) и 282 (33,9%) – по критериям NCCN (ВР-NCCN). Достоверные различия между группами ВР-EAU и ВР-NCCN получены только между уровнем ПСА ( $p < 0,0001$ ) (таблица 2).

Распределение в зависимости от количества факторов риска в группе РПЖ-ВР было следующим: 196 (69,5%) пациентов имели 1 фактор высокого риска, 67 (23,8%) – 2 фактора и 19 (6,7%) – 3 фактора.

### **Лабораторные показатели и результаты оценки выживаемости.**

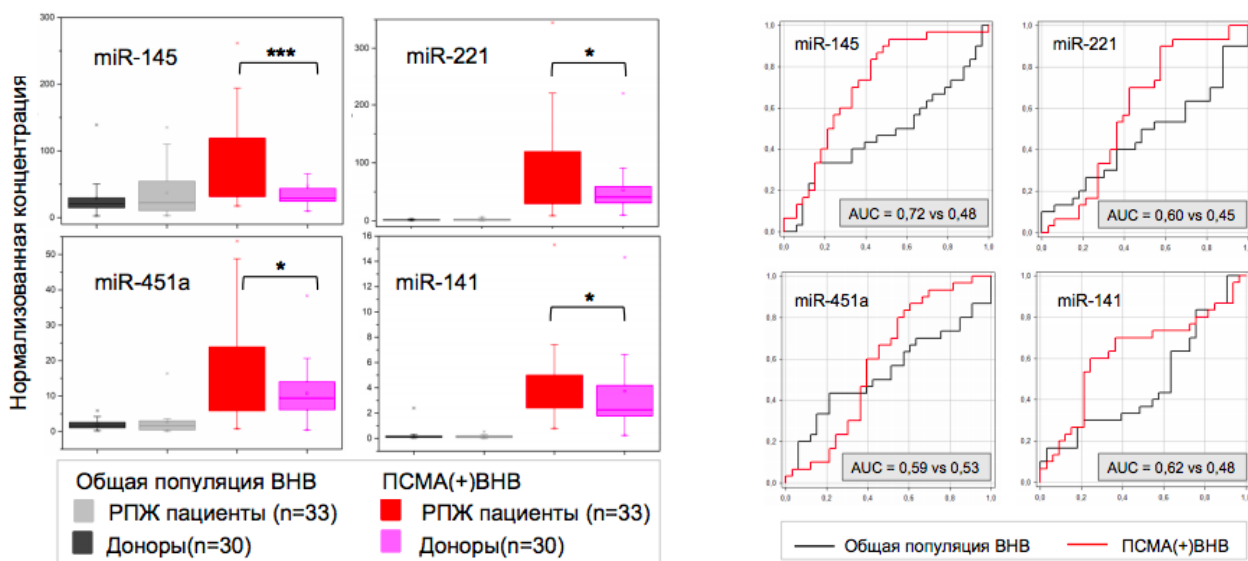
#### **МикроРНК (в составе внеклеточных нановезикул)**

Из всех образцов плазмы, включенных в исследование (36 больных раком простаты и 33 здоровых мужчины-донора), были выделены внеклеточные нановезикулы с размером мажорной фракции: 90 – 115 нм и концентрацией в плазме от  $2 \times 10^{11}$  до  $6 \times 10^{11}$ /мл. Концентрации выбранных для анализа микроРНК в ПСМА(+)/ВНВ фракциях значительно превышают таковые для общей популяции и контрольной группы (рисунок 5).

ROC анализ показал, что во всех четырех случаях значение площади под кривой ошибок (AUC) было выше в случае анализа ПСМА(+)/ВНВ по сравнению с результатами анализа общей популяции ВНВ плазмы, что показало диагностическую значимость анализа микроРНК из ПСМА(+)/ВНВ в выявлении РПЖ.

**Таблица 2** – Предоперационные характеристики пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования в зависимости от используемых критериев

Показатель	Значение		
	BP-EAU	BP-NCCN	P-value
Возраст (лет) (средн (IQR)±SD)	63,4 (58-68) ± 6,52	63,5 (59-68) ± 6,39	0,9256
Объём простаты (мл) (средн, (IQR))	52,2 (35 - 63)	54,4 (36 - 66)	0,3392
ПСА, нг/мл (средн, (IQR))	21,1 (9,7 - 22,9)	26,7 (11,3 - 29,6)	< 0,0001
<b>Гистологическая оценка биоптатов</b>			
Сумма Глисона			
6 (3+3). n (%)	174 (42.6)	106 (37.6)	0.1834
7 (3+4). n (%)	111 (27.2)	72 (25.5)	0.6242
7 (4+3). n (%)	48 (11.8)	29 (10.3)	0.543
8 (4+4). n (%)	64 (15.7)	64 (22.7)	0.0199
≥9, n (%)	11 (2,7)	11 (3,9)	0,3771



**Рисунок 5.** Слева - анализ концентрации отдельных микроРНК ВНВ доноров и пациентов с РПЖ ( $p < 0,05$ ); справа - оценка диагностической значимости анализа микроРНК в ВНВ доноров и пациентов с РПЖ.

В отношении наличия РПЖ чувствительность различных микроРНК варьировала в пределах 42-75% (максимальная - при определении miR-141), а специфичность достигала 93,3% (miR-145). Эти же две микроРНК имели максимальное отрицательное предиктивное значение, а miR-145 - самое высокое положительное предиктивное значение (88,9%) (таблица 3). Кроме того, комбинации

микроРНК продемонстрировали способность отличить высокую группу риска от группы промежуточного и низкого риска с точностью до 72-76%

**Таблица 3** – Показатели диагностической значимости микроРНК в ПСМА(+)ВНВ

Характеристика	Показатель			
	miR-145	miR-221	miR-451a	miR-141
Чувствительность, %	48,48	42,42	45,45	75,76
Специфичность, %	93,33	90,00	80,00	60,00
Положительное предиктивное значение,%	88,89	82,35	71,43	67,57
Отрицательное предиктивное значение,%	62,22	58,70%	57,14	69,23
Аккуратность, %	69,84	65,08	61,90	68,25

### Молекулярно-генетические показатели

По результатам молекулярно-генетического анализа образцов 52 пациентов, полученных при проведении РПЭ по поводу РПЖ, в 13 (25,0 %) случаях в послеоперационном материале выявлена делеция гена PTEN, в 6 (11,5 %) – делеция гена RB1, в 1 (1,9 %) – делеция гена BRCA2. Ни в одном из исследуемых образцов не обнаружены aberrации генов TP53 и BRCA1 (таблица 4).

**Таблица 4** - Распределение генетических aberrаций в зависимости от распространенности процесса

Делеция гена	Локализованный рак (n=31), n (%)	Местно-распространенный рак (n=21), n (%)	P-value
PTEN	5 (16,1)	8 (38,1)	0,073
RB1	2 (6,5)	4 (19,0)	0,163
PTEN, RB1	0	2 (6,5)	0,079
BRCA2	0	1 (4,8)	0,219

Пациенты группы PTENmut сравнению с группой PTENwt чаще были отнесены к группе высокого риска, у них чаще выявляли перинеуральную инвазию, поражение лимфатических узлов. У пациентов с делецией RB1 (RB1mut) по сравнению с имеющими «дикий» тип гена RB1 (RB1wt) был более высокий уровень ПСА, чаще встречалась опухоль группы градации 5 по классификации ISUP, крибриформный компонент, инвазия в перипростатическую клетчатку, поражение лимфатических узлов (таблица 5).

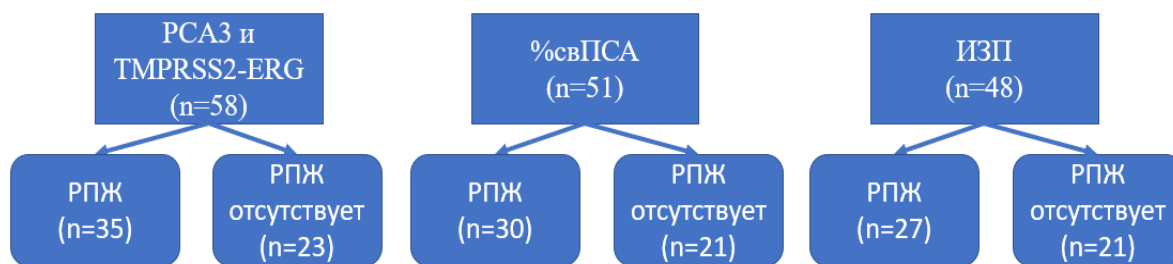


**Таблица 5** - Клинико-патоморфологические характеристики пациентов в зависимости от наличия генетических аберраций.

Характеристика	Статус гена PTEN		P-value	Статус гена RB1		P-value
	делеция n=13	«дикий» тип n=39		делеция (n=6)	«дикий» тип (n=46)	
Средний уровень ПСА, нг/мл	13,05	10,68	0,361	21,97	9,88	0,0003
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP, %						
1	15.4	28.2	0.357	0	28.3	0.133
2	7.7	28.2	0.129	0	26.1	0.154
3	38.5	28.2	0.488	33.3	30.4	0.888
4	7.7	5.1	0.729	16.7	4.3	0.224
5	30,8	10,3	0,076	50,0	10,9	0,013
Крибриформный рост, %	7,7	5,1	0,729	33,3	2,2	0,002
Перинеуральная инвазия, %	76,9	35,9	0,01	83,3	41,3	0,052
Лимфоваскулярная инвазия, %	15,4	12,8	0,807	33,3	10,9	0,129
pN+, %	53,8	7,7	0,003	50,0	15,2	0,042
Инвазия в клетчатку (pT3a), %	7,7	15,4	0,479	50,0	8,7	0,005
Положительный край, %	7,7	10,3	0,791	0	10,9	0,396
Рак предстательной железы высокого риска, %	76,9	35,9	0,01	100	39,1	0,005
Увеличение группы градации до клинически значимого рака (ISUP $\geq$ 2), %	7,7	23,1	0,222	16,7	19,6	0,863
Биохимический рецидив, %	23,1	12,8	0,374	33,3	13,0	0,195

У двух пациентов было обнаружено сосуществование делеций PTEN и RB1. Гетерозиготные делеции генов PTEN и RB1 ассоциированы с наличием экстракапсулярной инвазии ( $p=0,0298$  и  $p=0,0024$ , соответственно). В свою очередь, делеции гена RB1 также связаны с наличием крибриформного роста ( $p=0,0092$ ).

По результатам гистологического исследования материала биопсии все пациенты, которым был определен уровень экспрессии PCA3 и TMPRSS2-ERG, были разделены на две группы: верифицированный РПЖ ( $n=35$ ) и отсутствие злокачественного процесса в столбиках ( $n=23$ ) (рисунок 6).



**Рисунок 6.** Разделение трех исследуемых маркеров на группы в зависимости от результата патоморфологического исследования.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для PCA3 составила 0,7733 (95% ДИ 0,6266 - 0,9200;  $p=0,0004747$ ), для % свободного ПСА (%свПСА) 0,6254 (95% ДИ 0,4724-0,7784) для индекса здоровья простаты (ИЗП) оказался равным 0,7346 (95% ДИ 0,5918-0,8773;  $p=0,0057$ ) (таблица 6)..

**Таблица 6** - Площадь под ROC-кривой для PCA3, %свПСА, ИЗП

Исследуемый маркер	Показатель AUC	95% ДИ	P-value
PCA3	0,7733	0,6266 - 0,9200	0,0004747
%свПСА	0,6254	0,4724 - 0,7784	0,1305
ИЗП	0,7346	0,5918 - 0,8773	0,0057

ROC-анализ для трех исследуемых маркеров в виде ROC-кривых для ИЗП, %свПСА и PCA3 показали прогностическая ценность положительного результата 58,14% (95% ДИ 42,13-72,99%), прогностическая ценность отрицательного результата- 83,33% (95% ДИ 35,88-99,58%). При этом максимальная специфичность среди этих маркеров показана у PCA3 - 65,2%.

Наличие экспрессии транскрипта TMPRSS2-ERG в образцах мочи была выявлена у 13 больных РПЖ. Чувствительность определения данного маркера в образцах мочи составляет 37,14% (95% ДИ 21,47-55,08%), специфичность- 86,96% (95% ДИ 66,41-97,22%), прогностическая ценность положительного результата- 81,25% (95% ДИ 58,09-93,13%), прогностическая ценность отрицательного результата - 47,62 % (95% ДИ 40,25-55,10%).

### Радиологические показатели Мультипараметрическая МРТ

Заболевание высокого риска на МРТ (экстрапростатическое распространение, поражение семенных пузырьков) заподозрено у 124 (14,9%) пациентов. Всего трансректальная трепанбиопсия предстательной железы с использованием методики когнитивного совмещения мпМРТ и ТРУЗИ с эластографией проведена 32 пациентам.

Радикальная простатэктомия выполнена 17 (53%) из пациентов этой группы, поэтому основой гистологической оценки в данном исследовании приняты результаты биопсии. Общая чувствительность прицельной биопсии составила 76%,

системной – 49%. Количество биоптатов с клинически значимой суммой Глисона в группе прицельной биопсии – 85% от столбиков с выявленной опухолью, в группе системной биопсии – 68%. В среднем, в прицельных столбиках процент опухоли составил  $72,0 \pm 29\%$ , в системных –  $55 \pm 35\%$ . При этом, суммарный ложноположительный результат мПМРТ составили 15%. Общая чувствительность компрессионной соноэластографии в выявлении опухолевого очага составила 69%, клинически значимый рак выявлен в 71% всех столбиков с обнаруженной карциномой. Ложноположительный результат эластографии наблюдался в 18% случаев.

### ПЭТ/КТ

Из 32 больных группы первичного РПЖ-ВР при ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА и  $^{11}\text{C}$ -холином у 24 пациентов (75%) был выявлен локализованный или местнораспространенный РПЖ и/или регионарные метастазы без отдаленных очагов, у остальных - отдаленные метастазы.

По данным клинического стадирования, 17 пациентов (53,1%) имело низкодифференцированную опухоль, а у 68,7% больных (n=22) отмечался местнораспространенный процесс (таблица 7).

1,9% (n=7) из всех, кому была выполнена ПЭТ/КТ (77,8% пациентов с подозрением на поражение регионарных/забрюшинных лимфоузлов) проведено хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии и суперрасширенной лимфаденэктомии. У 5 из этих больных (71,4%) по данным патоморфологического исследования подтверждены метастазы в ЛУ. У всех 15 пациентов (8 – с отдаленными метастазами, 7 – гистологически подтвержденным поражением лимфоузлов) общими признаками были уровень ПСА  $>30$  нг/мл и сумма Глисона  $\geq 8$ .

Из 75 больных группы РПЖ-ВР с биохимическим рецидивом ПЭТ/КТ у 35 (46,7%) выявлено поражение регионарных и/или забрюшинных лимфоузлов. Из них 25 (33,3%) пациентам была выполнена СЛАЭ. При морфологическом исследовании материала после СЛАЭ у 10 (40%) обнаружены дополнительные метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ/КТ. Медиана выявленных метастазов составила 3,3 (от 1 до 22 ЛУ). У 2 (8 %) пациентов, несмотря на данные об очаговом поражении по ПЭТ/КТ, в удаленных ЛУ метастазов при плановом морфологическом исследовании не выявлено. Только у четырех (16%) пациентов результаты ПЭТ/КТ полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов. Полное совпадение морфологических результатов с данными ПЭТ/КТ по стороне поражения отмечено в 10 (40%) случаях. Частичное совпадение отмечено в 10 (40%) и 5 (25%) случаев при сравнении соответственно стороны и зоны поражения. У четверых (16%) и двух (8%) больных клинически неверно были определены, соответственно, сторона и зона локализации очагов (расхождение результатов).

**Таблица 7** - Клинические данные и результаты ПЭТ/КТ у пациентов с первичным РПЖ высокого риска.

Характеристика	Показатель
Средний возраст больного на момент РПЭ	60,2±5,1 (50-69) года
Средний уровень ПСА перед проведением РПЭ	24,4 (10,5-125) нг/мл
Лифференцировка опухоли по шкале Глисона (биопсийный материал), n (%)	
6 (3+3)	3 (9.4%)
7 (3+4)	4 (12.5%)
7 (4+3)	8 (25%)
8 (4+4)	10 (31.2%)
9-10	7 (21,9%)
Клиническая оценка местной распространенности опухоли (сТ). n (%)	
сТ1с-Т2b	3 (9.4%)
сТ2с	7 (21.9%)
сТ3а	9 (28.1%)
сТ3b	9 (28.1%)
сТ4	4 (12,5%)
Варианты выполнения ПЭТ/КТ, n (%)	
с 11С-холином	5 (15.6%)
с 68Ga-ПСМА	23 (71.9%)
с 18F-ПСМА	4 (12,5%)
Изменения, выявленные на ПЭТ/КТ. n (%)	
Только локальный/местнораспространенный процесс	24 (75%)
Поражение регионарных лимфоузлов	5 (15.6%)
Поражение отдаленных лимфоузлов	4 (12.5%)
Метастазы в кости/висцеральные	8 (25%)
Количество измененных лимфоузлов на ПЭТ/КТ	
1	5 (55.5%)
2	2 (22.2%)
3 и больше	2 (22,2%)

### Лечение рака предстательной железы высокого риска

#### Общие результаты лечения

Отмечены следующие интраоперационные осложнения при выполнении РПЭв группе РПЖ-ВР: повреждение крупных сосудов - 4, повреждение кишечника - 5, массивная кровопотеря (более 1 литра) с гемотрансфузиями - 2. Во всех случаях лимфодиссекция выполнена в расширенном или суперрасширенном объеме. Повторные вмешательства, потребовавшие общей анестезии, выполнялись у 28 пациентов в группе РПЖ-О (3,4%) и 16 - в группе РПЖ-ВР (4,7%). В целом, осложнения 3 и более степени отмечены в 5,6% случаев (n=47).

Сравнение периоперационных результатов хирургического вмешательства среди пациентов в общей группе и группе высокого риска представлено в таблице 8. Из всех периоперационных показателей, группы отличались только по длительности

операции (вследствие необходимости выполнения ТЛАЭ и сложностей, связанных с распространенностью процесса) ( $p=0,04$ ). Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не отличалась. Средняя длительность послеоперационной катетеризации мочевого пузыря составила 10 суток как в общей группе, так и среди пациентов в группе высокого риска.

**Таблица 8** - Периоперационные показатели

Показатель	РПЖ-О (n=832)	РПЖ-ВР (n=282)	p-value
Длительность операции, мин	208,05 ± 57,65	214,48 ± 64,25	0,04
Повреждение крупных сосудов, n (%)	10 (1,2)	4 (1,4)	0,8
Повреждение кишечника, n (%)	6 (0,7)	5 (1,7)	0,4
Интраоперационная кровопотеря, мл	362,44 ± 393,24	331,63 ± 330,91	0,4
Травма мочеточника, n (%)	5 (0,6)	4 (1,4)	0,5
Сроки удаления дренажа, сут*	5,55±3,58	5,53±3,86	0,4
Длительность госпитализации, сут	14±9,76	14±9,22	0,35
Лимфоррея, n (%)	29 (3,5)	15 (5,3)	0,47
Гематома таза, n (%)	4 (0,5)	0	0,46
Сужение везиковветрального анастомоза, n (%)	7 (0,8)	5 (1,7)	0,53

### Патоморфологические показатели

По данным патоморфологического анализа после РПЭ, в группе РПЖ-ВР по сравнению с группой РПЖ-О было достоверно больше пациентов с низкодифференцированной опухолью (сумма баллов по Глисону 8 и выше) - соответственно, 25,1% и 10,4% ( $p<0,0001$ ), местнораспространенных опухолей (pT3-4) - 65,2% и 26,8% ( $p<0,0001$ ). В группе РПЖ-О положительный хирургический край (ПХК) обнаружен у 145 (17,4%) пациентов, поражение ЛУ (N+) – у 78 (13,2%). В группе РПЖ-ВР эти же показатели составили 24,8% (n=70) и 25,5% (n=72) (статистические различия  $p<0,001$  для обоих значений) (таблица 9). Патоморфологического анализ удаленного после РПЭ материала выявил наличие неблагоприятных критериев прогрессирования у 343 (41,2%) пациентов.

По результатам патоморфологического исследования, изменение сT на более высокую pT было отмечено у 83 (10,0%) пациентов в общей группе, а итоговый более агрессивный процесс (перераспределение от суммы баллов по Глисону 6-7 к 8 и выше) — у 51 (6,1%). В целом, после операции 115 (20,8%) пациентов, отнесенных до начала лечения к группе низкого или промежуточного риска после РПЭ, отнесены к группе высокого риска. Наоборот, клиническая оценка пациентов как имеющих заболевание высокого риска выявлена у 51 (18,3%) пациентов, по результатам РПЭ

отнесенных к группе низкого/промежуточного риска.

**Таблица 9 - Патоморфологические показатели**

Показатель	Значение		
	РПЖ-О	РПЖ-ВР	P-value
Частота ПХК, n (%)	145 (17,4)	70 (24,8)	0,004
Количество удаленных лимфоузлов, средн	12,14 (0-58)	13,75 (11-58)	0,0026
Количество позитивных лимфоузлов, средн	2,41 (0-10)	2,35 (0-10)	0,45
<b>Гистологическая оценка после РПЭ по шкале ISUP</b>			
Сумма Глисона			
6 (3+3). n (%)	364 (43.8)	45 (16.0)	<0,0001
7 (3+4). n (%)	266 (32.0)	105 (37.3)	
7 (4+3). n (%)	116 (13.9)	61 (21.6)	
8 (4+4). n (%)	57 (6.9)	47 (16.6)	
≥9, n (%)	29 (3,5)	24 (8,5)	
<b>Патоморфологическая стадия (TNM)</b>			
≤pT2b, n (%)	111 (13,3)	12 (4,3)	<0,0001
pT2c, n (%)	498 (59,9)	86 (30,5)	<0,0001
pT3a, n (%)	104 (12,5)	86 (30,5)	<0,0001
≥pT3b, n (%)	119 (14,3)	98 (34,7)	<0,0001
pN1, n (%)	77 (9,3)	72 (25,5)	<0,0001

### **Безопасность гормональной и химиогормональной терапии**

В группе монокимиотерапии при среднем периоде наблюдения за пациентами 137,0±35,4 месяцев (от 110,5 до 150,4 месяцев), 13 человек умерло в ходе периода наблюдения, из них 9 в группе только хирургического лечения (в том числе 7 – от рака простаты) и 4 в группе комбинированного лечения (2 – от рака предстательной железы). Всего пациентам выполнено 126 введений доцетаксела. Гематологические осложнения встречались не более чем в 50% введений, преобладали нарушения 1 и 2 степени. Частота негематологических осложнений не превышала 10%. Осложнения >2 степени были следующие: алоpecia и гипергликемия (3 степень, по 1 пациенту), нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы (4 степень, по 1 пациенту). Неoadьювантная терапия не оказала существенного влияния на длительность операции (в среднем 164,5 минут без НХГТ и 167,2 минут при её проведении), объём кровопотери (705,0 мл и 590,0 мл в группе комбинированного лечения и РПЭ

соответственно), частоту гемотрансфузий (9,5% и 8,7% с и без НХГТ), частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, средний койко-день; во всех случаях  $p > 0,05$ . В целом, частота хирургических осложнений любой степени составила 26,1% в группе РПЭ и 28,6% в группе НХГТ+РПЭ, при этом осложнения 3-5 степени и выше составили 13% и 9,5%, соответственно. Повторные оперативные вмешательства потребовались у 2 пациентов (по 1 в каждой из групп, ревизия малого таза) с паравезикальной гематомой. Среди поздних осложнений в случае проведения НХГТ/НХТ недержание мочи и эректильная дисфункция составили 9,5% и 100%, в группе РПЭ - 17,4% (и 91,3% ( $p > 0,05$ )). Хирургическое лечение (ТУР рубцовых тканей) потребовалось обоим больным (по одному больному в каждой группе) со стриктурой везикоуретрального анастомоза.

Полный объем неoadъювантного лечения проведен у 34 (87,2%) пациентов. Причины не завершения курса в полном объеме были следующие: прогрессирование ( $n=2$ , рост ПСА после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины ( $n=1$ ), сопутствующая патология/нежелательные явления ( $n=2$ ).

Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе НХГТ/РПЭ были нейтропения, лейкопения и различные проявления гепатотоксичности (повышение трансаминаз и уровня билирубина). Нежелательных явлений 5 степени (как ассоциированных с химиотерапией, так и с другими видами и этапами лечения) не отмечалось. Гематологические НЯ тяжелой (3-4) степени выявлены у 8 (20,5%) пациентов и явились наиболее частой причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукция дозы - нейтропения (без признаков фебрильной нейтропении) 3-4 степени у 3 из 5 (7,7% из общего числа получивших НХГТ) пациентов с изменением режима Q3W (75 мг/м<sup>2</sup> один раз в 21 день). У остальных двух пациентов изменение режима введения препарата обусловлено негематологическими серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) - периферическая нейропатия ( $n=1$ ) и герпетическая инфекция ( $n=1$ ). Всего негематологические НЯ развились у 17 (43,6%) пациентов, из них 3-4 степени - 5,1% ( $n=2$ ).

Увеличение времени между неoadъювантной терапией и РПЭ в связи с НЯ потребовалось в четырех (10,3%) случаях. За время наблюдения вторичных онкологических заболеваний выявлено не было.

Гормональная терапия, как компонент неoadъювантной схемы или в монорежиме, непосредственно к развитию серьезных нежелательных явлений не привела. В целом, ассоциированные с гормональной терапией НЯ выявлены у 10 пациентов (25,6%), из которых непосредственно с введением дегареликса связаны были болезненный инфильтрат передней брюшной стенки ( $n=8$ ) и чувство прилива ( $n=5$ ).

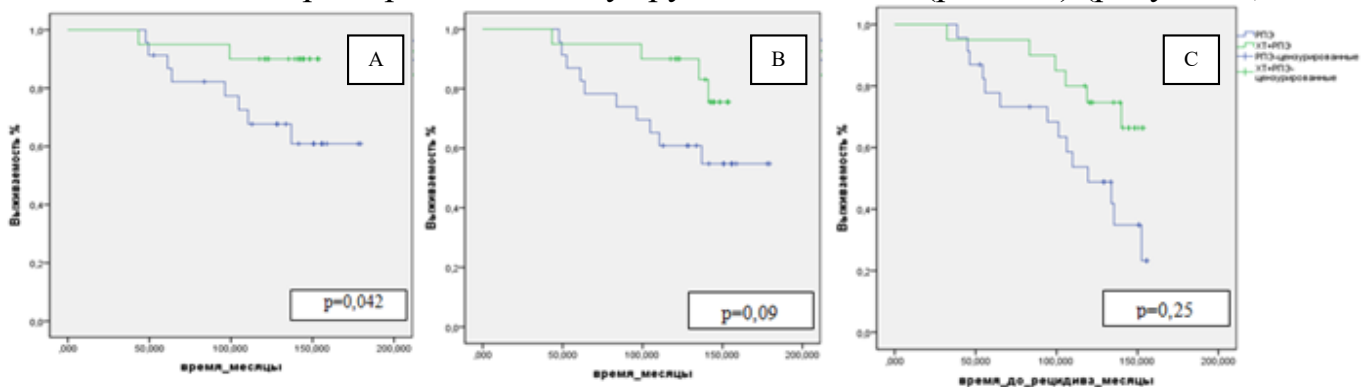
### **Результаты неoadъювантной химиотерапии терапии в сравнении с только хирургическим лечением**

**Неoadъювантная химиотерапия и РПЭ.** По основным клиническим характеристикам (возраст, масса тела, наличие жалоб и их длительность) группа НХТ ( $n=21$ ) не отличалась от группы только РПЭ. Пациенты отнесены к группе высокого риска по одному из признаков - в 69,2% (вследствие подозрения на

местнораспространенный процесс – 33,3%, уровень ПСА – 15,4% или сумма Глисона – 20,5%), по двум и более признакам - в 30,8%. В 18 (46,2%) случаев первичная операция выполнена лапароскопическим доступом (19,5% простатэктомий по поводу РПЖ-ВР, выполненных в 2013-2015 годах). Определение степени распространения опухолевого процесса до и после операции совпало у 76,9%. Завышение стадии заболевания перед операцией отмечено в 5,1% случаев, а недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ встретилась у 17,9% пациентов.

По сравнению с когортой пациентов, подвергнутых только РПЭ, в группе комбинированного лечения местная распространенность была более выраженной; также чаще определялся ПХК и инвазия опухоли в семенные пузырьки ( $p < 0,5$  для всех). После НХТ у 20 больных отмечено достоверное снижение уровня ПСА. Уменьшение показателя более чем на 50% зафиксировано у 11 из 21 пациентов (52,4%); у 9 (42,9%) выявлено уменьшение уровня маркера менее чем на 50%. По данным методов лучевой диагностики было зафиксировано уменьшение объема ПЖ с  $48,9 \pm 17,24 \text{ см}^3$  до  $44,5 \pm 19,1 \text{ см}^3$ .

Длительность наблюдения позволила рассчитать 11,4-летнюю ОВ, РСВ (скорректированную) и БРВ. Кривые общей и безрецидивной выживаемости в группах хирургического и комбинированного лечения отличались, однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p = 0,09$  для общей выживаемости и  $p = 0,2$  для безрецидивной выживаемости). При оценке РСВ отмечена статистически достоверная разница между группами по РСВ ( $p = 0,042$ ) (рисунок 7).



**Рисунок 7.** А) Раковоспецифическая (скорректированная), В) общая и С) безрецидивная выживаемость в группах НХТ+РПЭ и РПЭ.

У пациентов, получавших НХТ и НГТ уровень ПСА неoadъювантного лечения составлял, соответственно,  $1,28 \pm 1,51$  (0-6,5 нг/мл) и  $3,5 \pm 4,7$  (0,04-19,5) нг/мл. В этих же группах объем предстательной железы уменьшился в 1,66 раз (на 40%) и в 1,23 раза (на 20%) ( $p < 0,01$  для всех показателей и групп). При этом, больные в обеих группах (РПЭ и НХТ+РПЭ) были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, сумме Глисона и категории ISUP, однако в группе с НХТ чаще встречались пациенты с местнораспространенным процессом ( $p = 0,005$ ) (таблица 10). Медиана наблюдения за пациентами группы РПЭ и ХГТ/РПЭ составила, соответственно, 30,5 (6-52) и 28,5 (6-48) месяцев.

Отмечена тенденция в более выраженном снижении ПСА при назначении комбинированной ХГТ доцетакселом и дегареликсом в сравнении в только ГТ.



Перечисленные показатели не оказали статистически значимого влияния на частоту БРВ.

**Таблица 10** - Характеристики пациентов до начала лечения

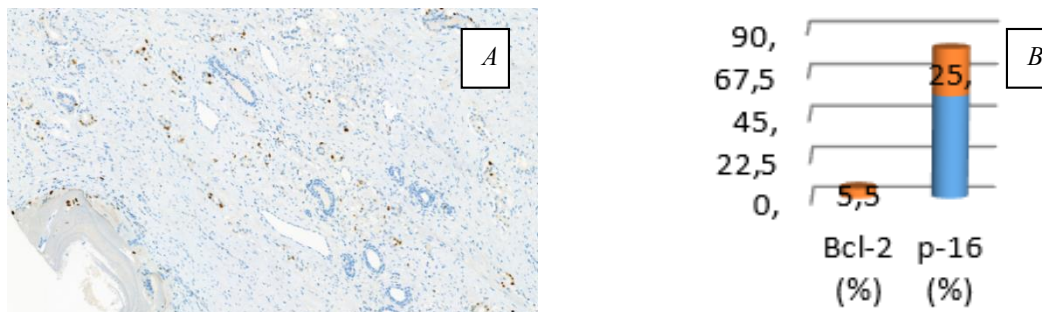
Показатель	Значение		P-value
	Группа РПЭ (n = 36)	Группа НХГТ/РПЭ (n = 33)	
Возраст (лет) (средн, IQR)±SD	62,45±6,02	62,02±7,82	0,78
Объём простаты (мл) (средн, IQR)	49,94±23,2	49,44±39,1	0,95
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (средн, диапазон)	24,33±8,94	28,93±11,7	0,84
Группа ISUP (средн) до операции	2,0	3,0	0,476
Клиническая стадия (TNM)			
≤T2b	1	2	0.6
T2c	10	2	0.2
T3a	20	14	0.178
≥T3b	8	21	0,005

**Иммуногистохимические показатели до, после неoadьювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости.** Среди пациентов после НХГТ (n=31) при патоморфологическом исследовании у 9 отмечался локализованный РПЖ, у 7 - местно-распространенные формы и в 15 случаях имело место вовлечение регионарных лимфоузлов.

При окраске на белок p53 выявлено 6 (16,8%) случаев мутантной формы гена до НХГТ и только 2 случая (6,4%) мутантного типа после терапии. До терапии 4 мутантных случая p53 соответствовали местно-распространенному процессу РПЖ, а в 2х случаях выявлено вовлечение регионарных лимфоузлов (урTxN1). В трех случаях наблюдалось уменьшение pT стадии после терапии. Два случая мутантного типа белка p53 были представлены агрессивным процессом и оба соответствовали местно-распространенной форме рака предстательной железы крайне низкой степени дифференцировки (ISUP5). Медиана БРВ у пациентов с мутантной формой p53 составила 15,25±9,63мес.

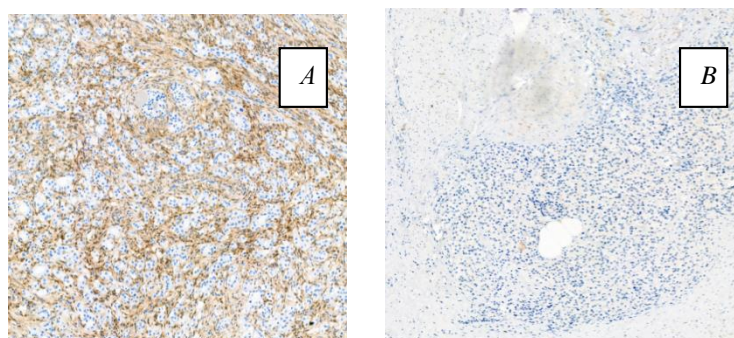
При анализе биопсийного материала на Ki-67 только у двух пациентов (5,6%) до операции экспрессии белка Ki-67 выявлено не было (рис. 29А). В остальных случаях (94,4%) средний уровень экспрессии белка составил 1+ или Δ9,3±6,8. После проведенного курса комбинированного лечения в большинстве случаев (у 80,6% пациентов) отмечено статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности до Δ2,8±2,2 (CI 95%: 1.96-11.03, p=0,009). При этом у 16,7% из этих больных диагностирована стадия урTxN1. Только в двух случаях отмечено незначительное увеличение индекса пролиферативной активности.

ИГХ-исследование с блокатором апоптоза онкопротеином Bcl-2 не выявило статистически значимого изменения экспрессии в исследованных образцах. Кроме того, на предоперационном этапе у всех пациентов выявлено полное отсутствие экспрессии Bcl-2, а после комбинированного лечения экспрессия повысилась только на 5,5% (n=2). В то же время, при оценке циклин-зависимой киназы p16, другого регулятора клеточного цикла, после неoadъювантной терапии выявлено достоверное снижение уровня экспрессии белка с 55,5% (20 из 32 биоптатов) до 25,0% (9 из 31 биоптатов) (рисунок 8).



**Рисунок 8.** ИГХ реакция биопсийного материала: А) на белок Ki-67 (индекс пролиферативной активности 10%), x200; В) изменение уровня экспрессии тканевых маркеров bcl-2, p-16 на фоне комбинированного лечения.

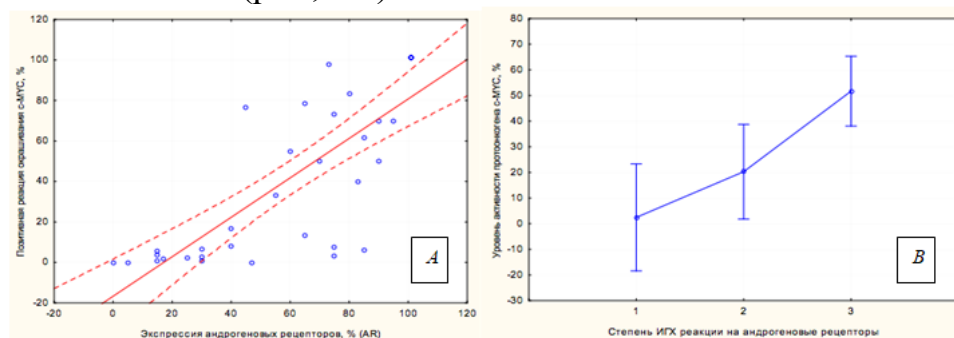
Анализ экспрессии ключевых показателей транскрипции: фактор ERG, ген фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), кодирующий опухолевый белок супрессии, и протоонкогенный белок MYC. Положительная экспрессия ERG на биоптатах выявлена в 21 случае (67,7% биоптатов), а после комбинированного лечения отмечено снижение частоты экспрессии до 52,0%. У ¼ пациентов до неoadъювантной химиогормональной терапии выявлено позитивное окрашивание на PTEN (рисунок 9А), однако после комбинированного лечения отмечается полная потеря экспрессии данного фактора транскрипции (рисунок 9В). При однофакторном анализе показана взаимосвязь потери экспрессии данного гена с развитием метастатической формы рака предстательной железы урТхN1 (p=0,01 по критерию Фишера), более низкой степени дифференцировки аденокарциномы (p=0,013) и распределением по критерию ABC (p=<0,05).



**Рисунок 9.** Оценка экспрессии PTEN: А) Позитивная PTEN-реакция до НХГТ, x200; В) Полная потеря экспрессии PTEN после НХГТ, x200.

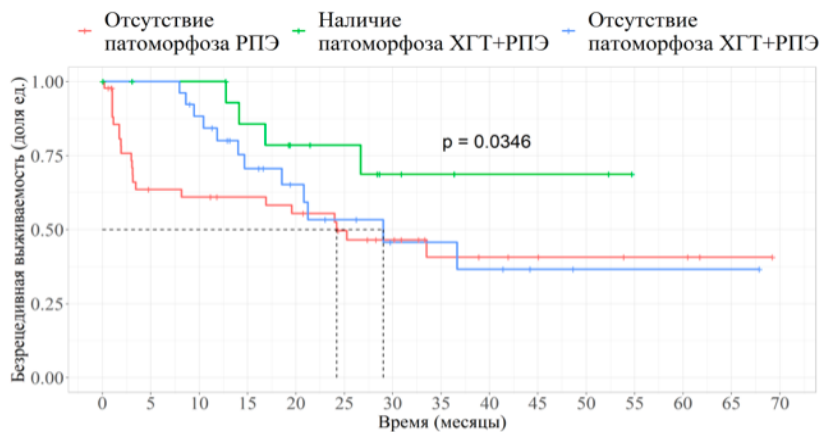
Выявлен более высокий уровень экспрессии андрогеновых рецепторов до неoadъювантной терапии (79,16±22,34%), однако после нее потери рецепторов на

исследованных образцах опухолевой ткани не получено ( $52,5 \pm 28,9\%$ ,  $p=0,15$ ). Таким образом, этот показатель не может служить прогностическим критерием наступления раннего БХР по уровню опухолевого ответа на проводимую гормональную терапию до операции в течении 6 месяцев. Положительная ИГХ реакция на белок с-МYC выявлена у 77,4% пациентов ( $n=24$ ), негативная реакция - у 22,6% ( $n=7$ ) пациентов. Установлена прямая линейная связь между уровнем экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена с-МYC ( $r=0,78$  при  $p<0,005$ ) (рисунок 10А). В то же время, выявлена сильная зависимость между активностью протоонкогена и экспрессией андрогеновых рецепторов (рисунок 10В) ( $p=0,002$ ), и распределением пациентов по системе ABC ( $p=0,005$ ).



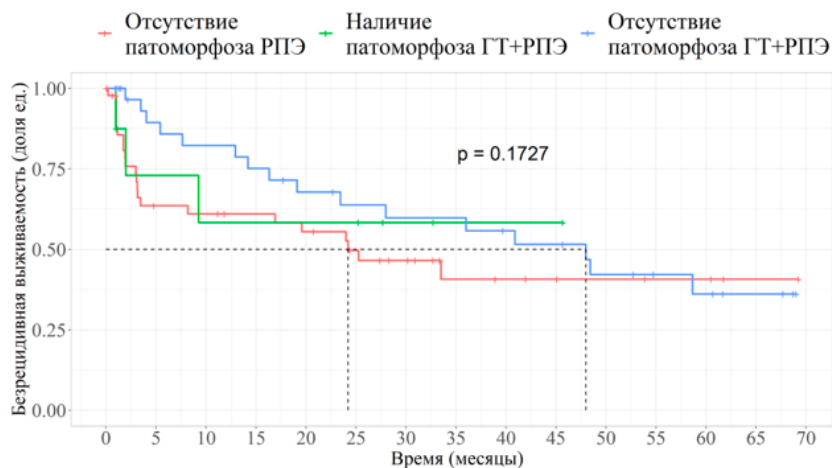
**Рисунок 10.** Анализ андрогеновых рецепторов: А) Корреляционный анализ между уровнем позитивной ИГХ реакции на андрогеновые рецепторы и протоонкогенным белком с-МYC (корреляция Пирсона); В) Влияние уровня андрогеновых рецепторов, на активность с-МYC (1- андрогеновые рецепторы не выявлены; 2- сохранена очаговая экспрессия рецепторов; 3- диффузная ИГХ реакция).

**Оценка патоморфоза после неoadъювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости.** Медиана БРВ для пациентов в группе отсутствия критериев патоморфоза составила 29,2 месяцев, в группе РПЭ - 24,2 месяца. За период наблюдения среди пациентов, имеющих патоморфологический ответ после НХГТ+РПЭ, медиана БРВ не достигнута ( $p=0,034$ ) (рисунок 11). Пятилетняя БРВ для группы РПЭ составила 40,7%, для группы ХГТ с патоморфологическим ответом – 50,4%, без патоморфологического ответа – 36,5% ( $p=0,019$ ).



**Рисунок 11.** БРВ в зависимости от лечебного патоморфоза после НХГТ

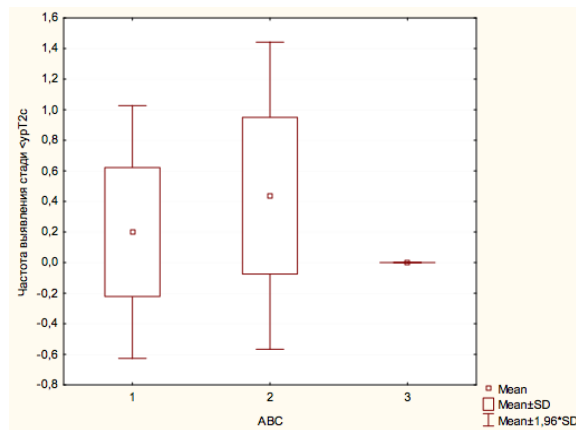
3- и 5-летняя БРВ для группы ГТ с патоморфологическим ответом составили 58,3%. При отсутствии патоморфоза они составили, соответственно, 43,9% и 34,9%. Результаты оценки БРВ в зависимости от выявленного лечебного патоморфоза в группе ГТ+РПЭ в сравнении с РПЭ не показали различий ( $p=0,17$ ) (рисунок 12). Медиана БРВ для пациентов с ответом после НГТ+РПЭ не достигнута, в группе отсутствия критериев патоморфоза медиана БРВ составила 47,9 месяца ( $p>0,05$ ).



**Рисунок 12.** БРВ в зависимости от лечебного патоморфоза после НГТ

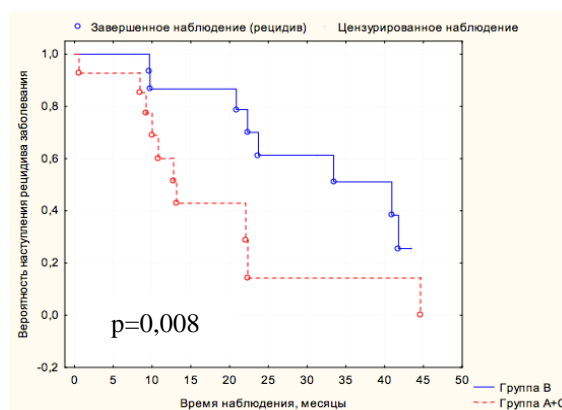
Полных лечебных патоморфозов в ходе проведения какого-либо варианта неoadьювантной терапии не выявлено. Однако, проведенное лекарственное лечение (НХГТ/НГТ) характеризуется наличием признаков лечебного патоморфологического ответа. Архитектурные паттерны в остаточной опухоли рака простаты в 27,8% (10 из 31) случаев представлены преимущественно интактными железами или отдельными клеточными кластерами диффузно во всем объеме препарата. Отдельно лежащие опухолевые клетки не выявлены в большинстве случаев (42,0%). Их наличие на всем объеме препарата обнаружено только в четырех образцах (11,1%), что является прогностически неблагоприятным признаком опухолевого ответа на проводимую химиотерапию. Наличие криброзного компонента и/или интрадуктальной карциномы выявлено в более чем 50% случаев, однако обширное распространение отмечено только в 19,4%.

При распределении данных морфологического анализа по системе ABC выяснено, что, исключив пять случаев с отсутствием опухолевого материала, 32,3% ( $n=10$ ) опухолей были отнесены к группе А, 51,6% ( $n=16$ ) к группе В и 16,1% ( $n=5$ ) к группе С. 7 пациентов (43,7%) в группе В имели локализованный процесс, местнораспространенные формы РПЖ отмечены у 4 (25,0%) и вовлечение тазовых лимфатических узлов - в 5 (31,3%) представленных образцов. К группе С не отнесено ни одного случая локализованного рака простаты и выявлено по 2 случая заболевания с экстрапростатической экстензией и инвазией в семенные пузырьки. Не выявлено связи между разделением по системе ABC и предоперационным уровнем ПСА, наличием позитивного хирургического края (R+), патологоанатомической стадии заболевания (pT), поражением регионарных лимфоузлов (pN1) и наступлением прогрессии заболевания. Выявлено достоверное отличие частоты более локализованных форм РПЖ по системе ABC ( $p=0,028$ ) (рисунок 13).



**Рисунок 13.** Взаимосвязь частоты локализованных форм и распределения по системе ABC

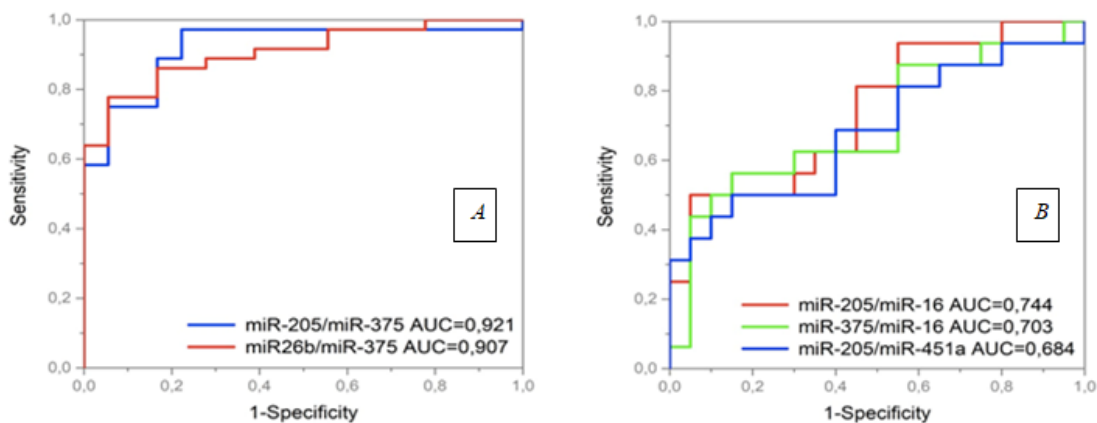
При исследовании корреляции системы ABC с данными о биохимическом рецидиве по уровню ПСА выявлено, что уровень БРВ резко варьировал между группами. Наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В ( $23,02 \pm 12,61$  месяцев). Пациенты из групп А и С не достигли общей медианы БРВ - соответственно,  $11,7 \pm 6,43$  и  $16,19 \pm 16,54$  месяцев. Тем не менее, при сравнении БРВ между группами достоверной разницы не достигнуто ( $\chi^2 = 5,414209$ ,  $df = 2$ ,  $p=0,06675$ ). В связи с этим, изменения в операционном материале разделены по принципу более и менее благоприятного прогноза БХР (группы А и С объединены между собой). В итоговый анализ группы А+С вошли 14 пациентов, при этом был выровнен дисбаланс по патоморфологическим стадиям. При таких условиях сравнения БРВ между новыми группами Log-rank тест выявил достоверную разницу между временем до наступления рецидива заболевания: в группе А+С  $12,8 \pm 9,2$  месяца, в группе В  $23,0 \pm 12,6$  месяца ( $p=0,008$ ), что превышает общую медиану БРВ для всей группы НХГТ на 10,2 месяца (рисунок 14).



**Рисунок 14.** Безрецидивная выживаемость больных в зависимости от степени выраженности патоморфоза

**Оценка экспрессии микроРНК.** Спектрометрический анализ концентрации микроРНК показал уровень  $\Delta C=4.35 \pm 1.06$  мкг/мкл в биопсийном материале и  $\Delta C=6,28 \pm 1,24$  мкг/мкл после НХГТ. Скорректированный анализ показал улучшение

ВБП на 30% у пациентов с гиперэкспрессией микроРНК-375. Анализ с включением большего количества микроРНК (mir16, mir20a, mir21, mir26b, mir93, mir106b, mir125b, mir141, mir200b, mir205, mir375, mir451a) с их качественной и количественной оценкой в сравнении со здоровыми донорами показал статически значимую разницу концентраций для mir141, mir205, mir26b, mir375 ( $p < 0,05$ ). ROC-анализ определил наиболее потенциальные маркерные парные комбинации различных микроРНК. Так, для пар mir205/mir375 и mir26b/mir375 больных РПЖ от здоровых можно отличить с общей высокой точностью, AUC составили, соответственно, 0,921 и 0,907 ( $p < 0,001$  для обеих пар) (рис. 39А). Комбинации mir205/mir375 и mir26b/mir375 обеспечивали 97,22 % и 86,11% диагностической чувствительности при 77,78% и 83,3% специфичности. Из 36 пациентов, которым был проведен данный анализ, к группе высокого риска согласно критериев NCCN было отнесено 16 больных (44,4%), к группе промежуточного риска – 17 пациентов (47,2%), к группе низкого риска – 3 пациента (8,3%). Отличить больных высокого риска от больных низкого и промежуточного риска с наибольшей точностью в 75,7% удалось комбинации mir205/mir16, AUC составила 0,744 ( $p=0,012$ ). Комбинации mir375/mir16 ( $p=0,03$ ), mir205/mir-451a ( $p=0,06$ ) продемонстрировали способность отличить высокую группу риска от группы промежуточного и низкого риска с точностью в 72,35% и 69,6 %, соответственно (рисунок 15).



**Рисунок 15.** Чувствительность и специфичность комбинаций различных микроРНК: А) в выявлении РПЖ; В) в выявлении РПЖ высокого риска

В целом, при анализе парных комбинаций некоторых молекул микроРНК продемонстрирована способность модели с высокой точностью отличать больных РПЖ от здоровых. Также установлено, что парные комбинации микроРНК способны отличать группу высокого риска от остальных групп прогрессирования (таблица 11).

Таким образом, определяется различный профиль экспрессии микроРНК у больных РПЖ высокого риска и в общей группе с признаками заболевания любого риска. В первом случае основной эффект (улучшение ВБП при проведении лечения) отмечен при выявлении гиперэкспрессии 375-микроРНК. При проведении РПЭ наибольшую прогностическую ценность показала экспрессия микроРНК-205. Вторым выводом, который можно сделать из полученных нами результатов - это то, что в общей группе РПЖ отмечен большой спектр микроРНК, экспрессия которых определяется в

принципе и больше количество микроРНК, в монофакторном анализе влияющее на прогнозирование выживаемости.

По нашим данным, эти положения влияют на необходимость определения экспрессии микроРНК для определения тактики и прогноза лечения.

**Таблица 11** - Характеристики комбинаций микроРНК в выявлении РПЖ и прогноза заболевания

Группа/ Критерий	Микро РНК	Чувствит ельность, %	Специфич ность, %	Позитивное предиктив ное значение, %	Негативное предиктив ное значение, %	Точность, %
Сравнение пациентов с донорами	mir205/ mir375	97,2	77,8	89,5	93,5	90,6
	mir26b/ mir375	86,1	83,3	90,9	75,6	85,2
Сравнение пациентов с группами риска	mir205/ mir16	50,0	95,0	88,7	70,7	75,7
	mir375/ mir16	56,2	85,0	74,7	71,2	72,4
	mir205/ mir451	50,0	85,0	72,4	68,4	69,6

**Клинические и морфологические результаты хирургического лечения.** Полный объем лечения в группе комбинированной терапии - НХГТ с последующей РПЭ – проведен 33 пациентам (91,7%) из всех включенных в группу и 35 (97,2%) больным из завершивших лекарственное лечение. Продолжительность операции составила  $214,5 \pm 34,0$  минут (от 167 до 295 минут). Средний объем кровопотери составил  $244,0 \pm 35,0$  (от 200 до 1000 мл). Уретральный катетер удалялся на  $6,6 \pm 3,4$  сутки; сроки удаления варьировали от 3 до 10 дней. Средний койко-день после оперативного вмешательства составил  $7,6 \pm 5,3$  день (от 4 до 21 дней).

Хирургические вмешательства носило радикальный характер в подавляющем большинстве случаев: ПХК выявлен у 8 из 33 пациентов (24,2%). Распространенность опухоли при патоморфологическом обследовании меньше чем клиническая стадия выявлена у 3 из 33 пациентов (9,1%) за счет изменение с экстракапсулярного роста (сТ3) на более локализованный процесс (без выхода за пределы капсулы). Снижение степени дифференцировки опухоли выявлено при ISUP 2 (меньше на 47,7%) и ISUP 4 (меньше на 70%), за счет чего выросла доля пациентов с ISUP3 (больше на 83,3%). Большая (по сравнению с данными биопсии) сумма Глисона была выявлена у 10 (30,3%) больных на фоне химиотерапии доцетакселом, при этом статистически достоверных различий по уровню ISUP до терапии и после не выявлено ( $p=0,23$ ).

Тазовая лимфодиссекция у всех больных выполнена в суперрасширенном варианте. Среднее число удаляемых лимфатических узлов составило  $25,5 \pm 13,5$ . Среднее число позитивных лимфатических узлов: справа -  $0,76 \pm 0,94$ , слева  $0,57 \pm 0,81$ . Стадия pN+ установлена у 9 (27,3%) из всех прооперированных больных с РПЖ-ВР. В операционном материале выявлено 9 случаев вовлечения регионарных лимфоузлов, однако во всех указанных случаях был подтвержден выраженный лечебный патоморфоз в удаленных лимфоузлах. В исследуемой группе не выявлено случаев патоморфологического регресса опухоли (стадия pT0). Однако патологами отмечены 3 случая затрудненной оценки степени дифференцировки операционного материала (по ISUP). С учетом выявления данной особенности операционный материал дополнительно подвергнут анализу на предмет возможных проявлений патоморфоза опухоли предстательной железы на фоне комбинированного лечения.

## **Онкологические результаты лечения РПЖ высокого риска**

### **Общая группа**

В общей группе БХР выявлен в 179 (21,5%) случаях, 114 (13,7%) умерли от РПЖ. Эти же показатели в группе РПЖ-ВР составили 114 (33,2%) и 60 (17,5%). 5-летняя БРВ, РСВ и ОВ составили, соответственно, 72,2%, 93,1% и 88,6% в общей группе и 54,8%, 87,0% и 83,7% в группе РПЖ-ВР ( $p < 0,001$ ) (рисунок 16).

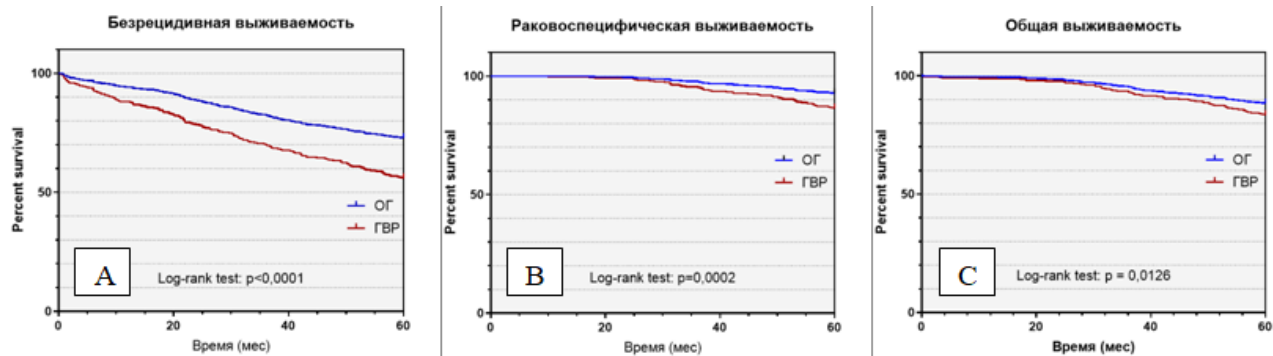
Наличие более одного предоперационного фактора риска являлось значимым неблагоприятным прогностическим признаком в отношении развития биохимического рецидива (отношение рисков (ОР) 2,589 (95 % ДИ 1,730 - 3,874,  $p < 0,001$ ), а наличие более двух факторов – в отношении РСВ (отношение рисков (ОР) 4,254 (95 % ДИ 1,221 - 14,82,  $p = 0,0016$ ) и ОВ (отношение рисков (ОР) 3,752 (95 % ДИ 1,121 - 12,56,  $p = 0,0034$ ). При этом различия у пациентов с одним или двумя факторами риска не были достоверными как для раковоспецифической ( $p=0,3537$ ), так и для общей выживаемости ( $p=0,8875$ ).

Однофакторный анализ показал различия БРВ при pN- и pN+ - соответственно, 63,5 и 29,8 месяцев ( $p < 0,0001$ ). В то же время, РСВ и ОВ не различались в зависимости от наличия или отсутствия позитивных лимфоузлов. Общая выживаемость составила 84,2 месяца при pN- и 79,2 месяца при pN+ ( $p=0,2662$ ); раковоспецифическая выживаемость – соответственно, 87,8 и 81,3 месяцев ( $p=0,1256$ ).

В то же время, в общей группе не отмечено влияния наличия или отсутствия ПХК на показатели выживаемости. Так, РСВ составила 88,9 месяцев при отсутствии и 85,5 месяцев - при наличии позитивного хирургического края ( $p=0,509$ ), общая выживаемость – 82,6 и 84,7 месяцев, соответственно ( $p=0,753$ ).

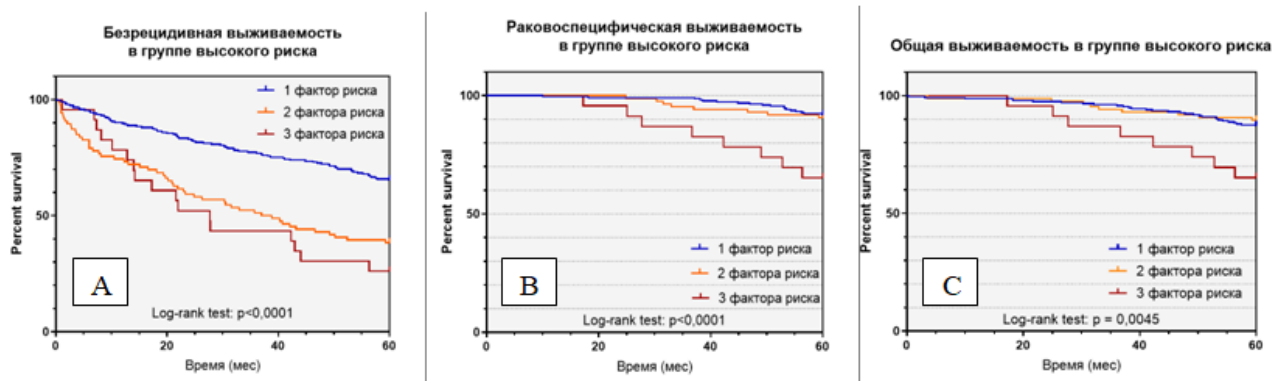
В таблице 12 представлены варианты назначения послеоперационной терапии в общей группе и группе высокого риска. Адьювантная терапия была назначена 4,8% ( $n=40$ ) пациентам в группе РПЖ-О и 11,7% ( $n=40$ ) в группе РПЖ-ВР, а при прогрессировании – соответственно, 7,8% ( $n=65$ ) и 12,2% ( $n=42$ ). При этом в группе высокого риска достоверно чаще назначались адьювантная гормональная ( $p=0,0007$ ) и лучевая ( $p=0,0235$ ) терапия. Остальные показатели в частоте назначения дополнительного лечения не различались.





**Рисунок 16.** Выживаемость в группах РПЖ-О и РПЖ-ВР: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость

БРВ, РСВ и ОВ в группе РПЖ-ВР различались, соответственно, в зависимости от наличия одного (65,0%, 89,6%, 85,0%), двух (38,4%, 85,9%, 84,9%) и трех (13,0%, 65,2%, 65,2%) факторов риска (рисунок 17).



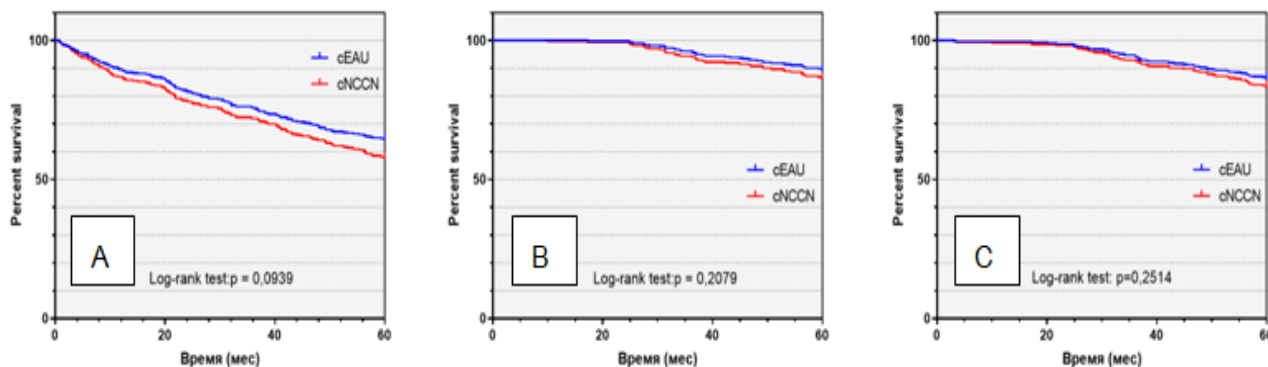
**Рисунок 17.** Онкологические результаты РПЖ-ВР в зависимости от наличия факторов риска: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

**Таблица 12 -** Послеоперационное лечение в группах РПЖ-О и РПЖ-ВР

Последующее лечение	РПЖ-О	РПЖ-ВР	P-value
Гормональная терапия, n (%)	26 (3.1)	26 (7.6)	0.0007
– адьювантная	26 (3,1)	17 (5,0)	0,1285
– при прогрессировании			
Дистанционная лучевая терапия, n (%)	12 (1.4)	12 (3.5)	0.0235
– адьювантная	34 (4,1)	21 (6,1)	0,1328
– при прогрессировании			
ГТ + ДЛТ. n (%)	2 (0.2)	2 (0.6)	0.3594
-альювантная	5 (0,6)	4 (1,2)	0,3125
- при прогрессировании			
<b>Всего</b>	<b>105 (12,6)</b>	<b>82 (23,9)</b>	<b>&lt;0,0001</b>

**Различия онкологических результатов в зависимости от выбора критериев высокого риска.** Сравнение показателей двух групп - РПЖ-ВР по критериям Европейской ассоциации урологов (ВР-EAU,  $cT \leq 2c$ ,  $n=408$ ) и NCCN (ВР-NCCN,  $cT \geq 3a$ ,  $n=282$ ) показало ряд различий между этими группами. Так, средний уровень ПСА составил 21,09 и 26,63 нг/мл, соответственно, в группе ВР-EAU и ВР-NCCN ( $p < 0,0001$ ).

Ранние онкологические результаты между этими группами были равнозначными: частота положительного хирургического края (ПХК) составила 20,83% (ВР-EAU) и 24,47% (ВР-NCCN) ( $p=0,2598$ ), поражение ЛУ (pN+) – у 15,2% при включении больных с локализованным процессом и 20,21% - с только местнораспространенным ( $p=0,0864$ ).



**Рисунок 18.** Онкологические результаты в группах высокого риска по критериям EAU и NCCN: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

Пятилетняя БРВ составила 64,5% и 57,8% ( $p=0,0939$ ), РСВ – 89,6% и 86,4% ( $p=0,2079$ ) и ОВ - 86,5% и 83,3% ( $p=0,2514$ ) в группах клинических критериев ВР-EAU и ВР-NCCN соответственно (рисунок 18). По всем показателям статистически значимых различий не получено. При патоморфологическом исследовании удаленного материала 738 (88,7%) прооперированных пациентов имели поражение обеих долей как неблагоприятный критерий по версии Европейской ассоциации урологов (EAU). Количество пациентов с местнораспространенным процессом как неблагоприятным признаком (по критериям NCCN) составило 343 (41,2%). В группе неблагоприятных критериев NCCN отмечена более высокая частота положительного хирургического края (24,8% против 19,2%) и частота поражения лимфатических узлов (22,4% против 10,4%) –  $p=0,0374$  и  $p < 0,0001$ , соответственно (таблица 13).

Доля пациентов с неблагоприятными критериями, отнесенных после оценки морфологических признаков к низкому и промежуточному риску, составила 2,7% при оценке по критериям EAU и 18,1% по критериям NCCN ( $p < 0,0001$ ). Процент пациентов клинически низкого и промежуточного риска, имеющих после РПЭ неблагоприятные критерии прогрессирования, составил, соответственно, 80,42% (EAU) и 20,91% (NCCN). Отдаленные онкологические результаты представлены на рисунке 19.

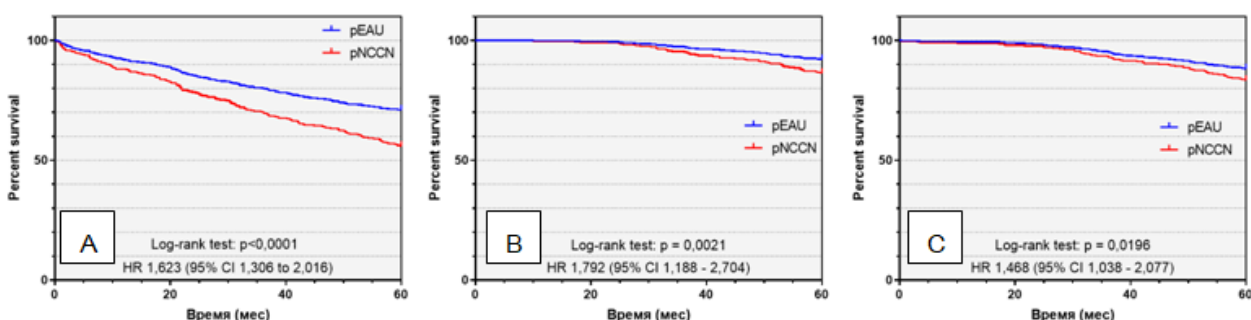
Анализ отдаленных онкологических результатов показал менее благоприятные 5-летние результаты в группе неблагоприятных критериев NCCN (БРВ 54,8%, РСВ

87,0%, ОВ 83,7%) по сравнению с группой критериев EAU (БРВ 71,0%, РСВ 92,1%, ОВ 88,2%).

Таким образом, при оценке клинических характеристик различия в отдаленных онкологических результатах между двумя группами оказались не значимыми. Однако, после патоморфологической оценки операционного материала, в группе ВР-NCCN наблюдались менее благоприятные ранние и отдаленные онкологические результаты по сравнению с группой ВР-EAU. Разделение группы высокого риска согласно модели NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.

**Таблица 13** - Гистологическая оценка операционного материала

Показатель	Значение		
	ВР-EAU	ВР-NCCN	P-value
Сумма Глисона			
6 (3+3). n (%)	292 (39.6)	55 (16)	<0.0001
7 (3+4). n (%)	250 (33.9)	128 (37.3)	0.2694
7 (4+3). n (%)	110 (14.9)	74 (21.6)	0.0066
8 (4+4). n (%)	57 (7.7)	57 (16.6)	<0.0001
≥9, n (%)	29 (3,9)	29 (8,5)	0,0021
Частота ПХК, n (%)	142 (19,2)	85 (24,8)	0,0374
Количество удаленных ЛУ, (средн, (IQR))	12,5 (7 – 16)	13,77 (8 – 19)	0,0317
Частота pN+, n (%)	77 (10,4)	77 (22,4)	<0,0001



**Рисунок 19.** Выживаемость в группах неблагоприятных критериев по EAU и NCCN на основе патоморфологических признаков: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость

**Влияние временного интервала до начала лечения больных РПЖ-ВР.** Медиана наблюдения за пациентами в группе получивших лечение в течение менее 30 суток, 30-90 суток и более 90 суток составила соответственно 81,7 (64,4 – 108,0), 80,0 (63,3 – 107,0) и 78,5 (61,7 – 101,4) месяцев. Предоперационные характеристики пациентов во всех группах

были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, степени дифференцировки ( $p > 0,05$  для всех показателей). Основными причинами отсроченного лечения были социально-географические сложности (удаленное проживание и время оформления документации), необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, а также нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ.

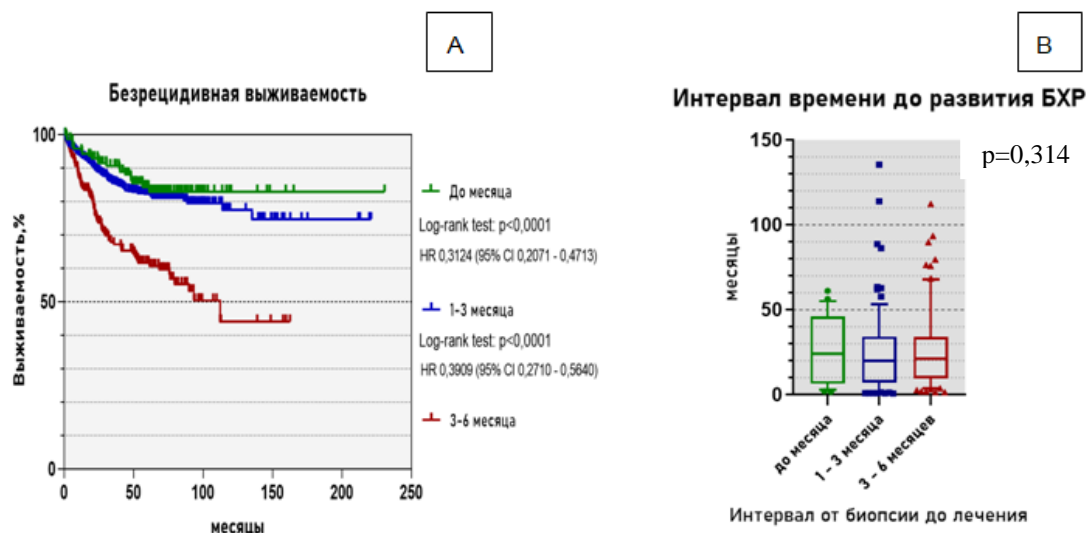
Ранние онкологические результаты лечения пациентов с РПЖ-ВР представлены в таблице 14. Основные морфологические характеристики не отличались между пациентами, имевшими время наблюдения от биопсии до хирургического лечения менее 60 суток и 60-90 суток ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 14** - Корреляция патоморфологических результатов и времени до РПЭ

Причина	Время от биопсии до РПЭ			P-value
	< 30 суток (n = 143)	30-90 суток (n = 495)	>90 суток (n = 174)	
Сумма Глисона (p)				
ISUP1. n (%)	51 (35.7)	210 (42.4)	60 (34.5)	0.1065
ISUP2. n (%)	51 (35.7)	157 (31.7)	63 (36.2)	0.4538
ISUP3. n (%)	22 (15.3)	77 (15.6)	25 (14.4)	0.9324
ISUP4. n (%)	12 (8.4)	30 (6.1)	17 (9.8)	0.2276
ISUP5. n (%)	7 (4,9)	21 (4,2)	9 (5,1)	0,8607
Местная распространенность (pT), n (%)				
≤T2b	20 (14.0)	57 (11.5)	22 (12.7)	0.7153
T2c	83 (58.0)	301 (60.8)	98 (56.3)	0.5488
T3a	19 (13.3)	65 (13.1)	18 (10.3)	0.6096
≥T3b	21 (14,7)	72 (14,6)	36 (20,7)	0,1481
Поражение регионарных лимфоузлов (pN1), n (%)	13 (9,1)	50 (10,1)	25 (14,4)	0,2265
Положительный хирургический край, n (%)	16 (11,2)	87 (17,6)	41 (23,6)	0,0161
Назначение альювантной терапии. n (%)	18 (12.6)	50 (10.1)	40 (22.9)	<0.0001
ГТ. n (%)	12 (8.4)	25 (5.1)	17 (9.8)	0.0649
ЛТ. n (%)	5 (3.5)	23 (4.6)	19 (10.9)	0.0042
ГТ+ЛТ, n (%)	1 (0,7)	2 (0,4)	4 (2,3)	0,0652

5-летняя выживаемость без БХР была 79,7%, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения соответственно меньше 30 суток, 30 – 90 и более 90 суток (рисунок 20А). При принятии отношения рисков HR у пациентов, получивших лечение в срок >3 месяцев за 1, остальные пациенты имели следующие статистические характеристики: группа с началом лечения < 1 месяца – long rang test  $p = 0,0005$ , HR 0,3446 (95% CI 0,1979-0,5999; при лечении в срок 1-3 месяца - long rang test  $p = 0,0313$ , HR 0,6332 (95% CI 0,4045-0,9911). При этом, в

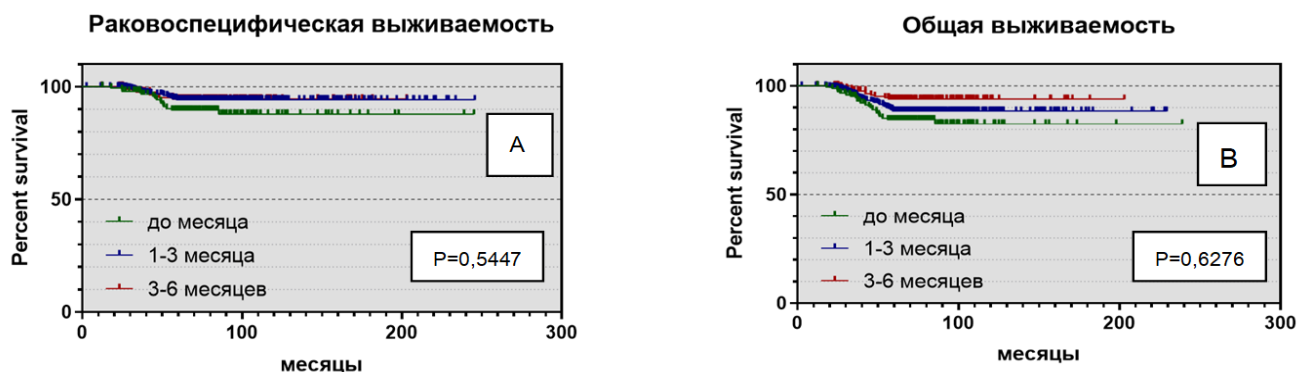
случае развития БХР, диапазон времени до развития рецидива статистически значимо не различался ( $p=0,3147$ ) (рисунок 20В).



**Рисунок 20.** Выживаемость без биохимического рецидива среди больных РПЖ-ВР с различным ИВ (А) и диапазон времени до развития БХР в группах (В).

Увеличение интервала времени до РПЭ свыше 3 месяцев негативно сказалось на частоте положительного хирургического края ( $p=0,0068$ ), частоте назначения адъювантного лечения (ЛТ) ( $p=0,0129$ ). Адъювантная терапия была назначена 108 (13,3%) больным с достоверно большей частотой среди больных, интервал времени до РПЭ у которых превысил 3 месяца.

В зависимости от интервала времени до лечения, результаты сравнения ОВ получились следующие: при проведении лечения в течение месяца – 72,3 месяца, в срок 1-3 месяца – 69,75 месяцев и при отсрочке лечения на более чем 3 месяца – 67,95 месяцев ( $p=0,6276$ ). Результаты оценки РСВ были схожи и при тех же интервалах времени составили, соответственно, 72,3, 70,0 и 67,9 месяцев ( $p=0,5447$ ) (рисунок 21). Таким образом, у пациентов с высоким риском прогрессирования увеличение ИВ до хирургического лечения свыше 3 месяцев негативно сказалось на БРВ, РСВ и ОВ.

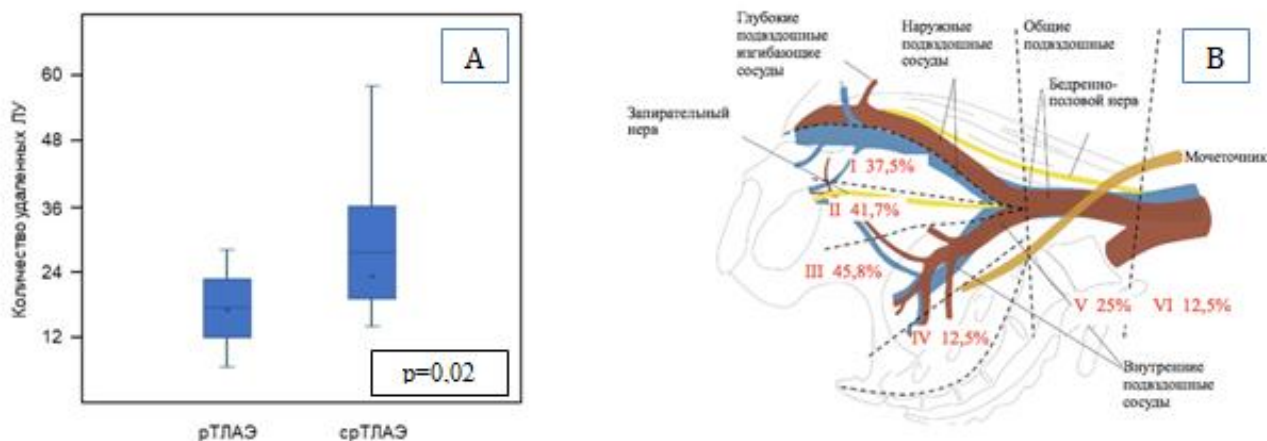


**Рисунок 21.** Раковоспецифическая (А) и общая (В) выживаемость в группах с различным интервалом времени до РПЭ у больных РПЖ в общей группе.

**Результаты выполнения лимфаденэктомии при РПЖ-ВР.** Средняя длительность операции в группе РПЖ-ВР составила  $214,48 \pm 64,25$  минут. Различия между

продолжительностью расширенной и суперрасширенной ТЛАЭ были статистически значимыми - соответственно,  $68,5 \pm 24,2$  и  $100,2 \pm 30,1$  минут ( $p=0,001$ ). ТЛАЭ выполнена всем пациентам из группы РПЖ высокого риска; в расширенном объеме - 168 (59,6%) и в суперрасширенном - в 114 (40,4%) случаях выполнения РПЭ. Среднее количество удаленных ЛУ у одного пациента достоверно отличалось в зависимости от объема ТЛАЭ - 16 и 23 при рТЛАЭ и срТЛАЭ, соответственно ( $p=0,02$ ).

Чаще всего метастазы выявлялись в области внутренних подвздошных сосудов ( $n=11$ , 45,8%), в запираательных ямках ( $n=10$ , 41,7%), в зоне наружных подвздошных сосудов ( $n=9$ , 37,5%), общих подвздошных сосудов ( $n=6$ , 25%), пресакральной зоне ( $n=3$ , 12,5%) и области бифуркации аорты ( $n=3$ , 12,5%). Среднее количество метастатически пораженных лимфоузлов у одного пациента составило 1,7 (IQR: 1–8). При срТЛАЭ их удалялось больше - 2,2 (IQR: 1–8), по сравнению с 1,5 (IQR: 1–5) при рТЛАЭ ( $p=0,08$ ). Расположение удаленных и метастатически пораженных лимфоузлов по зонам было оценено у 86 пациентов. В этой подгруппе региональные метастазы выявлены у 24 больных (27,9%), среди которых единичный пораженный лимфоузел определялся в 58,3% ( $n=14$ ) пациентов: по 5 в области запираательной ямки и наружных подвздошных сосудов (по 35,7% для случаев с изолированным поражением), в двух случаях - в области внутренних подвздошных сосудов (14,3%) и по одному - в пресакральной зоне (7,1%) и области общих подвздошных сосудов (7,1%). Ни у одного пациента не было выявлено изолированного метастатического поражения ЛУ в области бифуркации аорты и выше. Метастазы в области общих подвздошных лимфоузлов, бифуркации аорты и пресакральных зон были ассоциированы с поражением запираательных ямок и/или внутренних/наружных/общих подвздошных сосудов в 92% случаев. Средняя плотность ЛУ (отношение удаленных позитивных к общему количеству) составила 14,2% (медиана 9,5%; IQR 4,5–16,0%). Среднее количество удаленных ЛУ и распределение метастатических очагов представлены на рисунках 22А и 22В.



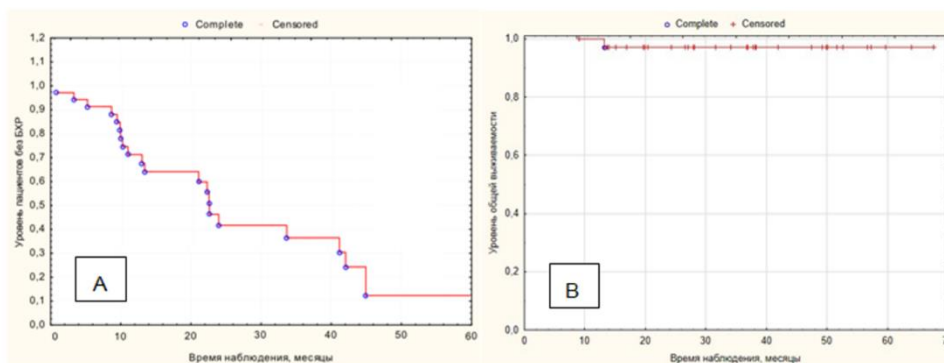
**Рисунок 22.** А) Количество удалённых лимфоузлов в зависимости от объёма тазовой лимфаденэктомии, В) Распределение метастатических очагов по зонам удаления лимфатической ткани

Корректное стадирование в отношении регионарной распространенности опухолевого процесса было достигнуто у 188 (92,2%) в группе пациентов с расширенной ТЛАЭ и 134 (96,5%) для тех, кому выполнялась суперрасширенная

ТЛАЭ. Суперрасширенный вариант ТЛАЭ максимально повышал точность стадирования при низкодифференцированном процессе (группа ISUP 4-5) — до 98% (у 46 пациентов, 33,1% из тех, кому была выполнена суперрасширенная ТЛАЭ) по сравнению с 85% из оставшихся пациентов этой подгруппы, которым выполнялась расширенная ТЛАЭ. Однако, повышения этой точности не отмечалось при сопоставления этих показателей по уровню ПСА или местной распространенности (стадия T). Кроме того, группа срТЛАЭ отдельно проанализирована с точки зрения сопоставимости критериев высокого риска прогрессирования РПЖ. Выявлено, что на безрецидивную выживаемость расширение краниального уровня ТЛАЭ влияло только в группе низкодифференцированных опухолей (сумма Глисона 8 и больше > сумма Глисона менее 8,  $p=0,007$ ). В то же время, уровень ПСА и местная распространенность (T3 против T2) не влияли на пятилетнюю БРВ в зависимости от объема лимфодиссекции ( $p>0,5$  в обоих случаях).

Статистически значимые различия между лимфодиссекцией в расширенном и суперрасширенном объеме отмечены в длительности операции ( $p=0,001$ ), а также частоте развития лимфоцеле – любой степени ( $p=0,03$ ) и  $\geq 3$  степени ( $p=0,01$ ). В частоте развития других осложнений разница отмечено не было. Количество удаленных метастатически пораженных ЛУ (>1 по сравнению с 0-1 метастазами) является значимым предиктором развития осложнений III и более степени после лапароскопической расширенной/суперрасширенной ЛАЭ.

**Группа комплексного лечения.** В группе НХГТ за время наблюдения у 20 из 36 (55,56%) пациентов выявлено стойкое повышение ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован БХР. Среднее время до наступления рецидива составила  $21,85 \pm 19,12$  месяцев, при этом медиана БРВ =  $16,33 \pm 3,18$  месяца (СИ 95%: 15,5-24,95). В целом, по исследуемой группе больных 5-летняя общая выживаемость составила 97,14%, 5-летняя скорректированная выживаемость (PCB) – 100,0%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 42,86% (рисунок 23).



**Рисунок 23.** Пятилетняя БРВ (А) и ОВ (В) в группе НХГТ

### **Функциональные результаты (недержание мочи и эректильная дисфункция) лечения больных раком предстательной железы высокого риска.**

Обследование до начала терапии выявило наличие ЭД у 68,0% ( $n=566$ ) из 832 больных общей группы, у 77,3% ( $n=218$ ) больных в группе РПЭ у пациентов с высоким риском прогрессирования, у 83,3% ( $n=30$ ) пациентов в группе НХГТ+РПЭ, у 86,1% ( $n=31$ ) больных в группе неoadьювантной ГТ+РПЭ и у 85,7% ( $n=18$ ) из группы НХТ до лечения. Различия в частоте ЭД отмечены только между пациентами общей

группы и остальными подгруппами из имеющих РПЖ высокого риска прогрессирования ( $p=0,0052$ ). Наличие ЭД отмечено у такого же количества пациентов после проведения НХТ ( $n=18, 85,7\%$ ) и увеличение частоты ЭД при НГТ ( $n=34, 94,4\%, p=0,03$ ) и НХГТ ( $n=35, 97,2\%, p=0,018$ ).

После завершения всех этапов лечения у всех пациентов (НХТ, НХГТ, НГТ - 100%) выявлена ЭД. Среди больных, которым была проведена только РПЭ, частота послеоперационной ЭД составила 88,3% в общей группе (735 больных, в том числе у 169 больных, не имевших эректильную дисфункцию до начала лечения) и 100% (все 282 пациента, в том числе 64 не имевших ЭД до лечения) ( $p=0,014$ ). Таким образом, радикальное хирургическое лечение и его объем оказались самыми значимыми факторами, влияющими на сексуальную функцию у больных РПЖ.

Недержание мочи той или иной степени после проведенной РПЭ, согласно анализу результатов заполнения опросника ICIQ-SE, отмечали 123 (14,8%) пациентов в общей группе и 51 (18,1%) больной в группе высокого риска ( $p=0,4$ ). В группах с проведением неoadьювантной терапии частота НМ составила 19,1% (17 пациентов), по подгруппам - 18,2% (НХГТ,  $n=6$ ), 19,0% (НХТ,  $n=4$ ) и 20,0% (НГТ,  $n=7$ ) ( $p>0,1$  для всех). Степени функциональных нарушений в зависимости от проведенного лечения представлены в таблице 15.

**Таблица 15** - Вид лечения и отдаленные осложнения РПЭ

Функциональное расстройство	Объем операции				
	РПЖ (n=832)	РПЖ-ВР (n=832)	НГТ+ РПЭ (n=36)	НХТ+ РПЭ (n=21)	НХГТ+ РПЭ (n=36)
ЭД до начала лечения. n (%)	566 (68,0)	218 (77,3)	31 (86.1)	18 (85.7)	30 (83.3)
до РПЭ. n (%)	-	-	34 (94.4)	18 (85.7)	35 (97.2)
после РПЭ, n (%)	832 (100)	282 (100)	36 (100)	21 (100)	36 (100)
НМ (после РПЭ), всего. n (%)	123 (14.8)	51 (18.1)	7 (20.0)	4 (19.0)	6 (18.2)
1 степень. n (%)	74 (60.2)	30 (58.8)	4 (57.1)	2 (50.0)	3 (50.0)
2 степень. n (%)	36 (29.3)	16 (31.4)	2 (28.6)	1 (25.0)	2 (33.3)
3 степень, n (%)	13 (10,5)	5 (9,8)	1 (14,3)	1 (25,0)	1 (16,7)

Таким образом, лечение рака предстательной железы может сопровождаться различными функциональными нарушениями, такими как эректильная дисфункция и недержанием мочи. Не отмечено взаимосвязи частоты нарушений и их степени с риском прогрессирования заболевания и проведением неoadьювантной противоопухолевой терапии.

**Регрессионный анализ факторов высокого риска прогрессирования как модель прогнозирования биохимического рецидива.**



Всего за время наблюдения (медиана – 61 месяц) развитие БХР было отмечено у 179 (22,3%) пациентов. В построении модели средствами логистической регрессии из представленных в таблице данных значимое влияние на прогнозирование БХР оказали группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (сТ), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (сN), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции, наличие региональных метастазов (pN+) и время между биопсией и началом лечения. Анализ одного количественного и шести качественных признаков показал статистическую достоверность в прогнозировании БХР ( $p < 0,001$ ).

В полученной логистической регрессивной модели, суть которой заключается в возможности прогнозирования рецидива после РПЭ в зависимости от степени выраженности предиктивных признаков и степени влияния одного или группы предиктивных признаков на вероятность рецидива после операции, функция определяется как  $\Psi = A1 * X1 + A2 * X2 + A3 * X3 + A4 * X4 + A5 * X5 + A4 * X6 + A5 * X7 + B$ . Параметры логистической функции  $\Psi$  оптимальной модели даны в таблице 16.

**Таблица 16** - Комплекс модельных характеристик для оценки риска рецидива пациентов посредством логистической регрессии

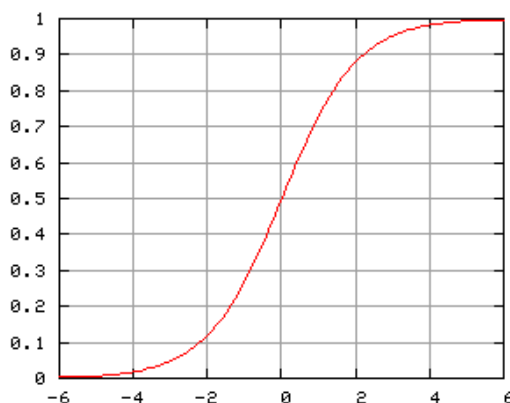
Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов A1 – A5	Ранг значимости
CISUP	X1	0,485	3
CNODES	X2	1,937	4
PSM	X3	0,789	7
L_PSA_1	X4	3,229	6
G_CT	X5	0,443	5
LP_LNODE	X6	0,880	2
T_BIOP_L	X7	0,015	1
Свободный член	B	-6,65	

Подставив коэффициенты из таблицы, получим  $\Psi$  для оценки риска БХР у пациентов с нематастатическим РПЖ после радикального хирургического лечения:  $\Psi = 0,485 * X1 + 1,937 * X2 + 0,789 * X3 + 3,229 * X4 + 0,443 * X5 + 0,880 * X6 + 0,015 * X7 - 6,65$ . В нашем случае все коэффициенты были положительными. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск БХР. Мы получили достаточно высокую оценку качества полученной модели: хи-квадрат=284,3;  $p < 0,001$ ; OR=28,45. Свойства полученной модели представлены в таблице 17.

**Таблица 17 - Основные свойства логистической регрессионной модели**

Характеристика	%
Чувствительность	86,6
Специфичность	81,5
Прогностичность положительного результата	58,3
Прогностичность отрицательного результата	95,3
Диагностическая точность	82,7

Для расчёта риска БХР по регрессионной модели, необходимо по реальным данным (X1-X7) рассчитать  $\Psi$  (ось абсцисс), а затем по логистической кривой  $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$  определить вероятность риска рецидива (ось ординат) (рисунок 24).



**Рисунок 24.** Логистическая кривая для оценки риска БХР

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения  $\Psi$  для оценки риска рецидива:  $\Psi < -2,94$  – риск менее 5%;  $\Psi < 0$  – риск менее 50%;  $\Psi > 0$  – риск более 50%;  $\Psi > 2,94$  – риск более 95%.

Данная модель была валидирована на нескольких внутренних когортах пациентов, сопоставимых по клиническим и лабораторным показателям: 1) Группа стандартной валидации (выборка пациентов без дополнительных факторов); 2) Выборка пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК; 3) Выборка пациентов, у которых определялись генетические мутации; 4) Группа пациентов с проведением неoadъювантной химиогормональной терапии.

При проверке эффективности модели на аналогичной по клиническим и лабораторным характеристикам когорте из 45 больных РПЖ, чувствительность модели составила 75%, специфичность - 89,19% ( $p=0,3$  при сравнении с основной выборкой).

При валидации модели в выборке пациентов с генетическими мутациями ( $n = 17$ ) оценивалось наличие или отсутствие делеций генов RB1, PTEN, взаимосвязь этих мутаций с вероятностью рецидива. Чувствительность формулы в прогнозировании рецидива составила 100%, специфичность – 81,82%.

Получение пороговых значений неблагоприятности отмечено по следующим микроРНК: mir21, mir26b, mir93, mir205, mir375. Всего в выборку пациентов, у

которых определялась экспрессия микроРНК, включено 40 человек. По каждой из показавших свое диагностическое значение получены следующие пороговые показатели микроРНК: mir21 > 26,391, mir26b > 30,8, mir93 <=29,334, mir205 <= 26,364, mir375 <=32,665. При этом только mir205 показал достоверную разницу в частоте рецидивов (p=0,04494). Чувствительность данной выборки составила 100%, специфичность – 91,67%, что оказалось наиболее высокими показателями среди всех валидационных когорт.

При валидационной оценке по модели всех трех когорт (всего 123 пациента) единым блоком (стандартные показатели, генетические мутации, микроРНК) чувствительность составила 88,89%, специфичность 89,29%.

При валидации модели на пациентах, прошедших неоадьювантную терапию (n=36), получены неудовлетворительные значения чувствительности (70,5%) и специфичности (66,35%), что значительно ниже по сравнению показателями эффективности прогнозирования рецидива в основной когорте. В связи с этим, можно сделать вывод, что прогностическая значимость модели для данной группы пациентов сомнительна.

Обобщенные данные по эффективности разработанной модели и валидации ее в различных когортах представлены в таблице 18.

**Таблица 18 - Чувствительность и специфичность модели**

Группа	Чувствительность, %	Специфичность, %	Объем выборки
Основная	86,91	81,88	805
<b>Валидация</b>			
Стандартная	75,00%	89,19%	45
С генетическими мутациями	100,00%	81,82%	17
С микроРНК	100,00%	91,67%	40
Общая группа	88,89%	89,29%	123

### **Лечение пациентов с клиническим рецидивом после РПЭ**

Всего СТЛАЭ выполнена 25 пациентам, у которых при обследовании по поводу БХР выявлен клинический рецидив в регионарных и/или забрюшинных ЛУ. Средний возраст больных на момент выполнения СТЛАЭ составил 62,9±5,1 года (от 44 до 72 лет). Во всех случаях при первичной РПЭ лимфодиссекция была выполнена в расширенном объеме. Средняя продолжительность наблюдения за оперированными пациентами составила 17 (от 6 до 38) месяцев. Среднее время до развития биохимического рецидива составило 7 месяцев (от 30 до 690 дней).

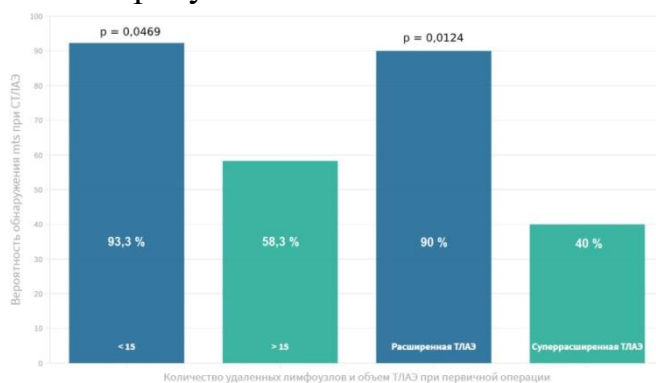
Среди пациентов с БХР клинический рецидив диагностирован через 12 месяцев (60-690 дней) после РПЭ по результату выполнения ПЭТ/КТ. Среднее количество очагов у одного пациента составило 2,4 (от 1 до 6). У большинства метастатические очаги (15 из 17, 88,2%) располагались в зоне расширенной ТЛАЭ (I-II уровень).

Длительность СТЛАЭ составила в среднем 115,7 минут и варьировала от 90 до 140 минут. Во всех случаях СТЛАЭ оказалась выполнима с суперрасширенным варианте; краниальной границей в 14 операциях являлась бифуркация аорты, в 11 - нижняя брыжеечная артерия.

Осложнения, ассоциированные с выполненной операцией, отмечены у 20 (80%) пациентов, при этом у 15 (60%) - осложнения только I степени; у 6 (24%) больных было более одного осложнения (сочетание I и II, II и III или I и IIIа степени). Средний объём кровопотери при выполнении СТЛАЭ составил 205 (50-1100) мл. Операция завершалась без дренирования таза у 15 пациентов (60%), при этом у них чаще (n=4, 26,7%) развивались симптомные лимфоциты по сравнению с 10 пациентами (40%), у которых операция заканчивалась дренированием (n=1, 10%) (p=0,003). Частота бессимптомных лимфоцит (n=10, 40%) была одинаковой при дренировании таза и без него - по 40% пациентов. В то же время, дренирование таза приводило к длительной лимфоре (≥ 5 дней) у 50% (n=5) пациентов - 20% от общего числа больных после СТЛАЭ. Количество удаленных метастатически пораженных лимфоузлов (>1 против 0-1) оказались значимым прогностическим фактором развития осложнений III и более степени (p=0,02).

Общее количество удаленных ЛУ при выполнении СТЛАЭ в среднем составило 8,7 (от 4 до 16), количество пораженных – 3,6 (0-11). Метастатически пораженные ЛУ были в удаленном материале у 21 (84%) пациентов. Экстранодальное распространение опухоли морфологически определялось у 42,9% (n=9) из больных с определившимися метастазами.

При многофакторном анализе общей вероятности выявления метастатических лимфоузлов в зоне до бифуркации аорты, выявлена обратная корреляция с объемом ЛАЭ (расширенная или суперрасширенная) (p=0,062) и количеством удаленных лимфоузлов при первичной операции (<15 или ≥15) (p=0,04). Распределение зависимостей представлено на рисунке 25.



**Рисунок 25.** Вероятность выявления метастатических лимфоузлов при СТЛАЭ в зависимости от количества удаленных лимфоузлов и объема ТЛАЭ при РПЭ

Из 21 пациента с морфологически подтверждённым метастатическим поражением ЛУ, только в зоне, предшествующей ТЛАЭ (до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов) изменения выявлены в 10 (47,6%) случаях. Ещё у 4 (19,1%) прогрессирование отмечено только за пределами предшествующей операции и у 7 (33,3%) – как в не удаленных ЛУ таза, так и за его пределами. Во всех четырех случаях с отсутствием метастазов при СТЛАЭ во время первичной операции была

выполнена суперрасширенная лимфодиссекция с удалением больше 15 (от 15 до 34) лимфоузлов. В результате сформирован алгоритм отбора больных на выполнение СТЛАЭ после РПЭ при первичном РПЖ высокого риска (рис. 26).

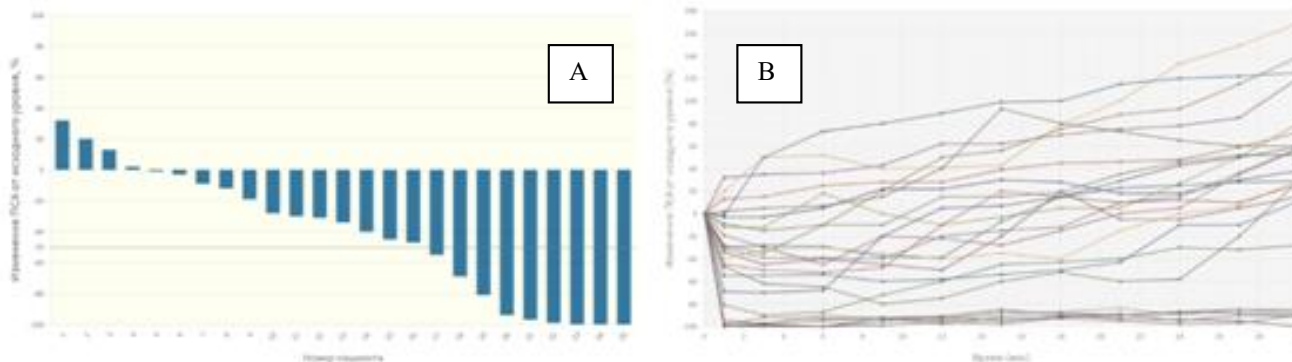


**Рисунок 26.** Алгоритм определения необходимости выполнения сТЛАЭ

Только у 14,3% (3 пациента) результаты ПЭТ/КТ с ПСМА полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов. Полное совпадение морфологических результатов с данными ПЭТ/КТ по стороне поражения отмечено в 42,9% (n=9) случаев. Частичное совпадение отмечено в 42,9% и 28,6% случаев при сравнении соответственно стороны и зоны поражения. У 14,3% и 28,6% клинически неверно были определены сторона и зона локализации очагов (расхождение результатов). В целом, полностью точно определено расположение метастатического очага только у одного пациента.

Снижение ПСА после выполнения СЛАЭ составило -182,4%; среднее значение до операции – 3,67 нг/мл, через 1 месяц после – 1,74 нг/мл (p=0,03). Продолжительность полной ремиссии составила от 6 до 14 месяцев (в среднем – 8 месяцев). За время наблюдения развитие отдаленных метастазов не отмечено ни у одного больного. Ответ в виде снижения ПСА на 50% и более отмечен у 9 (42,9%) пациентов с подтвержденным поражением ЛУ (36% из общего числа больных после СТЛАЭ); полный ответ по ПСА (снижение <0,2 нг/мл) - у трех пациентов. Ещё у трех больных показатели оставались стабильны 12 и более месяцев (рисунок 27).

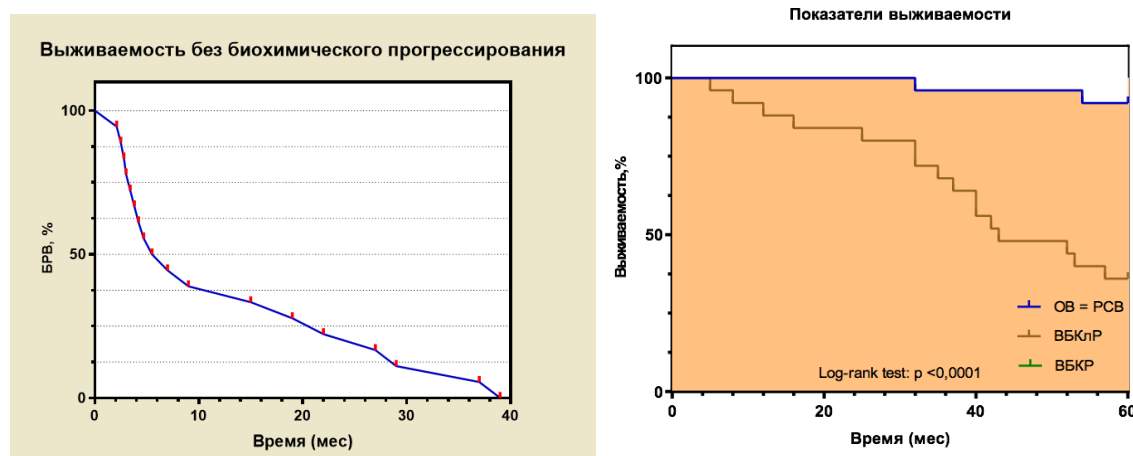
У 7 пациентов (28%) после СТЛАЭ отмечен рост ПСА или его стабилизация на срок не более 3 месяцев. Из этих пациентов у 5 (71,4%) в удаленных ЛУ отмечалось экстранодальное распространение опухоли, у четверых (80%) больных определявшееся при обследовании перед СТЛАЭ по данным ПЭТ/КТ.



**Рисунок 27.** Динамика ПСА через один месяц (А) и длительного наблюдения (В) после выполнения СТЛАЭ

Основным прогностическим критерием неэффективности СТЛАЭ и прогрессирования оказалось экстранодальное распространение опухоли ( $p=0,001$ ); количество (три и более) лимфоузлов с метастазами. При средней продолжительности наблюдения в течение 30,5 месяцев (2,5 года), развитие рецидива отмечено у 20 (80%) больных. Медиана безрецидивной выживаемости составила 6 месяцев. Динамика развития прогрессирования (рост ПСА) у пациентов со стабилизацией ( $n=9$ ) или объективным ответом ( $n=9$ ) после СЛАЭ отражена на рисунке 28.

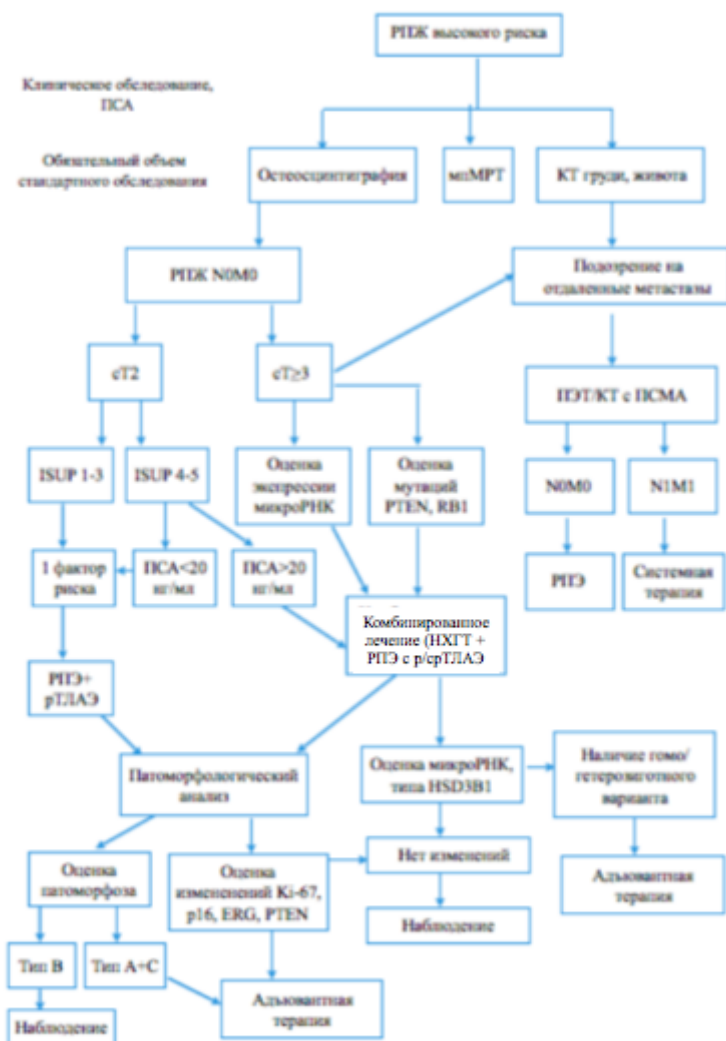
За указанный период наблюдения у 7 (28%) больных зарегистрирован кастрационнорезистентный РПЖ (КРРПЖ). Выживаемость без кастрационной резистентности (ВБКР) в течение трех лет составила 72%, 5-летняя: 48%, а до выявления рецидивного очага за пределами зоны лимфодиссекции - соответственно, 64% и 36%. Трех- и пятилетняя общая выживаемость у этих больных совпадали и составили, соответственно, 96% и 92%. Выживаемость больных до развития КРРПЖ, до клинического рецидива после СТЛАЭ, РСВ и ОВ представлены на рисунке 59 ( $p<0,0001$ ).



**Рисунок 28.** Выживаемость без биохимического (А), клинического прогрессирования и смерти (В) у больных после СЛАЭ

**Алгоритм стратификации, первичного и последующего лечения, наблюдения пациентов с РПЖ**  
**Алгоритм при первичном процессе**

Комплексный анализ результатов клинического стадирования, морфологического исследования биопсийного материала, лучевой диагностики (мпМРТ, КТ, ПЭТ/КТ), лабораторных исследований биопсийного (анализ на микроРНК, генетический анализ) и послеоперационного (патоморфологический анализ с оценкой степени патоморфоза, ИГХ, генетический анализ) материала в соотношении с результатами наблюдения позволил сформировать алгоритм обследования и лечения больных с РПЖ высокого риска (рисунок 29).



**Рисунок 29.** Алгоритм обследования и лечения пациентов с РПЖ высокого риска

Следующим этапом определена тактика в отношении к пациентам с БХР после радикального лечения. Полученные нами данные позволяют рекомендовать ПЭТ/КТ при развитии БХР с целью определения дальнейшей тактики. Анализ результатов выполнения СТЛАЭ показал ее эффективность в виде уменьшения ПСА и возможности наблюдения за пациентами после спасительного лечения без назначения системной терапии. В случае выявления накопления РФП в ложе простаты (после первично выполненной РПЭ) и множественных метастатических очагов, показано проведение стандартного лечения - соответственно, ЛТ и ГТ.

**Алгоритм при прогрессировании после РПЭ**

Причиной роста ПСА после проведенного радикального хирургического лечения может быть биохимический или клинический рецидив. Последний, в свою очередь, по локализации выявленных очагов разделяется на локальный рецидив (в ложе удаленной простаты), регионарный (в зонах расположения тазовых лимфоузлов) и прогрессирование с наличием отдаленных метастатических очагов. Полученные нами данные позволили сформировать алгоритм тактики при БХР (рисунок 30).



**Рисунок 30.** Алгоритм при прогрессировании после РПЭ

Данный алгоритм предлагает возможность проведения «спасительного» хирургического лечения у хорошо отобранных пациентов с определяемым по ПЭТ/КТ изолированным поражением тазовых и/или забрюшинных лимфоузлов с учетом определенных ранее факторов риска (объем первичной лимфодиссекции и количество удаленных лимфоузлов в случае выполнения ТЛАЭ в суперрасширенном объеме).



## ВЫВОДЫ

1. Определение потери гетерозиготности генов PTEN и RB1 может служить перспективным прогностическим маркером у пациентов с РПЖ для определения тактики лечения. Наличие или отсутствие делеций генов PTEN и RB1 в послеоперационном материале полностью сопоставимо с наличием или отсутствием таковых в биопсийном материале.

2. Определение экспрессии микроРНК-205 (биопсийный материал) с высокой точностью способствует определению вероятности БХР после РПЭ в качестве единственного предиктора или в составе прогностической модели. Установлена статистически значимая корреляция между относительным уровнем  $\Delta\Delta Ct$  микроРНК-126 и частотой позитивного хирургического края.

3. ПЭТ/КТ обладает ограниченной диагностической ценностью в определении распространенности при первичном РПЖ высокого риска (71,4% в отношении поражения регионарных лимфатических узлов и 68,7% - подтверждение местной распространенности) и при прогрессировании (патоморфологическое выявление не определяющихся очагов у 40% больных и полное соответствие данным ПЭТ/КТ – только у 16%). Для эффективного спасительного лечения операцию необходимо выполнять в максимально возможном объеме. Мультипараметрическая МРТ (с эластографией или без) обладает высокой диагностической ценностью и достаточно достоверно выявляет местную распространенность (ложноположительный результат – в 15% случаев), прогнозируя заболевание высокого риска.

4. Режимы неoadъювантной химиотерапии (доцетаксел 36 мг/м<sup>2</sup> еженедельно в течение 6 недель) и неoadъювантной химиогормональной терапии (доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели и дегареликс по схеме 1 раз в 28 дней, в течение 6 месяцев) продемонстрировали приемлемый профиль токсичности, не влияя на сложность выполнения РПЭ и не изменяя характера периоперационных осложнений. НХТ и НХГТ с последующей РПЭ приводят к улучшению онкологических показателей (в частности, РСВ) у ряда больных РПЖ-ВР. Наиболее выраженный эффект отмечается у пациентов с экспрессией микроРНК, мутациями PTEN и RB1, при низкодифференцированном процессе с высоким уровнем ПСА.

5. Проведение НГТ негативно влияет на эректильную функцию, тогда как дополнение неoadъювантного режима химиотерапией не приводит к усугублению функциональных нарушений. Полученные результаты говорят о необходимости проведения реабилитационного лечения независимо от группы риска заболевания и варианта лечебного подхода (РПЭ, комбинированное лечение) и решении вопроса о выборе режима системной терапии у пациентов, желающих сохранить сексуальную активность.

6. Наличие лечебного патоморфоза в операционном материале одной из групп (по шкале ABC) после НХГТ не определяет риск наступления рецидива. Предложенное изменение, заключающееся в разделении операционного материала на группы более благоприятного (группа А+С) и менее благоприятного прогноза (группа В) выявило достоверную разницу между временем до наступления рецидива заболевания ( $p=0,0213$ ): в группе А+С  $12,79\pm 9,23$  месяца против  $23,023\pm 12,61$  месяца группы В.

7. Радикальная простатэктомия в группе РПЖ высокого риска является эффективным методом лечения, при котором БРВ, РСВ и ОВ в течение 5 лет

наблюдения достигли, соответственно, 54,8%, 87,0% и 83,7% ( $p < 0,001$  для всех параметров при сравнении с общей группой). Лечение рака предстательной железы может сопровождаться различными функциональными нарушениями, такими как эректильная дисфункция и недержанием мочи. Не отмечено взаимосвязи частоты и степени недержания мочи с риском прогрессирования заболевания, тогда как объем хирургического вмешательства, направленный на улучшение онкологических результатов, негативно влияет на эректильную функцию у больных РПЖ-ВР.

8. Получена взаимосвязь радиологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических показателей, влияющих на выбор тактики лечения и позволяющих решить вопрос назначения неоадьювантной и адьювантной терапии.

9. Выполнение тазовой лимфаденэктомии в расширенном объеме (рТЛАЭ) является достаточным для достижения оптимальных онкологических результатов при РПЖ-ВР. Расширение объема диссекции с удалением лимфатической ткани из всех возможных зон метастазирования (суперрасширенная ТЛАЭ) несет преимущества в виде увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с низкодифференцированным (сумма Глисона 8-10) процессом. Предиктором осложнений любой степени после ЛАЭ по поводу первичного РПЖ являются объем лимфодиссекции (расширенный по сравнению с суперрасширенным) и количество удаленных метастатически пораженных ЛУ ( $>1$  по сравнению с 0-1 метастазами). Предикторов осложнений 3 и более степени не выявлено.

10. Различия ассоциаций в критериях отнесения к группе высокого риска прогрессирования не отражаются на ранних (частота ПХК, рN+) и отдаленных (ВБП, РСВ, ОВ) онкологических результатах лечения. Оценка по критериям NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.

11. Разработанный алгоритм диагностики и лечения РПЖ позволяет с высокой достоверностью выявить заболевание с истинно высоким риском прогрессирования и назначить соответствующее (РПЭ, комбинированная терапия) лечение.

12. Средствами логистического регрессионного анализа получена модель оценки риска рецидива пациентов с неметастатическим РПЖ после радикального хирургического лечения, имеющая достаточно высокие оценки качества (чувствительность 86,6%, специфичность 81,5%). Модель успешно проверена на экзаменационной выборке из 123 пациентов, данные которых не использовались при анализе.

13. Проведение неоадьювантной терапии не влияет на эффективность прогностической модели, в связи с этим способом прогноза течения заболевания после НХТГ/НГТ является оценка экспрессии микроРНК-375. Определение ее уровня в биопсийном материале служит предиктором эффективности неоадьювантной терапии. Предиктором биохимического рецидива после комплексного лечения в 13,95% является белка сМУС, а уровень экспрессии микроРНК-106b прогнозирует уровень общей выживаемости в 19,2% ( $p < 0,05$ ).

14. СЛАЭ в области, уже подвергнутой операции, потенциально является сложной процедурой. Её выполнение лапароскопически не ведёт к повышению частоты осложнений и приводит к увеличению интервала времени до назначения системной терапии. При выполнении спасительной лимфодиссекции после

расширенной тазовой лимфаденэктомии СЛАЭ у пациентов с изолированным поражением ЛУ приводит к длительной ремиссии, увеличению продолжительности времени до назначения следующей линии лечения. Методы диагностики не позволяют определить точную локализацию рецидива, поэтому объем вмешательства должен сводиться к максимально краниальному двухстороннему удалению лимфоузлов.

15. Вероятность выявления метастазов при выполнении СЛАЭ по поводу клинического рецидива в тазовых и забрюшенных лимфоузлах зависит от объема выполнения лимфодиссекции при первичной операции; при выполнении первичной ЛАЭ в суперрасширенном объеме и удалении >15 лимфоузлов, вероятность выявления метастатических очагов с краниальным уровнем СЛАЭ бифуркация аорты/нижняя брыжеечная артерия ниже, чем при диссекции до бифуркации общих подвздошных сосудов и удалении ≤15 лимфоузлов ( $p=0,04$  для количественного показателя и  $p=0,062$  – для качественного). Алгоритм принятия решения относительно возможности выполнения СТЛАЭ, основанный на объеме первичной лимфодиссекции и количества удалённых лимфоузлов, позволяет отобрать пациентов с возможной максимальной эффективностью от спасительной операции.

16. Время от момента выполнения биопсии до радикального хирургического лечения РПЖ менее 3 месяцев можно считать безопасным. Превышение этого срока негативно влияет на безрецидивную выживаемость во всех группах больных РПЖ, а в группе высокого риска прогрессирования, кроме того, отмечается ухудшение безметастатической, раковоспецифической (скорректированной) и общей выживаемости.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При выявлении РПЖ высокого риска целесообразно предоперационно определять экспрессию микроРНК-205 или генетические мутации (биопсийном материал) для оценки вероятности БХР после РПЭ в качестве единственного предиктора или в составе прогностической модели.

2. При сомнении относительно возможности радикального хирургического (РПЭ) или комплексного (НХТ/НХГТ + РПЭ) лечения вследствие высокого риска наличия отдаленных метастазов, рекомендуется выполнение данным пациентам ПЭТ/КТ с  $^{68}\text{Ga}$ -ПСМА.

3. Хирургическое лечение больных РПЖ высокого риска является эффективным в качестве единственного метода у ряда пациентов. Учитывая то, что значительному количеству больных после проведённой РПЭ могут потребоваться дополнительные методы лекарственной или лучевой терапии, обсуждение тактики следует проводить с пациентом и в рамках мультидисциплинарной команды.

4. Для выбора оптимального подхода в лечении больных РПЖ целесообразно пользоваться критериями NCCN как лучше прогнозирующими ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, позволяющими назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.

5. При проведении хирургического лечения по поводу РПЖ высокого риска, необходимо выполнение расширенной лимфодиссекции. При наличии низкодифференцированного процесса (сумма Глисона 8 и более) необходимо обсуждать с пациентом выполнение суперрасширенной лимфодиссекции - с

учетом потенциальной пользы (улучшение БРВ, уменьшение вероятности рецидива в тазовых лимфоузлах и необходимости выполнения спасительной ТЛАЭ) и риска (выше частота нежелательных явлений, связанных с ТЛАЭ - лимфоррея, лимфоцеле).

6. Учитывая различные варианты лечебной тактики в отношении РПЖ высокого риска, необходимо обсуждать с пациентами возможность проведения комплексного подхода (неoadьювантная терапия) и вероятность проведения адьювантного лечения, учетом возможных нежелательных явлений и потенциального эффекта. Не рекомендуется использование неoadьювантного лекарственного лечения у пациентов, не имеющих высокий риск прогрессирования.

7. Для принятия решения относительно проведения комплексного лечения РПЖ-ВР целесообразно оценивать уровень микроРНК-375 в биопсийном материале и обсуждать с пациентом проведение НХГТ в случае ее гиперэкспрессии.

8. После проведенного комплексного лечения для прогнозирования риска наступления рецидива целесообразно проводить оценку лечебного патоморфоза в операционном материале с выделением групп более благоприятного и менее благоприятного прогноза.

9. Для определения вероятности развития БХР при лечении РПЖ хирургическим методом, целесообразно использовать полученную нами на основе логистической регрессии прогностическую модель (страница 244).

10. Для повышения вероятности прогнозирования биохимического рецидива и общей выживаемости после комплексного лечения рекомендуется определять экспрессию белка сМУС и уровень экспрессии микроРНК-106b.

11. С целью определения тактики у больных с РПЖ высокого риска, рекомендуется использовать разработанный алгоритм обследования и лечения, включающий в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.

12. При развитии биохимического рецидива после РПЭ целесообразно примерять ПЭТ/КТ с <sup>68</sup>Ga-ПСМА или <sup>11</sup>C-холином как методов с наиболее высокой диагностической ценностью в оценке наличия клинических очагов, их распространенности и обсуждения с пациентом возможностей спасительного лечения.

13. При планировании тактики лечения у больных с наличием биохимического рецидива целесообразно проведение ПЭТ/КТ с применением <sup>11</sup>-С холина или <sup>68</sup>Ga-ПСМА с целью подтверждения тазовых и внетазовых лимфатических узлов, исключения наличия других метастатических очагов.

14. При прогрессировании после радикального лечения первичного очага целесообразно использовать алгоритм.

15. Время от момента выполнения биопсии до радикального хирургического лечения РПЖ не должно превышать 3 месяца, особенно в группе высокого риска прогрессирования.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

При анализе данных о результатах диагностики РПЖ высокого риска показана роль методов, не включенных в современные диагностические алгоритмы. К ним

можно отнести иммуногистохимические, молекулярно-генетические показатели, способные более точно установить высокий риск прогрессирования перед началом лечения. Полученные в ходе данной работы результаты открывают перспективу для последующих научных исследований и оптимизации алгоритмов ранней диагностики рака предстательной железы. В то же время, использование современных методов диагностики у больных раком предстательной железы высокого риска не должно превышать полученных в нашей работе допустимых временных рамок.

Комплексное лечение с использованием неoadъювантных режимов представляет собой перспективное направление, которое с появлением в рутинной практике новых препаратов, схем и комбинаций может показать еще более благоприятные онкологические результаты. В этой связи, разработка и внедрение Российских медикаментов остается важной задачей.

Сегодня улучшение функциональных результатов (удержания мочи и, особенно, эректильной функции) сложно представить в качестве первоочередной задачи в лечении больных РПЖ высокого риска. Однако потенциально, если этому будет способствовать онкологическая ситуация (более эффективная оценка распространенности первичного и рецидивного заболевания, щадящие схемы медикаментозной терапии, новые хирургические технологии), пациенты и специалисты могут рассчитывать на сохранение функции собственных структур, отвечающих за мочеиспускание и сексуальную активность, более раннюю реабилитацию.

При прогрессировании заболевания важную роль играют современные методы лучевой диагностики, такие как ПЭТ/КТ с ПСМА. Тем не менее, роль хирургического лечения в удалении выявленных рецидивных очагов, несмотря на его эффективность и безопасность, оставляет желать лучшего. В связи с этим, возлагаются надежды на разработки новых технологий, которые, возможно, позволят более точно выявлять и прецизионно удалять пораженные очаги, благоприятно влияя на онкологические результаты.

В совокупности, новые направления в диагностике и лечении РПЖ высокого риска могут представлять алгоритм системного последовательного подхода к пациентам с данным заболеванием.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

AUC - Area Under Curve (площадь под кривой)

EAU – Европейская ассоциация урологов

ICIQ-SF - международного индекса оценки удержания, разработанного и рекомендованного Международной консультацией по недержанию мочи

IPSS - международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей

ISUP – Международное Общество Урологических Патологов

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть

SD – стандартное отклонение

БХР – биохимический рецидив

ВНВ - внеклеточные нановезикулы

ВР-EAU - высокий риск по критериям Европейской ассоциации урологов

ВР-NCCN - высокий риск по критериям NCCN

ГТ – гормональная терапия

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВ – интервал времени

КРРПЖ – Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

ЛУ – лимфатические узлы

МИЭФ-5 - Международный индекс эректильной функции

МРТ (мпМРТ) – магнитно-резонансная томография (мультипараметрическая МРТ)

НГТ – неoadъювантная гормональная терапия

НХГТ – неoadъювантная химиогормональная терапия

НХТ – неoadъювантная химиотерапия

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОСГ – остеосцинтиграфия

ПЖ – предстательная железа

ППО - полный патологический ответ

ПСА – простатический специфический антиген

ПСМА– простатический специфический мембранный антиген

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография

ПХК – позитивный хирургический край

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

РСВ – раково-специфическая выживаемость

рТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия

СЛАЭ – сальважная (спасительная) лимфаденэктомия

срТЛАЭ – суперрасширенная тазовая лимфаденэктомия

сТЛАЭ – стандартная тазовая лимфаденэктомия

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ХГТ – химиогормонотерапия

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Imaging and markers as novel diagnostic tools in detecting insignificant prostate cancer: A critical overview / A. Nosov, S. Reva, R. Novikov, S. Petrov // Hindawi Publishing Corporation International Scholarly Research Notices / Volume 2014, Article ID 243080 - DOI: 10.1155/2014/243080.**
2. **Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года) / А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров, Э.М. Мамижев, Р.В. Новиков, Е.И. Велиев, В.М. Моисеенко // Онкоурология. - 2014. - № 4. - С. 52-61.**
3. **Клиническая значимость генетической характеристики рака предстательной железы: обзор литературы / Ю.В. Толкач, С.А. Рева, А.К. Носов, F. Imkamp, H. Van Roppel // Онкоурология. - 2015. - № 2. - С. 99-106.**
4. **Лектининдуцированная агглютинация экзосомов мочи с последующим анализом miRNA: применение для диагностики рака предстательной железы / А.К. Носов, С.А. Рева, Т.А. Штам, Е.В. Цырлина, Л.М. Берштейн, А.В. Малек // X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 1-2 октября 2015. - С. 55-56.**
5. **Лапароскопическая радикальная простатэктомия в лечении локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы: ранние результаты / А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров // X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 1-2 октября 2015. - С. 56-57.**
6. **Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostatectomy for patients with intermediate and high-risk prostate cancer: a single-center study / A. Nosov, S. Reva, S. Petrov, E. Mamijev, R. Novikov, F. Imkamp, Y. Tolkach., V. Moiseenko // Prostate. - 2016. - 76 (15). - С. 1345-1352. - DOI: 10.1002/pros.23165.**
7. **Роль лапароскопической спасительной лимфаденэктомии у пациентов после первичной расширенной лимфаденэктомии при раке предстательной железы / А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров // Вопросы онкологии. - 2016. - Т. 62. - № 2. - С. 277-284.**
8. **Клиническое значение трансперинеальной сатурационной биопсии в диагностике и лечении рака предстательной железы / Р.В. Новиков, С.Н. Новиков, С.В. Канаев, Н.Д. Ильин, В.Ф. Климашевский, А.С. Артемьева, А.О. Иванцов, С.А. Рева // Вопросы онкологии. - 2016. - Т. 62. - № 2. - С. 290-295.**
9. **Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования / Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, С.А. Рева, А.К. Носов, Д.Г. Прохоров., Т.Т. Андабеков, М.И. Школьник, А.А. Крашенинников, Е.Ю. Сафронова, А.С.**

- Калпинский, А.Д. Каприн // Онкоурология. - 2016. - № 4. - С. 70-80. - DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-4-70-80.
10. Программа раннего восстановления при радикальном хирургическом лечении больных раком предстательной железы: опыт специализированного стационара / А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.Б. Петров // Онкоурология. - 2016. - №4. - С. 60-69. - DOI: 10.17 650/1726-9776-2016-12-4-60-69.
  11. Безопасность неоадьювантной химиогормональной терапии с последующей радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы высокой и очень высокой степени риска / А.К. Носов, С.А. Рева, Н.Н. Буевич, С.А. Проценко // XI Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 29-30 сентября 2016. - С. 48-49.
  12. Ранние онкологические результаты лапароскопической спасительной лимфаденэктомии у пациентов с клиническим рецидивом после радикальной простатэктомии / А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров // XI Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 29-30 сентября 2016. - С. 49-50.
  13. Радикальная простатэктомия и лучевая терапия в лечении рака предстательной железы / А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров // Вопросы урологии и андрологии. - 2017. - Т. 5. - № 3. - С. 15-19. DOI: 10.20953/2307-6631-2017-3-15-19.
  14. Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы / А.К. Носов, С.А. Рева // Онкоурология. - 2018. - Т. 14. - № 2. - С. 130-141. - DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-130-141.
  15. Неоадьювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы / Беркут М.В., Буевич Н.Н., С.А. Рева, С.Б. Петров, А.К. Носов // Вопросы урологии и андрологии. - 2018. - Т. 6. - № 4. - С. 17-25. DOI: 10.20953/2307-6631-2018-4-17-25.
  16. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы / Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, Беркут М.В. Онкоурология. – 2019. - Т. 15. - № 1. - С. 117-124. - DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124.
  17. Когнитивная мпМРТ/ТРУЗИ fusion биопсия предстательной железы с использованием компрессионной соноэластографии / А.В. Васильев, А.В. Мищенко, Р.А. Кадырлеев, А.С. Петрова, А.К. Носов, С.А. Рева, В.В. Данилов, М.В. Беркут // Медицинская визуализация. - 2019. - № 2. - С. 100-108. - DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-53-63.
  18. Минимально инвазивная хирургия в лечении олигометастатического рака простаты / С.А. Рева, А.К. Носов, М.В. Беркут, С.Б. Петров // 5-я научно-практическая конференция урологов Северо-западного федерального округа Российской Федерации: Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2019. - С. 77-78.
  19. Клинический рецидив у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии: диагностика и лечение / С.А. Рева, А.К. Носов, С.Б. Петров // 5-я научно-практическая конференция урологов Северо-



- западного федерального округа Российской Федерации: Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 2019. - С. 78-79.
20. 375-miRNA expression and neoadjuvant therapy in high risk prostate cancer / S.A. Reva, A.K. Nosov, M.V. Berkut, S.B. Petrov // The first Georgian urological association (GUA) - Caucasus/Central Asia (CCA) urological meeting / European Urology Supplements, 18 (12), 2019 (suppl; abstr e3625-e3626).
  21. **Неоадьювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска / А.К. Носов, С.А. Рева, М.В. Беркут, С.А. Проценко, А.В. Арнаутов, И.В. Зятчин, С.Б. Петров // Вопросы онкологии. - 2019. - Т. 65. - № 5. - С. 726-735.**
  22. **Онкологические результаты неоадьювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска / М.В. Беркут, А.С. Артемьева, С.А. Рева, С.С. Толмачев, С.Б. Петров, А.К. Носов // Онкоурология. - 2020. - Т. 16. - № 1. - С. 54-63. - DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-1-54-63.**
  23. Особенности проявления лечебного патоморфоза аденокарциномы предстательной железы на фоне неоадьювантной терапии / М.В. Беркут, А.С. Артемьева, С.А. Рева, С.С. Толмачев, С.Б. Петров, Н.А. Щекутеев, Д.Х. Латипова, И.В. Гайворонский, В.С. Чирский, А.К. Носов // Волгоградский научно-медицинский журнал. - 2020. - № 1. - С. 9-17.
  24. **Диагностическая значимость PCA3, TMPRSS2:ERG и производных простатического специфического антигена в выявлении рака предстательной железы / А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, А.Г. Борискин, С.А. Рева, Д.Г. Лебедев, В.Д. Яковлев, Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский, В.Л. Эмануэль, С.Х. Аль-Шукри, С.Б. Петров // Онкоурология. - 2020. - № 20 (2). - С. 65-73. - DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-2-65-73.**
  25. **Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы / С.А. Рева, Н.И. Кудинова, С.В. Лапин, С.Б. Петров // Вестник урологии. - 2020. - Т. 8. - № 3. - С. 103-110. - DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110.**
  26. **Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ / С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, А.В. Арнаутов, И.В. Зятчин, М.В. Беркут, С.Б. Петров // Экспериментальная и клиническая урология. - 2020. - № 3. - С. 36-42. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42.**
  27. **Лечебный патоморфоз после неоадьювантной химиогормональной терапии у больных раком предстательной железы / М.В. Беркут, А.С. Артемьева, С.С. Толмачев, С.А. Рева, С.Б. Петров, А.К. Носов // Онкоурология. - 2020. - № 16 (3). - С. 80-89. - DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-80-89.**
  28. **Возможность использования индекса PCA3 без массажа предстательной железы в моче для диагностики рака предстательной железы / А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, О.Н. Павлова, Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский, А.Г. Борискин, С.А. Рева, С.Б. Петров // Онкоурология. - 2020. - № 16 (4). - С. 82-88. - DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-82-88.**

29. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик аденокарциномы предстательной железы при проведении неoadъювантной системной терапии / М.В. Беркут, С.А. Рева, А.С. Артемьева, С.С. Толмачев, Н.А. Щекутеев, Д.Х. Латипова, А.К. Носов // XI съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии: Сборник тезисов. - Евразийский онкологический журнал. - Т. 8. - № 2. - 23-25 апреля Казань, 2020. - С. 506-507.
30. Результаты многоцентрового анализа хирургического лечения больных раком предстательной железы высокого риска / С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, М.В. Беркут, А.В. Арнаутов, И.В. Зятчин, С.Б. Петров // VI Петербургский международный онкологический форум «Белые Ночи»: Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 25-28 июня 2020. - С. 215.
31. Особенности молекулярного профиля аденокарциномы предстательной железы: результаты собственного исследования / М.В. Беркут, С.А. Рева, А.С. Артемьева, А.В. Малек, А.К. Носов // XV Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 30 сентября - 02 октября 2020. - С. 22-23.
32. Сравнение результатов лечения больных с раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN / С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, А.В. Арнаутов, М.В. Беркут, С.Б. Петров // XV Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 30 сентября - 02 октября 2020. - С. 48-49.
33. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска: мультицентровой анализ / С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, М.В. Беркут, А.В. Арнаутов, И.В. Зятчин, С.Б. Петров // XX Конгресс Российского общества урологов: Сборник тезисов. - онлайн, 24-26 ноября 2020 / Урология. - 2020. - С. 240-241.
34. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN / С.А. Рева, А.К. Носов, В.Д. Король, А.В. Арнаутов, И.В. Зятчин, М.В. Беркут, С.Б. Петров, А.М. Беляев // Онкоурология. - 2021. - Т. 17. - № 2. - С. 54-61. - DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61.
35. Обследование пациентов с раком предстательной железы высокого риска: реальная практика в России / С.А. Рева, И.А. Шадеркин, И.В. Зятчин, А.В. Арнаутов, С.Б. Петров, В.А. Шадеркина // Экспериментальная и клиническая урология. - 2021. - № 3. - С. 80-85. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-80-85.
36. Оценка эффективности неoadъювантной химиогормональной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска / Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, С.С. Толмачев, А.С. Артемьева // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. - Т. 109. - № 7 (2). - С. 52-56. DOI:10.23670/IRJ.2021.109.7.043.
37. Isolation of PSMA(+) Extracellular Vesicles Improves the Prostate Cancer Diagnostic Potency of Vesicular miRNA / L. Zabegina, I. Nazarova, N. Nikiforova, M. Slyusarenko, E. Sidina, M. Knyazeva, E. Tsyrlina, S. Novikov, S. Reva, A. Nosov, A. Malek // Cells. - 2021. - Vol.10. - 2372. - DOI: 10.3390/cells10092372.

38. **Анализ микроРНК в ПСМА-положительной фракции внеклеточных нановезикул плазмы при раке предстательной железы / Л.М. Забегина, Н.С. Никифорова, И.В. Назарова, М.С. Князева, Е.В. Цырлина, С.А. Рева, А.К. Носов, А.М. Малек // Онкоурология. - 2021. - Т. 17. - № 4. - С. 65-75. - DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-65-75.**
39. **Прогностическая значимость потери гетерозиготности генов PTEN, RB1 и BRCA2 у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы / А.В. Арнаутов, А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, С.А. Рева, С.Б. Петров, С.В. Орлов // Онкоурология. - 2021. - Т.16. - № 4. - С. 76-84. - DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-76-84.**
40. Потеря гетерозиготности генов PTEN, RB1 и BRCA ½ как предиктор агрессивности локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы / А.В. Арнаутов, А.А. Мусаелян, В.Д. Назаров, С.В. Лапин, С.А. Рева, С.Б. Петров, С.В. Орлов // Внеочередной online Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Н.Н. Трапезникова, посвященный 25-летию I Съезда АДИОР: Сборник тезисов. - 6-9 апреля 2021. - С. 209.
41. Влияние интервала времени от выявления рака предстательной железы на онкологические результаты / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, С.Б. Петров // XXI Конгресс Российского общества урологов: Сборник тезисов. - онлайн, 23-25 сентября 2021 / Урология. - 2021. - С. 321-322.
42. Анализ микроРНК в простат-специфичном мембранном антигене(+) фракции внеклеточных нановезикул плазмы как метод диагностики рака предстательной железы /И.В. Зятчин, А.В. Малек, С.А. Рева, Л.М. Забегина, Н.С. Никифорова, И.В. Назарова, М.С. Князева, Е.В. Цырлина, С.Б. Петров // XVI Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 30 сентября - 01 октября 2021. - С. 16-17.
43. Спасительная лимфаденэктомия при клиническом рецидиве в лимфатических узлах после различных вариантов первичного хирургического лечения рака предстательной железы / С.А. Рева, А.К. Носов, А.В. Арнаутов, М.В. Беркут, С.Б. Петров // XVI Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Москва, 30 сентября - 01 октября 2021. - С. 30-31.
44. **Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, А.К. Носов, М.В. Беркут, С.Б. Петров, А.М. Беляев // Вестник урологии. - 2022. - Т. 10. - № 3. - С. 44-53. - DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-44-53.**
45. **Прогностическая значимость логистической регрессионной модели для оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, О.А. Клиценко, С.Б. Петров // Исследования и практика в медицине. - 2022. - Т. 9. - № 4. - С.96-105. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-4-9.**
46. Влияние времени до радикальной простатэктомии на онкологические показатели у больных раком предстательной железы высокого риска / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, А.К. Носов, М.В. Беркут, С.Б. Петров, А.М. Беляев // XVII

Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2022. - С. 34.

47. Анализ микроРНК как метод диагностики и стратификации риска рака предстательной железы / И.В. Зятчин, А.В. Малек, С.А. Рева, Л.М. Забегина, Н.С. Никифорова, И.В. Назарова, М.С. Князева, Е.В. Цырлина, С.Б. Петров // XVII Международный Конгресс Российского общества онкоурологов: Сборник тезисов. - Санкт-Петербург, 29-30 сентября 2022. - С. 83.
48. Модель оценки риска рецидива у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, О.А. Клиценко, С.Б. Петров // XXII Конгресс Российского общества урологов: Сборник тезисов. - Москва, 14-17 сентября 2022. - С. 340-341.
49. Влияние времени до радикальной простатэктомии на онкологические результаты / С.А. Рева, А.В. Арнаутов, А.К. Носов, М.В. Беркут, В.Д. Яковлев, И.В. Зятчин, С.Б. Петров, А.М. Беляев // XXII Конгресс Российского общества урологов: Сборник тезисов. - Москва, 14-17 сентября 2022. - С. 362-363.

#### Патенты на изобретения

1. Патент № 2675695 Российская Федерация, А61К 31/00 (2018.08); А61К 31/045 (2018.08); А61К 31/133 (2018.08); А61К 31/16 (2018.08); А61К 31/4425 (2018.08). Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска: № 2018108218: заявл. 2018108218: опубл. 24.12.2018 / Носов А.К., Рева С.А., Петров С.Б., Проценко С.А., Беркут М.В., Буевич Н.Н.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ. - Бюл. № 36, 24.12.2018.
2. Патент №2768477 Российская Федерация, G01N 33/50 (2021.08); C12Q 1/6855 (2021.08); C12Q 1/6886 (2021.08). Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска: №2021111140: заявл. 2021111140: опубл. 24.03.2022 / Рева С.А., Петров С.Б., Арнаутов А.В., Лапин С.В., Назаров В.Д., Мусаелян А.А.; заявитель и патентообладатель ФГБУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. - Бюл. № 9, 24.03.2022.

#### Учебно-методические работы

1. Петров С.Б., Носов А.К., Рева С.А., Велиев Е.И. Рак простаты: от протомики и геномики к хирургии. Под редакцией М.И. Коган, Д.Ю. Пушкарь. Глава 16. Рак предстательной железы высокого риска прогрессирования, С. 246-273. Москва: Издательство ЮНЦ РАН, 2019. - С. 384.
2. Носов А.К., Рева С.А., Новиков С.Н., Джалилов И.Б., Кудайбергенова А.Г. Фармакотерапия опухолей. Под редакцией А.Н. Стукова, М.А. Бланка, Т.Ю. Семиглазовой, А.М. Беляева. Глава. Рак предстательной железы, С. 279-290. СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. - С. 512.
3. Носов А.К., Петров С.Б., Рева С.А., Воробьев А.В., Лушина П.А. Онкогеронтология. Руководство для врачей. Под редакцией В. Н. Анисимова, А.М.

Беляева. Глава 17. Рак предстательной железы, С. 372-381. СПб: Издательство АНО «Вопросы онкологии», 2017. - С. 520.

#### **Учебные пособия**

1. Рак предстательной железы: диагностика и лечение. Петров С.Б., Рева С.А., Захаренко А.А., Яковлев В.Д., Гиоргибиани Т.Г., Люблинская А.А., Борискин А.Г. Учебное пособие. СПб: РИЦ ПСПбГМУ, 2020. - С. 68.
2. Биопсия предстательной железы. Гаджиев Н.К., Рыбальченко В.А., Джалилов И.Б., Осетник В.К., Шкарупа Д.Д., Павлов Р.В., Захаренко А.А., Рева С.А., Семенякин И.В. Учебное пособие. СПб: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. - С. 52.