

БУЕВИЧ

Наталья Николаевна

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.1.13. – Урология и андрология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Проценко Светлана Анатольевна**

кандидат медицинских наук **Носов Александр Константинович**

Официальные оппоненты:

Нюшко Кирилл Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии «Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена» - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Топузов Марлен Эскендерович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «___»_____ 2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68).

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

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из наиболее важных, социально значимых медицинских проблем, так как данная опухоль лидирует в структуре онкологической заболеваемости у мужчин, находясь на 2-м месте после рака легкого и на 3-м месте в структуре смертности (Grossman D.C., 2018; Global cancer statistics 2020, 2021). Ведущие позиции данная локализация заняла в последние два десятилетия, что связано, прежде всего, с новыми подходами к скринингу и диагностике заболевания (Франк Г.А., 2016; Naas G.P., 1997; Gronberg H., 2003; Crawford E.D., 2017). Однако противоопухолевое лекарственное лечение РПЖ, особенно на ранних этапах, остается актуальной и дискуссионной темой (EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer, 2014).

Ведущая роль при выборе опций терапии для пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ отводится группам риска (D'Amico A.V., 1998). Около 20% всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск рецидива. Пациенты группы высокого риска более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания (Крашенинников А.А., 2019; Cooperberg M.R., 2008). Идентификация пациентов, имеющих высокий и очень высокий риск, крайне важна, т.к. для их лечения возможно использование мультимодальной терапии, ориентируясь как на местные, так и на системные факторы заболевания. Стандартными методами терапии РПЖ высокого риска являются дистанционная лучевая терапия в сочетании с длительным курсом андрогенной депривации (1,5-3 года) или дистанционная лучевая терапия в сочетании с брахитерапией и андрогенной депривационной терапией или, в отдельных случаях, радикальная простатэктомия (РПЭ) + лимфаденэктомия. Возможны также или дистанционная лучевая терапия, или андрогенная депривация, как самостоятельные методы лечения (Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы, 2019).

Большинство мужчин, имеющих локализованную форму РПЖ, которым проведена РПЭ, имеют стойкую ремиссию, однако, у трети пациентов наблюдается рецидив. Около 15% пациентов не отвечают на проводимые локальные методы лечения. Тактика ведения больных РПЖ высокого и очень высокого риска прогрессирования остается спорной.

В настоящее время все чаще возникает интерес к неоадьювантному лечению в попытке искоренить микрометастазы и улучшить хирургические результаты лечения. Неоадьювантная терапия не является стандартом лечения, однако результаты последних исследований отмечают широкое ее применение при РПЖ высокого и очень высокого риска (Chi K.N., 2008; Ross R.W., 2012; Nader R., 2018; Ashrafi A.N., 2020).

При анализе литературы было показано, что неоадьювантная гормональная терапия перед РПЭ не улучшает безрецидивную и общую выживаемость, но значительно снижает показатели положительного хирургического края и патологическую стадию поражения лимфатических узлов и самого заболевания, что говорит о необходимости дополнительных исследований для определения, выбора, продолжительности и графика гормональной терапии перед операцией (Klotz L.H., 2003; Kumar S., 2006; Hu J., 2015; Ashrafi A.N., 2020).

Проведение химиотерапии доцетакселом продемонстрировало противоопухолевый эффект и влияние на выживаемость при гормонорезистентном РПЖ, что заставляет задуматься о том, дает ли более раннее применение препарата клиническую пользу, если используется в начале лечения, а не в случае прогрессирования гормонорезистентного заболевания (Hu J., 2018). При поиске ответа на этот вопрос закономерным является оценка эффективности химиотерапии доцетакселом в условиях неoadъювантной терапии.

Неoadъювантное противоопухолевое лекарственное лечение перед радикальной простатэктомией является многообещающей стратегией лечения, которая потенциально может улучшить выживаемость пациентов с локализованным РПЖ высокого и очень высокого риска (Ashrafi A.N., 2020).

Учитывая вышесказанное, целесообразно проведение исследования эффективности применения доцетаксела и дегареликса в качестве неoadъювантной химиогормонотерапии и неoadъювантной гормональной терапии в монорежиме перед радикальной простатэктомией при раке предстательной железы высокого риска с целью улучшения результатов лечения пациентов с данной патологией.

Степень разработанности темы исследования

Актуальность темы РПЖ высокого и очень высокого риска является главным вектором тематики научных поисков в области онкоурологии. Пациенты данной группы имеют более неблагоприятный прогноз в отношении прогрессирования и метастазирования заболевания (Cooperberg M.R., 2008, 2010). В настоящее время повышенный интерес представляют исследования с использованием неoadъювантной терапии, целью которой является получение ранних онкологических результатов, а также улучшение результатов радикального оперативного лечения (Алексеев Б.Я., 2007; Носов А.К., 2018; Lee H.H., 1999; Febbo P.G., 2005).

Проведенные исследования неoadъювантного лечения с применением гормональной терапии и химиотерапии доцетакселом показали положительное влияние в отношении клинических, радиологических и патоморфологических параметров течения РПЖ (Алексеев Б.Я., 2007; Gleave M.E., 2001; Nosov A., 2016; Pietzak E.J., 2016). Однако, в ходе анализа литературного материала стала очевидной проблема недостаточность данных по улучшению ОВ и БРВ именно у пациентов РПЖ в группе высокого и крайне высокого риска после неoadъювантной терапии, а также тщательной оценки токсичности и переносимости противоопухолевого лечения.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных РПЖ высокого и очень высокого риска путем проведения неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Оценить влияние неoadъювантной химиогормонотерапии и гормонального лечения на показатели общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.
2. Оценить динамические изменения уровня ПСА и объема предстательной железы у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.
3. Определить наличие лечебного патоморфоза, как результата неoadъювантного лекарственного лечения, у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

4. Оценить профиль токсичности неoadъювантного противоопухолевого лекарственного лечения (химиогормональной терапии и гормональной терапии) у больных РПЖ высокого и очень высокого риска.
5. Оценить частоту развития эректильной дисфункции у больных РПЖ высокого и очень высокого риска после РПЭ и неoadъювантного противоопухолевого лечения.
6. Проанализировать степень развития недержания мочи после РПЭ в раннем послеоперационном периоде у больных РПЖ высокого и очень высокого риска.
7. Провести фармакоэкономический анализ противоопухолевой лекарственной терапии с последующей РПЭ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Научная новизна исследования

Проведен сравнительный анализ использования неoadъювантной химиогормональной терапии доцетакселом в сочетании с дегареликсом, гормональной неoadъювантной терапии и РПЭ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Показано преимущество неoadъювантной химиотерапии доцетакселом и гормональной терапии дегареликсом по показателям безрецидивной выживаемости по сравнению с хирургическим лечением.

Проведение неoadъювантной химиогормональной и гормональной терапии показало наличие патоморфологического ответа, при этом не достигнуто полных лечебных патоморфозов.

На основе результатов исследования показано, что неoadъювантная противоопухолевая лекарственная терапия не повлияла на функциональные результаты хирургического лечения у больных РПЖ высокого и крайне высокого риска.

Разработан и получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» (Патент № RU 2675695 Бюл. № 36 от 24.12.2018 г.).

Научная и практическая значимость работы

Оценена эффективность лечения по данным общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости, а также динамическому изменению уровня ПСА и объема предстательной железы на фоне неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии.

Полученные данные не продемонстрировали эффективность неoadъювантной химиогормонотерапии препаратами доцетаксел и дегареликс у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что проведение неoadъювантной химиотерапии доцетакселом в сочетании с гормональной терапией дегареликсом сопровождается более высоким уровнем токсичности терапии.

Неoadъювантная химиогормональная и гормональная терапия способствовала появлению лечебного патоморфологического ответа (без достижения полных ответов).

Методология и методы исследования

Материалом исследования послужили данные о 138 пациентах с диагнозом рак предстательной железы высокого и очень высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с марта 2014 г. по август 2019 г.

Методологическая часть исследования включила в себя изучение литературных данных по проблеме РПЖ, определение цели и задач работы. На основании собранных данных составлен план диссертационного исследования, выдвинуты гипотезы. В ходе проведения исследования были систематизированы результаты, обоснованы и сформулированы выводы и практические рекомендации. Проведено сопоставление результатов работы с литературными данными.

Специальным методом научного познания стал регрессионный анализ Кокса (модель пропорциональных рисков Кокса), позволивший оценить влияние номинальных и количественных предикторов на безрецидивную выживаемость. Модель бинарной логистической регрессии использовалась для поиска зависимости качественного дихотомического отклика (наличие или отсутствие нежелательных явлений) от количественных показателей (возраст, уровень ПСА и размер предстательной железы до лечения).

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированная неоадьювантная химиогормонотерапия доцетакселом и дегареликсом имеет незначительное преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ и неоадьювантной гормональной терапией у больных РПЖ высокого и очень высокого риска и не влияет на общую выживаемость.
2. Комбинация доцетаксела и дегареликса обладает более серьезным спектром токсичности в сравнении с гормональной терапией, однако, нежелательные явления, возникшие на фоне комбинированного метода лечения, не повлияли на время до начала хирургического лечения в объеме РПЭ.
3. Проведение неоадьювантной лекарственной терапии не оказало влияния на функциональные нарушения после РПЭ (эректильная дисфункция, нарушение мочеиспускания). Проявления функциональных нарушений относятся к послеоперационным осложнениям РПЭ.
4. Следствием проведения неоадьювантной лекарственной терапии являлся патоморфологический ответ опухоли без достижения полных лечебных патоморфозов.
5. Проведение неоадьювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом не продемонстрировало свою эффективность для практического применения, ввиду отсутствия влияния на общую выживаемость, незначительного увеличения безрецидивной выживаемости, отсутствия случаев полного патоморфологического ответа, высокой частоты осложнений 3-4 степени, а также высокой стоимости терапии с учетом фармакоэкономического анализа.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность результатов доказана достаточным клиническим материалом исследования (138 пациентов с диагнозом рак предстательной железы высокого и очень высокого риска). Обоснованность полученных результатов подтверждена статистической обработкой материала. Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программ "Statistica 6.0" (StatSoftInc., USA) и R (v. 4.0.3), которые обеспечили выполнение общепринятых математико-статистических методов.

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, из них 4 статьи, в журналах, рекомендованных ВАК, а также

статьи и тезисные работы в материалах региональных, всероссийских и международных съездов и конференций.

Получен патент на изобретение «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска» № 2675695 (24.12.2018 г.).

Апробация диссертации состоялась (19.05.2021 г.) на заседании научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на конкурсе молодых ученых с темой доклада «Роль неoadъювантной терапии рака предстательной железы» (Санкт-Петербург, 2016); на постерной сессии III Baltic EAU Meeting, стендовый доклад «Safety and efficacy of neoadjuvant chemohormonal and hormonal treatment followed by radical prostatectomy for patients with high – and very high prostate cancer: Initial results of prospective, randomized, phase III clinical trial» (Эстония, г. Таллин, 27-28.05.2016 г.); на III Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи – 2017» (23-25.06.2017 г.); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммунотерапии солидных опухолей» (Санкт-Петербург, 20-21.09.2019 г.); на VI Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2020» (25-28.06.2020 г.); на междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Endourocenter meeting – 2021» (Санкт-Петербург, 29-30.10.2021 г.).

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в научно-практическую деятельность научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, научного отделения общей онкологии и урологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акты внедрения от 07.07.2021 г.).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы согласно тематики диссертационного исследования. Собственнолично оформлена база данных на основании первичной документации пациентов.

Автор участвовала не только в определении лечебной тактики, проведении необходимого объема обследования пациентов, но и в коррекции терапии по поводу нежелательных явлений и сопутствующего лекарственного лечения. Проводила дальнейшее наблюдение за больными РПЖ высокого и очень высокого риска, подвергавшимся только хирургическому лечению – РПЭ или в комбинации с неoadъювантной противоопухолевой терапией в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы заключение и выводы по материалам исследования. На разных этапах работы полученные результаты подготавливались для публикации и представления на научно-практических мероприятиях различного уровня.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и специальности 3.1.13. – Урология и андрология («медицинские науки»).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, включает список используемых сокращений и терминов, введение, главы: литературный обзор, материал и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 35 рисунками. Список литературы содержит 133 источника отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование включено 138 больных РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с марта 2014 г. по август 2019 г.

В группу высокого и очень высокого риска включались пациенты, имеющие следующие параметры: ПСА >20 нг/мл и/или сумма баллов по шкале Глисона >8 и/или клиническая стадия >T2c. Пациенты во всех трех группах были сопоставимы по возрасту, объему предстательной железы, уровню общего ПСА, сумме баллов по шкале Глисона, данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование неoadьювантной терапии РПЖ высокого риска

Показатель	Группа РПЭ	Группа ХГТ+РПЭ	Группа ГТ+РПЭ	p
Возраст (M±SD), (диапазон) лет	62,08±6,67 (45-75)	62,89±7,25 (43-73)	63,07±5,60 (49-71)	0,472
ПСА при постановке диагноза (M±SD), (диапазон) нг/мл	29,47±31,13 (10-192)	34,62±34,85 (7,50-180)	27,15±29,70 (4,6-184)	0,684
Объём простаты (M±SD), (диапазон), см ³	46,86±17,76 (17-105)	51,61±37,47 (21-240)	37,90±11,09 (16-77)	0,435
Клиническая стадия TNM				
cT2bN0M0	2	2	0	
cT2cN0M0	12	3	15	
cT2cN1M0	1	0	1	
cT3aN0M0	24	10	20	
cT3aN1M0	0	4	1	
cT3bN0M0	6	15	8	
cT3bN1M0	1	10	1	
cT4aN0M0	0	1	0	
cT4aN1M0	0	1	0	

Продолжение таблицы 1

Сумма баллов по шкале Глисона				
6 (модель градации: 3+3)	1	4	9	
7 (модель градации: 3+4; 4+3)	5	18	23	
8 (модель градации: 4+4; 3+5; 5+3)	30	14	11	
>8 (модель градации: 4+5; 5+4; 5+5)	10	10	3	
Примечание – M – среднее; SD – стандартное отклонение.				

Обследование перед началом лечения включало: сбор жалоб и анамнез заболевания, физикальный осмотр, анализ крови на ПСА, клинический, биохимический (общий белок, глюкоза, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, электролиты, общий билирубин) анализы крови, коагулограмму, общеклинический анализ мочи. Данные объективного обследования: компьютерная томография груди, живота, магнитно-резонансная томография малого таза и трансректальное ультразвуковое исследование, остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование органов живота и малого таза, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография.

Пациенты разделены на 3 группы. Первой группе пациентов выполнялось оперативное лечение в объеме РПЭ (n=46). Второй группе пациентов проводилась неoadъювантная химиогормональная терапия (ХГТ): химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией антагонистом гонадотропин рилизинг-гормона (ГнРГ) дегареликсом с последующим хирургическим лечением (ХГТ+РПЭ, n=46). Третья группа больных получала различную неoadъювантную гормональную терапию (ГТ+РПЭ) (n=46).

Стадирование проводилось согласно стандартам Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), актуальных на момент включения пациентов в исследование. Пациенты, имеющие поражение лимфатических узлов, чаще были включены в группу неoadъювантной ХГТ. От всех больных или их законных представителей было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение неoadъювантной терапии.

Всем пациентам хирургическое вмешательство выполнялось в объеме лапароскопической РПЭ с тазовой лимфаденэктомией (ТЛАЭ), без нервосбережения. Операции выполнялись врачами хирургического отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, имеющими достаточный опыт проведения лапароскопических простатэктомий. При проведении неoadъювантной лекарственной терапии РПЭ выполнялась после окончания запланированного лечения (6 циклов неoadъювантной терапии). РПЭ выполнялась через 3-6 недель с момента окончания последнего цикла неoadъювантного лечения.

Исследуемый режим неoadъювантного лекарственного химиогормонального лечения заключался в проведении 6 циклов химиотерапии препаратом доцетаксел (75 мг/м², в/в, кап) 1 раз в 21 день в сочетании с антагонистом ГнРГ дегареликсом (в инициальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг, далее в поддерживающем режиме по 80 мг, 1 раз в 28 дней, п/к).

Примечание – дегареликс вводился в Д1 и Д2 первого цикла по 120 мг п/к, доцетаксел вводился в Д3 первого цикла в дозе 75 мг/м² в/в, кап., 1 раз в 21 день. Со 2-го по 6-ой циклы дегареликс вводился в Д1 в дозе 80 мг, п/к, 1 раз в 28 дней, доцетаксел вводился в Д1 в дозе 75 мг/м², в/в, кап., 1 раз в 21 день.

Третья группа была набрана ретроспективно, в ней пациенты получали неoadьювантную ГТ (применялись различные варианты ГТ) с последующей РПЭ:

1. 11 пациентов получили 6 введений препарата дегареликс в инициальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг с поддерживающей дозой 80 мг через 1 месяц после введения начальной дозы, 1 раз в 28 дней, п/к, с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 месяцев.
2. 15 пациентов получили терапию агонистами ЛГРГ гозерелин 3,6 мг 1 раз в 28 дней или бусерелин по 10,8 мг 1 раз в 84 дня п/к или по 3,75 мг 1 раз в 28 дней в/м.
3. 12 пациентов получали терапию антиандрогенами флутамид 250 мг × 3 раза/сут. внутрь каждые 8 ч., бикалутамид 150 мг/сут. внутрь однократно в монорежиме.
4. 8 пациентов получали комбинацию антиандрогенов и аналогов ЛГРГ.

Учитывая сопоставимость эффективности препаратов гормональной терапии, пациенты объединены в одну группу неoadьювантной гормональной противоопухолевой терапии.

Первичным конечным результатом исследования является общая и безрецидивная выживаемости. Вторичные конечные результаты исследования: частота ответа (изменение объема предстательной железы, динамика уровня ПСА) на системное лечение; выраженность и наличие лечебного патоморфоза РПЖ в ответ на системную терапию.

Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Под безрецидивной выживаемостью (БРВ) принимали время от начала лечения, до первых признаков прогрессирования. При анализе скорректированной выживаемости учитывали случаи смерти онкологических больных только по основному заболеванию.

Оценка динамики уровня ПСА проводилась путем определения данного показателя в группах неoadьювантной терапии 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. Под прогрессированием заболевания понимали любое увеличение клинической стадии и/или рост уровня ПСА более, чем на 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях. Уровень ПСА определялся по анализу крови, данные референсных значений указывались в стандартных единицах измерения нг/мл. Объем предстательной железы рассчитывался по данным МРТ малого таза (в см³) из расчета по формуле объема эллипсоида:

$$V = \text{Верхне-нижний размер (см)} \times \text{переднее-задний размер (см)} \times \text{поперечный размер (см)} \times 0,52 \quad (0,52 - \text{коэффициент}), \quad (1)$$

Учитывая отсутствие в клинических рекомендациях шкалы оценки лечебного патоморфоза для РПЖ, констатация факта его наличия предполагало обнаружение признаков патоморфологических изменений опухолевых клеток.

К признакам наличия лечебного патоморфоза нами были отнесены:

1. Архитектура опухоли представлена паттернами в виде сжатых сливных желез, полей опухолевых клеток, мелких кластеров или цепочек клеток, единичными опухолевыми клетками (соответствуют паттернам 4 и 5 по Глисону).
2. Цитологические черты: светлая цитоплазма опухолевых клеток,

конденсация хроматина, визуальное уменьшение ядра, исчезновение ядрышек.

3. Архитектурные и цитологические изменения в нормальных железах: атрофия и инволюция желез, светлая цитоплазма ацинарных клеток, визуальное уплотнение ядер и ядрышек, конденсация хроматина.

4. Наличие лимфоцитарной инфильтрации.

5. Наличие участков некроза в пределах ранее существующего опухолевого узла, полей пенистых макрофагов, лимфогистиоцитарной инфильтрации, новообразованных сосудов, гемосидерина.

Наличие лечебного патоморфоза определялось только в случае обнаружения всех первых 4 оцениваемых признаков (наличие участков опухоли с соответствующими цитологическими и архитектурными признаками на фоне измененных нормальных желез и наличия лимфоцитарной инфильтрации). Признаки из пункта 5 часто отсутствовали.

Перед каждым циклом неoadьювантного лечения у пациентов оценивались нежелательные явления (НЯ), клинический и биохимический анализы крови, уровень ПСА. Степень осложнений определялась с использованием общих критериев токсичности, предложенных Национальным институтом рака, США (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute), а также в соответствии с Международной терминологией критериев НЯ (CTCAE) v5.0. от 2017 года.

Оценка отдаленных осложнений после РПЭ заключалась в регистрации всех послеоперационных НЯ. С целью выявления степени недержания мочи с помощью стандартного опросника ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form – международного индекса оценки удержания, разработанного и рекомендованного Международной консультацией по недержанию мочи). Пациентам также проводился РАД-тест. Анкетирование пациентов также включало оценку эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5.

Оценка экономической целесообразности проводилась на основании анализа затрат на терапию РПЖ с назначением неoadьювантной ХГТ и ГТ в сочетании с РПЭ. В качестве критерия клинической эффективности использовали динамику уровня ПСА и объема предстательной железы. Расчет затрат на неoadьювантную терапию осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки в РФ (11,61%), Затраты на введение соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2020 г. Затраты на проведение РПЭ определены согласно прайсу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (оперативное лечение IV категории сложности).

Данные по пациентам, получавшим лечение в рамках исследования, хранились в базе данных Microsoft Office Access 2010. Статистическую обработку и визуализацию данных проводили с помощью Microsoft Excel 2010, “Statistica 6.0” (StatSoftInc, USA) и R (v. 4.0.3), которые обеспечили выполнение общепринятых математико-статистических методов. При исследовании взаимосвязи между номинальными и порядковыми переменными использовали таблицы сопряженности, анализ которых проводили посредством критерия χ^2 Пирсона. Для анализа независимых групп переменных в количественных шкалах использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий Крускала–Уолиса, а зависимых (парных) – с помощью критерия Уилкоксона. Анализ выживаемости проводили при помощи процедуры построения кривых Каплана–Мейера, для сравнения кривых использовали критерий Гехана. Для поиска зависимости качественного дихотомического отклика (наличие или отсутствие НЯ) от количественных показателей (возраст, уровень ПСА до

лечения, размер простаты до лечения) и прогноза риска использовалась модель бинарной логистической регрессии. Все различия считали статистически значимыми при показателе $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование неoadъювантной противоопухолевой терапии пациентов РПЖ высокого риска и очень высокого риска: эффективности и токсичности неoadъювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом, моногормонотерапии и РПЭ, как самостоятельного метода лечения. Всего в исследование включено 138 пациентов РПЖ высокого риска и очень высокого риска. Лечение проводилось на базе хирургического отделения онкоурологии и общей онкологии и отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период за 2014-2019 гг. Исследование получило одобрение этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (выписка № 22/207 от 21.11.2016 г.). На проведение данной методики неoadъювантной терапии получен патент № RU 2675695 «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Изучение общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости у больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском рецидива заболевания после проведенного неoadъювантного лекарственного лечения

В ходе работы проведена оценка ОВ и БРВ больных РПЖ высокого риска, включенных в исследование. Результаты оценки ОВ приведены на рисунке 1, статистически значимых различий между группами исследования не достигнуто ($p = 0,8233$).

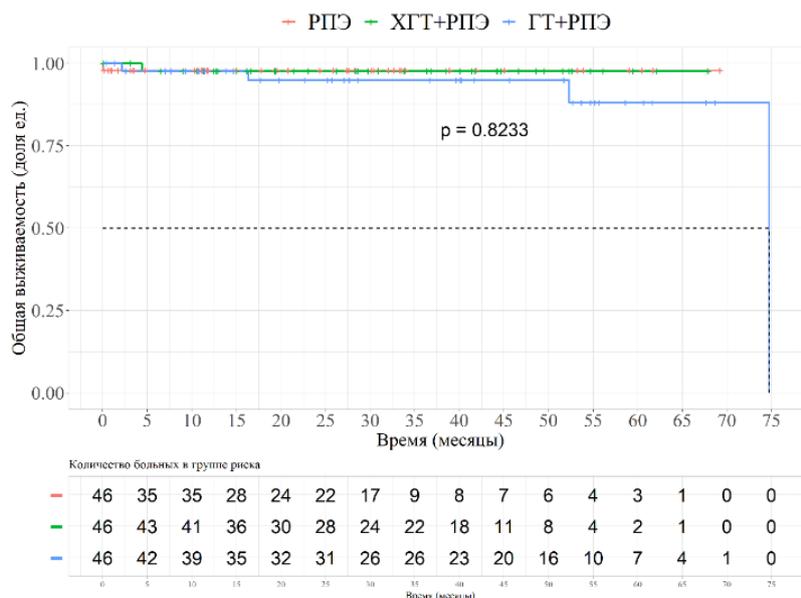


Рисунок 1 – Кривые ОВ пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования

Медиана ОВ в двух группах исследования: РПЭ и неoadьювантной ХГТ+РПЭ не достигнута ($p=0,8233$, критерий Гехана). В группе пациентов, получавших неoadьювантную ГТ+РПЭ медиана ОВ составила 74,7 мес. Пятилетняя ОВ в группе РПЭ составила 97,8%, в группе ХГТ+РПЭ – 97,8%, в группе ГТ+РПЭ равнялась 93,5%. Статистически значимых различий не отмечено, $p=0,43$.

В группе пациентов после РПЭ, как основного метода лечения, умер 1 пациент ввиду послеоперационных осложнений. В группе пациентов ХГТ+РПЭ умер также 1 пациент по причине, не связанной с проводимым лечением. В группе пациентов ГТ+РПЭ умерли 4 больных (один – по причине послеоперационных осложнений, двое пациентов – в период наблюдения после проведенного лечения по причинам, не связанным с опухолевым процессом и один больной от прогрессирования основного заболевания).

Результаты оценки БРВ в трех группах исследования приведены на рисунке 2. Проведенный анализ за весь период наблюдения (6,2 лет) показал, что БРВ в группе РПЭ оказалась ниже, чем в других изученных группах ($p=0,0436$, критерий Гехана). Так, медиана БРВ в группе РПЭ составила всего 24,2 мес., тогда как в группе ХГТ+РПЭ составила 36,6 мес., а в группе ГТ+РПЭ – 47,9 мес. Пятилетняя БРВ в группе РПЭ составила 40,7%, в группе ХГТ – 44,2%, в группе ГТ – 35,7% ($p=0,0213$, критерий Гехана).

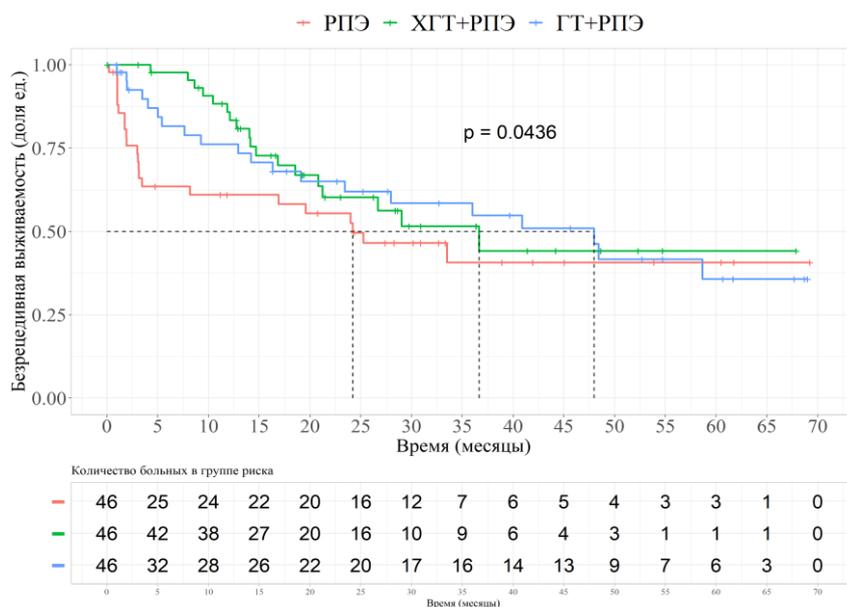


Рисунок 2 – Кривые БРВ пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования

На момент анализа данных, от рака простаты умер 1 пациент в группе неoadьювантной ГТ+РПЭ, в то время как в двух других группах (РПЭ и ХГТ+РПЭ) пациенты погибли по другим причинам. Поэтому, оценка скорректированной выживаемости в нашем исследовании преждевременна из-за отсутствия событий в двух группах исследования. Таким образом, анализ скорректированной выживаемости не дал статистически значимых различий у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования ($p=1,0$).

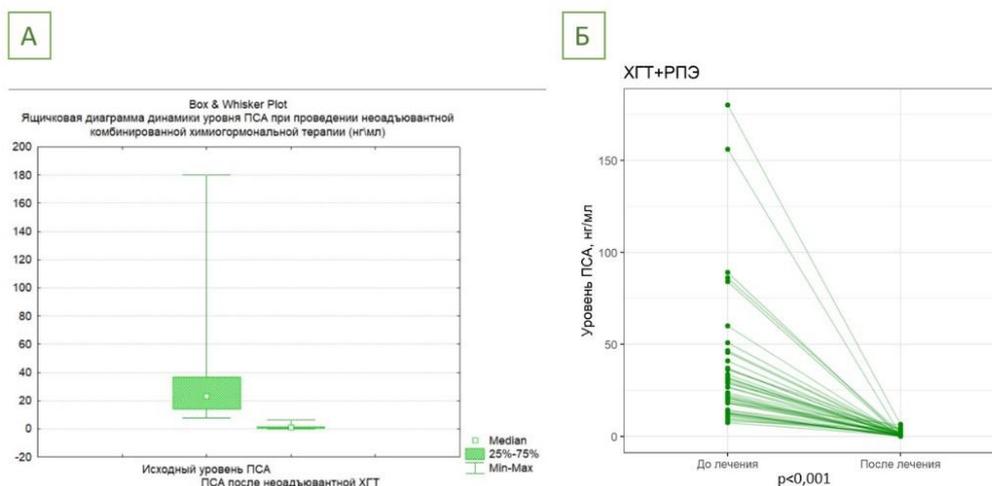
Оценка динамики уровня простатического специфического антигена и изменения объема предстательной железы в результате неoadъювантного лекарственного лечения

В нашем исследовании проведена оценка динамики уровня ПСА и изменения объема предстательной железы в результате неoadъювантного лекарственного лечения. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика объемов простаты, динамика уровня ПСА

Показатель	ХГТ+РПЭ			ГТ+РПЭ		
	до лечения	после лечения	р	до лечения	после лечения	р
Уровень ПСА, нг/мл (диапазон)	34,62±34,85 (7,50-180)	1,28±1,51 (0,00-6,50)	<0,001	27,1±29,7 (4,6-184)	3,49±4,68 (0,04-19,50)	<0,001
Объем простаты, см ³ (диапазон)	51,61±37,47 (21-240)	30,95±13,62 (12-74)	<0,001	37,9±11,09 (16-77)	30,36±12,67 (11-77)	<0,001

Уровень ПСА до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ХГТ, в среднем составил 34,62±34,85 нг/мл в диапазоне значений от 7,50 до 180 нг/мл. После проведенного лечения уровень ПСА в среднем составлял 1,28±1,51 нг/мл в диапазоне от 0,00 до 6,50 нг/мл, отмечено статистически значимое снижение показателя в 27 раз (на 96,3%), $p < 0,001$. Графическое изображение динамики уровня ПСА представлено на рисунке 3.

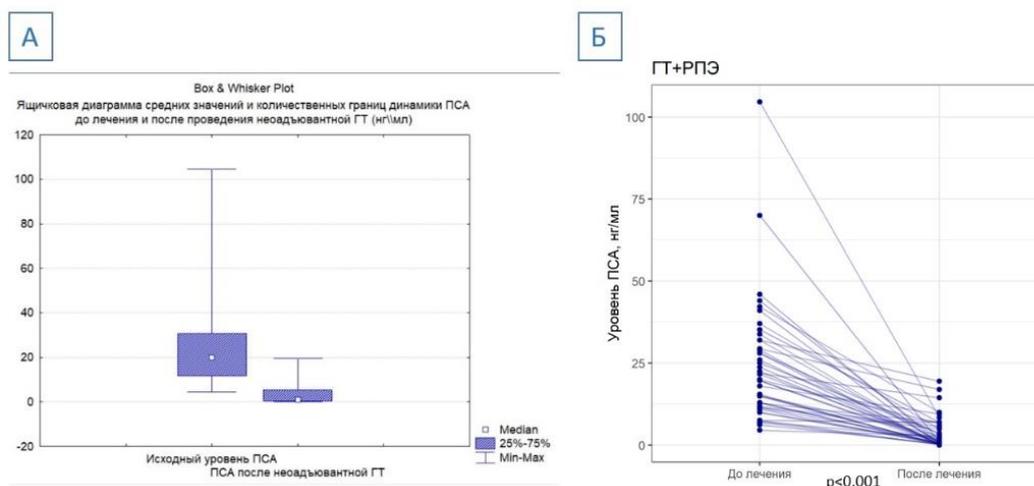


А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ; Б – динамика уровня ПСА на фоне ХГТ.

Рисунок 3 – Динамика уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ

Уровень ПСА до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ГТ, в среднем составил 27,1±29,7 нг/мл в диапазоне от 4,6 до 184 нг/мл. После проведенного лечения уровень ПСА в среднем составлял 3,49±4,68 нг/мл в диапазоне от 0,04 до 19,50 нг/мл, отмечено статистически значимое

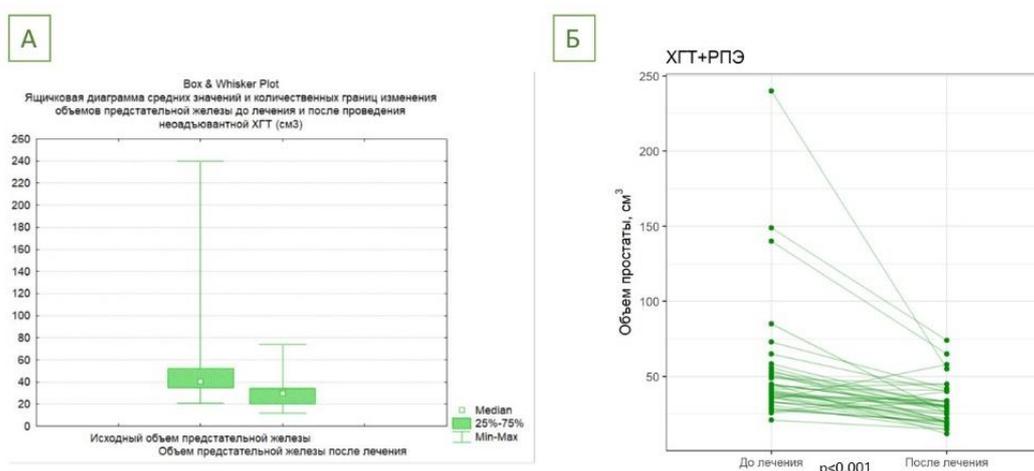
снижение показателя в 7,7 раз (на 87,1%), $p < 0,001$. Графическое изображение динамики ПСА представлено на рисунке 4.



А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ; Б – динамика уровня ПСА на фоне ГТ.

Рисунок 4 – Динамика уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ

Объем предстательной железы до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ХГТ, в среднем составил $51,61 \pm 37,47$ см³ в диапазоне от 21 до 240 см³. После проведенного лечения объем железы в среднем составлял $30,95 \pm 13,62$ см³ в диапазоне от 12 до 74 см³, отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,66 раз (на 40%), $p < 0,001$. Графическое изображение изменения объемов предстательной железы на фоне лечения представлено на рисунке 5.

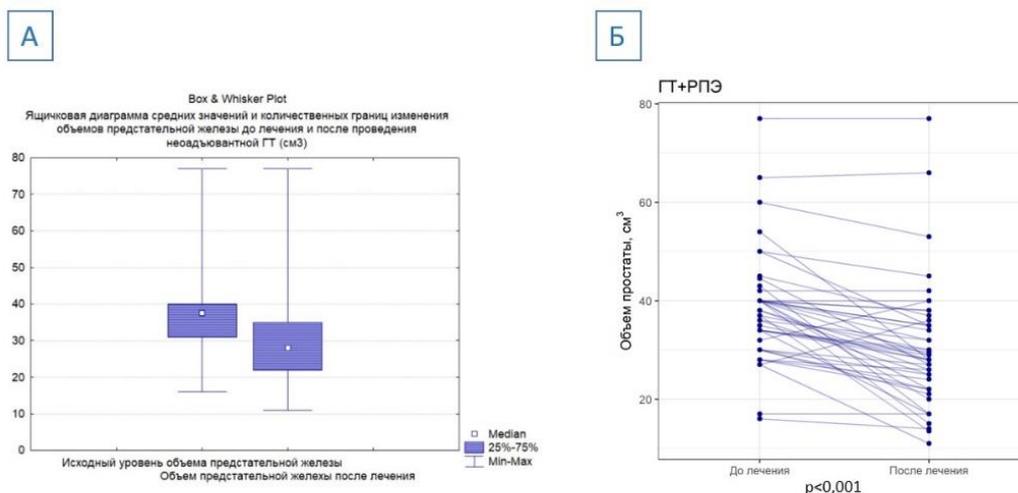


А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики объема простаты до и после проведения неoadъювантной ХГТ; Б – динамика объема простаты на фоне ХГТ.

Рисунок 5 – Динамика объема предстательной железы до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ

Объем предстательной железы до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ГТ, в среднем составил $37,9 \pm 11,09$ см³ в диапазоне с 16

до 77 см³. После проведенного лечения объем простаты в среднем составлял 30,36±12,67 см³ в диапазоне с 11 до 77 см³, отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,23 раза (на 20%), $p < 0,001$, что представлено на рисунке 6.



А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики объема простаты до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ; Б – динамика объема простаты на фоне ГТ.

Рисунок 6 – Динамика объема предстательной железы до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ

Оценка лечебного патоморфоза операционного материала после проведения неoadъювантного лекарственного лечения

В рамках проведения исследования нами осуществлена одна из основных задач неoadъювантной терапии – определение наличия лечебного патоморфоза на основании изучения послеоперационного материала пациентов, получавших лекарственное лечение в неoadъювантном режиме. В мировой практике отсутствует классическое понятие «лечебного патоморфоза» для РПЖ и, как таковой шкалы его измерения, однако, нами выделен ряд признаков, наличие и отсутствие которых, позволило судить о эффективности проведенной терапии.

Всего нами оценено 87 случаев РПЖ высокого и очень высокого риска после проведенного неoadъювантного лекарственного лечения с последующей РПЭ в обеих группах (43 в группе ХГТ+РПЭ и 44 в группе ГТ+РПЭ).

Морфологическое исследование операционного материала включало следующие показатели: определение краев резекции, дифференцировка опухоли, первичные размеры и расположение опухолевого очага, оценка глубины инвазии, наличие сосудистой и лимфатической инвазии, оценка лечебного патоморфоза.

В обеих группах неoadъювантной противоопухолевой терапии случаев полного патологического ответа выявлено не было. Однако, нам удалось отметить морфологические изменения в опухоли. В нашей работе мы ставили задачу выявить критерий патоморфоза по факту его фактического регистрирования, т.е. «есть» или «нет», и если патоморфологические изменения нами были обнаружены, то следовало отметить их степень выраженности. В таблице 3 представлены данные о наличии и отсутствии лечебного патоморфоза, в том числе и о его характеристиках.

Таблица 3 – Оценка лечебного патоморфоза после проведения неoadъювантной лекарственной терапии у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска двух групп исследования

Наличие лечебного патоморфоза после проведения неoadъювантного лекарственного лечения				
ХГТ+РПЭ, (n=43)		ГТ+РПЭ, (n=44)		р
17 (39%)		8 (18%)		0,017
Степень выраженности изменений				
Выраженный	5 (29%)	Выраженный	2 (25%)	
Невыраженный	12 (71%)	Невыраженный	6 (75%)	
Всего	17 (100%)	Всего	8 (100%)	

Всего в группе комбинированной терапии лечебный патоморфоз отмечен у 39% (17) больных, из них в 71% случаев (12 пациентов) патоморфоз обладал невыраженными свойствами, выраженные изменения были отмечены в 29% случаях (у 5 больных). В группе ГТ+РПЭ лечебный патоморфоз отмечен в 18% случаях (8 пациентов), из них у 75% (6 пациентов) патоморфоз обладал невыраженными изменениями, и выраженная реакция была отмечена в 25% случаях (у 2 больных) ($p=0,017$).

Оценка токсичности и безопасности неoadъювантного противоопухолевого лекарственного лечения у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска

В нашей работе проведена оценка токсичности и безопасности неoadъювантной противоопухолевой терапии у больных РПЖ высокого и очень высокого риска, проанализированы все нежелательные явления (НЯ) на фоне комбинированного лекарственного лечения доцетакселом в сочетании с дегареликсом, а также самостоятельной ГТ.

У 92 пациентов обеих групп РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лекарственную терапию в неoadъювантном режиме в рамках исследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2019 гг., был зарегистрирован 241 случай НЯ. В группе ХГТ+РПЭ количество НЯ составило 169 (70%) случаев, в группе ГТ+РПЭ число НЯ равнялось 72 (30%). Любые НЯ любой степени тяжести зарегистрированы преимущественно у большинства пациентов: у 89% в группе ХГТ и у 89% в группе ГТ. Однако, у 5 пациентов (10,8%) получавших неoadъювантную ХГТ, и у 5 пациентов (10,8%), получавших неoadъювантную ГТ, не было отмечено НЯ за период лечения. Проведение неoadъювантной ХГТ и ГТ не повлияло на сроки проведения РПЭ.

При анализе токсичности в группе ХГТ+РПЭ ($n=46$) выявлено, что осложнения лекарственной терапии 1-2 ст. наблюдались у 27 (58,7%) больных, корректировались симптоматической терапией, что не повлияло в целом на проводимую лечебную тактику; НЯ 3-4 степени наблюдались у 14 (30,5%) пациентов (таблица 4).

Таблица 4 – Частота НЯ неoadъювантной ХГТ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в рамках клинического исследования

Нежелательное явление	ХГТ+РПЭ, n=46		
	степень тяжести (кол-во, %)		общее кол-во, %
	1-2	3-4	
Все нежелательные явления	27 (58,7)	14 (30,5)	41 (89)
Гематологические нежелательные явления			
Анемия	2 (4,3)	–	2 (4,3)
Лейкопения	14 (30,4)	1 (2,1)	15 (32,5)
Лимфоцитоз	1 (2,1)	–	1 (2,1)
Нейтропения	10 (21,8)	14 (30,4)	24 (52,2)
Фебрильная нейтропения	–	4 (8,7)	4 (8,7)
Негематологические нежелательные явления			
Алоpecia	11 (23,9)	–	11 (23,9)
Артралгия	4 (8,7)	–	4 (8,7)
Астения	15 (32,6)	1 (2,1)	16 (34,7)
Болевой синдром	3 (6,5)	–	3 (6,5)
Болезненность в месте введения препарата	8 (17,4)	–	8 (17,4)
Герпетическая инфекция	–	1 (2,1)	1 (2,1)
Гипергликемия	2 (4,3)	–	2 (4,3)
Гипертензия	7 (15,2)	2 (4,3)	9 (19,5)
Гриппоподобный синдром	5 (10,8)	–	5 (10,8)
Диарея	8 (17,4)	–	8 (17,4)
Изменение структуры ногтей	5 (10,8)	–	5 (10,8)
Икота	1 (2,1)	–	1 (2,1)
Кожная сыпь	2 (4,3)	–	2 (4,3)
Нарушение вкуса	1 (2,1)	–	1 (2,1)
Отеки нижних конечностей	2 (4,3)	–	2 (4,3)
Периферическая нейропатия	4 (8,7)	3 (6,5)	7 (15,2)
Повышение билирубина	6 (13,0)	–	6 (13,0)
Повышение креатинина	6 (13,0)	–	6 (13,0)
Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	13 (28,2)	1 (2,1)	14 (30,3)
Стоматит	3 (6,5)	1 (2,1)	4 (8,6)
Сухость во рту	1 (2,1)	–	1 (2,1)
Тошнота	7 (15,2)	–	7 (15,2)

Опосредованно, гормональное лечение, как компонент неoadъювантной терапии, не привело к развитию серьезных нежелательных явлений. Основную часть НЯ в группе ГТ составили осложнения 1-2 степени и были отмечены у 41 (89%) пациента, НЯ 3-4 степени отмечено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Нежелательные явления неoadьювантной гормонотерапии у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в рамках клинического исследования

Нежелательное явление	ГТ+РПЭ, n=46	
	степень тяжести, кол-во, %	общее кол-во, %
Все нежелательные явления	1-2	
	41 (89)	41 (89)
Гематологические нежелательные явления		
Анемия	7 (15,2)	7 (15,2)
Негематологические нежелательные явления		
Бессонница и головная боль	9 (19,5)	9 (19,5)
Болезненный инфильтрат передней брюшной стенки и боли в месте введения	9 (19,5)	9 (19,5)
Гипертермия	2 (4,3)	2 (4,3)
Запор	1 (2,1)	1 (2,1)
Кожный зуд	2 (4,3)	2 (4,3)
Костно-мышечные боли	5 (10,8)	5 (10,8)
Одышка и кашель	5 (10,8)	5 (10,8)
Периферические отеки нижних конечностей	7 (15,2)	7 (15,2)
Повышение массы тела	7 (15,2)	7 (15,2)
Повышение трансаминаз (АЛТ, АСТ)	3 (6,5)	3 (6,5)
Потеря вкуса и обоняния	1 (2,1)	1 (2,1)
Потливость и чувство приливов	9 (19,5)	9 (19,5)
Расслоение ногтевой пластины	2 (4,3)	2 (4,3)
Снижение аппетита	1 (2,1)	1 (2,1)
Сухость во рту	2 (4,3)	2 (4,3)

Нами проведен анализ общих НЯ в ходе проведения двух вариантов неoadьювантной терапии (ХГТ доцетакселом в сочетании с дегареликсом и различных вариантов гормональной терапии в монорежиме) у пациентов, получавших лечение в рамках исследования РПЖ высокого и очень высокого риска.

Целью проведенного анализа был поиск взаимосвязи между количественными переменными, т.е. НЯ, для ХГТ и для ГТ в неoadьювантном режиме. Под фактором риска в данном анализе принимался тип лечения, в то время как под итогом – наличие конкретного НЯ на фоне проводимой неoadьювантной терапии (рисунок 7).

Проведенный анализ таблиц сопряженности, графически представленных мозаичными диаграммами, показал, что при применении неoadьювантой ХГТ статистически значимо отмечено повышение уровня трансаминаз, при сравнении с ГТ ($p=0,026$). При проведении ГТ до операции статистически значимым НЯ было чувство приливов ($p=0,024$) в сравнении с комбинированным лечением. Небольшая численность в группах и малое количество выявленных НЯ сказались на полученных нами данных.

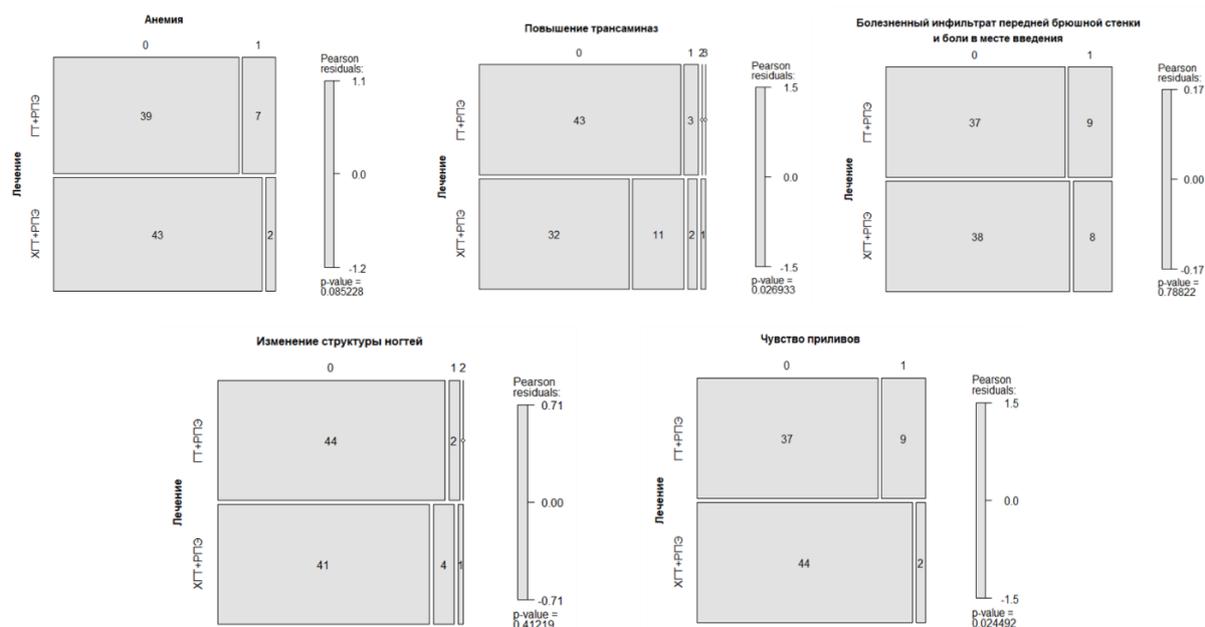


Рисунок 7 – Мозаичные диаграммы анализа таблиц сопряженности

Оценка нежелательных явлений после неoadъювантной лекарственной терапии и радикальной простатэктомии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска

Этап оперативного лечения заключался в проведении лапароскопической РПЭ с расширенной лимфаденэктомией без нервосбережения у всех пациентов, включенных в исследование. Всем 46 (100%) пациентам, включенным в группу оперативного лечения, выполнена РПЭ. В группе неoadъювантной ХГТ+РПЭ этот этап завершили 43 (93,4%) пациента, в группе неoadъювантной ГТ+РПЭ – 44 (95,6%) пациентов. Проведение неoadъювантной терапии не оказало технического препятствия для выполнения оперативного лечения.

Нами проведена оценка частоты отдаленных осложнений после неoadъювантной лекарственной терапии и РПЭ у трех групп пациентов, данные представлены в таблице 6. Недержание мочи (НМ) и эректильная дисфункция (ЭД) стали самыми многочисленными осложнениями, ухудшающими качество жизни и доставляющими дискомфорт пациентам.

Таблица 6 – Частота отдаленных осложнений после РПЭ

Осложнение	РПЭ	ХГТ+РПЭ	ГТ+РПЭ
Недержание мочи, всего	39% (18/46)	26% (11/43)	48% (21/44)
1 степень	44% (8)	46% (5)	48% (10)
2 степень	39% (7)	36% (4)	38% (8)
3 степень	17% (3)	18% (2)	14% (3)
Эректильная дисфункция	100%	100%	100%
Абсцесс подвздошной области	0	0	2,3% (1)
Невропатия запирающего нерва	0	2,3% (1)	0

Проведенный опрос пациентов, по данным шкалы МИЭФ-5, до начала терапии выявил наличие ЭД у 36 (78%) больных в группе РПЭ; у 41 (89%) пациента – в группе неoadъювантной ХГТ+РПЭ; и у 39 (84%) пациентов в группе неoadъювантной ГТ+РПЭ.

В процессе лечения пациенты повторно проходили анкетирование, по данным которого установлено, что 41 (89%) пациент отмечал наличие ЭД на фоне химиогормонального режима лечения и 42 (91%) пациента имели ЭД, получая ГТ перед РПЭ. После окончания запланированных этапов неoadъювантного противоопухолевого лекарственного лечения с дальнейшим выполнением оперативного вмешательства в объеме РПЭ без нервосбережения в течение 4 недель у всех пациентов (100%) обеих групп выявлена ЭД, согласно шкале МИЭФ-5.

Проведение неoadъювантной ХГТ не оказало влияния на частоту развития ЭД у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска (89% пациентов имели ЭД до проведения неoadъювантной противоопухолевой терапии и у 89% больных она отмечена после циклов ХГТ).

Однако, после проведения оперативного этапа лечения (РПЭ) частота ЭД достигла 100% случаев во всех группах пациентов. Проявление такого функционального нарушения как ЭД, относится к послеоперационным осложнениям РПЭ, учитывая радикальный объем оперативного вмешательства, обусловленного степенью распространенности опухолевого процесса.

Анализ осложнения – недержание мочи после проведенного хирургического этапа лечения

Одним из основных осложнений после оперативного лечения, влияющим на качество жизни пациентов, является НМ. Стоит отметить, что до начала лечения ни у одного пациента из трех групп исследования НМ не наблюдалось.

Данное осложнение, согласно анализу опросника ICIQ-SE, после проведенной РПЭ у пациентов в группе оперативного лечения наблюдалось у 18 (39%) пациентов; в группе ХГТ – у 11 (26%) пациентов; в группе ГТ – у 21 (48%) больных. У всех пациентов данное осложнение относилось к стрессовому недержанию мочи, за счет недостаточности внутреннего уретрального сфинктера.

Проведенный анализ осложнения НМ у пациентов РПЖ высокого риска, включая методику PAD-теста после РПЭ, показал преобладание легкой и средней степени осложнения (рисунок 8).

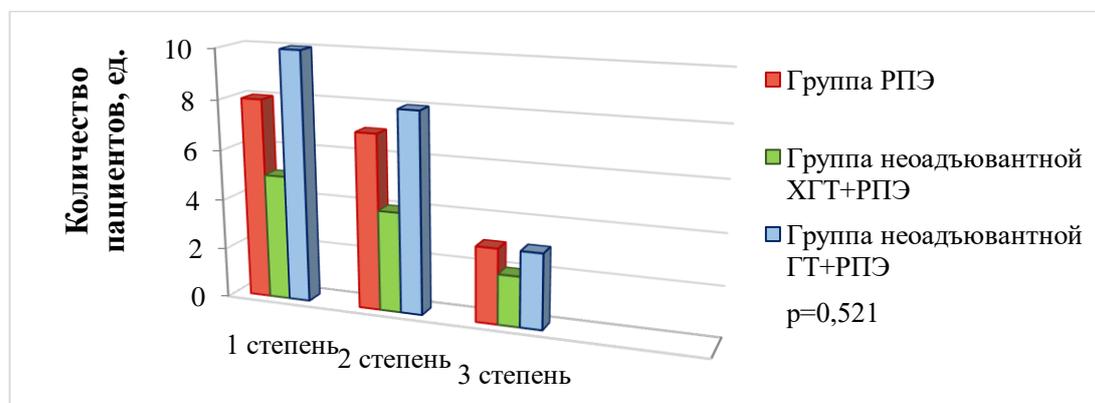


Рисунок 8 – Частота и степень тяжести НМ у пациентов РПЖ высокого риска после проведенного этапа РПЭ

Неoadьювантное противоопухолевое лекарственное лечение больных РПЖ высокого и очень высокого риска не повлияло на развитие недержания мочи ($p=0,521$).

Полученные результаты говорят о необходимости дальнейшего реабилитационного периода у больных с симптомами НМ, особенно имеющих среднюю и тяжелую степени осложнения.

Оценка экономической целесообразности неoadьювантного лекарственного лечения и радикальной простатэктомии

Нами проанализирована эффективность затрат на терапию РПЖ высокого и очень высокого риска с назначением неoadьювантной ХГТ и ГТ. В качестве критериев клинической эффективности использовали снижение уровня ПСА и объема предстательной железы по сравнению с исходным значением.

Расчет затрат на неoadьювантную терапию осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки в РФ (11,61%) (таблица 7). Затраты на введение доцетаксела соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2020 г.

Таблица 7 – Затраты на неoadьювантную терапию в расчете на 1 пациента

Химиогормональная терапия		Гормональная терапия	
МНН	затраты, тыс. руб.	МНН	затраты, тыс. руб.
Доцетаксел	291,741	Дегареликс	19,071
Дегареликс	63,058	Гозерелин	7,572
Введение доцетаксела	27,053	Бусерелин	7,644
		Флутамид	1,557
		Бикалутамид	5,851
Затраты на коррекцию нежелательных реакций	0,294		0,055
Всего	382,146	Всего	37,750

При проведении анализа учитывали затраты на симптоматическую терапию НЯ. Затраты на препараты для коррекции нежелательных реакций рассчитывались на основе средневзвешенной цены препаратов в Санкт-Петербурге в декабре 2020 г.

Из таблицы 7 видно, что затраты на ГТ ниже, чем на ХГТ. С учетом затрат на оперативное вмешательство (380 тыс. руб.), общие затраты при назначении неoadьювантной ХГТ составили 762,146 тыс. руб., а ГТ – 417,750 тыс. руб. Расчет затрат на лапароскопическую РПЭ (операция IV категории сложности) дан, исходя из прайса ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2020 год (согласно данным планово-экономического отдела).

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что проведение ХГТ влечет за собой увеличение затрат на терапию в среднем на 82,4% по сравнению с ГТ.

ВЫВОДЫ

1. Проведение неoadьювантной ХГТ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска увеличило показатели 5-летней БРВ до 44,2% по сравнению с 35,7% в группе неoadьювантной ГТ и 40,7% в группе только РПЭ ($p < 0,05$). Анализ 5-летней общей и скорректированной выживаемости пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска не выявил статистических значимых различий ($p = 0,823$ и $p = 1,0$ соответственно).
2. Применение неoadьювантного лекарственного лечения привело к динамическому снижению: уровня ПСА на 96,3% при ХГТ, на 87,1% при ГТ ($p < 0,05$); объема предстательной железы – на 40% и 20%, соответственно ($p < 0,05$).
3. Применение неoadьювантной лекарственной терапии (ХГТ, ГТ) не продемонстрировало полных лечебных патоморфозов. Частота любого патоморфологического ответа выше при применении комбинированной неoadьювантной ХГТ по сравнению с использованием ГТ до операции: 39% против 18%, соответственно ($p = 0,017$).
4. Нежелательные явления (НЯ) неoadьювантной терапии любой степени отмечены с одинаковой частотой при применении ХГТ (89%) и гормонального лечения (89%); НЯ 3-4 ст. наблюдались только при проведении ХГТ (30,5%). Летальных исходов, связанных с проводимым неoadьювантным противоопухолевым лечением, не зарегистрировано.
5. Частота эректильной дисфункции (ЭД) до проведения неoadьювантной ХГТ составила 89% случаев и 89% после ее окончания; до неoadьювантной ГТ – 84%, после ГТ – 91%, тогда как после выполнения РПЭ частота ЭД среди всех включенных в исследование пациентов составила 100%.
6. Неoadьювантное противоопухолевое лекарственное лечение больных РПЖ высокого и очень высокого риска не повлияло на развитие недержания мочи ($p = 0,521$). Частота развития данного осложнения (РАD-тест), с преобладанием легкой и средней степени тяжести, в раннем послеоперационном периоде составила 39% в группе РПЭ, в группе ХГТ – 26%, в группе ГТ – 48%.
7. По данным фармакоэкономического анализа проведение неoadьювантной ХГТ, с учетом затрат на оперативное вмешательство, увеличивает стоимость терапии в среднем на 82,4% по сравнению с неoadьювантной ГТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая полученные результаты проведения неoadьювантной химиогормонотерапии доцетакселом и дегареликсом у больных РПЖ высокого и очень высокого риска (увеличение БРВ, но отсутствие влияния на ОВ, отсутствие случаев полного патоморфологического ответа, высокая частота осложнений 3-4 степени, высокая стоимость лечения), использование изучаемого режима ХГТ не доказало свою эффективность для практического применения.
2. Учитывая высокую частоту возникновения функциональных нарушений после РПЭ (недержание мочи и эректильная дисфункция), вне зависимости от проведенной неoadьювантной противоопухолевой терапии, данные пациенты нуждаются в проведении адекватных реабилитационных мероприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные о достоверном увеличении БРВ пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в группе неoadьювантной ХГТ, а так же клинической эффективности в отношении уровня ПСА и объема предстательной железы, увеличении частоты лечебного патоморфоза любой степени по сравнению с ГТ, приемлемом профиле токсичности у большинства пациентов, получавших неoadьювантную ХГТ, отсутствие отрицательного воздействия ХГТ на частоту функциональных нарушений (эректильной дисфункции, недержание мочи), говорят о необходимости продолжения исследований по изучению неoadьювантного лечения РПЖ высокого и очень высокого риска, с целью поиска более эффективных режимов и возможных комбинаций противоопухолевой терапии, а также включение в исследование более многочисленных групп пациентов. Перспективой диссертационной работы является дальнейшее изучение прогностических и предиктивных маркеров как со стороны организма, так и со стороны опухоли, с целью продолженного поиска наиболее эффективной тактики ведения пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Буевич, Н.Н. Роль неoadьювантной терапии рака предстательной железы / Н.Н. Буевич // Сборник научных трудов молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 13-17.
2. Буевич, Н.Н. Метод неoadьювантной терапии при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска / Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева // Белые ночи: сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума. Тезисы. – Санкт-Петербург: Изд-во АННМО «Вопросы онкологии», 2017. – С. 157.
3. Беркут, М.В. Неoadьювантная терапия перед радикальной простатэктомией у пациентов из группы высокого риска рака предстательной железы / М.В. Беркут, Н.Н. Буевич, С.А. Рева, С.Б. Петров, А.К. Носов // Вопросы урологии и андрологии. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 17-25.
4. Буевич, Н.Н. 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, М.В. Беркут // Онкоурология. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 117-124.
5. Буевич, Н.Н. Промежуточная оценка результатов клинического исследования неoadьювантного комбинированного лечения пациентов при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска / Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут // Фарматека. – 2019. – № 7. – С. 33-37.
6. Буевич, Н.Н. Оценка эффективности и токсичности неoadьювантной гормональной терапии дегареликсом у пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы / Н.Н. Буевич, С.А. Проценко, А.К. Носов // Сборник статей XLVI Международной научно-практической конференции: В 2 частях. – Пенза: Изд-во: Наука и Просвещение, 2021. – 2021. – Ч. 1 – С. 180-184.

7. **Бувич, Н.Н.** Оценка эффективности неоадьювантной химиогормональной и гормональной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска / **Н.Н. Бувич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, С.С. Толмачев, А.С. Артемьева** // **Международный научно-исследовательский журнал International research journal.** – 2021. – Т. 109, № 7, Ч. 2. – С. 52-56.
8. Nosov, A. Safety and efficacy of neoajuvant chemohormonal and hormonal treatment followed by radical prostatectomy for patients with high- and very high prostate cancer: Initial results of prospective, randomized, phase III clinical trial / A. Nosov, S. Reva, S. Protsenko, **N. Buevich**, E. Veliev, S. Petrov. // European Urology Supplement. – 2016. – Vol. 15. – С. e.1193.

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., **Бувич Н.Н.**; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ. – Бюл. № 36.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДТ	– андрогендепривационная терапия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ГнРГ	– гонадотропин рилизинг-гормон
ГТ	– гормональная терапия
ЛГРГ	– лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон
ЛТ	– лучевая терапия
НМ	– недержание мочи
НПВС	– нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ	– нежелательное явление
ОВ	– общая выживаемость
ПСА	– простатический специфический антиген
РПЖ	– рак предстательной железы
РПЭ	– радикальная простатэктомия
ХГТ	– химиогормонотерапия
ЭД	– эректильная дисфункция
EAU	– European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов
SD	– стандартное отклонение