

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**БУЕВИЧ**

**Наталья Николаевна**

**НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОГОРМОНОТЕРАПИЯ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. – Онкология, лучевая терапия

3.1.13. – Урология и андрология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Проценко Светлана Анатольевна,

доктор медицинских наук

Носов Александр Константинович,

кандидат медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Актуальность выявления группы пациентов рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования .....	16
1.2 Гормонотерапия, как метод лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска .....	23
1.3 Понятие о химиотерапии, как опции лекарственного лечения больных раком предстательной железы.....	26
1.4 Концепция неoadъювантной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска .....	29
1.5 Недержание мочи и эректильная дисфункция у пациентов рака предстательной железы после проведения локальных методов лечения .....	35
1.6 Фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска .....	36
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	40
2.1 Материал.....	40
2.1.1 Дизайн исследования.....	40
2.1.2 Радикальная простатэктомия .....	42
2.1.3 Режим проведения неoadъювантного лекарственного лечения....	43
2.1.4 Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	44
2.1.4.1 Первая группа пациентов .....	48
2.1.4.2 Вторая группа пациентов .....	49
2.1.4.3 Третья группа пациентов.....	49
2.2 Методы.....	50
2.2.1 Оценка общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости .....	50

2.2.2	Оценка динамики уровня простатического специфического антигена и объема предстательной железы на фоне проведения неoadъювантной лекарственной терапии.....	51
2.2.3	Патоморфологический анализ операционного материала .....	52
2.2.4	Оценка токсичности и безопасности неoadъювантной лекарственной терапии.....	53
2.2.5	Оценка нежелательных явлений после неoadъювантной лекарственной терапии и радикальной простатэктомии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска .....	55
2.2.6	Фармакоэкономический анализ .....	56
2.2.7	Оценка результатов исследования.....	57
2.2.8	Статистическая обработка результатов.....	57
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....		59
3.1	Изучение общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости у больных раком предстательной железы с высоким и очень высоким риском рецидива заболевания после проведенного неoadъювантного лекарственного лечения .....	60
3.1.1	Оценка общей выживаемости пациентов трех групп исследования..	61
3.1.2	Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов трех групп исследования.....	62
3.1.2.1	Влияние возраста пациентов, исходных значений простатического специфического антигена и объема предстательной железы на безрецидивную выживаемость.....	64
3.1.3	Оценка скорректированной выживаемости у пациентов трех групп исследования.....	65
3.2	Оценка динамики уровня простатического специфического антигена и изменения объема предстательной железы в результате неoadъювантного лекарственного лечения .....	66

3.2.1 Клинические примеры изменения объема предстательной железы на фоне проводимой неоадьювантной лекарственной терапии пациентов двух групп лечения.....	71
3.3 Оценка лечебного патоморфоза операционного материала после проведения неоадьювантного лекарственного лечения .....	74
3.3.1 Результаты и клинические примеры (группы химиогормонотерапии + радикальной простатэктомии) .....	75
3.3.2 Результаты и клинические примеры (группы гормональной терапии + радикальной простатэктомии).....	76
3.3.3 Качественные и количественные оценки патоморфологического регресса опухоли.....	77
3.3.4 Оценка стадии опухолевого процесса после проведения оперативного лечения .....	78
3.3.5 Зависимость безрецидивной выживаемости от критериев патоморфологического ответа.....	80
3.4 Оценка токсичности и безопасности неоадьювантного противоопухолевого лекарственного лечения у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска .....	83
3.4.1 Группа химиогормонотерапии + радикальной простатэктомии...	84
3.4.1.1 Клинический пример .....	89
3.4.1.2 Влияние неоадьювантной химиогормонотерапии на сердечно-сосудистую систему .....	91
3.4.2 Группа гормональная терапия + радикальная простатэктомия ....	92
3.4.2.1 Влияние проводимой гормональной терапии в неоадьювантном режиме на сердечно-сосудистую систему .....	95
3.4.3 Оценка влияния возраста, начального уровня простатического специфического антигена и объема предстательной железы пациентов на частоту возникновения нежелательных явлений на фоне проведения неоадьювантной лекарственной терапии .....	96

3.4.4 Сравнение токсичности лечения у пациентов, получавших химиогормонотерапию и гормональную терапию в неoadъювантном режиме.....	103
3.4.5 Оценка влияния токсичности лечения у пациентов, получавших химиогормонотерапию и гормональную терапию в неoadъювантном режиме на безрецидивную выживаемость ....	108
3.5 Оценка нежелательных явлений после неoadъювантной лекарственной терапии и радикальной простатэктомии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска.....	112
3.6 Анализ осложнения – недержание мочи после проведенного хирургического этапа лечения.....	115
3.7 Оценка экономической целесообразности предложенного проведения неoadъювантного лекарственного лечения и радикальной простатэктомии .....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	121
ВЫВОДЫ .....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	133
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	148
Приложение А (справочное). Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни .....	148
Приложение Б (справочное). Оценка эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5.....	150
Приложение В (справочное). Патент № 2675695 .....	152

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [57, 114]. Ведущие позиции данная локализация заняла в последние два десятилетия, что связано, прежде всего, с новыми подходами к скринингу и диагностике заболевания [21, 44, 59, 61]. Однако противоопухолевое лекарственное лечение РПЖ, особенно на ранних этапах, остается актуальной и дискуссионной темой [49].

Ведущая роль при выборе опций терапии для пациентов с гистологически подтвержденным РПЖ отводится группам риска [38]. Около 20% всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск. Пациенты группы высокого риска более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания [6, 62]. 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 [15].

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 [35, 84, 85, 111].

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 [35, 77, 87, 90].

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 во время постановки диагноза, а не, когда у пациента прогрессирующее гормонорезистентное заболевание [85]. При поиске ответа на этот вопрос закономерным является оценка эффективности препарата в условиях неоадьювантной терапии.

Неоадьювантное противоопухолевое лекарственное лечение перед радикальной простатэктомией является многообещающей стратегией лечения, которая потенциально может улучшить выживаемость пациентов с локализованным РПЖ высокого и очень высокого риска [35].

Учитывая вышесказанное, целесообразно проведение исследования эффективности применения доцетаксела и дегареликса в качестве неоадьювантной химиогормонотерапии и неоадьювантной 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 [43, 62]. 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 [1, 11, 73, 88].

Проведенные исследования неoadъювантного лечения с применением гормональной терапии и химиотерапии доцетакселом показали положительное влияние в отношении клинических, радиологических и патоморфологических параметров течения РПЖ [1, 91, 101, 108]. 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 неoadъювантная химиогормонотерапия доцетакселом и дегареликсом имеет незначительное преимущество в безрецидивной выживаемости по сравнению с РПЭ и неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной лекарственной терапии являлся патоморфологический ответ опухоли без достижения полных лечебных патоморфозов.
5. Проведение неoadъювантной 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 подтверждена достаточным клиническим материалом исследования (138 пациентов с диагнозом рак предстательной железы высокого и очень высокого риска). Обоснованность полученных результатов подтверждается 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 литературного обзора, материалы 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.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

РПЖ является крупнейшей проблемой среди мужского населения планеты, тысячи мужчин умирают от этой патологии каждый год. По данным мировой статистики в 2020 году выявлено 1 414 259 новых случаев РПЖ, а количество летальных исходов равнялось 375 304 [57].

Первый случай рака простаты был описан Дж. Адамсом в лондонском госпитале в 1853 году, как очень редкое заболевание [28]. В настоящее время РПЖ является наиболее распространенным злокачественным новообразованием у мужчин [55, 56]. Ведущие позиции данная локализация заняла в последние два десятилетия, что связано, прежде всего, с новыми подходами к скринингу и диагностике заболевания [21, 44, 59, 61].

К факторам риска развития РПЖ несомненно относят наследственные факторы, наличие у родственников первой степени родства РПЖ (брат и/или отец), рака молочной железы и/или яичников (сестра и/или мать); наличие герминальной мутации в гене BRCA2; а также другие факторы, такие как: возраст, употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения, жареного мяса и продуктов с избыточным содержанием гетероциклических аминов, диета с низким содержанием лейкопинов, антиоксидантов, фитоэстрогенов, витамина Е и селена; профессиональные вредности (работа с кадмием, в резиновой промышленности) [3, 53, 83, 94, 100].

Достаточно устойчивой является и тенденция к росту уровня первичной заболеваемости. Самый высокий уровень отмечен в Австралии и Новой Зеландии (111,6 на 100 000 мужчин), Северной Америке (97,2) и Западной Европе (85,8), а самый низкий в регионах Южной (4,5) и Западной (10,5) Азии [58].

В России в структуре заболеваемости злокачественных новообразований РПЖ занимает 2 место [6, 22]. У мужского населения РПЖ соответствует 15% от всех диагностированных злокачественных новообразований, а в группе старше

60 лет данный показатель увеличивается до 18,4% [4, 6]. Причем у 60-80% обратившихся при первичном обследовании выявляются метастазы или местнораспространенные формы опухоли [102]. В среднем РПЖ может быть диагностирован у каждого шестого мужчины, причем с возрастом вероятность эта только увеличивается [30, 121]. Самыми «уязвимыми» являются мужчины, в возрасте от 75 до 79 лет. По данным Института исследования рака в Великобритании для мужчин в возрасте 55-59 лет заболеваемость составила 155 на 100 000; в возрасте 65-69 лет, заболеваемость увеличилась втрое, 510 на 100 000; у мужчин в возрасте 75-79 лет заболеваемость была в пять раз выше и составила 751 на 100 000 [60]. По данным патологоанатомических данных проведенных аутопсий (независимо от причины смерти), было отмечено, что у 50% мужчин в возрасте 50-59 лет и у 80% мужчин старше 80 лет имелось гистологическое подтверждение РПЖ, причем в 3,8% это явилось непосредственной причиной смерти [36, 116].

В структуре смертности от злокачественных новообразований данная патология в ряде стран мира занимает 2-3 место, а в США и Норвегии – первое; среди мужчин РПЖ занимает 2-е место после смертности от рака легких [8, 43, 62]. В мире летальность на первом году жизни, у лиц с данным заболеванием, составляет около 30% [13, 14].

Учитывая вышесказанное, социальное значение данной патологии настолько велико, что исследования по проблеме локализованного РПЖ занимают одно из ведущих направлений в современной клинической онкологии.

### **1.1 Актуальность выявления группы пациентов рака предстательной железы высокого и очень высокого риска прогрессирования**

Важнейшую роль в выборе тактики лечения пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ имеет определение группы риска.

Стратификация по уровню риска у мужчин с диагностированным РПЖ отражает прогноз заболевания и дает возможность врачам выбирать оптимальную лечебную тактику для каждого больного [12, 16, 69, 98, 122]. По данным современных клинических рекомендаций, выделяют пять групп риска РПЖ (Т1-4N0M0), характеристики которых представлены в таблице 1 [15].

Таблица 1 – Характеристики групп риска РПЖ

Группы риска	Характеристики	
Очень низкий	Т1с, группа градации 1, ПСА<10 нг/мл, менее 3 позитивных биопсийных столбцов, содержащих менее 50% опухоли в каждом, плотность ПСА* $<0,15$ нг/мл/см <sup>3</sup>	
Низкий	Т1-2а, группа градации 1, ПСА<10 нг/мл	
Промежуточный	Не имеет признаков высокого или очень высокого риска, имеет 1 и более факторов промежуточного риска: Т2b-Т2с, группа градации 2-3, ПСА 10-20 нг/мл	<i>Благоприятный:</i> 1 фактор риска, группа градации 1-2, <50% позитивных столбцов
		<i>Неблагоприятный:</i> 2-3 фактора риска, группа градации 3, $\geq 50\%$ позитивных столбцов
Высокий	Т3а или группа градации 4-5, или ПСА>20 нг/мл	
Очень высокий	Т3b-Т4 или первичный паттерн Глисона 5, или >4 биопсийных столбцов с группой градации 4-5	
Примечание – * – отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см <sup>3</sup> ), вычисленному по данным ТРУЗИ.		

Согласно клиническим рекомендациям, опциями лечения больных неметастатическим РПЖ могут быть: активное наблюдение, РПЭ, лучевая терапия (ЛТ) (дистанционная, брахитерапия), андроген-депривационная терапия (АДТ) и выжидательная тактика [15, 20, 52, 66]. Выбор оптимальной тактики

лечения пациентов РПЖ неразрывно связан с клинической стадией заболевания, группой риска, распространенностью процесса, ожидаемой продолжительностью жизни, наличием сопутствующих заболеваний и симптомов основного заболевания [40]. Несмотря на то, что большинство пациентов положительно отвечают на проводимую терапию, у 15% пациентов заболевание прогрессирует, что говорит о высокой гетерогенности РПЖ.

Актуальность темы РПЖ высокого и очень высокого риска является главным вектором тематики научных поисков в области онкоурологии, а количество опубликованных статей увеличивается с каждым годом. Поиск научной литературы с использованием ключевых слов, таких как: «рак предстательной железы» с каждым из терминов «высокий риск» и «лечение РПЖ с высоким риском» дал 182 669, 14 104 и 9 787 публикаций соответственно (результат на март 2021 г.). Несмотря на огромное количество статей по данной тематике, не существует схемы, которая позволила бы надежно гарантировать результаты лечения для РПЖ высокого риска.

Пациенты, имеющие высокий и очень высокий риск рецидива и метастазирования РПЖ в течение первых 5 лет после радикального лечения, составляют порядка 37%, а в течение 10 лет – 20% [24, 43, 62, 75, 118]. В группу высокого и очень высокого риска входят пациенты с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) >20 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8-10 или с клинической стадией cT3a [32, 38, 82, 106]. Сводная характеристика определения данной группы в современной литературе представлена в таблице 2 [107].

Для уточнения индивидуального прогноза у пациентов РПЖ с высоким риском может использоваться сумма баллов по шкале Глисона [95]. Анализ литературы показал, что наличие у пациента РПЖ индекса 5-8 указывает на более низкий риск биохимического рецидива, чем у пациентов с индексом Глисона 9-10 [54]. Суммируя вышесказанное, можно отметить, что Международная ассоциация уропатологов (ISUP – international society of uropatologists) утвердила

пересмотренную систему классификации и разделило пациентов с индексом Глисона 8 и индексом Глисона 9-10 на две прогностические группы [120, 129].

Таблица 2 – Сводная характеристика определения групп пациентов с высоким риском РПЖ

Литературные данные	Характеристики
d'Amico [32, 38, 106]	ПСА $\geq$ 20 нг/мл, и/или сумма баллов по шкале Глисона $\geq$ 8, и/или $\geq$ cT2c
Spahn et al. [93]	$\geq$ 2 признаков высокого риска (ПСА>20 нг/мл, сумма баллов по шкале Глисона 8-10 и cT3-4)
Walz et al. [95]	
Joniau et al. [70, 71]	
Sundi et al. [65]	Сумма баллов по шкале Глисона 8-10 в сочетании с $\geq$ 1 факторами высокого риска (ПСА>20 нг/мл, cT3-4)
Sundi et al. [123]	Сумма баллов по шкале Глисона 8-10 или наличие других факторов высокого риска NCCN
Руководство NCCN [86]	Высокий T3a или сумма баллов по шкале Глисона 8-9, ПСА $\geq$ 20 нг/мл Очень высокий: T3b-T4 или сумма баллов по шкале Глисона 9-10
Руководство EAU [48]	ПСА>20 нг/мл или сумма баллов по шкале Глисона >7 или стадия cT2c Местно-распространенный РПЖ: T3b-T4, Любой ПСА, любая сумма баллов по шкале Глисона, или cN +*
Примечание – NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть; EAU – Европейская ассоциация урологов; * – определение, используемое для описания высокоопасных местно-распространенных опухолей.	

По данным практических рекомендаций по лекарственному лечению РПЖ [15] при стадии T3a-bN0/M0 выполнение РПЭ может быть рекомендовано при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев РПЭ является первым этапом мультимодального лечения данных больных. Альтернативой РПЭ, особенно при N1, является ЛТ в комбинации с андрогенной депривацией, медикаментозной (в течение не менее 2 лет) или хирургической (двухсторонней орхидэктомии) (таблица 3). АДТ без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению РПЭ или проведению ЛТ [15].

Таблица 3 – Рекомендуемый алгоритм лечения местно-распространенного РПЖ (T3-4 N0 M0)

Высокий риск: T3a или сумма баллов по шкале Глисона 8-10 или ПСА>20 нг/мл Крайне высокий риск рецидива: T3b-T4	
≥5 лет или есть симптомы	<5 лет или нет симптомов
Дистанционная ЛТ+АДТ 1,5-3 года или дистанционная ЛТ+брахитерапия +АДТ 1,5-3 года или РПЭ с ТЛАЭ*	Выжидательная тактика или АДТ или дистанционная ЛТ
Примечание – ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия; * – при pT3a-b или R+ после РПЭ и неопределяемом уровне ПСА рекомендуется частое наблюдение с применением ранней («сальважной») ЛТ при повышении уровня ПСА>0,1 нг/мл. При ПСА>0,6 нг/мл к ЛТ добавляется АДТ (6 мес.); при pN+ проводится адъювантная ЛТ±АДТ (6 мес.) (метод выбора) или адъювантная АДТ.	

По мнению ряда авторов, несмотря на наличие данных классификаций, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), у пациентов группы высокого

и очень высокого риска, после РПЭ не является статистически значимой и колеблется от 50-80% [48]. Наличие РПЖ с индексом Глисона 8-10 в сочетании с другими неблагоприятными морфологическими данными, такими, как положительный хирургический край, экстракапсулярная инвазия и инвазия семенных пузырьков, говорит об особенно высоком риске биохимического рецидива после РПЭ [64, 105].

M. Volla et al. (2010) в исследовании EORTC 22863 сравнивали применение ЛТ в монорежиме и в комбинации с длительной АДТ в течение 3 лет у пациентов с местно-распространенным РПЖ. У мужчин с клинической стадией Т3-4 комбинированная терапия ассоциировалась со снижением частоты отдаленного метастазирования и увеличением выживаемости при медиане наблюдения 9 лет [50, 80].

В аналогичном исследовании RTOG 85-31 оценивалась эффективность адъювантного режима АДТ при неблагоприятном прогнозе (клиническая стадия Т3, поражение регионарных лимфатических узлов). Медиана наблюдения составила 11 лет. Добавление АДТ ассоциировалось со значительным увеличением показателей 10-летней общей выживаемости (49% против 39%;  $p=0,002$ ) [26].

A. Magli et al. (2018) приводят данные исследования II фазы, проведенного в период с 2009 по 2012 г. В исследование был включен 41 пациент с РПЖ высокого риска. Лечение проводилось путем мультимодальной терапии, включающей 25 гипофракционированных облучений, суммарная доза составила 67,5 Гр (2,7 Гр за фракцию) на область предстательной железы, 56,25 Гр (2,25 Гр за фракцию) на область семенных пузырьков и 50,0 Гр (2,0 Гр за фракцию) на область тазовых лимфатических узлов (включая общие подвздошные лимфатические узлы) с одновременной длительной АДТ. ГТ начиналась за 3-6 мес. до ЛТ и продолжалась в среднем в течение 1 года. Был отмечен умеренный уровень токсичности, 5-летняя БРВ составила 95,1% [64].

Warde et al. (2015) проанализировали исследование RTOG, в котором были рандомизированы 1 205 мужчин с местно-распространенным РПЖ:

пациенты 1-й группы получали АДТ в сочетании с ЛТ на область предстательной железы и тазовых лимфатических узлов, больные 2-й группы – только гормональную терапию. Медиана наблюдения составила 6 лет. Добавление ЛТ ассоциировалось с увеличением показателей общей выживаемости и минимальной токсичностью (7-летняя общая выживаемость – ОВ в 1-й группе составила 74%, во 2-й – 66%;  $p=0,033$ ) [51].

Необходимо отметить, что существенное влияние на исходы терапии оказывает количество предоперационных факторов высокого риска РПЖ [16]. Так, наличие более 2 факторов значительно ухудшает прогноз после оперативного лечения, поэтому таким пациентам нужен комплексный подход, сочетающий в себе РПЭ с проведением ЛТ или лекарственной терапии [41].

S. Serni et al. (2006) оценили результаты проведения РПЭ 116 пациентам, имеющим индекс Глисона  $\geq 8$ . Показатели 3- и 5-летней БРВ составили 84,6 и 78,1% соответственно ( $p \leq 0,05$ ) [115].

По данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования, в котором A. Tewari et al. (2007), сравнили 3 метода лечения: консервативную терапию ( $n=197$ ), РПЭ ( $n=119$ ) и ЛТ ( $n=137$ ) у 453 пациентов РПЖ высокого риска [81]. ОВ после консервативного лечения составила 5,2 года, после ЛТ – 6,7 года, после РПЭ – 9,7 лет. Раковоспецифическая выживаемость составила 7,8 лет для консервативного лечения и более 14 лет для ЛТ и хирургического лечения. Риск летального исхода после РПЭ был на 68% ниже, чем после консервативного лечения, и на 49% ниже, чем после ЛТ ( $p < 0,001$  и  $p < 0,053$  соответственно) [81].

Вопрос об оптимальном методе лечения пациентов РПЖ высокого риска рецидива остается дискуссионным, ввиду необходимости уточнения схем и классификаций, позволяющих раннее и точное выявление проблемы, что неразрывно связано с разработкой более эффективных парадигм лечения.

## 1.2 Гормонотерапия, как метод лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска

Интерес к проведению ГТ РПЖ не утихает с присуждения Нобелевской премии американскому физиологу, онкологу Чарлзу Хаггину в 1966 году [63]. Именно с этим связывают настоящую эру ГТ в лечении распространенного РПЖ [71]. Синтез аналогов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) и антиандрогенов привел к многочисленным исследованиям различных комбинаций для улучшения результатов лечения распространенного РПЖ [23]. Целью терапии является блокада синтеза тестостерона или рецепторов андрогенов. Исторически сложилось, что данные препараты возможно использовать как в монотерапии, так и в комбинации [110]. Примерами препаратов, блокирующих синтез тестостерона, могут быть аналоги ЛГРГ, такие как: лейпрорелин, бусерелин, гозерелин и др., и антагонисты гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ, ЛГРГ) – дегареликс, абареликс, ганиреликс и др. Препараты, блокирующие андрогенорецепторы, могут быть стероидной природы, такие как, ципротерона ацетат или нестероидными, такие как, флутамид, бикалутамид и др. [73, 77].

Schulman et al. (2000) провели рандомизированное исследование эффективности АДТ в неoadъювантном режиме [133]. В исследование включены 402 пациента РПЖ с клинической стадией T2 и T3, которые получали либо 3 месяца полной АДТ гозерелином в сочетании с флутамидом перед РПЭ или только оперативное лечение. После 4 лет наблюдения не было значимых различий в БРВ (67% против 76%,  $p=0,18$ ) и ОВ (95% против 94%,  $p=0,64$ ) между двумя группами лечения.

Проведенный метаанализ 10 рандомизированных клинических исследований неoadъювантной ГТ показал, что гормональное лечение не улучшило ОВ (95% ДИ: 0,67-1,85;  $p=0,69$ ), несмотря на значительное снижение показателей положительного хирургического края (95% ДИ: 0,27-0,69).

0,42;  $p < 0,00001$ ) и наличие клинической эффективности проведенной терапии [87].

Снижения количества положительного хирургического края с 23% до 12% ( $p = 0,0106$ ), при более длительной АДТ, показано в другом исследовании сравнения длительности проведения предоперационной ГТ (8 мес. против 3 мес.). Средний уровень ПСА в сыворотке снизился на 98% через 3 мес., с дальнейшим снижением на 57% с 3 до 8 мес. Однако, ОВ и БРВ не оценены [108].

В исследовании II фазы SWOG 9109 (2012) с участием 55 пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших неoadъювантную АДТ перед операцией, 10-летняя БРВ и ОВ составили 40% и 68% соответственно [125].

По данным многоцентрового ретроспективного исследования, проведенного Tosco et al. (2017), проанализированы данные о 1573 мужчинах с высоким риском РПЖ. РПЭ проведена 1 170 пациентам и 403 получили неoadъювантную АДТ [128, 130]. Медиана наблюдения составила 56 месяцев. Предоперационная ГТ снижала риск смерти в следствии основного заболевания (95%ДИ 0,3-0,8;  $p < 0,01$ ).

Хотя влияние гормонов на рост простаты известно уже много десятилетий, мы только сейчас выясняем биологические механизмы ГТ [96]. Проспективные рандомизированные испытания неoadъювантной ГТ дали впечатляющие статистические данные по снижению частоты положительного хирургического края, в то время как измерения уровня ПСА в сыворотке после РПЭ до сих пор не показали никакой пользы от полученной ранее терапии. Возможно, пациенты, имеющие биохимический рецидив после проведенного комплексного лечения, обладают более агрессивным типом опухоли, либо имеет место вариант феномена «вспышки». И следует признать, что длительное применение ГТ связано со значительным количеством побочных эффектов, включающих остеопороз, приливы, снижение когнитивной функции, импотенцию, снижение либидо, гинекомастию и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [85, 126].

Согласно метаанализу, добавление АДТ к ЛТ снизило риск смерти от рака простаты на 24% и риск смерти от любой причины на 14% [46].

В литературных источниках отмечено исследование высоких доз радиотерапии в комбинации с короткими и длинными курсами АДТ [132], которое проводилось в период с 2005-2010 гг. В работу включено 355 мужчин, из которых 178 были случайным образом распределены для получения краткосрочной андрогенной депривации, и 177 – для долгосрочной андрогенной депривации. Медиана наблюдения составила 63 месяца (IQR 50-82), 5-летняя БРВ была значительно лучше среди пациентов, получавших длительную АДТ, чем среди пациентов, получавших краткосрочное лечение и составила 90% (95% ДИ 87-92) против 81% (95% ДИ 78-85) ( $p=0,01$ ). Общая 5-летняя выживаемость составила 95% (95% ДИ 93-97) против 86% (95% ДИ 83-89) ( $p=0,009$ ) и 5 летняя выживаемость без метастазирования составила 94% (95% ДИ 92-96) против 83% (95% ДИ 80-86) ( $p=0,01$ ) также значительно лучше в группе с длительной андрогенной депривацией, чем в группе с кратковременным режимом. Влияние длительной терапии на показатели ОВ, БРВ и биохимического рецидива было более выраженным у группы пациентов с РПЖ высокого риска, чем у группы пациентов с низким риском. Стоит отметить, что на полученных результатах сказалось отсутствие современных классификаций стратификации риска на момент проведения исследований, вследствие чего, группы пациентов являлись очень разнородными.

Суммируя литературные данные, можно отметить, что актуальность лечения, распространенного РПЖ остается на высоком уровне [27].

Применение ГТ по литературным данным, хоть и приводит к достоверному снижению уровня ПСА на 40-90%, однако отсутствуют статистически значимые данные влияния неoadъювантной ГТ на ОВ и БРВ.

### 1.3 Понятие о химиотерапии, как опции лекарственного лечения больных раком предстательной железы

В течение долгого времени проведение химиотерапевтического лечения относили к паллиативной терапии поздней стадии заболевания [109]. В 60-х годах XX века были проведены клинические исследования с использованием химиотерапевтических агентов, как правило, II фазы, без четких критериев ответа, с включением небольшого количества пациентов [34]. Все это составило представление о РПЖ, как о заболевании, невосприимчивом к химиотерапии.

К настоящему моменту лекарственная терапия при РПЖ претерпела драматические изменения, переключив вектор паллиативной помощи пациентам с запущенными формами заболевания на курабельный вариант. Первым химиотерапевтическим агентом, который показал улучшение ОВ у пациентов с диагнозом рак простаты стал доцетаксел [112, 131]. Препарат является производным таксанов, механизм его действия направлен на связь со свободным тубулином, сборку его в стабильные микротрубочки и препятствие их распаду. В результате образуются связки микротрубочек, которые стабилизируются, теряют способность к нормальному функционированию, тем самым нарушается деление в фазах  $G_2$  и М клеточного цикла.

Переломными исследованиями в терапии метастатического РПЖ начала 2000 годов стали испытания III фазы TAX 327 (рисунок 1) и Southwest Oncology Group, SWOG, 9916 (рисунок 2), которые продемонстрировали увеличение выживаемости для пациентов с гормонорезистентным РПЖ на фоне химиотерапии доцетакселом [97, 124].

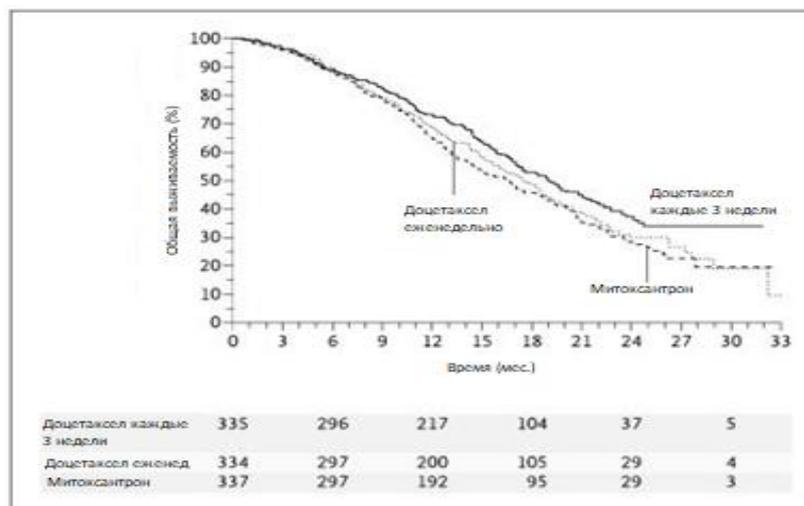


Рисунок 1 – Данные общей выживаемости исследования TAX 327 [124]

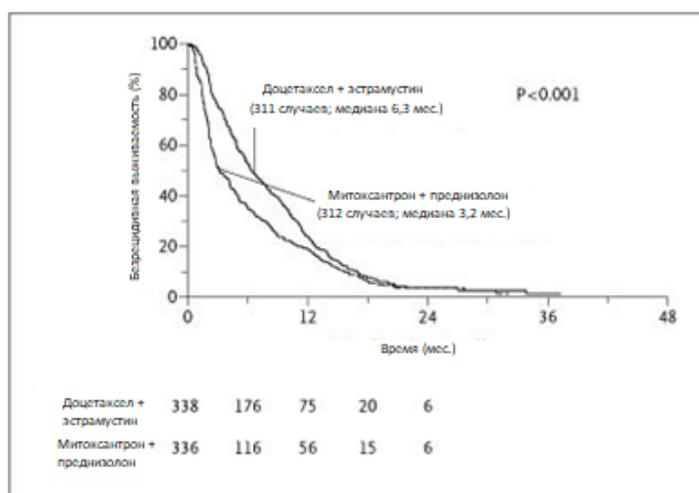


Рисунок 2 – Данные БРВ мужчин с гормонорезистентным РПЖ, получавших митоксантрон и преднизолон или доцетаксел и эстрамусти, исследование SWOG 9916 [97]

Другим знаковым исследованием стало рандомизированное исследование CHAARTED, с участием 790 мужчин с метастатической гормоночувствительной формой заболевания, которые получали либо АДТ в сочетании с доцетакселом, либо только АДТ. При среднем сроке наблюдения 53,7 месяца медиана ОВ составила 57,6 месяца для группы химиогормональной терапии по сравнению с 47,2 месяцами для одной только АДТ ( $p=0,0018$ ), рисунок 3 [72].

Продемонстрирован приемлемый профиль токсичности, около 29,6% пациентов имели нежелательные явления (НЯ) 3-5 степени.

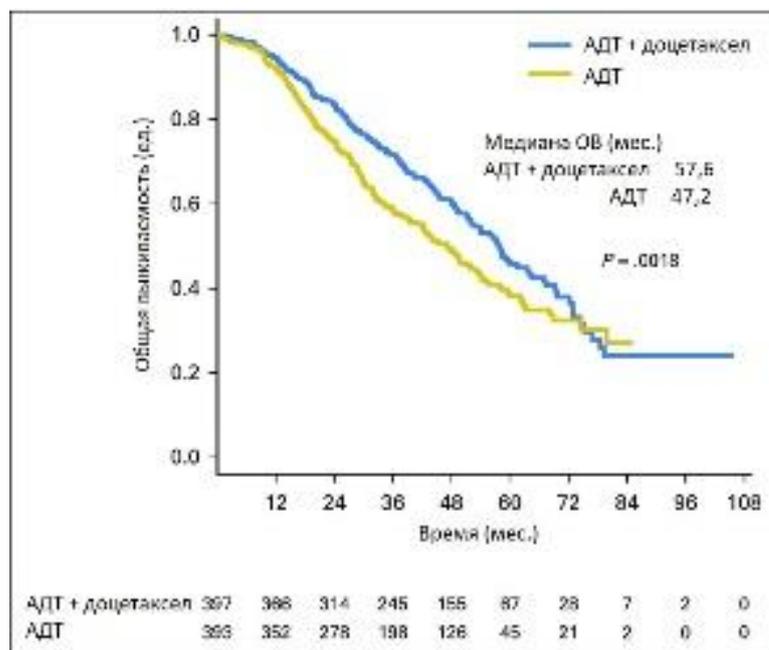


Рисунок 3 – Данные общей выживаемости рандомизированного исследования CHAARTED [72]

Представленные исследования определили стандарт лечения мужчин с метастатическим РПЖ. В попытке улучшить эффективность доцетаксела были проведены многочисленные последующие испытания других химиопрепаратов и их комбинаций, но большинство из них были отрицательными [35].

Накопленный опыт терапии РПЖ препаратом доцетаксел не снижает интерес в его использовании. Учитывая эффективность лечения метастатического РПЖ, целесообразно рассмотреть эффективность его применения в неoadьювантном режиме пациентов группы высокого риска.

## **1.4 Концепция неоадьювантной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска**

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. Оперативное лечение, ЛТ в сочетании с ГТ является стандартным лечением, однако невысокая эффективность по сравнению с таковой в группе пациентов низкого и промежуточного риска определяет необходимость новых стратегий терапии [47]. В настоящее время все чаще возникает интерес к неоадьювантному лечению в попытке искоренить микрометастазы и улучшить хирургические результаты у пациентов с различными формами рака, по аналогии рака молочной железы, толстой кишки, яичников и др.

Количество исследований, которые бы изучали или дали достоверные результаты выживаемости пациентов с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска, невелико. Точкой отсчета опыта применения лекарственной терапии таксанового производного доцетаксела можно считать 1986 год [112].

Анализ современной литературы показывает перспективные результаты в отношении местно-распространенного РПЖ и РПЖ высокого риска, как в неоадьювантном, так и в адьювантном режимах [31].

В исследовании GETUG 12 (2015) пациенты имеющие РПЖ высокого риска были рандомизированы на две группы неоадьювантной терапии: первая получала АДТ в течение трех лет; второй группе пациентов проведена комбинированная АДТ (также в течение трех лет) в сочетании 4 циклами доцетаксела и эстрамустина. Результаты исследования показали преимущество 8-летней БРВ комбинированной неоадьювантной терапии в сравнении с самостоятельной АДТ (62% против 50%,  $p=0,017$ ) [31].

В другом исследовании неoadъювантной химиотерапии (PUNCH) CALGB 90203 с участием 788 мужчин с клинически локализованным РПЖ высокого риска (T1-T3aNxM0), было проведено сравнение двух режимов лечения. Первой группе пациентов проведена РПЭ, вторая группа больных получала 6 циклов неoadъювантной химиотерапии доцетакселом каждые 3 недели и одновременный прием агониста ГнРГ в течение 18-24 недель с последующим хирургическим вмешательством [35]. Результаты 10-летней ОВ показали преимущество применения неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии по сравнению с только хирургическим вмешательством (80% против 74%, ДИ 95% 0,4-0,94).

Наиболее известной гипотезой и целью неoadъювантной терапии является снижение как объема опухоли, так и частоты положительного хирургического края резекции. Данные наблюдения были доказаны в одном из рандомизированных исследований применения ГТ до РПЭ [74]. Исследователями отмечено значительное улучшение БРВ, в то время как показатели ОВ достоверно не повышались. Однако, при добавлении адъювантной комбинированной терапии достоверными становились обе кривые ( $p < 0,00001$ ).

В 2015 г. были опубликованы результаты мета-анализа, включающего данные о 5 194 пациенте. В него вошли результаты 15 рандомизированных исследований неoadъювантной ГТ (оценены различные режимы ГТ) с дальнейшим проведением ЛТ и РПЭ против только оперативного и лучевого лечения. Мета-анализ показал значительное улучшение ОВ ( $p = 0,0002$ ), БРВ ( $p < 0,00001$ ) и снижение позитивного хирургического края резекции ( $p = 0,02$ ) при проведении неoadъювантной ГТ [90].

Вопрос оптимальной лечебной тактики РПЖ остается сложной и противоречивой проблемой нашего времени. Корень проблемы составляет наличие различных групп риска, требующих мультимодального подхода к терапии, а возможно и поиска новых стратегий в лечении [101]. Нестандартный подход проведения неoadъювантной терапии набирает обороты в рамках научных исследований, ввиду получения данных о потенциальной пользе новых

препаратов и предиктивных маркерах [119]. Наиболее значимыми факторами развития биохимического рецидива после РПЭ, по данным F. Pinto (2006), являются: индекс Глисона  $>7$  ( $p=0,0003$ ) и положительный хирургический край ( $p<0,0001$ ) [103]. Кроме того, M. Han et al. еще в 2003 г. показали, что риск биохимического рецидива в группе пациентов с распространением опухоли за пределы капсулы (pT3) или при положительном хирургическом крае резекции (R1) составляет 67% в течение 5 лет [18, 39]. Несмотря на раннюю диагностику РПЖ в рамках скрининга ПСА, около 50% пациентов после РПЭ имеют, как минимум, один из вышеуказанных факторов риска [70, 116].

В ретроспективном исследовании Bing-Lei Ma (2019) проведено изучение периоперационных преимуществ неoadъювантной ГТ у 189 мужчин с высоким риском РПЖ или имеющих рецидив заболевания после РПЭ [117]. В работе были оценены два рукава: группа пациентов, получавших неoadъювантную гормональную терапию и вторая – выполнение только РПЭ. Режимы неoadъювантной ГТ: агонисты ГнРГ, антагонисты рецепторов андрогенов или их комбинация. В исследовании отмечено, что неoadъювантная гормонотерапия может сократить длительность операции и частоту, и степень интраоперационного кровотечения, улучшить послеоперационное восстановление пациентов. Однако, полученные результаты не оказали влияния на рестадирирование после РПЭ, и частоту встречаемости положительного хирургического края.

По данным литературы, остается проблемой отсутствие в клинической практике окончательных результатов исследований III фазы, оценивающих роль неoadъювантной химиотерапии при РПЖ. В исследованиях II фазы, в которых используются различные химиотерапевтические агенты, оценивается роль неoadъювантной химиотерапии с проведением АДТ или без нее, в лечении локализованного РПЖ перед РПЭ [85, 119].

В исследование II фазы были включены 19 пациентов, имеющие высокий риск РПЖ [88]. Пациентам, включенным в исследование, еженедельно вводился доцетаксел в дозе  $36 \text{ мг/м}^2$ , в течение 6 месяцев с последующей РПЭ. Снижение

уровня ПСА >50% наблюдалось у 11 из 19 пациентов, а эндоректальная магнитно-резонансная томография показала максимальное уменьшение объема опухоли, как минимум, на 25% у 13 пациентов и, как минимум, на 50% – у 4 пациентов. Полностью запланированную лечебную тактику получили 16 пациентов, однако, полного патоморфологического ответа отмечено не было.

В другом исследовании фазы II также оценивалась роль еженедельного введения доцетаксела в течение 6 недель с последующей РПЭ [89, 99]. Исследование показало статистически значимое снижение уровня ПСА ( $p < 0,03$ ). Однако, как и в предыдущем исследовании, полного патоморфологического ответа отмечено не было.

Проведена оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии в сочетании с АДТ [76]. Это исследование II фазы с включением 22 пациентов, страдающих РПЖ высокого риска. Проведение неoadъювантного лечения заключалось в назначении доцетаксела и эстрамустина с последующим назначением агониста ГнРГ. Медиана 5-летней БРВ через 53 месяца наблюдения составила 80% для пациентов с остаточным объемом опухоли  $\leq 10\%$  и 20% – для пациентов с остаточным объемом опухоли  $> 10\%$ .

Опубликованные данные китайского исследования свидетельствуют о выраженном снижении уровня ПСА с 26,50 (3,56-150,00) мкг/л до 0,38 (0,01-6,56) мкг/л после 3-месячной неoadъювантной ГТ, а средний объем железы снизился с 46,38 (19,28-128,10) мл до 29,33 (23,62-65,21) мл в течение двух летнего периода наблюдения [33].

В литературе представлено исследование II фазы комбинированной неoadъювантной ХГТ проведенной канадской группой онкоурологов (CUOG) [84]. В исследовании оценена токсичность и эффективность неoadъювантной терапии (доцетаксел в сочетании с АДТ до РПЭ) у пациентов с локализованным РПЖ высокого риска. Исследуемый метод лечения получили 64 пациента. Медиана периода наблюдения составила 42,7 месяца. В результате работы только у 2 (3%) пациентов был зарегистрирован полный патоморфологический ответ, и у 16 больных осталось менее 5% опухоли в образцах после проведенной

простатэктомии. У 19 пациентов (30%) наблюдался биохимический рецидив после проведенного лечения.

Неoadьювантное лечение не является стандартным методом лечебной тактики, однако, последние исследования отмечают о возможности широкого его применения при местно-распространенном и операбельном РПЖ [119].

Другое исследование II фазы включало 30 пациентов с местно-распространенным РПЖ высокого риска, которым до РПЭ назначалась неoadьювантная ХГТ (3 цикла доцетаксела, применение бусерелина в течение 3 месяцев и ежедневный прием бикалутамида). У 97,3% пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА. По данным проведенных до и после операции МРТ исследований, отмечено уменьшение объема опухоли на 46,4%, однако, полных патоморфологических ответов не наблюдалось. В ходе лечения были отмечены высокие уровни непереносимости и токсичности проводимой терапии. Так, частота лейкопении составила 53,8%, нейтропении – 90% и 13% фебрильной нейтропении [79].

В 2012 году командой исследователей проведена работа, оценивающая комбинацию доцетаксела и бевацизумаба в неoadьювантном режиме у пациентов РПЖ высокого риска [111]. Доцетаксел вводили в 1-й день в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждый 21 день со стандартными премедикациями дексаметазоном и антиэметическими средствами. Бевацизумаб вводили в 1-й день в дозе 15 мг / кг внутривенно каждый 21 день. Комбинированное лечение доцетакселом и бевацизумабом применялось во время первых пяти циклов, в рамках 6 цикла – только химиотерапия. У 29% пациентов (95% ДИ 16-45) достигнуто >50% уменьшение объема опухоли и у 22% (95% ДИ 11-38) >50% снижение ПСА после лечения. В 90% случаев проведена РПЭ после лекарственной терапии, однако полных патоморфологических ответов не было.

В надежде улучшить долгосрочные результаты лечения РПЖ высокого риска, были предприняты попытки проведения химиотерапии в добавлении к основному методу, будь то РПЭ или же лучевое лечение. Ferris (2018) совместно с группой исследователей отметил существенное снижение ПСА на фоне ХТ

до РПЭ, однако, частота патоморфологических ответов опухоли все же была низкой. Медиана ОВ в обеих группах не была достигнута. Разница в 5-летней ОВ между группами с химиотерапией и без неё составила 89,6% против 90,9%, соответственно ( $p=0,88$ ). Данные ретроспективного исследования говорят о том, что проведение химиотерапии до РПЭ не улучшило статистически значимо показатели ОВ [127].

Анализ отечественной литературы показал две наиболее яркие работы, касающиеся неoadъювантной терапии РПЖ. Б.Я. Алексеев доказал эффективность РПЭ в сравнении с комбинированным лечением (РПЭ в сочетании с неoadъювантной гормональной терапией) [1].

В 2006 году в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось рандомизированное одноцентровое исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед РПЭ у больных РПЖ промежуточного и высокого риска (11,4-летнее наблюдение) [9]. Более чем десятилетние результаты проведенного исследования и литературные данные свидетельствуют о целесообразности применения комбинированного лечения среди больных в группе высокого риска [10]. Представлены результаты оценки эффективности комбинированного лечения (неoadъювантная химиотерапия доцетакселом в дозе  $36 \text{ мг/м}^2$  с последующей позадилоновой простатэктомией) в сравнении с хирургическим лечением. В результате 3х-летнего наблюдения выявлено, что общая и скорректированная выживаемость в обеих группах не различались, а БРВ различалась статистически незначимо (56,5% и 66,1%,  $p=0,97$ ) [10, 11]. Анализ 10-летнего наблюдения показал небольшое, но статистически достоверное увеличение опухольспецифической выживаемости ( $p=0,042$ ) в группе больных комбинированного лечения.

Остаются нерешенными вопросы об отдаленных онкологических результатах применения неoadъювантной лекарственной терапии РПЖ, а также отсутствие данных по достижению полных патоморфологических ответов на проводимое противоопухолевое лечение.

## **1.5 Недержание мочи и эректильная дисфункция у пациентов рака предстательной железы после проведения локальных методов лечения**

РПЭ, являясь стандартным методом лечения РПЖ высокого и очень высокого риска, несет в себе потенциальные осложнения, как и любое другое оперативное вмешательство. У большинства мужчин, перенесших РПЭ, возникают предсказуемые функциональные нарушения, такие как недержание мочи (НМ) и эректильная дисфункция (ЭД), которые возникают независимо от хирургического доступа (открытого, лапароскопического или роботизированного) [68, 104].

Данные функциональные нарушения имеют глобальный характер для пациента, ввиду ухудшения качества жизни, снижение психо-эмоционального благополучия, работоспособности и увеличение затрат ежедневных расходов. Боязнь подтекания мочи, постоянное использование впитывающих прокладок и возможные запахи мочи могут заставить мужчин избегать прежней физической, интимной и социальной активности.

Анализ литературы показал, проблему отсутствия общепринятого определения НМ после РПЭ, а также стандартизации процедур сбора данных для эффективной количественной оценки степени или тяжести осложнения [25, 104].

НМ после РПЭ можно отнести к трем типам: стрессовое недержание мочи (недостаточность внутреннего уретрального сфинктера), ургентное недержание мочи (гиперактивность детрузора и/или снижение податливости мочевого пузыря) или смешенное (сочетание стрессового и ургентного НМ).

Как правило, данное осложнение постепенно разрешается в течение первых двух лет после операции, однако, стойкое НМ после РПЭ зачастую вызывает сожаление больного о согласии на оперативное лечение [16, 104].

В течение последних 20 лет наряду с удержанием мочи актуальным показателем качества жизни является сексуальная функция [113]. По данным анализа литературы, данное осложнение возникает более чем у 90% пациентов

в послеоперационном периоде при использовании любого метода лечения РПЖ [78]. Благоприятными факторами прогноза восстановления эректильной функции считаются сохранность ее до начала лечения и возраст пациентов (до 65-68 лет). Нервосберегающая техника РПЭ предрасполагает к восстановлению эректильной функции после оперативного лечения.

В настоящее время, для купирования данных осложнений необходим комплексный реабилитационный подход, зачатую начинающийся еще на этапе подготовке к РПЭ и включающий в себя комплекс упражнений направленных на тренировку мышц тазового дна, назначение лекарственных препаратов и др.

### **1.6 Фармакоэкономические аспекты лекарственной терапии рака предстательной железы высокого и очень высокого риска**

Стоимость лекарственной терапии в рамках ее эффективности является актуальным вопросом в современном мире. Проведение фармакоэкономических анализов является приоритетным аспектом в распределении бюджета системы здравоохранения.

Внедрение в онкологию новых лекарственных препаратов требует доказательства их эффективности и безопасности не только с клинических позиций, но также обоснования их применения с экономической точки зрения [5].

В 2013 году проведен фармакоэкономический анализ эффективности затрат на основе результатов исследования RTOG 86-10. Было показано, что предоперационная гормональная терапия гозерелином и флутамидом пациентов с местно-распространенным РПЖ, нуждающихся в лучевой терапии, обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни как с учетом, так и без учета качества жизни (QALY) и характеризуется при этом очень высокой эффективностью дополнительных затрат (затраты на 1 дополнительный QALY составляют 36,8-48,1 тыс. руб.) [17].

В другом исследовании проведена оценка затрат ГТ (гозерелин, бикалутамид, флутамид, бусерелин и др.) РПЖ, независимо от степени распространения заболевания. Затраты в указанной группе пациентов, составили 10,4% от всех расходов на лечение больных, страдающих РПЖ в г. Москве (53,5% затрат на вновь выявленных пациентов) [19].

В Jennifer A. Dorth совм. с исследователями в 2017 году провели анализ экономической эффективности, ожидаемой QALY и стоимости между двумя вариантами лечения РПЖ промежуточного и высокого риска: ЛТ в сочетании с АДТ или РПЭ с последующей адъювантной ЛТ для пациентов с факторами риска [47]. По результатам работы отмечено, что тактика ЛТ в комбинации с АДТ обладала большей эффективностью (0,5-1,14 года жизни с поправкой на качество по сравнению с РПЭ). Комбинированное лечение данной группы оказалось рентабельнее, стоимостью ниже 100 000 долларов за год жизни.

P.N. Aguiar (2017) провел анализ данных пациентов РПЖ высокого риска, получавших терапию доцетакселом в сочетании с АДТ. По результатам отмечено, что данная комбинация способствует увеличению показателя QALY на 0,12. В итоге дополнительные затраты на эту терапию составили 25 929,62 долларов США за QALY. При вероятностном анализе чувствительности 53% оцененных случаев были рентабельными на основе трехкратного валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения (33 000 долларов США) за QALY. В 33% оцениваемых случаев одна только АДТ была рентабельной [29].

На основе анализа исследований сделан вывод о недостаточности данных экономической целесообразности предложенного метода лечения – ХГТ и ГТ в неoadъювантном режиме у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Таким образом, проведенный анализ литературы показал высокую актуальность проблемы РПЖ в современном обществе. Важность подчеркнута стратификацией пациентов по группам риска с целью подбора максимально эффективной терапии, требующей мультимодального подхода и слаженной работы врачей различных специальностей. В рамках последнего, остается

злободневной тема необходимости оказания помощи онкологическим пациентам, именно в стационарах специализированных учреждений.

Стоит отметить повышенный интерес к проведению исследования с использованием неoadьювантной терапии, ввиду возможности получения ранних онкологических результатов, а также улучшения результатов радикального оперативного лечения.

В ходе анализа литературного материала стала очевидной проблема недостаточности данных по ОВ и БРВ именно у пациентов РПЖ высокого и крайне высокого риска после неoadьювантной терапии, а также тщательной оценки токсичности и переносимости противоопухолевого лечения.

Несмотря на то, что применение доцетаксела перед РПЭ привело к возрождению интереса к неoadьювантной терапии, многие вопросы остаются невыясненными, прежде всего из-за отсутствия отдаленных результатов [11, 91, 92].

По данным литературы, 20% мужчин с первичным диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск прогрессирования. Характер заболевания говорит о неизбежности наступления метастатического процесса, который может быть фатальным для пациента, тем самым, подчеркивая важность получения больным максимально эффективного лечения на этой стадии. Анализ литературы говорит о необходимости обсуждения тактики лечения данной группы больных мультидисциплинарной командой. Мультимодальная терапия – оправданный вариант для больных данной группы, учитывая сочетание как системного, так и местного лечения. Неoadьювантное лечение является стандартом терапии большинства солидных опухолей, в то время как для РПЖ все же остается предметом научного поиска. Комбинированная химиогормонотерапия ассоциируется с улучшением онкологических результатов, однако в проведенных исследованиях до настоящего времени нет достоверных результатов по сравнению только с гормональным лечением.

Учитывая вышесказанное, становится обоснованным проведение клинического исследования неoadьювантного комбинированного лечения

больных РПЖ высокого и очень высокого риска: химиотерапия препаратом доцетаксел и гормонотерапия антагонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, либо проведение гормональной терапии в монорежиме. Выбор доцетаксела не случаен, учитывая его эффективность в лечении местно-распространенной и метастатической форм РПЖ. Стоит отметить, что и дегареликс остается одним из самых востребованных препаратов на сегодняшний день, используемых в рамках гормональной терапии [7].

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Материал 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  $\geq 8$  и/или клиническая стадия >T2c. Характеристики пациентов до лечения представлены в разделе 2.1.4 в таблице 4 и рисунках 6-8.

##### 2.1.1 Дизайн исследования

Пациенты разделены на 3 группы. Первой группе пациентов выполнялось оперативное лечение, в объеме РПЭ (n=46). Второй группе пациентов проводилась неoadъювантная химиогормональная (ХГТ) терапия (химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией антагонистом гонадотропин релизинг-гормона (ГнРГ) дегареликсом) с последующим хирургическим лечением (ХГТ+РПЭ, n=46). Третья группа больных получала различную неoadъювантную гормональную терапию (ГТ+РПЭ) (n=46). Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

Вторая группа пациентов набрана проспективно, первая и третья группы пациентов набирались исключительно ретроспективно. В группу ГТ включались пациенты, получавшие различные варианты гормональной терапии.



Рисунок 4 – Дизайн исследования неoadьювантной лекарственной терапии РПЖ высокого риска

Обследование перед началом лечения включало: сбор жалоб и анамнез заболевания, физикальный осмотр, анализ крови на ПСА, клинический, биохимический (общий белок, глюкоза, креатинин, мочеви́на, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, электролиты, общий билирубин) анализы крови, коагулограмму, общеклинический анализ мочи. Данные объективного обследования: компьютерная томография (КТ) груди, живота, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), остеосцинтиграфия (ОСГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов живота и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию (ЭКГ).

*Критерии включения больных*

- получение письменного информированного согласия на лечение;
- возраст >18 лет, но моложе 75 лет;

- гистологически подтвержденная аденокарцинома простаты высокого и очень высокого риска (ПСА более 20 нг/мл и/или стадия более cT2c и/или сумма баллов по шкале Глисона 8 и более);
- удовлетворительное общее состояние (ECOG=0-1, индекс Карновского >70);
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 10 лет;
- адекватная функция костного мозга, печени, почек: уровень нейтрофилов  $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; уровень тромбоцитов  $>100 \times 10^9/\text{л}$ ; креатинин  $<1,5 \times \text{ВГН}$  (верхняя граница нормы); АЛТ  $<3 \times \text{ВГН}$ ; АСТ  $<3 \times \text{ВГН}$ ; билирубин  $<1,5 \times \text{ВГН}$ ;
- отсутствие активного конкурентного злокачественного заболевания и активного воспалительного процесса;
- клинические признаки регионарного поражения лимфатических узлов.

*Критерии исключения больных*

- проведение ранее любого лечения по поводу РПЖ;
- тяжелые или неконтролируемые сопутствующие хронические заболевания или острые заболевания;
- наличие второй злокачественной опухоли (за исключением ранее излеченных злокачественных новообразований);
- любые состояния, которые, по мнению врача, препятствуют проведению процедур исследования.

### **2.1.2 Радикальная простатэктомия**

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 (рисунок 5).



Рисунок 5 – Интраоперационный вид объема оперативного лечения

В первой группе пациентов РПЭ являлась первым и единственным этапом лечения.

У больных второй и третьей групп РПЭ проводилась вторым этапом лечения после проведенной неoadьювантной терапии. Сроки выполнения операции составили 3-4 недели после окончания последнего цикла системного лечения. За указанный период были купированы основные осложнения лекарственной противоопухолевой терапии, включая гематологическую токсичность, что создавало более благоприятные условия для операции и возможности проявления лечебного патоморфологического ответа.

### ***2.1.3 Режим проведения неoadьювантного лекарственного лечения***

Исследуемый режим неoadьювантного лекарственного химиогормонального лечения заключался в проведении 6 циклов химиотерапии\* препаратом доцетаксел ( $75 \text{ мг/м}^2$ , 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup>, в/в, кап., 1 раз в 21 день.

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

1. 11 пациентов получали 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 получали 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. каждые 8 ч., бикалутамид 150 мг/сут. однократно в монорежиме.
4. 8 пациентов получали комбинацию антиандрогенов и аналогов ЛГРГ.

Учитывая сопоставимость эффективности препаратов гормональной терапии, пациенты объединены в одну группу неоадьювантной гормональной противоопухолевой терапии [35].

#### ***2.1.4 Характеристика пациентов, включенных в исследование***

Пациенты во всех трех группах были сопоставимы по возрасту, объему предстательной железы, уровню общего ПСА, сумме баллов по шкале Глисона, данные представлены в таблице 4 и на рисунках 6-8. Пациенты, имеющие поражение лимфатических узлов, чаще были включены в группу неоадьювантной ХГТ. От всех больных или их законных представителей было получено письменное добровольное информированное согласие на проведение неоадьювантной терапии. Проведена беседа о планируемом лечении, даны ответы

на все интересующие вопросы. Все больные имели гистологическое подтверждение аденокарциномы предстательной железы, а также высокий и очень высокий риск по критериям NCCN [116] и являлись кандидатами для проведения РПЭ. Ожидаемая продолжительность жизни составляла более 10 лет.

Таблица 4 – Характеристика пациентов, включенных в исследование неoadьювантной терапии РПЖ высокого риска

Показатель	Группа РПЭ, n=46	Группа ХГТ+РПЭ, n=46	Группа ГТ+РПЭ, n=46	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
Уровень 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 предстательной железы (M±SD), (диапазон), см <sup>3</sup>	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 4

Показатель	Группа РПЭ, n=46	Группа ХГТ+РПЭ, n=46	Группа ГТ+РПЭ, n=46	p
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 – М – среднее; SD – стандартное отклонение.				

Стадирование проводилось согласно стандартам Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), актуальных на момент включения пациентов в исследование.

По стадиям заболевания, пациенты распределились следующим образом: локализованная стадия в группе РПЭ составила 95%, в группе ХГТ+РПЭ – 67%, ГТ+РПЭ – 93%. Местно-распространенная форма заболевания составила: в группе РПЭ – 5%, ХГТ+РПЭ – 33%, ГТ+РПЭ – 7%.

Сумма баллов по шкале Глисона 6 (модель градации: 3+3) в группе РПЭ составила 2% (1 пациент), в группе ХГТ+РПЭ – 8,7% (4 пациента), и 19% в группе ГТ+РПЭ (9 пациентов).

Сумма баллов по шкале Глисона 7 (модель градации: 3+4; 4+3) в группе РПЭ составила 10,8% (5 случаев), в группе ХГТ+РПЭ – 39% (18 случаев) и в группе ГТ – 41% (19 случаев).

Сумма баллов по шкале Глисона 8 (модель градации: 4+4; 3+5; 5+3) составила: в группе РПЭ – 65% (30 больных), 30% в группе ХГТ+РПЭ (14 больных), в группе ГТ+РПЭ – 24% (11 больных).

Сумма баллов по шкале Глисона  $>8$  (модель градации: 4+5; 5+4; 5+5) отмечена в 22% случаев (10 пациентов) в группе РПЭ, 22% в группе ХГТ+РПЭ (10 пациентов) и в группе ГТ+РПЭ в 6,5% (3 пациентов).

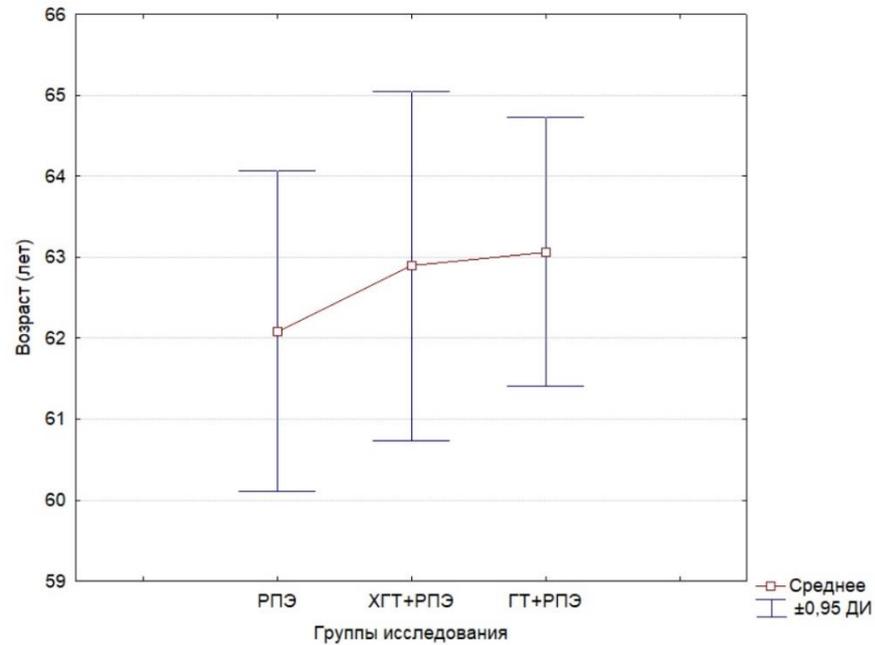


Рисунок 6 – Возраст пациентов трех групп исследования

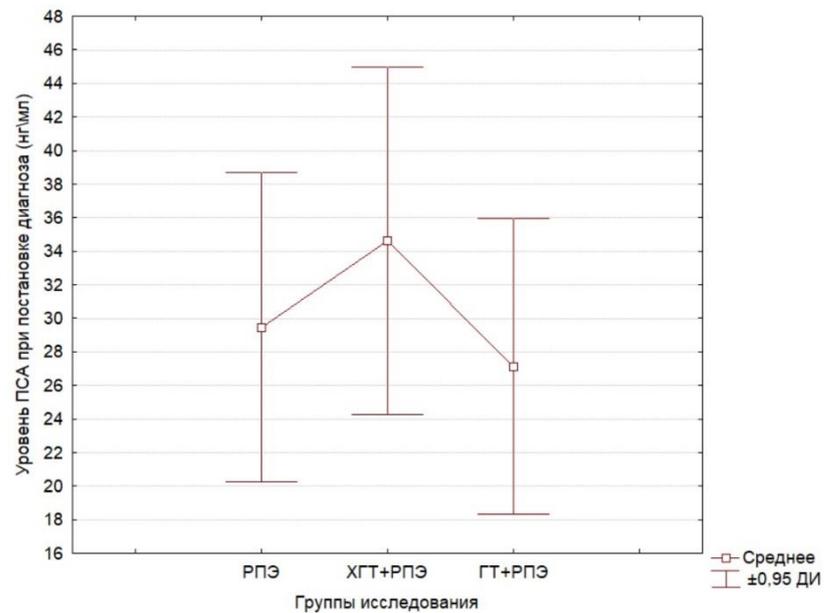


Рисунок 7 – Уровень ПСА пациентов трех групп исследования при постановке диагноза

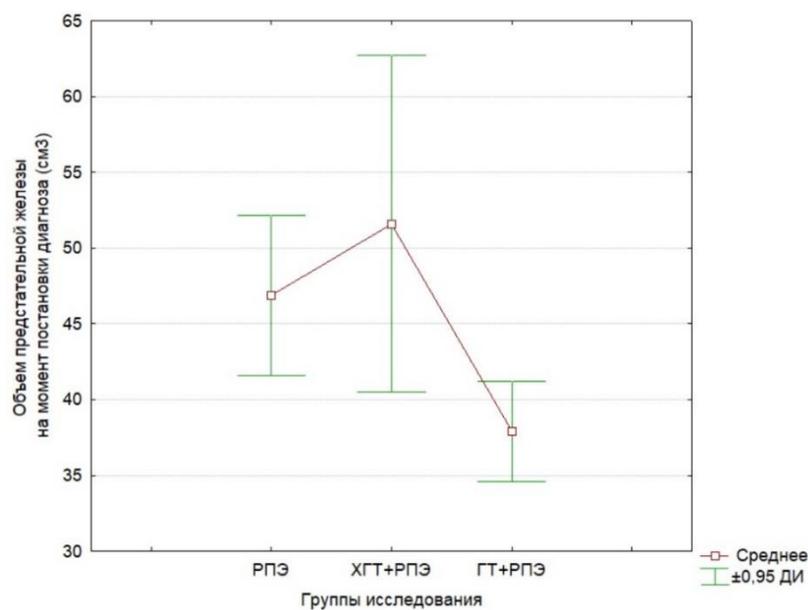


Рисунок 8 – Объем предстательной железы пациентов трех групп исследования при постановке диагноза

#### 2.1.4.1 Первая группа пациентов

Первую группу пациентов составили 46 больных, объем лечения у которых представлен оперативным вмешательством (РПЭ). Все пациенты соответствовали критериям включения. Средний возраст больных составил  $62,08 \pm 6,67$  года, в диапазоне от 45 до 75 лет (рисунок 6).

Уровень ПСА при постановке диагноза в среднем составил  $29,47 \pm 31,1$  нг/мл, в диапазоне значений выборки от 10-192 нг/мл, что отражено на рисунке 7, при 95% ДИ верхняя граница равна 13 нг/мл, нижняя – 31 нг/мл.

Объем предстательной железы до лечения в среднем составил  $46,86 \pm 17,76$  см<sup>3</sup>, в диапазоне выборки от 17-105 см<sup>3</sup>, что отражено на рисунке 8, при 95% ДИ верхняя граница равна 37 см<sup>3</sup>, нижняя – 50 см<sup>3</sup>.

### *2.1.4.2 Вторая группа пациентов*

Вторую группу пациентов составили 46 больных, объем терапии которых заключался в проведении 6 циклов противоопухолевого лечения: химиотерапия доцетакселом в сочетании с ГТ дегареликсом и последующим проведением РПЭ. Все мужчины соответствовали критериям включения в данное исследование. Средний возраст больных составил  $62,89 \pm 7,24$  года, в диапазоне от 43 до 73 лет (рисунок 6).

Уровень ПСА при постановке диагноза в среднем составил  $34,6 \pm 34,8$  нг/мл, в диапазоне значений выборки от 7,47-180 нг/мл, что отражено на рисунке 7, при 95% ДИ верхняя граница была равна 13,9 нг/мл, нижняя – 36,6 нг/мл.

Объем предстательной железы до лечения в среднем составил  $51,61 \pm 37,47$  см<sup>3</sup>, в диапазоне выборки от 21-240 см<sup>3</sup>, что отражено на рисунке 8, при 95% ДИ верхняя граница равна 35 см<sup>3</sup>, нижняя – 52 см<sup>3</sup>.

### *2.1.4.3 Третья группа пациентов*

Третью группу пациентов составили 46 больных, объем терапии которых был представлен неoadьювантной ГТ с последующим проведением РПЭ. Все мужчины соответствовали критериям включения в данное исследование. Средний возраст больных составил  $63,06 \pm 5,59$  года, в диапазоне от 49 до 71 года (рисунок 6).

Уровень ПСА при постановке диагноза в среднем составил  $27,1 \pm 29,7$  нг/мл, в диапазоне значений выборки от 4,6-184 нг/мл, что отражено на рисунке 7, при 95% ДИ верхняя граница равнялась 11,5 нг/мл, нижняя – 32 нг/мл.

Объем предстательной железы до лечения в среднем составил  $37,90 \pm 11,09$  см<sup>3</sup>, в диапазоне выборки от 16-77 см<sup>3</sup>, что отражено на рисунке 8, при 95% ДИ верхняя граница равна 30 см<sup>3</sup>, нижняя – 40 см<sup>3</sup>.

## 2.2 Методы исследования

Общее состояние пациентов оценивалось по 5-балльной шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) и процентной шкале Карновского. В исследование включались пациенты, имеющие статус ECOG=0-1 и 100-80% по шкале Карновского.

Критериями эффективности терапии были: снижение уровня ПСА, изменение объема предстательной железы.

Под прогрессированием заболевания понимали любое увеличение клинической стадии и/или рост уровня ПСА более, чем на 0,2 нг/мл в двух последовательных измерениях.

### *2.2.1 Оценка общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости*

Оценка ОВ проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины.

Под БРВ понимали время от начала лечения, до первых признаков прогрессирования.

Алгоритм анализа данных времени жизни включал в себя анализ БРВ в одной группе, сравнение БРВ в двух или более группах, оценку влияния различных факторов на показатели БРВ.

Под скорректированной выживаемостью понимали случаи смерти онкологических больных только по основному заболеванию.

### ***2.2.2 Оценка динамики уровня простатического специфического антигена и объема предстательной железы на фоне проведения неoadъювантной лекарственной терапии***

Оценка динамики уровня ПСА проводилась путем определения показателя до начала лечения и перед каждым последующим циклом в группах неoadъювантной 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.

До лечения и после проведенной противоопухолевой терапии и/или перед этапом РПЭ пациентам проводилась радиологическая диагностика, включающая: КТ грудной клетки, брюшной полости с контрастированием, МРТ органов малого таза с контрастированием с целью определения распространенности процесса и оценки динамики объема предстательной железы на фоне неoadъювантной ХГТ/ГТ.

Объем предстательной железы рассчитывался по данным МРТ малого таза (в см<sup>3</sup>) из расчета по формуле объема эллипсоида:

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

В случае развития прогрессирования заболевания на фоне неoadъювантного лечения (рост уровня ПСА в двух последовательных анализах, рост опухоли  $\geq 20\%$  и/или появление новых, ранее не описанных очагов) пациенту завершалось введение препаратов в рамках исследования с дальнейшим рассмотрением вопроса о лечебной тактике.

### ***2.2.3 Патоморфологический анализ операционного материала***

Согласно условиям клинического исследования, всем пациентам выполнялась лапароскопическая РПЭ с расширенной лимфаденэктомией. При проведении неоадьювантной лекарственной терапии РПЭ выполнялась после окончания запланированного лечения (6 циклов неоадьювантной терапии). РПЭ выполнялась через 3-6 недель с момента окончания последнего цикла неоадьювантного лечения.

После проведения оперативного этапа лечения, в каждом случае предстательная железа исследовалась тотально, циркулярный край резекции железы был маркирован чернилами. Производилась оценка гистологических препаратов, представленных срезами парафиновых блоков толщиной 3 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином (H&E) на микроскопе Olympus BX 46.

Морфологическое исследование включало следующие показатели: определение гистологического типа опухоли, степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона и по шкале ISUP [129], объем опухоли, распространение опухоли в пределах железы, распространение опухоли за пределы капсулы железы, инвазию опухоли в экстрапростатическую часть семенных пузырьков, наличие перинеуральной инвазии, наличие и выраженность признаков лечебного патоморфоза.

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.

Выраженность лечебного патоморфологического ответа определялась по наличию опухолевой ткани с отсутствием вышеописанных архитектурных и/или цитологических признаков и возможности оценки опухоли по шкале Глисона и шкале ISUP (случаи, в которых определение Gleason Grade Group невозможно, относились к случаям с выраженным лечебным патоморфозом).

#### ***2.2.4 Оценка токсичности и безопасности неoadъювантной лекарственной терапии***

Оценка токсичности и безопасности проводимой противоопухолевой терапии, наряду с оценкой ее эффективности, являлась основной конечной точкой исследования. Перед каждым циклом неoadъювантного 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 (СТСАЕ) v5.0. от 2017 года (таблица 5) [42].

Таблица 5 – Характеристика степеней тяжести осложнений лекарственной терапии в соответствии с Международной терминологией критериев НЯ (СТСАЕ) v5.0. от 2017 года

Степень тяжести НЯ	Характеристика НЯ
1 степень	Симптом(ы) могут быть слабо выраженными или иметь бессимптомное течение, чаще всего регистрируются минимальные отклонения по данным клинико-диагностических процедур. Не представляет опасность для жизнедеятельности.
2 степень	Степень выраженности симптом(ов) умеренная, чаще всего они доставляют пациенту неудобство.
3 степень	Выраженное проявление симптом(ов), доставляющее существенный дискомфорт, а иногда и снижение качества жизни. Во многих случаях требует назначение симптоматической терапии и/или госпитализации пациента в стационар.
4 степень	Развившийся симптом и/или симптомокомплекс представляет непосредственную угрозу для жизни пациента. Требует госпитализации пациента в стационар с целью мониторинга витальных функций организма.
5 степень	Смерть пациента в следствие развившихся НЯ.

При наличии гематологических и негематологических осложнений 1-2 степени оценивалось состояние пациента, проводилась симптоматическая коррекция НЯ, что не влияло на проводимую лечебную тактику.

При развитии гематологических и негематологических осложнений 3-4 степени оценивалось состояние пациента, проводилось лечение осложнений, продолжение терапии рассматривалось только после купирования осложнений или снижения тяжести токсичности до 1 степени с редукцией доз препаратов, входящих в неоадьювантный режим терапии.

При регистрации негематологической непереносимой токсичности и/или НЯ 3-4 степени, требующих полной отмены лечения и отсрочки более, чем на 4 недели, пациент исключался из исследования с последующим решением вопроса о дальнейшей лечебной тактике.

### ***2.2.5 Оценка нежелательных явлений после неоадьювантной лекарственной терапии и радикальной простатэктомии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска***

Наиболее частыми НЯ, влияющими на качество жизни пациентов, остаются недержание мочи и эректильная дисфункция [30, 78]. Учитывая эти данные нами проводилось анкетирование пациентов 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) в приложении А.

Оценка недержания мочи проводилась в раннем послеоперационном периоде, у пациентов после хирургического этапа лечения (РПЭ).

Пациентам также проводился PAD-тест (тест с прокладками) [45, 67] для оценки степени недержания мочи в раннем послеоперационном периоде. Правила проведения PAD-теста: погрешность при взвешивании не должна превышать  $\pm 1$  грамм; нельзя допускать переполнения прокладок. Для этого, либо используются гигиенические средства с большой впитывающей способностью,

либо производится своевременная их замена. Для оценки объема теряемой мочи нами был применен суточный тест с прокладками, во время которого пациент занимался привычной деятельностью. По мере необходимости впитывающее средство менялось на новое, а использованное упаковывалось в герметичный полиэтиленовый пакет. После 24 часов проводилось контрольное взвешивание с вычислением потерянной в течении суток мочи.

В зависимости от объема теряемой мочи выделяют несколько степеней недержания мочи: 1 степень (легкая) – от 4,5 до 20 мл; 2 степень (средняя) – от 21 до 74 мл; 3 степень (тяжелая) – более 75 мл.

В зависимости от активности пациента, приводящей к подтеканию мочи выделяют 3 степени тяжести: легкая – моча подтекает при сильном кашле, быстрой ходьбе; средняя – при легкой физической нагрузке, спокойной ходьбе; тяжелая – практически постоянное подтекание мочи.

Анкетирование пациентов также включало оценку эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5 (анкета представлена в приложение Б) до начала терапии и в течение 4 недель после проведенного лечения.

### ***2.2.6 Фармакоэкономический анализ***

Оценка экономической целесообразности проводилась на основании анализа затрат на терапию РПЖ с назначением неоадьювантной ХГТ и ГТ в сочетании с РПЭ. В данном исследовании оценивалась затратная эффективность схем лечения.

В качестве критерия клинической эффективности использовали динамику уровня ПСА и объема предстательной железы.

Расчет затрат на неоадьювантную 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).

### ***2.2.7 Оценка результатов исследования***

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 предстательной железы в ответ на системную терапию.

### ***2.2.8 Статистическая обработка результатов***

Данные по больным, 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: статистических группировок; статистического описания признаков, средние арифметические значения, средние квадратические отклонения, средние квадратические ошибки средних значений, относительные величины частоты и распределения [2]. Статистический анализ проведен с использованием стандартных пакетов программ статистической обработки данных. Продемонстрированы демографические данные, для описания исследуемой выборки применена итоговая статистика (интервалы, средние значения медианы, минимумы и максимумы). При исследовании взаимосвязи

между номинальными и порядковыми переменными использовали таблицы сопряженности, анализ которых проводили посредством критерия  $\chi^2$  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. Кроме того, для оценки влияния номинальных и количественных предикторов на БРВ использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. Для поиска зависимости качественного дихотомического отклика (наличие или отсутствие НЯ) от количественных показателей (возраст, ПСА до лечения, размер простаты до лечения) и прогноза риска использовалась модель бинарной логистической регрессии. Все различия считали статистически значимыми при показателе  $p < 0,05$ .

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами 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 с 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» (приложение В).

В сводной таблице 6 представлены данные о количестве пациентов, завершивших лечение в рамках проводимого исследования.

Таблица 6 – Данные о пациентах РПЖ высокого и очень высокого риска, завершивших лечение в рамках исследования неoadъювантной противоопухолевой терапии

Виды лечения	Кол-во больных, завершивших лечение, n (%)
РПЭ	46/46 (100%)
ХГТ+РПЭ	41/46 (89%)
ГТ+РПЭ	44/46 (96%)
Всего	131/138 (95%)

В первой группе пациентов, которым выполнялась только РПЭ, завершили лечение 46 больных, что составило 100%. В ходе данного этапа лечения умер 1 пациент (2%) ввиду послеоперационных осложнений.

Во второй группе пациентов, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия в сочетании с гормонотерапией, запланированное лечение получил 41/46 мужчина, что составило 89%. У пяти пациентов не завершен этап неoadъювантной терапии вследствие следующих причин: прогрессирования заболевания (у двух пациентов отмечен рост уровня ПСА после предшествующего выраженного снижения); у двух больных терапия прекращена ввиду серьезных негематологических осложнений (периферическая нейропатия – n=1; герпетическая инфекция – n=1); один пациент умер по причине, не связанной с проводимым лечением. Этап РПЭ после неoadъювантной ХГТ выполнен 43 пациентам.

В третьей группе пациентов, получавших неoadъювантную ГТ, завершили лечение 44/46 больных, что составило 96%. У двух пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания на фоне гормональной неoadъювантной терапии, вследствие чего следующий этап лечения (РПЭ) не проводился. В данной группе погибли четверо пациентов: один – по причине послеоперационных осложнений, два пациента скончались в период наблюдения после проведенного лечения от обширного инсульта, еще один больной умер от прогрессирования основного заболевания. Этап РПЭ после неoadъювантной ГТ проведен 44 пациентам.

### **3.1 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. Медиана времени наблюдения в группе РПЭ

составила 23,7 мес., в группе ХГТ+РПЭ – 31,7 мес., в группе ГТ+РПЭ составила 36,1 мес.

### 3.1.1 Оценка общей выживаемости пациентов трех групп исследования

Результаты оценки ОВ приведены на рисунке 9, статистически значимых различий между группами исследования не достигнуто ( $p=0,8233$ ).

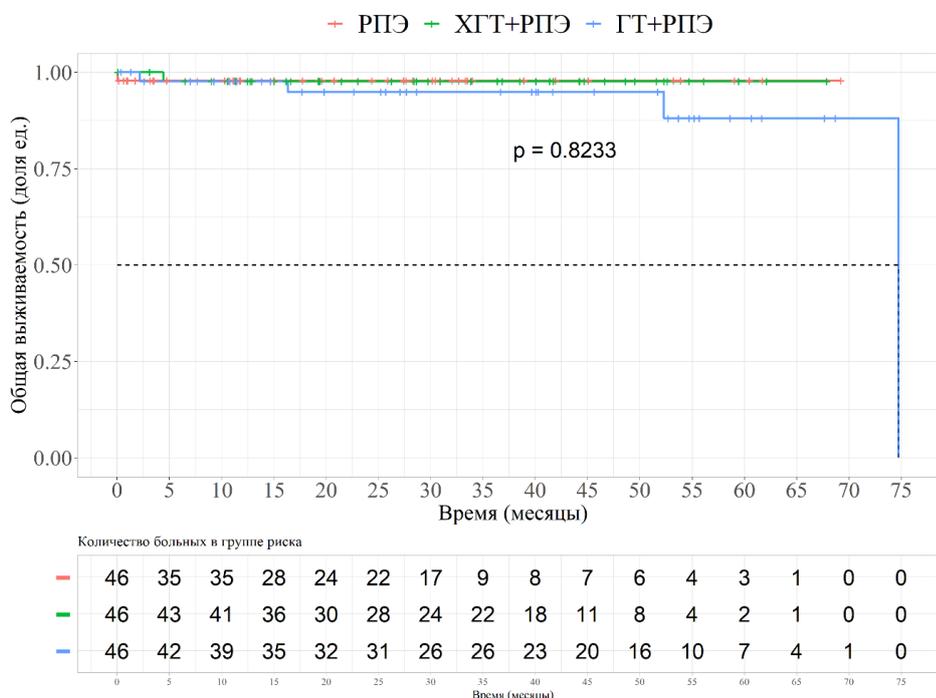


Рисунок 9 – Кривые ОВ пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования

Медиана ОВ в двух группах исследования: РПЭ и неoadъювантной ХГТ+РПЭ не достигнута ( $p=0,8233$ , критерий Гехана). В группе пациентов, получавших неoadъювантную 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, погиб 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). После окончания лечения динамическое наблюдение продолжено за 45 (97,8%) пациентами группы РПЭ, 45 (97,8%) больными группы комбинированной неоадьювантной терапии, а также за 42 (93%) пациентами неоадьювантной гормональной терапии.

Таким образом, в нашем исследовании проведение неоадьювантной терапии не повлияло на показатели ОВ. Однако, ввиду малого числа событий в наблюдаемых группах, полученные результаты носят предварительный характер. При дальнейшем наблюдении различия могут быть выявлены.

### ***3.1.2 Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов трех групп исследования***

Результаты оценки БРВ в трех группах исследования приведены на рисунке 10. Проведенный анализ БРВ за весь период наблюдения (6,2 лет) показал, что БРВ в группе РПЭ уступала выживаемости больных в других изученных группах ( $p=0,0436$ , критерий Гехана). Так, медиана в этой группе составила всего 24,2 мес., тогда как в группе ХГТ+РПЭ она была 36,6 мес., а в группе ГТ+РПЭ – 47,9 мес.

Существенные различия были обнаружены и в статических показателях БРВ. Однолетняя БРВ составила: в группе РПЭ – 61,0%, ХГТ+РПЭ – 83,4%, ГТ+РПЭ – 73,4%. Проведенный анализ однолетней БРВ показал, статистически значимое преимущество в группе пациентов, получавших комбинированную ХГТ до операции ( $p=0,0013$ ) в сравнении с ГТ и РПЭ.

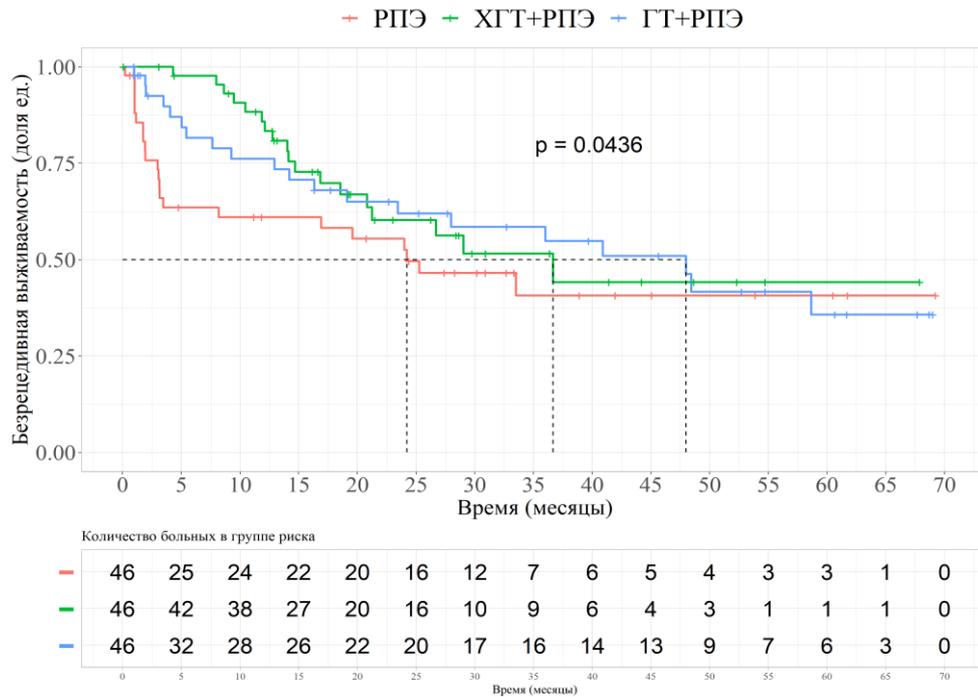


Рисунок 10 – Кривые БРВ пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования

Трехлетняя БРВ в группе РПЭ также была наиболее низкой и составила 40,7%, тогда как в группе ХГТ – 51,6%, в группе ГТ – 54,9% ( $p=0,026$ , критерий Гехана). Интересно отметить, что у больных в группе ГТ выживаемость на данном отрезке превосходила показатели в группе ХГТ.

Однако, данные различия терялись при оценке пятилетней БРВ, которая в группе РПЭ составила 40,7%, в группе ХГТ – 44,2%, в группе ГТ – 35,7% ( $p=0,0213$ , критерий Гехана).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что выявленные нами статистически значимые различия между группами РПЭ, ХГТ+РПЭ и ГТ+РПЭ,  $p=0,043$  обусловлены, прежде всего, более низким риском прогрессирования больных, получавших ХГТ+РПЭ по сравнению с РПЭ ( $p=0,022$ ), тогда как результаты терапии больных, получавших ГТ в неoadъювантном режиме, не отличалась от таковых при проведении только оперативного лечения ( $p=0,088$ ). Вместе с тем, в ходе анализа БРВ в оставшихся двух группах (ХГТ+РПЭ и ГТ+РПЭ) нами также не было зарегистрировано статистически значимой разницы

( $p=0,580$ ) в проведении неoadъювантного лекарственного лечения у пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска.

Таким образом, наше исследование показало преимущество неoadъювантной ХГТ+РПЭ по сравнению с РПЭ, за счет предотвращения ранних рецидивов заболевания. Однако, небольшое количество пациентов в группах сказались на полученных нами результатах.

*3.1.2.1 Влияние возраста пациентов,  
исходных значений простатического специфического антигена  
и объема предстательной железы на безрецидивную выживаемость*

Нами проведен множественный регрессионный анализ Кокса для определения вероятности прогрессирования заболевания от возраста пациентов, исходных значений ПСА и объема предстательной железы.

Построенная модель для пациентов, получавших ХГТ оказалась статистически незначимой для изучаемых параметров, что показано в таблице 7.

Таблица 7 – Результат регрессионного анализа Кокса для определения вероятности прогрессирования заболевания в зависимости от возраста пациентов, исходных значений ПСА и объема предстательной железы

Фактор	Beta	Exp (Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p	p модели
<b>ХГТ+РПЭ</b>						
Возраст (лет)	-0,046	0,955	0,892	1,022	0,184	0,2152
Исходный уровень ПСА (нг/мл)	0,007	1,007	0,996	1,018	0,24	
Объем до лечения (см <sup>3</sup> )	-0,008	0,992	0,968	1,016	0,505	

Продолжение таблицы 7

Фактор	Beta	Exp (Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p	p модели
<b>ГТ+РПЭ</b>						
Возраст (лет)	-0,021	0,98	0,896	1,071	0,651	0,9
Исходный уровень ПСА (нг/мл)	-0,001	0,999	0,979	1,020	0,919	
Объем до лечения (см <sup>3</sup> )	-0,008	0,992	0,950	1,036	0,722	

Таким образом, нам удалось выявить, что применительно к нашему исследованию, обе модели оказались статистически незначимыми, что еще раз подчеркивает отсутствие влияния возраста, исходных уровней ПСА и объема на показатели БРВ.

### ***3.1.3 Оценка скорректированной выживаемости у пациентов трех групп 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.

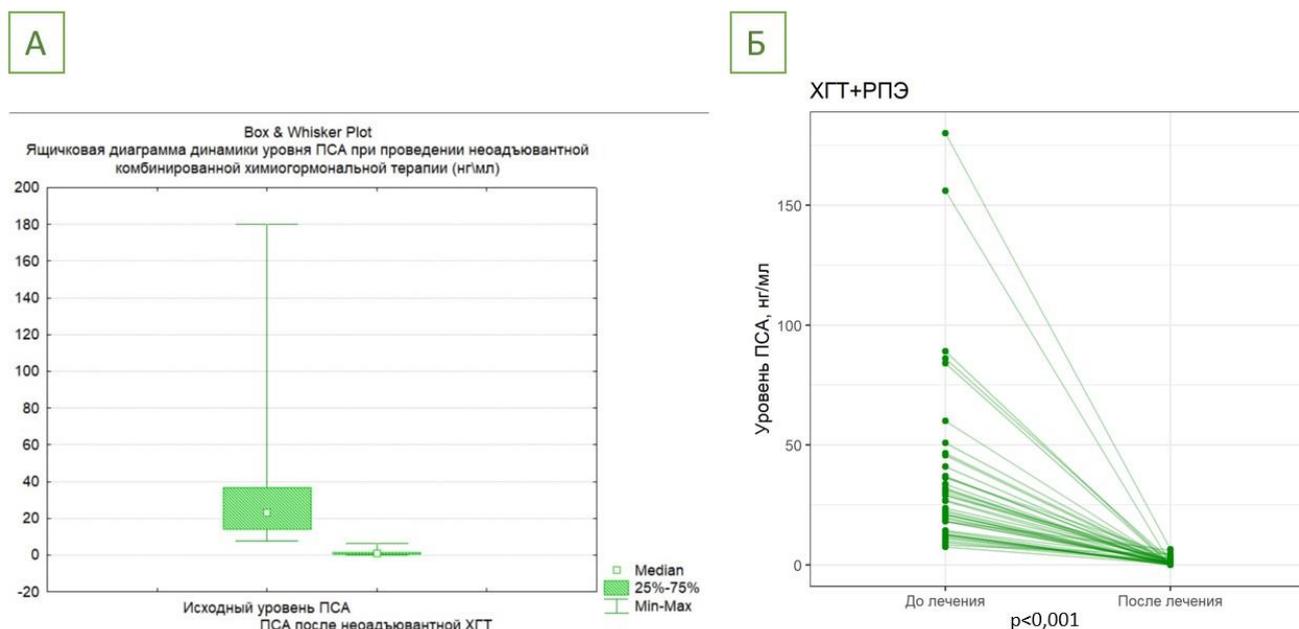
### 3.2 Оценка динамики уровня простатического специфического антигена и изменения объема предстательной железы в результате неoadьювантного лекарственного лечения

Несмотря на серьезный прогресс развития онкоурологии и онкологии в целом, основными объективными критериями оценки эффективности комбинированного лечения РПЖ при неoadьювантной терапии остаются динамика ПСА и изменение объема предстательной железы [35, 65]. В нашем исследовании проведена оценка динамики уровня ПСА и изменения объема предстательной железы в результате неoadьювантного лекарственного лечения. Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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 <sup>3</sup> (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 неoadьювантную 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 ПСА представлено на рисунке 11.



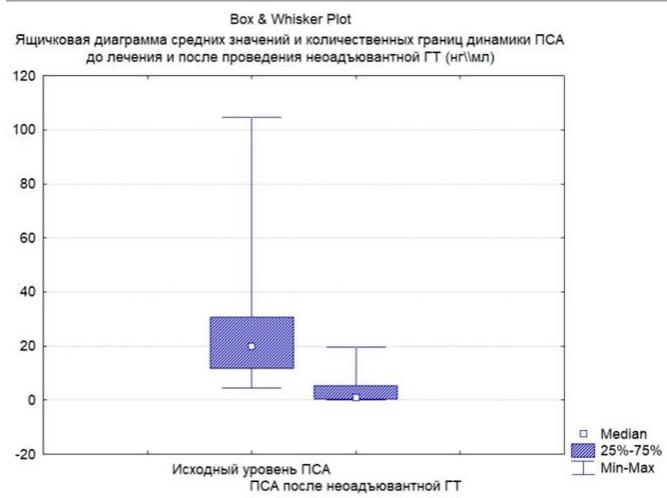
А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ; Б – динамика уровня ПСА на фоне ХГТ.

Рисунок 11 – Динамика уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ

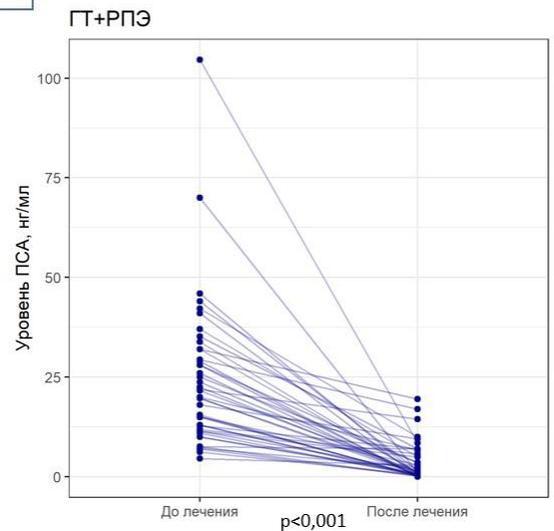
Уровень ПСА до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ГТ, в среднем составил  $27,1 \pm 29,7$  нг/мл в диапазоне от 4,6 до 184 нг/мл. После проведенного лечения уровень ПСА в среднем составлял  $3,49 \pm 4,68$  нг/мл в диапазоне от 0,04 до 19,50 нг/мл, отмечено статистически значимое снижение показателя в 7,7 раз (на 87,1%),  $p < 0,001$ . Графическое изображение динамики ПСА представлено на рисунке 12.

Объем предстательной железы до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ХГТ, в среднем составил  $51,61 \pm 37,47$  см<sup>3</sup> в диапазоне от 21 до 240 см<sup>3</sup>. После проведенного лечения объем железы в среднем составлял  $30,95 \pm 13,62$  см<sup>3</sup> в диапазоне от 12 до 74 см<sup>3</sup>), 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 13.

А



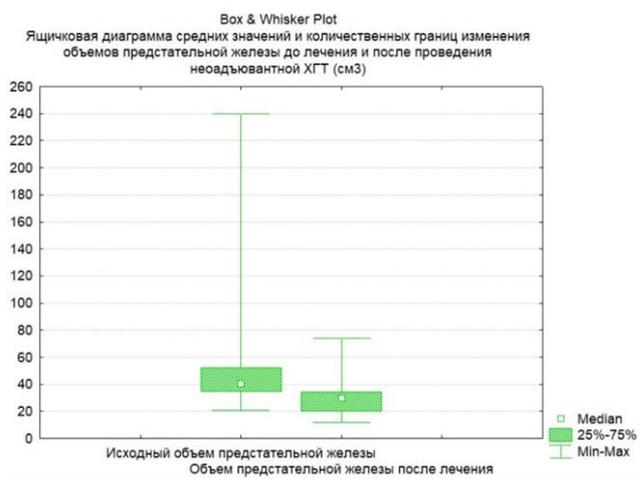
Б



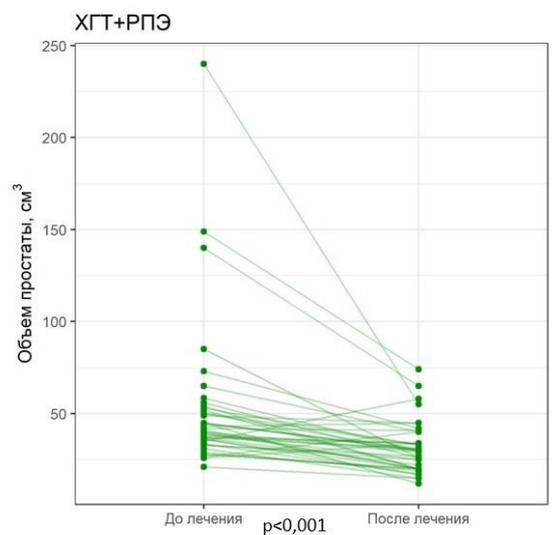
А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ; Б – динамика уровня ПСА на фоне ГТ.

Рисунок 12 – Динамика уровня ПСА до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ

А



Б

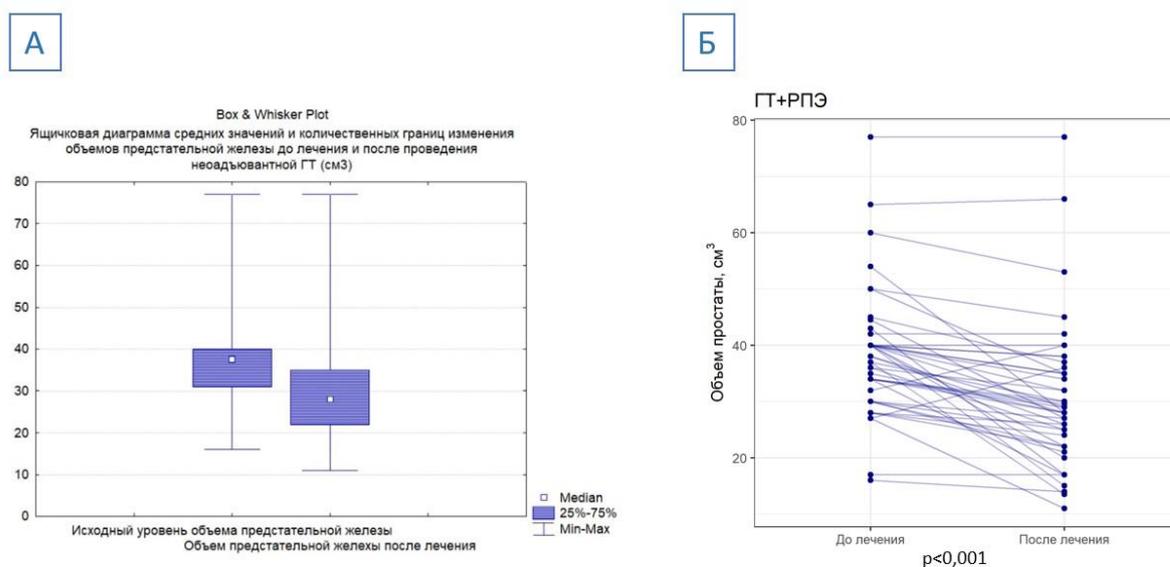


А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики объема простаты до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ;

Б – динамика объема простаты на фоне ХГТ.

Рисунок 13 – 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  $37,9 \pm 11,09 \text{ см}^3$  в диапазоне с 16 до  $77 \text{ см}^3$ . После проведенного лечения объем простаты в среднем составлял  $30,36 \pm 12,67 \text{ см}^3$  в диапазоне с 11 до  $77 \text{ см}^3$ , отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,23 раза (на 20%),  $p < 0,001$ , что представлено на рисунке 14.



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

Нами проведен анализ сравнения динамики уровня ПСА и объема простаты двух режимов неoadъювантной терапии. Как видно из полученных данных, в обеих группах происходит значимое снижение уровня ПСА на фоне неoadъювантной терапии ( $p < 0,001$ ), в то время, как превосходства в назначении одного вида лекарственного лечения перед другим по данному параметру достигнуто не было ( $p = 0,059$ ). Однако, отмечена тенденция в назначении именно комбинированной ХГТ доцетакселом и дегареликсом в сравнении в монотерапией (рисунок 15).

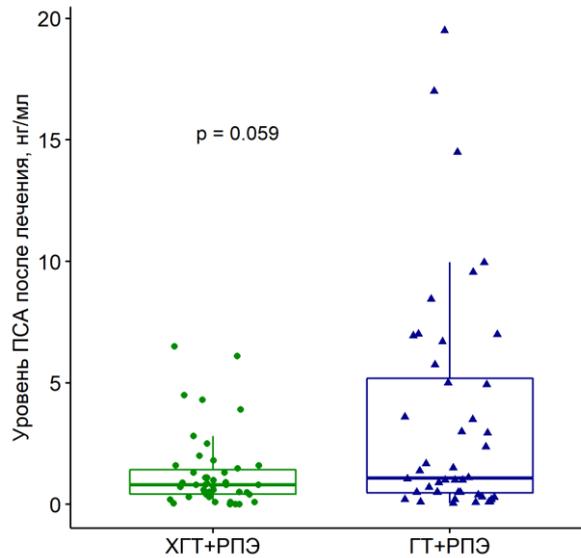


Рисунок 15 – Диаграмма сравнения уровней ПСА у пациентов двух групп исследования (ХГТ и ГТ) после неoadъювантной терапии

При проведении неoadъювантной терапии объем предстательной железы также статистически значимо снижался ( $p < 0,0001$ ), однако нами также не выявлено превосходства в назначении одного вида лекарственного лечения перед другим по данному параметру,  $p = 0,97$  (рисунок 16).

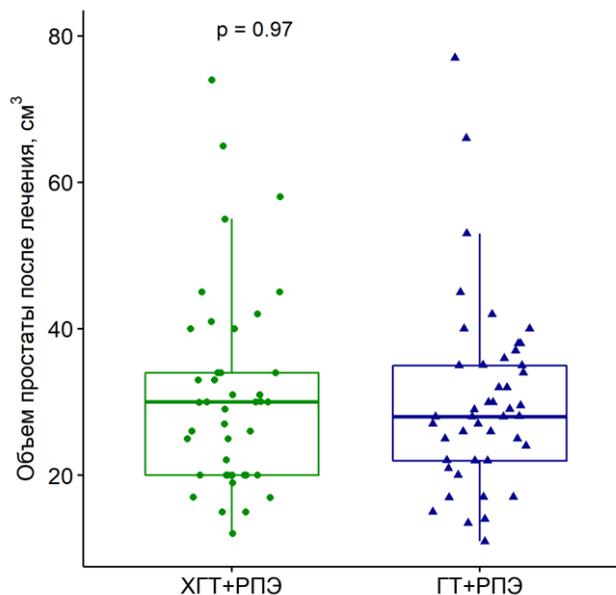


Рисунок 16 – Диаграмма сравнения объемов предстательной железы у пациентов двух групп исследования (ХГТ и ГТ) после неoadъювантной терапии

Таким образом, можно сделать вывод, что проведение неoadъювантной лекарственной терапии в обеих группах дает статистически значимое снижение уровня ПСА и объема предстательной железы ( $p < 0,001$ ).

Однако, стоит отметить более высокую эффективность комбинированной терапии в сравнении с монорежимом (снижение ПСА на 96,3% при проведении ХГТ и 87,1% при ГТ; снижение объема простаты на 40% при проведении ХГТ и 20% при ГТ;  $p < 0,001$ ). Небольшая численность пациентов в группах в совокупности сказались на полученных нами результатах.

### ***3.2.1 Клинические примеры изменения объема предстательной железы на фоне проводимой неoadъювантной лекарственной терапии пациентов двух групп лечения***

#### ***Клинический пример № 1***

Пациенту 3., 53 л., в связи с повышением уровня ПСА до 29 нг/мл в августе 2014 года выполнена биопсия предстательной железы, выявлена аденокарцинома. После дообследования установлен диагноз: Рак предстательной железы cT3bN0M0G3, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3). Группа высокого риска. С сентября 2014 года проведено 6 циклов ХГТ доцетакселом в сочетании с дегареликсом в неoadъювантной режиме в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Данные результатов МРТ малого таза с оценкой динамики опухолевого процесса пациента, получившего 6 циклов неoadъювантной ХГТ доцетаксел + дегареликс, представлены на рисунке 17.

По данным проведенного контрольного обследования в объеме МРТ органов малого таза от 05.2015г. отмечено уменьшение объема предстательной железы на 39% на фоне проводимой неoadъювантной ХГТ.



МРТ малого таза до химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом в неoadьювантном режиме.  
Размеры предстательной железы 52x44x45 мм, 53,5 см<sup>3</sup>



МРТ малого таза после 6 циклов химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом в неoadьювантном режиме.  
Размеры предстательной железы 36x38x30 мм, 21 см<sup>3</sup>

Рисунок 17 – МРТ малого таза с оценкой динамики опухолевого процесса пациента, получившего 6 циклов неoadьювантной ХГТ доцетаксел + дегареликс

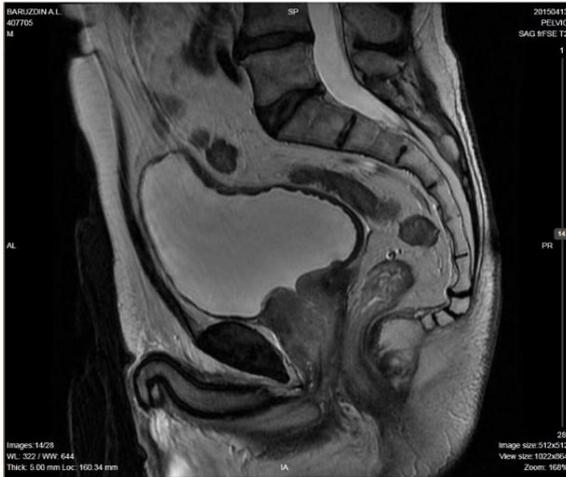
В мае 2015 года поведена лапароскопическая РПЭ с расширенной ТЛАЭ с последующей оценкой лечебного патоморфоза опухоли. По данным гистологического заключения – аденокарцинома предстательной железы pT3aN1M0, сумма баллов по шкале Глисона 8 (4+4), без признаков лечебного патоморфоза.

Данный клинический пример свидетельствует о снижении объема предстательной железы у пациента (на 39%) на фоне проводимого противоопухолевого лечения доцетакселом и дегареликсом в неoadьювантном режиме.

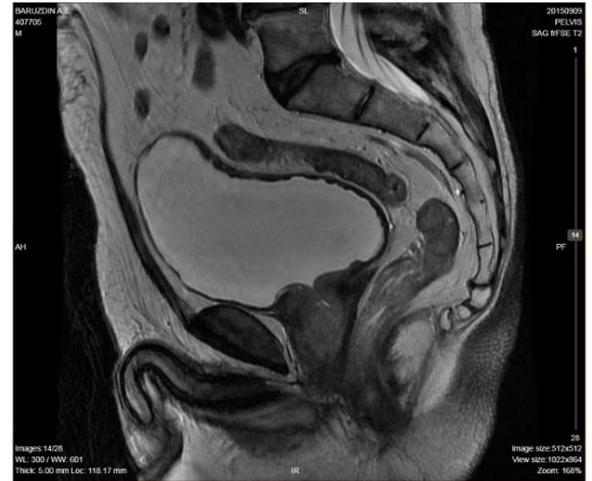
### *Клинический пример № 2*

Пациент Б., 62 лет. В связи с затруднением мочеиспускания, чувством неполного опорожнения мочевого пузыря и никтурией до 2 раз проведено обследование по месту жительства. Выявлено повышение уровня ПСА до 37 нг/мл. Обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в марте 2015 г. По данным обследования и гистологического заключения

биопсии предстательной железы выявлена аденокарцинома, установлен диагноз: рак предстательной железы cT3bN1M0, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3). Группа очень высокого риска. С апреля 2015 года проведено 6 циклов гормональной терапии дегареликсом в неoadьювантной режиме. По данным МРТ органов малого таза от 10.2015 г. отмечено уменьшение объема предстательной железы на 58% на фоне проводимой неoadьювантной ГТ (рисунок 18).



МРТ малого таза до гормональной терапии дегареликсом в неoadьювантном монорежиме. Размеры предстательной железы 44x46x44мм, 46 см<sup>3</sup>



МРТ малого таза после 6 циклов гормональной терапии дегареликсом в неoadьювантном монорежиме. Размеры предстательной железы 37x39x36 мм, 27 см<sup>3</sup>

Рисунок 18 – МРТ таза с оценкой динамики процесса пациента, получившего 6 циклов неoadьювантной ГТ дегареликсом

В октябре 2015 года выполнена РПЭ с ТЛАЭ. По данным гистологического заключения – аденокарцинома предстательной железы pT3bN1M0, сумма баллов по шкале Глисона 7 (4+3), выявлен невыраженный лечебный патоморфоз опухоли.

Данный клинический пример свидетельствует о выраженном снижении объема предстательной железы (на 58%), у пациента на фоне неoadьювантной ГТ.

### **3.3 Оценка лечебного патоморфоза операционного материала после проведения неoadьювантного лекарственного лечения**

При проведении нашего исследования всем пациентам проведен этап РПЭ. У больных первой группы оперативное лечение составило основной и единственный вариант терапии, в то время как пациентам второй и третьей групп РПЭ проводилась после неoadьювантной терапии, включавшей химиотерапию доцетакселом в сочетании с гормонотерапией дегареликсом или только гормонотерапию. Третья группа пациентов набрана ретроспективно, больные получали различные варианты гормональной поддержки в неoadьювантном режиме, но объединены в одну группу исследования, учитывая сложность набора и сопоставимую эффективность различных вариантов гормонотерапии.

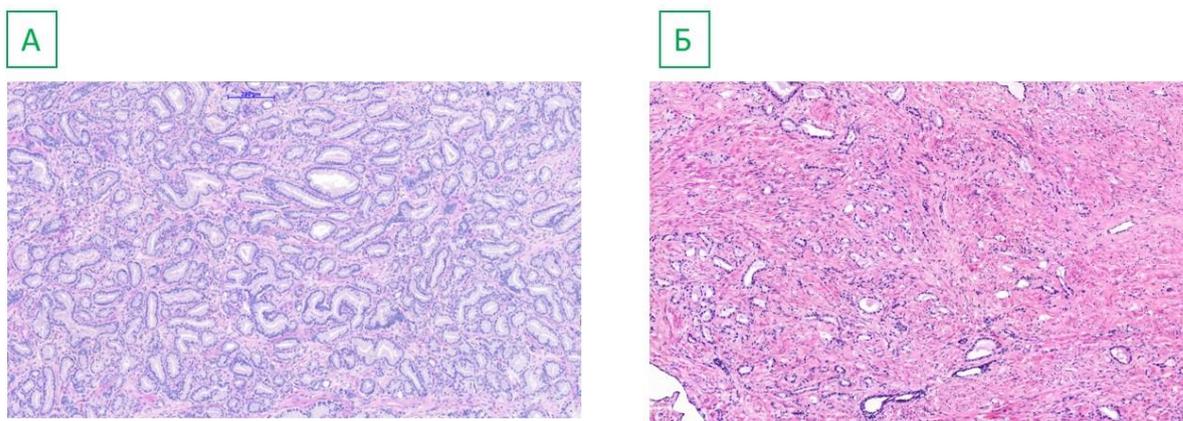
Во время проведения работы нами осуществлена одна из основных задач неoadьювантной терапии – исследование послеоперационного материала пациентов, получавших лекарственное лечение в неoadьювантном режиме, с оценкой лечебного патоморфоза. В мировой практике отсутствует классическое понятие «лечебного патоморфоза» для РПЖ и как таковой шкалы его измерения, однако, нами выделен ряд признаков, наличие и отсутствие которых, позволило судить о эффективности проведенной нами терапии.

Всего нами оценено 87 случаев РПЖ высокого и очень высокого риска после проведенного неoadьювантного 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.

### 3.3.1 Результаты и клинические примеры (группы химиогормонотерапии + радикальной простатэктомии)

На рисунке 19 (А) представлен пример гистологического материала опухоли пациента до проведения неoadъювантного противоопухолевого лечения. Мелкие опухолевые ацинусы неправильной вытянутой формы, представлены простыми железами (архитектурный вариант соответствует паттерну 3 по Глисону), выстланными одним слоем опухолевых клеток с крупными ядрами, в каждом из которых – заметные ядрышки. Опухолевые клетки поляризованы относительно просвета опухолевой железы. Базальный слой в опухолевых железах отсутствует.



А – трепан-биоптата предстательной железы пациента из группы неoadъювантной ХГТ+РПЭ  
(увеличение  $\times 10$ ) до начала противоопухолевой терапии;

Б – ткани предстательной железы пациента из группы неoadъювантной ХГТ+РПЭ  
(увеличение  $\times 10$ ) после проведения противоопухолевой терапии.

Рисунок 19 – Микрофотографии гистологических препаратов

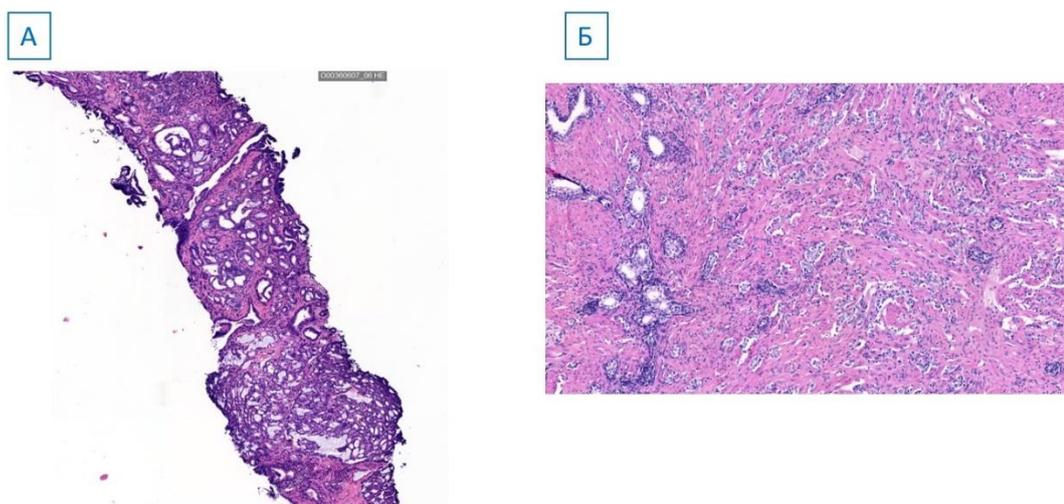
На рисунке 19 (Б) представлен гистологический материал после проведения неoadъювантной химиогормональной терапии с признаками лечебного патоморфоза: архитектурно опухолевые структуры имеют вид атрофичных, сжатых, плохо сформированных или сливающихся желез, мелких кластеров и цепочек (соответствуют паттерну 4 и 5 по Глисону), со скудной цитоплазмой,

«скомканными» гиперхромными ядрами, не во всех ядрах определяются ядрышки; на фоне атрофичных собственных ацинусов предстательной железы с признаками инволюции, сжатых в строме железы, со скудной, иногда светлой цитоплазмой, гиперхромными мелкими ядрами. Базальный слой клеток сохранен.

### **3.3.2 Результаты и клинические примеры**

#### **(группы гормональной терапии + радикальной простатэктомии)**

На рисунке 20 (А) представлен пример гистологического материала опухоли после проведения трепан-биопсии. Отмечено наличие неправильной формы мелких опухолевых ацинусов, выполненных простыми железами (архитектурный вариант соответствует паттерну 3 и 4 по Глиссону), выстланными одним слоем опухолевых клеток с крупными ядрами, в каждом из которых заметны ядрышки, обильной цитоплазмой. Опухолевые клетки поляризованы относительно просвета опухолевой железы. Базальный слой в опухолевых железах отсутствует.



А – трепан-биоптата предстательной железы пациента из группы неoadъювантной гормональной терапии (увеличение  $\times 5$ ) до начала терапии;

Б – ткани предстательной железы после проведенного неoadъювантного гормонального лечения и РПЭ (увеличение  $\times 10$ ).

Рисунок 20 – Микрофотографии гистологических препаратов

На рисунке 20 (Б) представлен гистологический материал после проведения неoadьювантной гормональной терапии с признаками лечебного патоморфоза. В гистологическом послеоперационном материале опухолевые клетки имеют вид атрофичных, спущенных, несформированных или соприкасающихся желез, мелких кластеров и цепочек (соответствуют паттерну 4 и 5 по Глисону), со скудной цитоплазмой, "скомканными" гиперхромными ядрами, не во всех ядрах определяются ядрышки, на фоне атрофичных собственных ацинусов предстательной железы с признаками инволюции, сжатых в строме железы, со скудной, иногда светлой цитоплазмой, гиперхромными мелкими ядрами. Базальный слой клеток сохранен.

### ***3.3.3 Качественные и количественные оценки патоморфологического регресса опухоли***

В обеих группах неoadьювантной 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 9 представлены данные о наличии и отсутствии лечебного патоморфоза, в том числе и о его характеристиках. 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) ( $p=0,017$ ).

Таблица 9 – 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%)	

Наличие патоморфологического ответа опухоли в группе после комбинированного химиогормонального лечения было выше на 47%, в сравнении с гормональным неoadъювантным режимом: у 17 (39%) пациентов в группе ХГТ против 8 (18%) – в группе ГТ).

### ***3.3.4 Оценка стадии опухолевого процесса после проведения оперативного лечения***

В ходе проведения исследования нами оценена клиническая и патоморфологическая стадии опухолевого процесса по системе TNM. Полученные данные представлены в таблице 10.

Нами выявлено, что после проведения комбинированной неадъювантной лекарственной терапии произошло изменение патоморфологической стадии опухоли в сторону локализованного процесса.

Таблица 10 – Клиническая и патоморфологическая стадии опухолевого процесса у групп пациентов неoadъювантной терапии (ХГТ и ГТ) с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска

Клиническая стадия опухоли	ХГТ+РПЭ, n=46	ГТ+РПЭ, n=46
cT2bN0M0	2	0
cT2cN0M0	3	15
cT2cN1M0	0	1
cT3aN0M0	10	20
cT3aN1M0	4	1
cT3bN0M0	15	8
cT3bN1M0	10	1
cT4aN0M0	1	0
cT4aN1M0	1	0
Патоморфологическая стадия опухоли	ХГТ+РПЭ, n=43	ГТ+РПЭ, n=44
pT2aN0M0	2	1
pT2bN0M0	2	2
pT2cN0M0	5	11
pT2cN1M0	1	1
pT3aN0M0	12	15
pT3aN1M0	2	1
pT3bN0M0	13	12
pT3bN1M0	5	1
pT4aN0M0	1	0
pT4aN1M0	0	0

Пациенты, не имеющие увеличенных лимфатических узлов по клиническим признакам до проведения неoadъювантной ХГТ -сТлюбоеN0M0 составили – 67%,

после проведения противоопухолевой терапии патоморфологическая стадия pТлюбоеN0M0 отмечена у 81%. Стадия cТлюбоеN1M0 отмечена у 33% больных до проведения неoadьювантной ХГТ, после лечения стадия pТлюбоеN1M0 наблюдалась у 19% пациентов.

В группе неoadьювантной ГТ доля пациентов, имеющих стадию опухолевого процесса cТлюбоеN0M0 до начала терапии составила 93%, после проведения гормонального лечения (pТлюбоеN0M0) показатели остались прежними – 93%. Местно-распространенный процесс до начала неoadьювантной ГТ (cТлюбоеN1M0) отмечен у 7% пациентов, после проведенной противоопухолевой гормональной терапии доля пациентов, имеющих стадию pТлюбоеN1M0 наблюдалась у 6,5% больных.

### ***3.3.5 Зависимость безрецидивной выживаемости от критериев патоморфологического ответа***

Нами проведена оценка БРВ в зависимости от выявленного лечебного патоморфологического ответа в обеих группах пациентов, получавших неoadьювантное лечение в сравнении с группой РПЭ. Медиана БРВ для пациентов, имеющих патоморфологический ответ после неoadьювантной ХГТ+РПЭ не достигнута, в группе отсутствия критериев патоморфоза составила 29,2 мес., в группе сравнения РПЭ составила 24,2 мес., различия статистически значимы ( $p=0,034$ ), что представлено на рисунке 21.

При оценке БРВ в зависимости от наличия/отсутствия лечебного патоморфоза в группе только ХГТ+РПЭ получены также статистически значимые результаты,  $p=0,019$ .

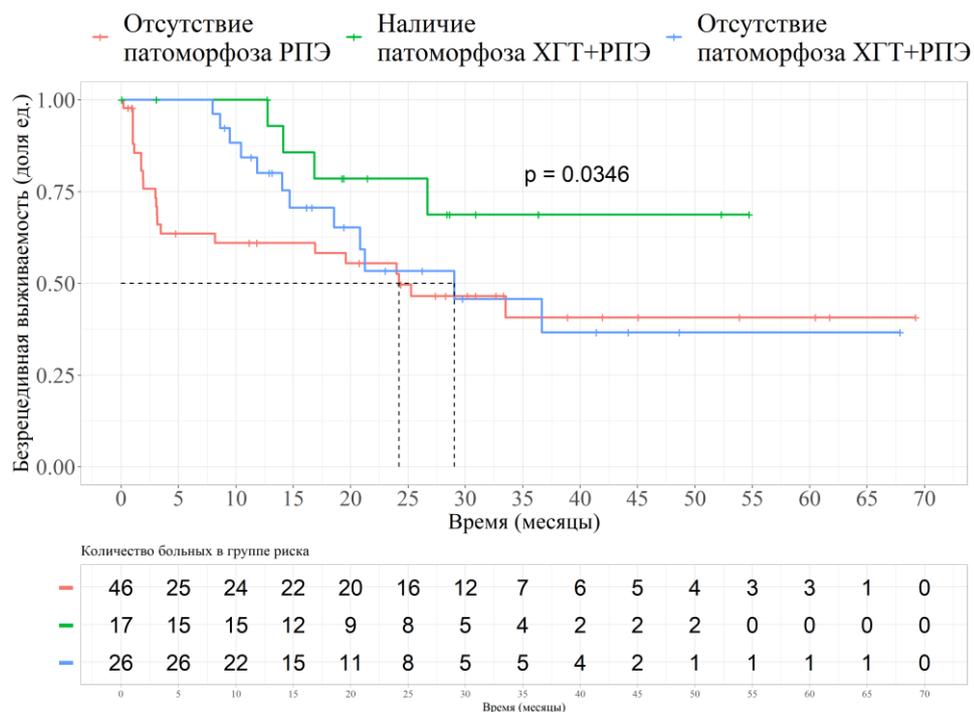


Рисунок 21 – Зависимость БРВ от критериев лечебного патоморфоза в группе ХГТ+РПЭ и РПЭ

Результаты оценки БРВ в зависимости от выявленного лечебного патоморфоза в группе ГТ+РПЭ в сравнении с РПЭ не показали статистически значимых различий, в методах лечения ( $p=0,17$ , рисунок 22). Медиана БРВ для пациентов, имеющих патоморфологический ответ после неoadъювантной ГТ+РПЭ также не достигнута, в группе отсутствия критериев патоморфоза медиана БРВ составила 47,9 мес, в группе РПЭ – 24,2 мес.

При оценке БРВ в зависимости от наличия/отсутствия лечебного патоморфологического ответа в группе только ГТ+РПЭ статистически значимых результатов получено не было,  $p=0,405$ .

Статистически значимых различий трехлетней и пятилетней БРВ, во всех группах исследования, в зависимости от патоморфологического ответа получено не было ( $p>0,05$ ).

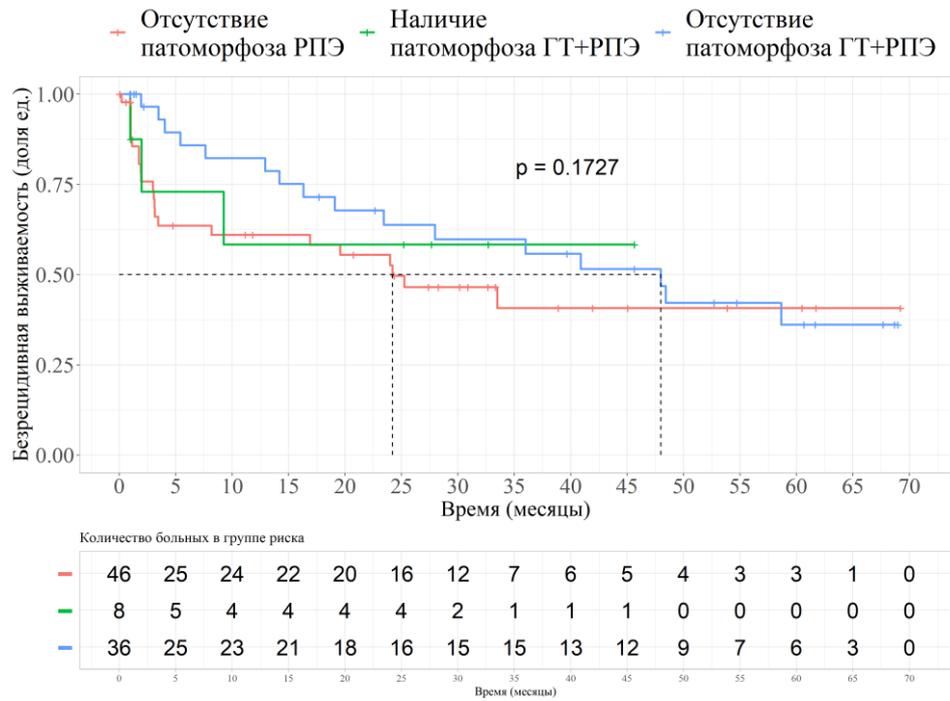


Рисунок 22 – Зависимость БРВ от критериев лечебного патоморфоза в группе ГТ+РПЭ и РПЭ

Трех- и пятилетняя БРВ для группы РПЭ составила 40,7%, для группы ХГТ с патоморфологическим ответом – 50,4%, без патоморфологического ответа – 36,5%.

Трехлетняя БРВ для группы ГТ с патоморфологическим ответом – 58,3%, без наличия ответа – 43,9%. Пятилетняя БРВ для группы ГТ с патоморфологическим ответом – 58,3%, без ответа – 34,9%.

Полных лечебных патоморфозов в ходе проведения неoadъювантной терапии не выявлено. Однако, проведенное лекарственное лечение, как комбинированная ХГТ, так и гормональное лечение в монорежиме, характеризуется наличием признаков лечебного патоморфологического ответа.

### **3.4 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. За время проведения исследования во второй группе пациентов (ХГТ+РПЭ) всего выполнено по 266 введений доцетаксела и дегареликса соответственно.

Группа пациентов неoadъювантного гормонального лечения (ГТ+РПЭ) получала различные варианты гормональной поддержки. Всего выполнено 66 введений дегареликса по схеме, включающей инициальную дозу препарата с дальнейшим поддерживающим режимом. Проведено 89 циклов терапии агонистами ЛГРГ, 59 циклов антиандрогенной терапии, 56 курсов комбинации антиандрогенов и аналогов ЛГРГ. Суммарно проведено 270 циклов гормональной неoadъювантной терапии.

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 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 влияло на сроки проведения РПЭ.

### 3.4.1 Группа химиогормонотерапии + радикальной простатэктомии

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 (рисунок 23). НЯ 3-4 степени наблюдались у 14 (30,5%) пациентов. Данные НЯ корректировалось симптоматической терапией в зависимости от характера НЯ и, как правило, не требовали отсрочки в лечении более 7 дней. Без осложнений получили лечение в группе ХГТ+РПЭ 5 (10,8%) больных.

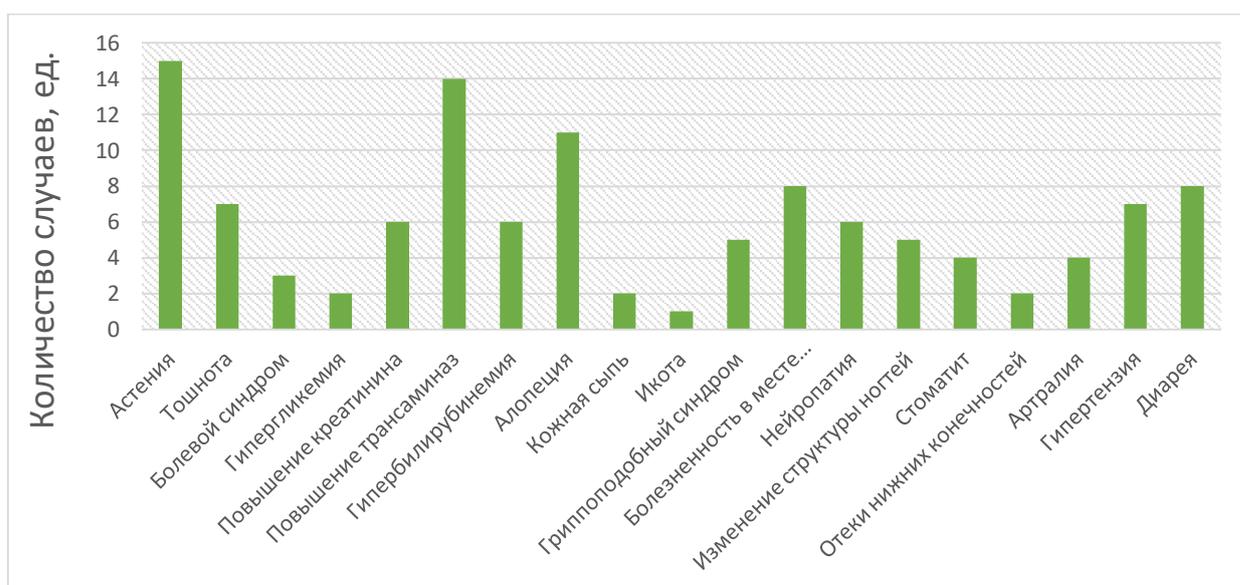


Рисунок 23 – Негематологические нежелательные явления (1-2 степени)

У большинства пациентов наблюдались гематологические осложнения 1-2 ст., их частота составила 58,6%. Коррекция нейтропении 1-2 ст. не потребовала дополнительных назначений и купировалась самостоятельно. Отсрочек лечения вследствие гематологических НЯ 1-2 ст. не было.

Частота гематологических осложнений лечения 3-4 ст. (в виде лейкопении и нейтропении 3-4 ст., в том числе фебрильной нейтропении) достигала 41,2%, потребовала корректировки проводимого цитостатического лечения. При

нейтропении 3-4 ст. противоопухолевая терапия прерывалась и возобновлялась только после уменьшения степени выраженности (не > чем 1 ст.). Редукция дозы после 4 цикла неoadъювантной ХГТ ввиду фебрильной нейтропении произведена у четырех (8,7%) больных. Данное осложнение купировалось назначением антибактериальной, противогрибковой терапии и потребовало отсрочки в лечении, но не более 7 дней.

Данные результатов безопасности химиогормональной неoadъювантной терапии представлены в таблице 11.

Таблица 11 – 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			
Алопеция	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)

Продолжение таблицы 11

Нежелательное явление	ХГТ+РПЭ, n=46		
	степень тяжести (кол-во, %)		общее кол-во, %
	1-2	3-4	
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)

НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 45,3% больных и, как правило, были 1-2 степени. Тошнота 1-2 ст. отмечена у 15,2% больных. При проведении неоадьювантной ХГТ назначалась антиэметическая премедикация: антагонистами серотониновых рецепторов (гранисетрон, ондансетрон) в сочетании с кортикостероидами (дексаметазон, преднизолон).

Изменение вкуса 2 ст., сухость во рту 2 ст., а также икота 1 ст. отмечались у 2,1% больных. Данные НЯ не требовали назначения симптоматической терапии, имели обратимый характер и не влияли на сроки проведения неoadъювантной ХГТ.

Частота стоматита составила 8,6%, чаще наблюдался стоматит 1-2 ст., отмечен у 6,5% пациентов. Для купирования симптомов стоматита назначалась местная терапия с применением анестетиков и антисептических растворов, а также употребления щадящей пищи. Осложнения 1 ст. разрешались к 21 дню цикла, что не повлияло на сроки проводимого лечения. У одного пациента (2,1%) стоматит 3 ст. отмечен на фоне фебрильной нейтропении (после 4 цикла противоопухолевого лекарственного лечения), что потребовало коррекции дозы доцетаксела на 50% на последующих циклах неoadъювантной ХГТ.

Диарея 1-2 ст. отмечена у 17,4% больных, диареи тяжелой степени не наблюдалось. Данное осложнение купировано диетой (стол № 4) в сочетании с приемом сорбентов (уголь активированный, энтеросгель), оральной регидратацией (регидрон), противодиарейной симптоматической терапией (лоперамид). Наличие НЯ не сопровождалось коррекцией дозы ХГТ и не повлияло на сроки проведения противоопухолевой лекарственной терапии.

По данным клинико-биохимического лабораторного исследования наиболее часто определялись: повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) 1-2 ст. – 28,2%. У одного пациента (2,1%) наблюдалось повышение уровня АЛТ, АСТ 3 ст., что потребовало редукции дозы доцетаксела на 25%. При выявлении любой степени гепатотоксичности назначалась гепатотропная инфузионная терапия, с применением глюкокортикоидов, гепатопротекторов (адеметионина), спазмолитиков. Повышение уровня билирубина 1 ст. (13,0%) и повышение уровня креатинина 1 ст. (13,0%) – коррекции терапии не требовало.

Астения 1-2 ст. отмечена у 32,6% пациентов и сохранялась в течении проведения неoadъювантной ХГТ. Явление астении 3 ст. было зарегистрировано у одного пациента (2,1%), однако отмечена на 6 цикле ХГТ, что не повлияло

на коррекцию дозы противоопухолевых препаратов и сроках проведения оперативного лечения.

Частота алопеции 1-2 ст. составила 23,9%, данное НЯ имело обратимый характер. Полное восстановление волосяного покрова наблюдалось к 3-6 мес. после окончания неoadъювантной ХГТ. Кожная сыпь 1 ст. также носила обратимый характер, частота ее составила 4,3%.

Герпетическая инфекция средней степени тяжести отмечена в 1 (2,1%) случае. Данное НЯ потребовало отмены проведения ХГТ после 4 циклов неoadъювантного лечения, учитывая выраженность симптомов. Лечение осложнения включало местную и системную терапию противовирусными, противогерпетическими средствами (ацикловир) в сочетании с иммунотерапией ИФН (2 раза в сутки), жаропонижающую терапию (парацетамол 0,5 г внутрь, 1 раз в сутки), ибупрофен (0,5 г внутрь, 1 раз в сутки). После купирования осложнения пациенту была выполнена РПЭ.

Болевой синдром 1-2 ст., артралгии 1-2 ст. и гриппоподобный синдром 1-2 ст. отмечены у 6,5%, 8,7% и 10,8% пациентов соответственно. Данные осложнения наблюдались в течение первых 3-4 дней после введения доцетаксела, купировались при помощи препаратов группы НПВС.

Характерной особенностью терапии таксанами является изменение структуры ногтей и периферическая нейропатия. При проведении неoadъювантной ХГТ данные НЯ отмечены у 10,8% и 15,2% больных. Явления периферической нейропатии 1-2 ст. отмечены у 4 (8,7%) пациентов, купировались симптоматической терапией: препараты витаминов группы В (такие как нейромультивит по 1 таблетке 3 раза в сутки) и тиоктовая кислота (берлитион по 300 мг 2 раза в сутки) в стандартных дозировках. Периферическая нейропатия 3 ст. наблюдалась у 3 (6,5%) больных, потребовала редукции дозы доцетаксела в одном случае из двух. У одного из пациентов НЯ появилось на 5-ом цикле ХГТ, доза доцетаксела редуцирована на 25%. В связи с сохраняющейся нейропатией на 6-ом цикле ХГТ произведена повторная редукция дозы препарата еще на 25%, что суммарно составило 50%. Во втором случае периферическая нейропатия 3 ст.

потребовала отмену ХГТ после 4 циклов в связи с тяжестью состояния. Далее пациент был направлен на следующий этап лечения – выполнение РПЭ.

Отеки нижних конечностей 1 ст. наблюдались в 4,3%, чаще всего были обусловлены сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, купировались симптоматической терапией (спиронолактон).

Негематологические НЯ 3-4 степени составили 19,2% (рисунок 24).

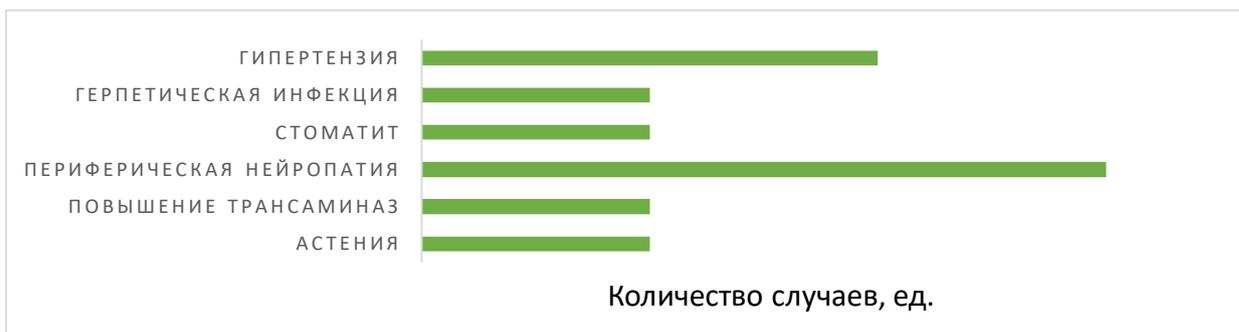


Рисунок 24 – Негематологические нежелательные явления (3-4 степени)

Модификация доз противоопухолевых препаратов производилась в соответствии со стандартными рекомендациями в зависимости от степени выраженности побочных эффектов лечения.

Всем пациентам, получавшим неоадьювантную ХГТ, этап оперативного лечения проведен в срок не позднее 3-4 недель после завершения противоопухолевого лекарственного лечения.

Гибели пациентов, ассоциированных с лечением, зарегистрировано не было. За время наблюдения вторичных онкологических заболеваний не выявлено.

#### 3.4.1.1 Клинический пример

Пациент П., 68 лет, обратился с жалобами в феврале 2016 года на вялую струю мочи и учащенное мочеиспускание. Обследован: уровень ПСА 89 нг/мл, по данным МРТ малого таза объем предстательной железы 50 см<sup>3</sup>. Проведена

биопсия простаты, установлен диагноз: аденокарцинома предстательной железы cT3aN0M0. Пациент был рассмотрен, как кандидат для участия в исследовании неoadъювантной химиогормональной терапии, учитывая группу высокого риска.

С марта 2016 года проведено 6 циклов химиотерапии доцетакселом и гормонотерапии дегареликсом. Из НЯ у пациента отмечено: появление болезненного инфильтрата передней брюшной стенки на фоне терапии дегареликсом. НЯ, связанными с непосредственным проведением химиотерапии доцетакселом, стали: периферическая нейропатия 3 ст., ввиду чего произведена коррекция дозы доцетаксела (на 25%) после 4-го цикла лекарственного лечения; повышение уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) 3 ст., что потребовало коррекции дозы доцетаксела еще на 25% после 5-го цикла неoadъювантной ХГТ. После 3-х циклов лекарственной терапии отмечено изменение формы ногтей 2 ст. На рисунке 25 представлена клиническая картина деформации ногтевых пластин в сочетании с меланонихией (пигментацией ногтевых пластинок) в виде продольных полос, что является характерной особенностью побочных эффектов при лечении доцетакселом.



Рисунок 25 – Меланонихия и деформация ногтевых пластин на фоне 3-х циклов неoadъювантной химиотерапии доцетакселом и гормональной терапии дегареликсом

Запланированные циклы химиогормональной терапии пациент получил с редукцией дозы доцетаксела (5 цикл с редукцией дозы доцетаксела на 25%; 6 цикл повторная редукция дозы препарата на 25%, суммарная доза доцетаксела составила 50%). В августе 2016 года пациенту проведена лапароскопическая РПЭ. Явления гепатотоксичности купированы к плановому началу оперативного лечения. Периферическая нейропатия имела стойкий характер, однако, интенсивность ее постепенно снижалась: до 2 ст. к 3 месяцу после РПЭ и 1 ст. тяжести к 6 месяцу. При плановом осмотре через 12 мес. симптомы периферической нейропатии пациента не беспокоили. Структура и цвет ногтевых пластин полностью восстановлены к 3 месяцу динамического наблюдения после РПЭ.

#### *3.4.1.2 Влияние неоадьювантной химиогормонотерапии на сердечно-сосудистую систему*

В проводимом исследовании мы учли возможный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов на фоне неоадьювантной ХГТ, поэтому в течение всего периода противопухоловой лекарственной терапии пациенты проходили осмотры у терапевта и других профильных специалистов [41]. У 21 (47%) пациента был выявлен низкий риск развития ССО, у 7 (15%) риск ССО был средний. Высокий и очень высокий риск развития ССО имели 11 (24%) пациентов и 2 (4,3%) пациента соответственно.

На фоне проведения неоадьювантной комбинированной химиогормональной терапии доцетакселом и дегареликсом у 23 пациентов (50% ) отмечена нормальная сердечная деятельность. В то время как у 10 (21,7%) больных отмечено проявление гипертонии на фоне терапии, что требовало коррекции антигипертензивными препаратами. По одному случаю наблюдались следующие изменения по стороны сердечно-сосудистой системы,

зафиксированные при проведении ЭКГ перед каждым очередным циклом терапии: синдром ранней реполяризации желудочков, стенокардия и синусовая тахикардия, резкое увеличение правого предсердия, что составило по 2,1% в каждом описанном случае соответственно.

Снижение ФВЛЖ при проведении ЭХО-КГ на фоне неoadъювантной терапии наблюдалась у 2 пациентов (4,3%). У 5 (10,8%) больных отмечены приступы стенокардии, проявляющиеся эпизодами давящих болей за грудиной, при проведении комбинированной неoadъювантной терапии. Симптомы гиподинамии и одышки отмечены в 3 (6,5%) случаях. Данные НЯ купированы симптоматической (кардиотропной) терапией и не повлияли на сроки проведения ХГТ, а также не требовали коррекции дозы противоопухолевого лекарственного лечения.

### ***3.4.2 Группа гормональная терапии + радикальной простатэктомии***

Опосредованно, гормональное лечение, как компонент неoadъювантной терапии, не привело к развитию серьезных нежелательных явлений. Основную часть НЯ ГТ составили осложнения 1-2 степени и были отмечены у 41 (89%) мужчины (рисунок 26).

Гематологическая токсичность 1-2 степени, на фоне неoadъювантной ГТ (анемия), отмечена у 15,2% пациентов, однако, не требовала коррекции назначенной терапии.

Спектр НЯ был достаточно разнообразен: наибольший дискомфорт доставляли пациентам болезненность и инфильтрат передней брюшной стенки в месте введения препарата, а также потливость и чувство приливов. Данные НЯ 1 ст. были отмечены у 19,5% больных. Однако, это не повлияло на проводимую лечебную тактику.

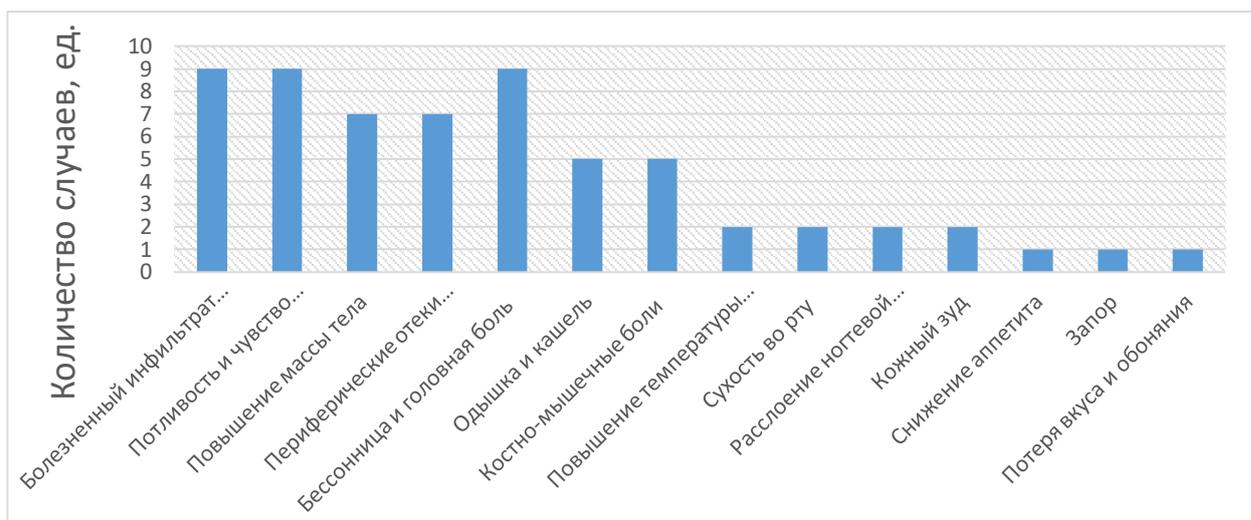


Рисунок 26 – Негематологические нежелательные явления (1-2 степени)

Бессонница 1 ст. и головные боли 1 ст. на фоне неoadьювантного гормонального лечения составили 19,5%. При необходимости пациенты принимали симптоматическую противоболевую терапию, в основном, препаратами группы НПВС.

Наиболее характерным НЯ для проведения ГТ было увеличение веса. Повышение массы тела 1 ст. отмечено у 15,2% мужчин. Пациентам была рекомендована умеренная физическая активность, сбалансированное питание.

Периферические отеки 1 ст. отмечены у 15,2% пациентов. Данное НЯ не требовало коррекции плана неoadьювантной терапии, купировалось симптоматической терапией (спиронолактон).

Костно-мышечные боли 1-2 ст. отмечены у 10,8% больных. С целью купирования НЯ пациентам назначалась симптоматическая противоболевая терапия препаратами группы НПВС.

Одышка 1 ст. и кашель 1 ст. на фоне неoadьювантной ГТ были зарегистрированы у 10,8% больных.

Гипертермия 1 ст. отмечена у 2 пациентов (4,3%), данное осложнение расценено, как индивидуальная особенность и не требовало назначения симптоматической терапии.

Чувство сухости во рту 1 ст. отмечено у 4,3% больных. Жалобы на снижение аппетита 1 ст., запор 1 ст. составили 2,1% от всех зарегистрированных. Потеря вкуса и обоняния также не превышала 2,1% от общего количества НЯ.

Поражение кожи и ее придатков, такие как: кожный зуд и расслоение ногтевых пластин, составило 4,3% пациентов. Данные осложнения имели обратимый характер и были купированы по завершению неoadъювантной ГТ.

Гематологическая токсичность на фоне неoadъювантной ГТ была представлена анемией 1 ст. и составила 15,2%.

Результаты безопасности гормональной неoadъювантной терапии представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Нежелательные явления неoadъювантной 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)

Продолжение таблицы 12

Нежелательное явление	ГТ+РПЭ, n=46	
	степень тяжести, кол-во, %	общее кол-во, %
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)

#### *3.4.2.1 Влияние проводимой гормональной терапии в неoadъювантном режиме на сердечно-сосудистую систему*

При анализе токсичности ГТ в неoadъювантном режиме наиболее важным является изучение риска развития ССО [41]. В течение всего периода проведения циклов лекарственной противоопухолевой терапии пациенты проходили осмотры у терапевта, при которых у 28% был выявлен низкий риск развития ССО, у 15% пациентов риск ССО был средний. Высокий и очень высокий риск развития ССО имели 34% и 13% пациентов соответственно.

На фоне проведения гормональной терапии у 30 (65%) пациентов отмечена нормальная сердечная деятельность. В то время как у 10 (23%) больных отмечено

проявление гипертонии на фоне терапии, что требовало коррекции антигипертензивными препаратами, однако не повлияло на проводимую лечебную тактику. Развитие брадикардии отмечено в 3 (6,5%) случаях. У 2 (4,3%) больных зафиксирована экстрасистолия при проведении ЭКГ перед каждым очередным циклом терапии. Симптомы гиподинамии и одышки отмечены в 3 (6,5%) случаях. Данные НЯ расценены, как клинически значимые осложнения и требовали назначения симптоматической (кардиотропной и антиаритмической терапии), наблюдение терапевта и кардиолога. Однако, НЯ имели непродолжительный характер, ввиду чего не требовали отсрочки в лечении или коррекции дозы неoadъювантной ГТ.

***3.4.3 Оценка влияния возраста, начального уровня простатического специфического антигена и объема предстательной железы пациентов на частоту возникновения нежелательных явлений на фоне проведения неoadъювантной лекарственной терапии***

В нашей работе мы оценили возраст больных, начальный уровень ПСА и объем предстательной железы в качестве потенциального маркера развития НЯ 1-2 ст. и 3-4 ст. тяжести. Анализ был проведен у 92 пациентов с диагнозом РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с 2014 по 2019 гг.

Целью оценки является получение данных о прогностических маркерах токсичности терапии. Нами проведен анализ логистической регрессии, в которой оценивали бинарные переменные, такие, как наличие или отсутствие НЯ в зависимости от возраста, начального уровня ПСА и объема предстательной железы. В таблице 13 представлены данные логистической регрессии у пациентов, получавших ХГТ в неoadъювантном режиме.

Таблица 13 – Анализ логистической регрессии влияния возраста, исходного уровня ПСА и объема предстательной железы на возникновение нежелательных явлений лекарственной неoadьювантной ХГТ

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Инфильтрат передней брюшной стенки	Свободный член	0,564	3,249	0,862
	Возраст	-0,036	0,054	0,508
	ПСА до лечения	0,001	0,011	0,916
	V простаты	0,001	0,011	0,929
Астения	Свободный член	1,374	2,781	0,621
	Возраст	-0,019	0,044	0,672
	ПСА до лечения	-0,008	0,011	0,505
	V простаты	-0,012	0,014	0,405
Тошнота	Свободный член	-4,137	8,631	0,632
	Возраст	0,070	0,133	0,598
	ПСА до лечения	-0,004	0,040	0,925
	V простаты	-0,085	0,089	0,343
Болевой синдром	Свободный член	-1,573	5,100	0,758
	Возраст	-0,012	0,082	0,888
	ПСА до лечения	0,000	0,018	0,997
	V простаты	-0,008	0,026	0,772
Фебрильная нейтропения	Свободный член	-2,973	5,129	0,562
	Возраст	0,028	0,080	0,730
	ПСА до лечения	-0,008	0,023	0,742
	V простаты	-0,020	0,036	0,585
Анемия	Свободный член	-2,601	6,240	0,677
	Возраст	-0,009	0,103	0,927
	ПСА до лечения	-0,033	0,054	0,542
	V простаты	0,022	0,014	0,116

Продолжение таблицы 13

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Нейтропения	Свободный член	-0,361	2,628	0,891
	Возраст	0,012	0,043	0,785
	ПСА до лечения	0,001	0,009	0,921
	V простаты	-0,006	0,009	0,495
Лейкопения	Свободный член	-0,393	2,863	0,891
	Возраст	0,007	0,046	0,872
	ПСА до лечения	-0,009	0,012	0,462
	V простаты	-0,010	0,014	0,440
Гипергликемия	Свободный член	4,243	7,369	0,565
	Возраст	-0,100	0,119	0,399
	ПСА до лечения	-0,101	0,101	0,317
	V простаты	0,018	0,027	0,514
Лимфоцитоз	Свободный член	-0,135	9,695	0,989
	Возраст	-0,045	0,158	0,776
	ПСА до лечения	-0,075	0,123	0,541
	V простаты	0,015	0,033	0,650
Повышение уровня креатинина	Свободный член	-6,102	4,602	0,185
	Возраст	0,062	0,073	0,389
	ПСА до лечения	-0,005	0,014	0,730
	V простаты	0,010	0,009	0,304
Повышение уровня трансаминаз	Свободный член	2,806	2,960	0,343
	Возраст	-0,034	0,046	0,457
	ПСА до лечения	0,001	0,011	0,906
	V простаты	-0,035	0,028	0,215

Продолжение таблицы 13

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Повышение уровня билирубина	Свободный член	7,184	4,037	0,075
	Возраст	-0,142	0,068	0,036
	ПСА до лечения	-0,029	0,037	0,438
	V простаты	0,005	0,018	0,804
Алоpecia	Свободный член	-1,553	3,151	0,622
	Возраст	0,015	0,050	0,762
	ПСА до лечения	-0,001	0,011	0,953
	V простаты	-0,011	0,016	0,468
Гриппоподобный синдром	Свободный член	-8,566	5,895	0,146
	Возраст	0,116	0,093	0,214
	ПСА до лечения	0,014	0,014	0,314
	V простаты	-0,034	0,043	0,424
Нейропатия	Свободный член	-2,050	3,519	0,560
	Возраст	0,007	0,057	0,908
	ПСА до лечения	0,000	0,012	0,996
	V простаты	0,001	0,010	0,892
Изменение структуры ногтей	Свободный член	-19,749	10,471	0,059
	Возраст	0,320	0,174	0,066
	ПСА до лечения	0,048	0,025	0,055
	V простаты	-0,134	0,081	0,099
Стоматит	Свободный член	-8,123	6,470	0,209
	Возраст	0,105	0,100	0,294
	ПСА до лечения	-0,017	0,029	0,558
	V простаты	-0,010	0,025	0,676

Продолжение таблицы 13

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Сухость во рту	Свободный член	-5,597	9,849	0,570
	Возраст	0,038	0,157	0,809
	ПСА до лечения	0,011	0,025	0,674
	V простаты	-0,023	0,074	0,759
Периферические отеки	Свободный член	-3,188	7,925	0,687
	Возраст	0,027	0,123	0,826
	ПСА до лечения	-0,091	0,099	0,358
	V простаты	0,006	0,032	0,845
Артралгия	Свободный член	-16,425	10,162	0,106
	Возраст	0,275	0,168	0,100
	ПСА до лечения	0,036	0,025	0,151
	V простаты	-0,134	0,084	0,111
Гипертензия	Свободный член	-1,927	3,774	0,610
	Возраст	0,037	0,058	0,526
	ПСА до лечения	-0,015	0,021	0,470
	V простаты	-0,032	0,032	0,323
Диарея	Свободный член	-0,643	3,619	0,859
	Возраст	0,004	0,058	0,949
	ПСА до лечения	0,021	0,012	0,080
	V простаты	-0,045	0,039	0,244
Герпетическая инфекция	Свободный член	-3,689	9,068	0,684
	Возраст	-0,004	0,148	0,979
	ПСА до лечения	-0,004	0,036	0,910
	V простаты	0,005	0,023	0,834

## Продолжение таблицы 13

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Икота	Свободный член	-1,558	11,326	0,891
	Возраст	-0,072	0,203	0,723
	ПСА до лечения	0,000	0,039	0,992
	V простаты	0,027	0,020	0,172
Примечание – V простаты – объем простаты.				

Исходя из полученных данных, нами не отмечено статистически значимых влияний исследуемых параметров на возникновение НЯ ХГТ.

Однако, можно предположить тенденцию корреляции возраста ( $p=0,066$ ), исходных значений уровня ПСА ( $p=0,055$ ), объема предстательной железы ( $0,099$ ) с таким НЯ, как изменение структуры ногтей (в группе ХГТ).

Аналогичный анализ логистической регрессии был применен по отношению к пациентам третьей группы, получавшим ГТ в неoadьювантном режиме. Полученные данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Анализ логистической регрессии влияния возраста, исходного уровня ПСА и объема предстательной железы на возникновение нежелательных явлений неoadьювантной ГТ

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Анемия	Свободный член	2,241	5,204	0,667
	Возраст	-0,121	0,094	0,198
	ПСА до лечения	-0,053	0,040	0,189
	V простаты	0,114	0,052	0,029

Продолжение таблицы 14

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Инфильтрат передней брюшной стенки	Свободный член	-0,214	4,526	0,962
	Возраст	-0,004	0,068	0,951
	ПСА до лечения	0,016	0,012	0,165
	V простаты	-0,039	0,041	0,345
Увеличение массы тела	Свободный член	-9,391	5,932	0,113
	Возраст	0,100	0,090	0,271
	ПСА до лечения	0,004	0,012	0,763
	V простаты	0,030	0,034	0,372
Бессонница и головная боль	Свободный член	-10,353	6,339	0,102
	Возраст	0,176	0,097	0,069
	ПСА до лечения	-0,053	0,044	0,222
	V простаты	-0,036	0,039	0,366
Чувство приливов	Свободный член	1,353	4,176	0,746
	Возраст	-0,047	0,066	0,479
	ПСА до лечения	0,003	0,012	0,835
	V простаты	0,003	0,036	0,937
Сухость во рту	Свободный член	-6,900	10,032	0,492
	Возраст	0,077	0,149	0,607
	ПСА до лечения	-0,002	0,027	0,944
	V простаты	-0,029	0,072	0,690
Запоры	Свободный член	-9,768	18,934	0,606
	Возраст	-0,087	0,347	0,803
	ПСА до лечения	0,028	0,036	0,436
	V простаты	0,198	0,171	0,245

Продолжение таблицы 14

Нежелательное явление	Фактор	Коэффициент в модели	Стандартная ошибка коэф.	p
Повышение температуры тела	Свободный член	-1,485	8,240	0,857
	Возраст	-0,017	0,127	0,893
	ПСА до лечения	-0,005	0,032	0,886
	V простаты	-0,011	0,072	0,877

Проведенный анализ показал отсутствие влияния возраста, исходных значений ПСА и объема предстательной железы на развитие НЯ. Однако, больший объем простаты увеличивает риск анемии при проведении неoadъювантной ГТ ( $p=0,029$ ).

#### ***3.4.4 Сравнение токсичности лечения у пациентов, получавших химиогормонотерапию и гормональную терапию в неoadъювантном режиме***

Нами проведен анализ общих НЯ в ходе проведения двух вариантов неoadъювантной 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 ГТ в неoadъювантном режиме. Под фактором риска в данном анализе понимается тип лечения, в то время как под итогом – наличие конкретного НЯ на фоне проводимой неoadъювантной терапии.

На рисунке 27 показано, что анемия 1 ст. была более частым НЯ при проведении ГТ, в то время как при проведении ХГТ отмечена у 2 пациентов (4,3%), что говорит о более выраженном, но менее частом действии комбинированного лечения на систему кроветворения. Однако, различия оказались статистически не значимы ( $p=0,085$ ).

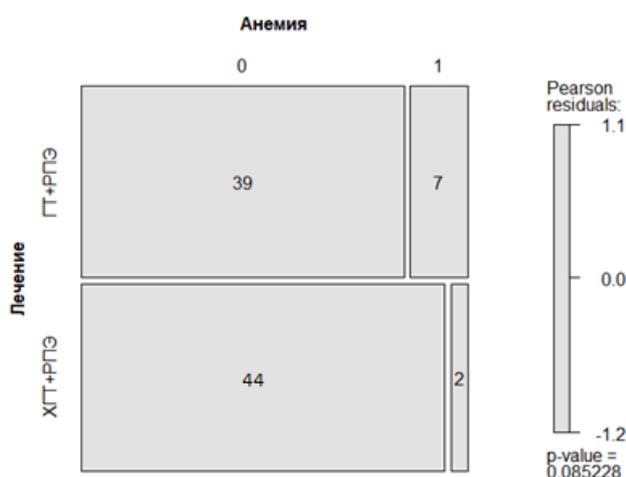


Рисунок 27 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadъювантном режиме) и наличия анемии 1-2 степени

На рисунке 28 показано, что гепатотоксичность в виде повышения уровня трансаминаз 1-3 ст. было более частым НЯ при проведении ХГТ, чем при ГТ ( $p=0,026$ ). Данная мозаичная диаграмма статистически значимо отражает гепатотоксическое действие при проведении неoadъювантной ХГТ с включением доцетаксела и дегареликса.

На рисунке 29 показано, что местная реакция в виде болезненного инфильтрата передней брюшной стенки 1 ст., возникающего в месте подкожного введения гормонального препарата и доставляющего дискомфорт пациентам, превалировала при проведении неoadъювантной ГТ: у 9 больных (19,5%) при ГТ и у 8 (17%) при ХГТ, не была статистически не значима ( $p=0,788$ ).

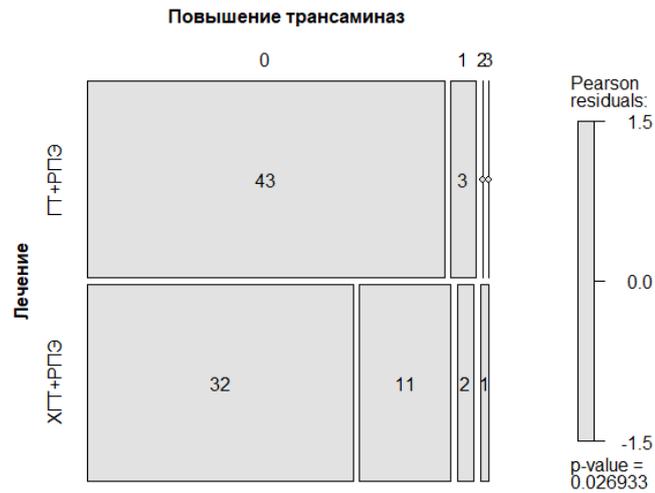


Рисунок 28 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и повышение уровня трансаминаз 1-3 степени



Рисунок 29 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и наличия болезненного инфильтрата передней брюшной стенки 1 степени

На рисунке 30 отмечено, что изменение структуры ногтей в отношении дерматологических осложнений 1-2 ст., возникает в равной степени в обеих группах лечения (у 5 (10,8%) и 2 (4,3%) пациентов соответственно), что также характерно для вариантов как гормонального, так и химиогормонального лечения, различия статистически не значимы ( $p=0,412$ ).



Рисунок 30 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и изменения структуры ногтей 1-2 степени

На рисунке 31 показано, что ощущение приливов 1 ст. возникает чаще при проведении ГТ, чем при ХГТ ( $p=0,024$ ). Это то во многом объясняется гормональной природой заболевания в сочетании с проводимым неoadьювантным лечением.



Рисунок 31 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и наличия ощущения приливов 1 степени

На рисунке 32 показано, что такое НЯ как сухость во рту (1-2 ст.) позникало в равной степени при проведении неoadьювантного противоопухолевого лекарственного лечения в двух группах терапии ( $p=0,22$ ).

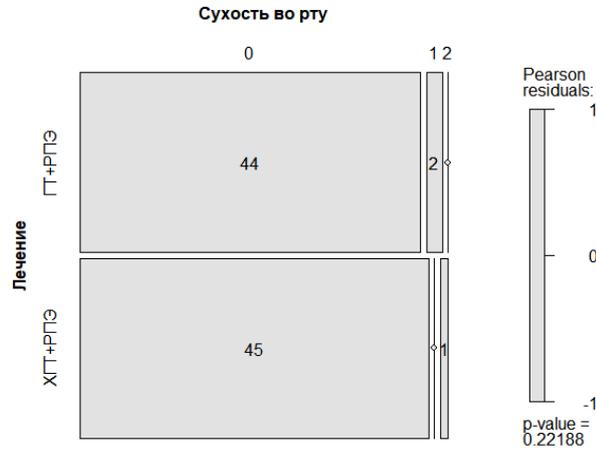


Рисунок 32 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и наличия ощущения сухости во рту 1-2 степени

На рисунке 33 отмечено, НЯ – нарушение вкуса (1-2 ст.), которое также возникало в равной степени у пациентов группы ХГТ и ГТ в неoadьювантном лечении ( $p=0,36$ ).

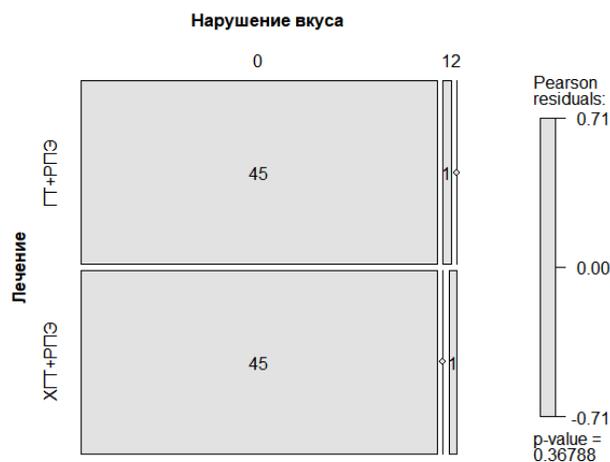


Рисунок 33 – Мозаичная диаграмма для групп лекарственного лечения (ХГТ и ГТ в неoadьювантном режиме) и наличия нарушения вкуса 1-2 степени

Представленные на рисунках 32 и 33 осложнения явились субъективными ощущениями пациента, получавшего противоопухолевое лечение.

Проведенный анализ таблиц сопряженности, графически представленных мозаичными диаграммами, показал, что при применении неоадьювантой 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.

### ***3.4.5 Оценка влияния токсичности лечения у пациентов, получавших химиогормонотерапию и гормональную терапию в неоадьювантном режиме на безрецидивную выживаемость***

Для оценки влияния, выбранных потенциальных прогностических факторов на БРВ у 92 пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших неоадьювантную ХГТ и ГТ, мы применили регрессию Кокса. На основе теста отношения правдоподобия модель являлась статистически значимой ( $p=0,005$ ). Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска прогрессирования больных, представлены в таблице 15.

Проведенный множественный регрессионный анализ Кокса показал, что статистически значимыми являлись модели повышения уровня креатинина ( $p=0,0233$ ) и развития периферической нейропатии ( $p=0,0437$ ) при проведении комбинированной неоадьювантной терапии пациентам группы лечения ХГТ. Несмотря на статистическую значимость моделей, сами показатели явились статистически не значимыми, корреляции между ними не обнаружено.

Таблица 15 – Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния наличия НЯ на БРВ у пациентов, получавших неoadьювантную ХГТ

Нежелательное явление (фактор)	Beta	Exp(Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p	p модели
Инфильтрат передней брюшной стенки	-0,2809	0,7551	0,2177	2,6196	0,6581	0,6482
Чувство приливов	-0,0700	0,9324	0,1229	7,0713	0,9460	0,9454
Астения	-0,0816	0,9216	0,3432	2,4749	0,8714	0,8708
Тошнота	0,5914	1,8066	0,2342	3,9353	0,5704	0,6009
Болевой синдром	0,6433	1,9028	0,4311	8,3975	0,3957	0,4330
Фебрильная нейтропения	0,0205	1,0207	0,1318	7,9034	0,9843	0,9844
Анемия	0,3369	1,4007	0,1817	10,7999	0,7465	0,7577
Нейтропения	-0,7322	0,4808	0,1874	1,2337	0,1277	0,1263
Лейкопения	-0,7256	0,4840	0,1704	1,3750	0,1731	0,1549
Гипергликемия	1,3320	3,7887	0,8537	16,8146	0,0798	0,1357
Повышение уровня креатинина	-1,8231	0,1615	0,0209	1,2456	0,0803	0,0233
Повышение уровня трансаминаз	0,8793	2,4091	0,9482	6,1209	0,0646	0,0685
Повышение уровня билирубина	0,3749	1,4549	0,4199	5,0412	0,5543	0,5707
Алопеция	0,1726	1,1884	0,4222	3,3450	0,7437	0,7469
Гриппоподобный синдром	-1,1807	0,3071	0,0406	2,3219	0,2527	0,1717
Периферическая нейропатия	-1,6312	0,1957	0,0258	1,4818	0,1143	0,0437
Изменение структуры ногтей	-1,1807	0,3071	0,0406	2,3219	0,2527	0,1717

## Продолжение таблицы 15

Нежелательное явление (фактор)	Beta	Exp(Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p	p модели
Стоматит	-0,5841	0,5576	0,0740	4,2016	0,5708	0,5359
Периферические отеки	0,2225	1,2492	0,1625	9,6005	0,8307	0,8358
Артралгия	0,2249	1,2523	0,2849	5,5046	0,7659	0,7722
Гипертензия	-0,1680	0,8454	0,2755	2,5939	0,7690	0,7657
Диарея	-0,1049	0,9004	0,2921	2,7758	0,8551	0,8538
Герпетическая инфекция	2,0503	7,7700	0,9071	66,5527	0,0613	0,1365
Кожная сыпь	$-5 \cdot 10^{-04}$	0,9995	0,1322	7,5562	0,9996	0,9996
Прободная язва желудка	1,1000	3,0042	0,3869	23,3289	0,2929	0,3634

Примечание – Beta – коэффициент в регрессионной модели Кокса при соответствующем факторе; Exp(Beta) – экспонента Beta или отношение рисков. Допускается следующая интерпретация анализа: при увеличении значения исследуемого фактора на 1 единицу измерения риск более раннего наступления исхода увеличиваются в Exp(B); границы 95% ДИ отражают, в каких пределах с вероятностью 95% находится значение этого коэффициента для популяции, из которой была сформирована изучаемая выборка.

Для таких параметров, как лимфоцитоз, сухость во рту, нарушение вкуса и икота, выборка была слишком небольшой для интерпретации фактора в проведенном анализе, однако явления были цензурированными, поэтому данные НЯ не учитывались в анализе.

Исходя из полученных данных, проиллюстрированных в таблице 15, можно сделать вывод об отсутствии статистической значимости влияния НЯ на БРВ при проведении неoadьювантной ХГТ.

При оценке влияния НЯ на БРВ у пациентов в группе ГТ+РПЭ была использована регрессия Кокса, данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния наличия НЯ на БРВ у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших неoadъювантную ГТ

Нежелательное явление (фактор)	Beta	Exp (Beta)	Верхний ДИ 95%	Нижний ДИ 95%	p	p модели
Анемия	0,5284	1,6962	0,4846	5,9375	0,4085	0,4350
Инфильтрат передней брюшной стенки	0,2294	1,2579	0,4513	3,5060	0,6609	0,6669
Увеличение массы тела	-0,7667	0,4645	0,1074	2,0097	0,3049	0,2566
Бессонница и головная боль	0,7014	2,0166	0,7702	5,2801	0,1532	0,1750
Чувство приливов	0,8433	2,3241	0,8759	6,1664	0,0903	0,1104
Запоры	0,7956	2,2158	0,2891	16,9831	0,4439	0,4925
Гипертермия	0,7590	2,1362	0,4872	9,3662	0,3142	0,3602

По результатам проверки модели в данном анализе, ввиду получения предельно больших значений коэффициентов и стандартных ошибок, не учитывались следующие показатели у пациентов, получавших неoadъювантную ГТ: повышение уровня трансаминаз, кожный зуд, снижение аппетита, нарушение вкуса, сухость во рту, изменение структуры ногтей.

Статистически значимых моделей и факторов при проведении моногормональной терапии выявлено не было. Проведенный множественный регрессионный анализ Кокса показал отсутствие влияния НЯ на БРВ при проведении неoadъювантной ГТ ( $p > 0,05$ ).

### **3.5 Оценка нежелательных явлений после неoadьювантной лекарственной терапии и радикальной простатэктомии больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска**

Пациенты, включенные в исследование, получали лечение в рамках 3 групп. Первой группе пациентов выполнялось оперативное лечение, в объеме РПЭ (n=46). Второй группе пациентов проводилась неoadьювантная химиотерапия доцетакселом в сочетании с гормонотерапией антагонистом ГнРГ дегареликсом с последующим хирургическим лечением (ХГТ+РПЭ, n=46). Третья группа больных получала различную неoadьювантную ГТ (ГТ+РПЭ, n=46), учитывая ретроспективный анализ. 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 неoadьювантной ХГТ+РПЭ этот этап завершили 43 (93,4%) пациента. В группе неoadьювантной ГТ+РПЭ – 44 (95,6%) пациентов. Проведение неoadьювантной терапии не оказало технического препятствия для выполнения оперативного лечения.

Нами проведена оценка частоты отдаленных осложнений после неoadьювантной лекарственной терапии и РПЭ у трех групп пациентов, данные представлены в таблице 17.

Недержание мочи (НМ) и эректильная дисфункция (ЭД) стали самыми многочисленными осложнениями, ухудшающими качество жизни и доставляющими дискомфорт пациентам.

Абсцесс подвздошной области и невропатия запирающего нерва встречались у 2,3% пациентов.

Таблица 17 – 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 лечения в объеме РПЭ без нервосбережения у всех пациентов обеих групп выявлена ЭД (данные представлены на рисунке 34), согласно шкале МИЭФ-5, в течение 4 недель после завершения всех этапов лечения.

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).

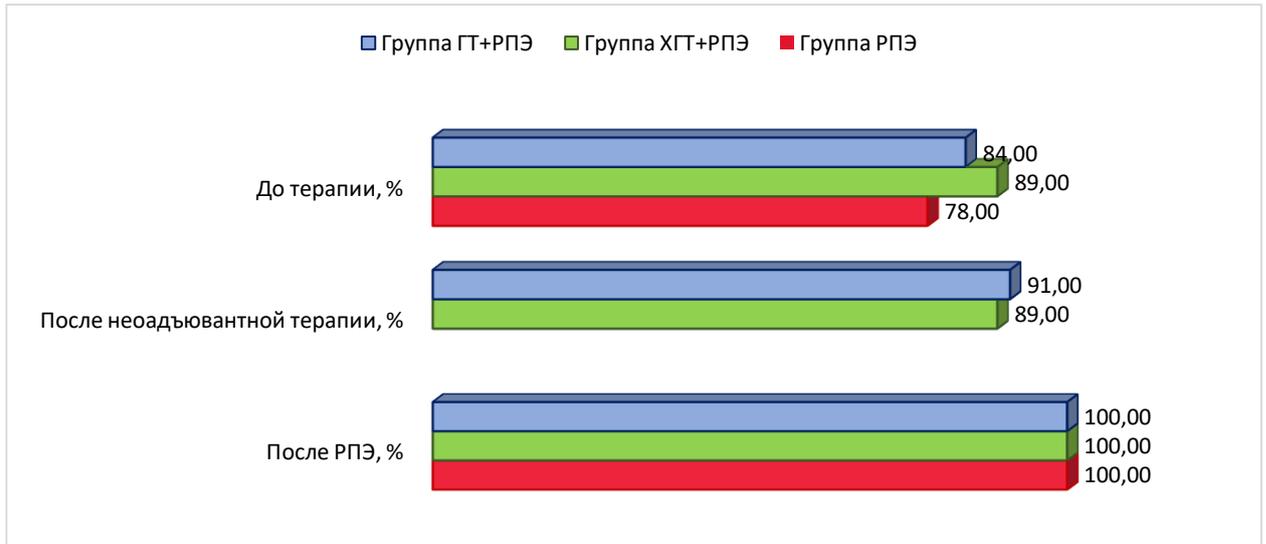


Рисунок 34 – Частота ЭД у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска, получавших лечение в рамках клинического исследования

В группе неoadьювантной ГТ у 84% мужчин ЭД отмечена до начала противоопухолевой ГТ и у 91% пациентов была после циклов гормонального лечения.

Таким образом, относительный риск отсутствия ЭД на фоне ХГТ по сравнению с ГТ составил 0,4 (95% ДИ 0,137-1,17), что может объясняться малым количеством новых случаев ЭД у пациентов, имеющих данное осложнение на фоне лечения ( $p=0,429$ ).

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.

### 3.6 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 (рисунок 35) у пациентов РПЖ высокого риска, включая методику PAD-теста после РПЭ, показал преобладание легкой и средней степени осложнения. Так, из всех пациентов, имеющих данное осложнение, НМ 1 ст. в группе пациентов после РПЭ отмечено у 44% (8 пациентов); в группе ХГТ – у 46% (5 пациентов); в группе ГТ – у 48% (10 больных).

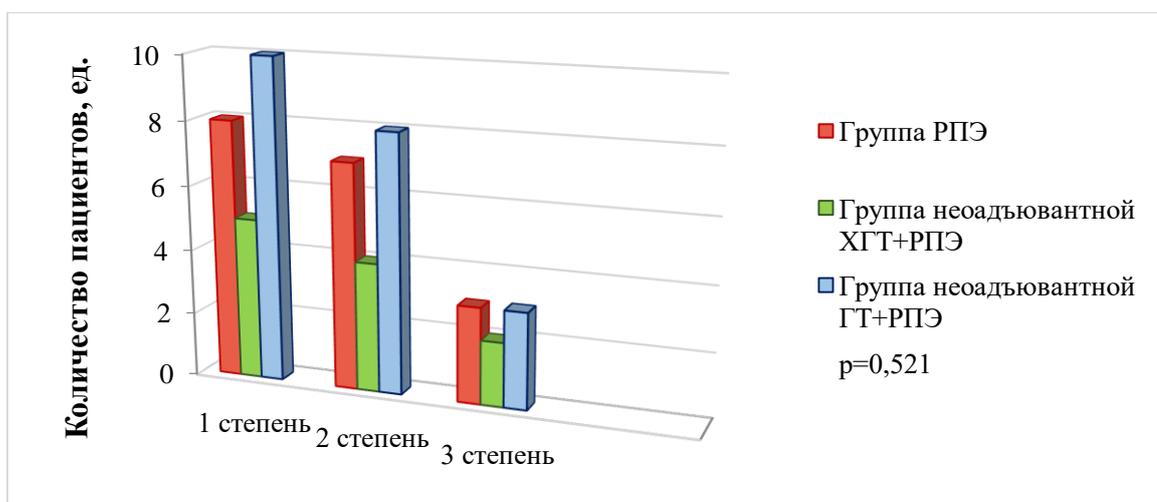


Рисунок 35 – Частота и степень тяжести НМ у пациентов РПЖ высокого риска после проведенного этапа РПЭ

Частота НМ 2 ст. в группе РПЭ составила 39% (7 случаев); в группе ХГТ – 36% (4 случая); в группе ГТ – 38% (8 случаев).

НМ 3 ст. в группе пациентов РПЭ выявлено у 17% (3 больных); в группе ХГТ у 18% (2 пациентов); в группе ГТ у 14% (3 больных).

Неoadъювантное 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. В связи с этим, пациентам проводилась разработанная в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России методика, направленная на тренировку мышц тазового дна у больных, имеющих НМ после РПЭ по поводу РПЖ высокого и очень высокого риска. На данную методику оформлена заявка на патент.

### ***3.7 Оценка экономической целесообразности предложенного проведения неoadъювантного лекарственного лечения и радикальной простатэктомии***

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

Исследуемый режим неoadъювантного ХГТ лечения заключался в проведении 6 циклов химиотерапии препаратом доцетаксел (75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно) 1 раз в 21 день, в сочетании с ГТ дегареликсом (в начальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг, далее в поддерживающем режиме по 80 мг, 1 раз в 28 дней, подкожно).

В группе неoadъювантной ГТ 23,9% пациентов получали 6 введений препарата дегареликс в начальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения

по 120 мг с поддерживающей дозой 80 мг 1 раз в 28 дней, с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 месяцев, 32,6% пациентов – терапию агонистами ЛГРГ гозерелином (3,6 мг 1 раз в 28 дней или 10,8 мг 1 раз в 84 дня подкожно в переднюю брюшную стенку) или бусерелином 3,75 мг 1 раз в 28 дней внутримышечно в течение в среднем 9,1 мес, 26,1% – антиандрогенами флутамидом в дозе 250 мг 3 раза/сут или бикалутамидом в дозе 150 мг/сут в течение с среднем 5,1 мес и 17,4% – комбинацию антиандрогенов и аналогов ЛГРГ в указанных выше дозах в течение в среднем 2,6 мес. Таким образом, средняя продолжительность неоадьювантной гормонотерапии – 6,18 мес.

Расчет затрат на неоадьювантную терапию осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки в РФ (11,61%) (таблица 18). Затраты на введение доцетаксела соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2020 г.

При проведении анализа учитывали, что при ХГТ у 10,5% пациентов развивается нейропатия, требующая введения витаминов группы В и препаратов тиоктовой кислоты, у 5,2% пациентов – повышение АЛТ и АСТ, требующее назначения адеметионина, у 16,6% – фебрильная нейтропения, требующая назначения антибактериальных препаратов. При ГТ у 9% пациентов был выявлен болевой синдром, требующий введения НПВС (кеторолака или нимесулида), а у 12,7% пациентов – периферические отеки, требовавшие введения спиронолактона.

Затраты на препараты для коррекции нежелательных реакций рассчитывались на основе средневзвешенной цены препаратов в Санкт-Петербурге в декабре 2020 г.

В объеме затрат на коррекцию НЯ на препараты для ХГТ 50% составляют затраты на коррекцию периферической нейропатии, 32% – на гепатопротекторы, 18% – на антибактериальные препараты. В объеме затрат на коррекцию нежелательных реакций на препараты для ГТ 36% составляют затраты на НПВС, а 64% – на коррекцию периферических отеков.

Таблица 18 – Цены препаратов, используемых для неoadъювантной терапии РПЖ

МНН	Ед. измерения	Медиана зарегистрированных цен, руб.	Медиана зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки, руб.
Доцетаксел	мг	296,67	364,22
Дегареликс	мг	80,25	98,53
Гозерелин	мг	935,41	1148,41
Бусерелин	мг	906,50	1112,92
Флутамид	мг	15,80	19,40
Бикалутамид	мг	1,19	1,46

Затраты на неoadъювантную терапию представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Затраты на неoadъювантную 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

Из таблицы 19 видно, что затраты на ГТ ниже, чем на ХГТ.

С учетом затрат на оперативное вмешательство (380 тыс. руб.), общие затраты при назначении неoadъювантной ХГТ – 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).

Снижение уровня ПСА составило 23,61 нг/мл и 33,34 нг/мл в группах ГТ и ХГТ, соответственно, снижение объема предстательной железы – 7,54 см<sup>3</sup> и 20,66 см<sup>3</sup> в группах ГТ и ХГТ, соответственно.

Результаты оценки клинико-экономической эффективности представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Эффективность затрат на неoadъювантную терапию РПЖ

Параметры	ХГТ	ГТ
Затраты/эффективность, тыс. руб./снижение ПСА на 1 нг/мл	22,86	17,69
Затраты/эффективность, тыс. руб./снижение объема предстательной железы на 1 см <sup>3</sup>	36,89	55,40

Из таблицы 20 видно, что экономическая эффективность неoadъювантной ГТ выше, если использовать в качестве критерия клинической эффективности снижение ПСА на 1 нг/мл по сравнению с исходными показателями (коэффициент «затраты/эффективность» для ХГТ на 29,2% выше, чем для ГТ), но если в качестве критерия клинической эффективности использовать снижение объема предстательной железы, ХГТ превосходит по клинико-экономической эффективности ГТ (коэффициент «затраты/эффективность» на 33,4% ниже, чем при назначении ГТ).

Дополнительные затраты при назначении ХГТ по сравнению с гормональной в расчете на дополнительное снижение ПСА на 1 нг/мл – 35,40 тыс. руб., в расчете на дополнительное снижение объема предстательной железы на 1 см<sup>3</sup> – 26,25 тыс. руб.

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. При этом проведение неoadьювантной ХГТ демонстрирует тенденцию к снижению ПСА по сравнению с ГТ ( $p=0,059$ ). В зависимости от выбора критерия оценки клинической эффективности, экономически предпочтительным может быть назначение как ХГТ (в случае использования в качестве критерия оценки клинической эффективности снижения объема предстательной железы по сравнению с исходным значением), так и ГТ (в случае использования в качестве критерия клинической эффективности снижения ПСА по сравнению с исходным значением).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

РПЖ является актуальной проблемой, имеющей разногласия в тактике лечения, в первую очередь, учитывая группы риска заболевания. Выбор лечебной тактики с точки зрения максимальной эффективности остается вопросом спорным [88]. В представленной работе продемонстрированы ранние и отдаленные онкологические результаты неoadъювантного лечения у ряда больных, относящихся к высокому риску прогрессирования.

Одной из задач исследования неoadъювантной терапии является оценка эффективности неoadъювантного химиогормонального и гормонального лечения на основании данных общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

По существующим литературным данным проведение лекарственного лечения не приводит к увеличению показателей ОВ. В данном исследовании, также не было доказано увеличение ОВ при проведении РПЭ без или в сочетании с неoadъювантной терапией ( $p=0,82$ ). Полагаем, что необходим более длительный период наблюдения за пациентами.

В работе продемонстрирована достоверная разница БРВ при сравнении трех групп исследования ( $p=0,043$ ), а также при проведении комбинированной неoadъювантной терапии ( $p=0,022$ ) в сравнение только с РПЭ. Оценка 5-летней БРВ показала незначительное преимущество проведения неoadъювантной ХГТ. Пятилетняя БРВ в группе РПЭ составила 40,7%, в группе ХГТ – 44,2%, в группе ГТ – 35,7% ( $p=0,0213$ , критерий Гехана).

Таким образом, проведение неoadъювантной ХГТ привело к увеличению БРВ по сравнению с РПЭ, преимущественно за счет предотвращения ранних рецидивов заболевания. Однако, малая численность пациентов в группах не позволяют сделать вывод об однозначном улучшении онкологических результатов, а также эффективности лечения пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Анализ скорректированной выживаемости также не дал статистически значимых различий у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска в трех группах исследования ( $p=1,0$ ).

Основными критериями эффективности проводимого комбинированного лечения рака простаты в неoadьювантном режиме считаются динамика уровня ПСА, изменение объема предстательной железы.

Проведен анализ литературных данных с целью оценки сопоставимости результатов нашего исследования. В большинстве работ отмечено снижение уровня ПСА на фоне лекарственной терапии перед оперативным этапом лечения, а также уменьшение объема самой железы [79, 89, 99, 111]. Более доступным методом определения объема простаты остается проведение МРТ малого таза до и после неoadьювантного лечения [26].

С течением времени подходы к оценке эффективности терапии РПЖ не претерпели особенных изменений. Итоги исследования в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России при проведении неoadьювантной терапии доцетакселом в дозе 36 мг/м<sup>2</sup>, еженедельно имели снижение уровня ПСА на 50% у 52,4% пациентов, еще у 42,9% больных уровень ПСА уменьшился менее чем на 50% и только у одного больного снижения не отмечено, что было расценено как прогрессирование нечувствительного к доцетакселсодержащей химиотерапии РПЖ [9].

В ходе проведения представленного исследования получена еще более высокая частота ответа пациентов по данным показателям. В 95% случаев уровень ПСА снижался более, чем на 50% у пациентов в группе ХГТ+РПЭ и на 78% в группе неoadьювантной ГТ+РПЭ. Полученные результаты сопоставимы с литературными данными. У двух пациентов в обеих группах (4,3%) отмечено повышение уровня ПСА на фоне проведенного лечения и состояние расценено, как прогрессирование заболевания.

После проведенной ХГТ уровень ПСА в среднем составлял 1,28 нг/мл (0,00-6,5 нг/мл), отмечено статистически значимое снижение показателя в 27 раз (на 96,3%),  $p<0,0001$ . Уровень ПСА после проведенной ГТ в среднем составлял

3,49 нг/мл (0,04-19,5 нг/мл), отмечено статистически значимое снижение показателя в 7,7 раз (на 87,1%),  $p < 0,0001$ .

Объем предстательной железы после проведенной ХГТ в среднем составлял 30,9 см<sup>3</sup> (12-74 см<sup>3</sup>), отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,6 раз (на 40%),  $p < 0,0001$ . Объем предстательной железы после проведенного гормонального лечения в среднем составлял 30,3 см<sup>3</sup> (11-77 см<sup>3</sup>), отмечено статистически незначимое снижение показателя в 1,2 раза (на 20%),  $p < 0,0001$ . Таким образом, доказано, что проведение неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии в обеих группах дает статистически значимое снижение уровня ПСА и объема предстательной железы.

В ходе представленного исследования удалось раскрыть одну из главных задач неoadъювантной противоопухолевой терапии – оценку патоморфологического ответа опухоли на проведенное лекарственное лечение. Применение неoadъювантной терапии при РПЖ не является стандартным методом лечения и остается вариантом только клинических исследований. Оценка степени лечебного патоморфологического ответа остается одним из ключевых аспектов проведения данного вида лечения [37].

Полных лечебных патоморфозов в ходе проведения неoadъювантной терапии не выявлено, что сопоставимо с литературными данными. Однако, проведенное неoadъювантное лечение как комбинированная ХГТ, так и гормональное лечение в монорежиме характеризовалось наличием признаков лекарственного патоморфоза, но только в 39% и 18% случаев соответственно.

В исследовании продемонстрировано большее число патоморфологических ответов в группе комбинированной ХГТ 17 (39%) из 43, чем ГТ 8 (18%) из 44 больных ( $p = 0,017$ ). Полученный результат может свидетельствовать о более выраженной эффективности неoadъювантной ХГТ в лечении пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Анализ зависимости БРВ от критериев наличия лечебного патоморфологического ответа не показал статистически достоверных различий у пациентов после неoadъювантной лекарственной терапии ( $p > 0,05$ ).

При изучении безопасности предложенного неoadъювантного лекарственного лечения у больных РПЖ высокого риска было выявлено, что проведение комбинированной химигормонотерапии характеризуется наличием более тяжелых осложнений, в сравнении с группой гормонального лечения до операции. Однако, высокой степени токсичности с летальным исходом не наблюдалось.

Стоит отметить, что основная масса НЯ в обеих группах неoadъювантной терапии не превышала 1-2 степени тяжести, что говорит о приемлемом профиле токсичности и удовлетворительной переносимости противоопухолевой терапии у преимущественного числа больных РПЖ высокого риска. Наиболее частыми побочными эффектами в группе дегареликса были реакции в месте инъекции. Стоит сказать, что у 5 пациентов (10,8%), получающих неoadъювантную ХГТ, и у 5 пациентов (10,8%), получавших неoadъювантную ГТ, не было отмечено НЯ за период лечения.

НЯ 3-4 степени наблюдались только в группе неoadъювантной ХГТ+РПЭ, отмечены у 14 пациентов (30,5%), что обусловлено многокомпонентностью схемы лекарственной лечения. Наиболее частыми осложнениями 3-4 степени была гематологическая токсичность (41,2%), частота фебрильной нейтропении составила 8,7%, что потребовало назначения антибактериальной, противогрибковой терапии, отсрочки в лечении и редукции дозы цитостатиков.

Полученные данные сопоставимы с литературными [79, 88].

Таким образом, в представленном исследовании проведение неoadъювантной противоопухолевой лекарственной терапии характеризуется приемлемым профилем токсичности у большинства пациентов, однако у трети больных (30,5%) в группе ХГТ отмечены НЯ 3-4 степени; клинической эффективностью в отношении уровня ПСА (у 96% больных в группе ХГТ) и объема предстательной железы (на 40% в группе ХГТ) пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска.

Оценивая послеоперационные НЯ, стоит уделить внимание недержанию мочи и степени эректильной способности, как основным факторам, влияющим на качество жизни пациента [68].

По данным зарубежных исследователей, частота встречаемости ЭД после РПЭ в зависимости от методики выполнения варьирует от 50 до 95%. Российские исследования говорят о том, что ЭД встречается от 86% до 100% случаев [1, 41, 68, 78].

В представленном исследовании частота ЭД после проведенной РПЭ без нервосбережения составила в 100% случаев у пациентов всех трех групп, что связано с радикальным объемом оперативного вмешательства, обусловленного степенью распространения опухолевого процесса.

Другим, частым осложнением после оперативного лечения, влияющим на качество жизни пациентов, является НМ. По данным литературы, у мужчин, перенесших РПЭ, вероятность НМ в пять раз выше, чем у тех, кому проведена лучевая терапия, и в два раза выше вероятность ЭД [78]. По данным анализа литературы, отмечено, что 46% мужчин, перенесших РПЭ, сообщили об использовании прокладок при НМ через 6 месяцев после простатэктомии, и примерно 17% все еще использовали прокладки при НМ через 6 лет после операции [104].

Данное осложнение (НМ), 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. Проведенный анализ показал преобладание легкой и средней степени осложнения.

Одной из задач данного исследования был анализ экономической целесообразности проводимого лечения. Продемонстрировано существенное превышение стоимости комбинированной неoadьювантной ХГТ в сравнении с ГТ: увеличение затрат в среднем составило 82,4%. По немногочисленным литературным данным о фармакоэкономических аспектах противоопухолевой терапии РПЖ в неoadьювантном режиме, можно отметить, что неoadьювантная терапия гозерелином пациентов с местно-распространенным РПЖ, получающих

лучевую терапию, является клинически и экономически высоко эффективной [17].

Таким образом, проведение изучаемого режима неoadьювантной ХГТ (доцетаксел в сочетании с дегареликсом) у пациентов РПЖ высокого и очень высокого риска привело к достоверному увеличению показателей БРВ, но не оказало влияния на ОВ; продемонстрировало клиническую эффективность в отношении уровня ПСА и объема предстательной железы, но не привело к полному патоморфологическому ответу ни в одном случае, частота лечебного патоморфоза любой степени составила только 39%. Неoadьювантная ХГТ у большинства пациентов имела приемлемый профиль токсичности, однако у трети пациентов наблюдались НЯ 3-4 степени, в то же время предоперационная ХГТ не увеличила частоту функциональных нарушений (эректильной дисфункции, недержание мочи). И, наконец, существенным недостатком изучаемого режима ХГТ отмечена высокая стоимость, что подтверждено результатами фармакоэкономического анализа.

## 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 (РАД-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 неoadъювантной 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 неoadъювантную ХГТ, отсутствие отрицательного воздействия ХГТ на частоту функциональных нарушений (эректильной дисфункции, недержание мочи), говорят о необходимости продолжения исследований по изучению неoadъювантного 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД	– артериальное давление
АДТ	– андрогендепривационная терапия
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВВП	– валовый внутренний продукт
ВГН	– верхняя граница нормы
ВДП	– время до прогрессирования
ГнРГ	– гонадотропин релизинг-гормон
ГТ	– гормональная терапия
КТ	– компьютерная томография
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛГРГ	– лютеинизирующий гормон релизинг-гормон
ЛТ	– лучевая терапия
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМ	– недержание мочи
НПВС	– нестероидные противовоспалительные препараты
НЯ	– нежелательное явление
ОВ	– общая выживаемость
ОСГ	– остеосцинтиграфия
ПСА	– простатический специфический антиген
РПЖ	– рак предстательной железы
РПЭ	– радикальная простатэктомия
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТРУЗИ	– трансректальное ультразвуковое исследование
УЗИ	– ультразвуковое исследование

ФВЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГТ	– химиогормонотерапия
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эректильная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХО-КГ	– эхокардиографическое исследование
EAU	– European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов
ESOG	– The Eastern Cooperative Oncology Group – восточная объединенная онкологическая группа
NCCN	– National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть
QALY	– год жизни с поправкой на качество
SD	– стандартное отклонение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексеев, Б.Я. Адъювантная гормональная терапия как метод радикального лечения у больных местно-распространенным раком предстательной железы / Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко // Онкоурология. – 2007. – № 2. – С. 61-63.
2. Гельман, В.Я. Statistica 10 для аспирантов : учебное пособие / В.Я. Гельман. – Санкт-Петербург, 2017. – 95 с.
3. Имянитов, Е.Н. Мутации генов гомологичной рекомбинации при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы (мКРРПЖ): от патогенности к эффективности / Е.Н. Имянитов // Журнал «НОП 2030». – 2020. – № 3. – С. 34.
4. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
5. Колбин, А.С. Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования / А.С. Колбин // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 2. – С. 25-29.
6. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования / А.А. Крашенинников, Б.Я. Алексеев, К.М. Ньюшко [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 6. – С. 460-465.
7. Матвеев, В.Б. Роль дегареликса (Фирмагон) в лечении распространенного рака предстательной железы: можно ли улучшить качество кастрационной терапии? / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Онкоурология. – 2011. – Т. 1, № 7. – С. 66-72.
8. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном Федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация: пособие для врачей /

- В.М. Мерабишвили; под ред. проф. А.М. Беляева. – 5-й выпуск. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 273-327.
9. Носов, А.К. Результаты рандомизированного одноцентрового исследования безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (11,4-летнее наблюдение) / А.К. Носов, С.Б. Петров, С.А. Рева // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 14. – С. 52-61.
  10. Носов, А.К. Результаты хирургического и комплексного лечения больных раком предстательной железы с высоким риском рецидива : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Носов А.К. – Санкт-Петербург, 2006. – 177 с.
  11. Носов, А.К. Таксаны в терапии рака предстательной железы: обзор литературы / А.К. Носов, С.А. Рева // Онкоурология. – 2018. – Т. 2, № 14. – С. 130-141.
  12. Отдаленные онкологические результаты радикальной простатэктомии в группе пациентов высокого риска / В.А. Атдуев, Д.С. Ледяев, И.Х. Геюшов [и др.] // Материалы XIII Международного конгресса Российского общества онкоурологов. – Москва, 2018. – С. 19.
  13. Петрова, Н.Г. Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Санкт-Петербурге / Н.Г. Петрова, К.Ю. Кротов // Вестник СПбГУ. – 2016. – № 11.1. – С. 127-133.
  14. Петрова, Н.Г. Динамика и прогноз заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Санкт-Петербурге / Н.Г. Петрова, К.Ю. Кротов, Д.Б. Вчерашний // Организация здравоохранения. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. XXII, № 03. – С. 25.
  15. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы / Д.А. Носов, М.И. Волкова, О.А., Гладков [и др.] // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2019. – Т. 9, № 3s2. – С. 519-532.

16. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии / Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран [и др.] // Онкоурология. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 53.
17. Рудакова, А.В. Фармакоэкономические аспекты андрогенной блокады гозерелином при местно-распространенном раке предстательной железы у пациентов, получающих лучевую терапию / А.В. Рудакова, С.Б. Петров // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2014. – № 7-8. – С. 8-14.
18. Русаков, И.Г. Неoadъювантная и адъювантная гормональная терапия рака предстательной железы / И.Г. Русаков, Р.В. Савков // Экспериментальная клиническая урология. – 2011. – № 2-3. – С. 61.
19. Сравнительный анализ стоимости лекарственной терапии самых высокозатратных онкологических заболеваний в городе Москве / К.И. Полякова, М.Э. Холонья-Волоскова, М.Ю. Бяхов [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 12-20.
20. Урология. Национальное руководство / под ред. Н.А. Лопаткина. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 1024 с.
21. Франк, Г.А. Новая классификация ВОЗ опухолей предстательной железы / Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева, Л.В. Москвина // Архив патологии. – 2016. – Т. 78, № 4. – С. 32-42.
22. Чиссов, В.И. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации / В.И. Чиссов, И.Г. Русаков // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 2. – С. 6-7.
23. Шилла, В.-Б. Клиническая андрология / В.-Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 800 с.
24. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988-2006 / F. Abdollah, M. Sun, R. Thuret [et al.] // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 1, № 59. – P. 88-95.
25. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes / S.A. Boorjian, J.A. Eastham, M. Graefen [et al.] // Eur Urol. – 2012. – Vol. 61, № 4. – P. 664-675.

26. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521) / H.M. Sandler, C. Hu, S. Rosenthal [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. LBA5002.
27. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma / M.D. Shelley, S. Kumar, T. Wilt T [et al.]// *Cancer Treat Rev.* – 2009. – Vol. 35, № 1. – P. 9-17.
28. Adams, J. The case of scirrhus of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis / J. Adams // *Lancet.* – 1853. – № 1. – P. 393.
29. Aguiar, P.N. Cost effectiveness of chemohormonal therapy in patients with metastatic hormone-sensitive and non-metastatic high-risk prostate cancer / P.N. Aguiar, C.M. Noia Barreto, B.S. Gutierrez // *Einstein (Sao Paulo).* – 2017. – Vol. 15, № 3. – P. 349-354.
30. Al-Shukri, S.H. Impact of genetic factors on prostate cancer progression in patients treated by radical prostatectomy / S.H. Al-Shukri, A. Valdman, S. Boravets // *International Fr. – Russian symposium of oncurology: abstracts.* – St. Petersburg, 2005. – P. 2.
31. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localized prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial / K. Fizazi, L. Faivre, F. Lesaunier [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 787-794.
32. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial / A.V. D'Amico, M.H. Chen, A.A. Renshaw [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299. – P. 289-295.
33. Application of neoadjuvant hormonal therapy in (125) I permanent seed implantation for prostate cancer / X. Cuin, Q. Lig, J.-J. Xu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol. 92, № 38. – P. 2710-2712.

34. Aragon-Ching, J.B. Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Localized Prostate Cancer: Time for Change or Need More Time to Change? / J.B. Aragon-Ching // *J. Clin. Oncol.* – 2019. – Vol. 37, № 25. – P. 2296-2297.
35. Ashrafi, A.N. Neoadjuvant Therapy in High-Risk Prostate Cancer / A.N. Ashrafi, W. Yip, M. Aron // *Indian J, Urol.* – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 251-261.
36. Barron, D.A. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression / D.A. Barron, D.R. Rowley // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 187-204.
37. Beuzeboc, P. Words of wisdom. Re: Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer / P. Beuzeboc // *Eur. Urol.* – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 992.
38. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer / A.V. D'Amico, R. Whittington, B.S. Malkowicz [et al.] // *JAMA* – 1998. – Vol. 280, № 11. – P. 969-974.
39. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer / M. Han, A.W. Partin, M. Zahurak [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 169, № 2. – P. 517-523.
40. Brierley, J. TNM classification of malignant tumours / J. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind; editor B. Sullivan. – 8<sup>th</sup> edition. – NY: Springer-Verlag, 2016. – 191 p.
41. Cardwell, C.R. The risk of cardiovascular disease in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapies / C.R. Cardwell, J.M. O'Sullivan, S. Jain // *Epidemiology.* – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 432-440.
42. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 / U.S. Department of Health and Human Services. – 2017. – P. 1-155. – URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).

43. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer / M.R. Cooperberg, A.J. Vickers, J.M. Broering [et al.] // *Cancer*. – 2010. – Vol. 116, № 22. – P. 5226-5234.
44. Crawford, E.D. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer / E.D. Crawford, D. Petrylak, O. Sartor // *Urol. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. S1-S13.
45. Di Pierro, G.B. A prospective trial comparing consecutive series of open retropubic and robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a center with a limited caseload / G.B. Di Pierro, Ph. Baumeister, P. Stucki // *Eur. Urol.* – 2011. – Vol. 59. – P. 1-6.
46. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials / E. Bria, F. Cuppone, D. Giannarelli [et al.] // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, № 15. – P. 3446-3456.
47. Dorth, J.A. Cost-effectiveness of primary radiation therapy versus radical prostatectomy for intermediate- to high-risk prostate cancer / J.A. Dorth, W.R. Lee, J. Chino // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2018. – Vol. 100, № 2. – P. 383-390.
48. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. / N. Mottet, R.C.N. van den Bergh, E. Briers [et al.] // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79, № 2. – P. 243-262.
49. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer / A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65, № 2. – P. 467-479.
50. External irradiation with or without longterm androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study / M. Bolla, G. Van Tienhoven, P. Warde [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1066-1073.

51. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer / P.R. Warde, M.D. Mason, W.R. Parulekar [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 19. – P. 2143-2150.
52. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer / T.J. Wilt, K.M. Jones, M.J. Barry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 2. – P. 132-142.
53. Giovannucci, E. Prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk / E. Giovannucci, E.B. Rimm, Y. Liu, // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2002. – Vol. 94. – P. 391-398.
54. Gleason stratifications prognostic for survival in men receiving definitive external beam radiation therapy for localized prostate cancer / C.G. Rusthoven, T.V. Waxweiler, P.E. DeWitt [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 33, № 2. – P. 71.
55. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update / L.A. Torre, R.L. Siegel, E.M. Ward [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 16-27.
56. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394-424.
57. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. Siegel [et al.] // *CA CANCER J. CLIN.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
58. Global incidence and mortality for prostate cancer: analysis of temporal patterns and trends in 36 countries / M.C. Wong, W.B. Goggins, H.H. Wang [et al.] // *Eur. Urol.* – 2016. – Vol. 70, № 5. – P. 862-874.
59. Gronberg, H. Prostate cancer epidemiology / H. Gronberg // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 859-864.
60. Grozescu, T. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy / T. Grozescu, F. Popa // *J. Med. Life.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 5-12.

61. Haas, G.P. Epidemiology of prostate cancer / G.P. Haas, W.A. Sakr // *CA Cancer. J. Clin.* – 1997. – Vol. 47. – P. 273-287.
62. High-risk prostate cancer in the United States, 1990-2007 / M.R. Cooperberg, J. Cowan, J.M. Broering [et al.] // *World J. Urol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 211-218.
63. Huggins, C. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C.V. Hodges // *Cancer Res.* – 1941. – Vol. 1. – P. 293-297.
64. Hypofractionated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) with pelvic nodal irradiation and concurrent androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: results of a prospective phase II trial / A. Magli, E. Morett, A. Tullio [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 269-276.
65. Identification of men with the highest risk of early disease recurrence after radical prostatectomy / D. Sondi, V. Wang, P.M. Pierorazio [et al.] // *Prostate.* – 2014. – Vol. 74, № 6. – P. 628-636.
66. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with highrisk prostate cancer / A. Briganti, S. Joniau, P. Gontero [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 584-592.
67. Incontinence: management / P. Abrams, L. Cardozo, A. Wagg [et al.] // In 6th International Consultation on Incontinence. – Tokyo, 2017. – 599 p.
68. Intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy improves patients' postoperative continence recovery and erectile function: A pooled analysis based on available literatures / X. Wang, Y. Wu, J. Guo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 29. – P. e11297.
69. Joniau, S. Results of surgery for high-risk prostate cancer / S. Joniau, L. Tosco, A. Briganti // *Curr. Opin. Urol.* – 2013. – Vol. 23, № 4. – P. 342-348.
70. Karakiewicz, P.I. Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients / P.I. Karakiewicz, J.A. Eastham, M. Graefen // *Urology.* – 2005. – Vol. 66, № 6. – P. 1245-1250.

71. Kinsey, E.N. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer a review of the current treatment Landscape / E.N. Kinsey, T. Zhang, A.J. Armstrong // *The Cancer Journal*. – 2020 – Vol. 26, № 1. – P. 64-75.
72. Kyriakopoulos, C.E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial / C.E. Kyriakopoulos, Y.H. Chen, M.A. Carducci // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 11. – P. 1080-1087.
73. Lee, H.H. Neoadjuvant hormonal therapy in carcinoma of the Prostate / H.H. Lee, P. Warde, M.A. Jewett // *BJU Int.* – 1999. – Vol. 83, № 4. – P. 438-448.
74. Lee, S.H. Cell types of origin for prostate cancer / S.H. Lee, M.M. Shen // *Curr. Opin. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 37. – P. 35-41.
75. Long-term Cancer Control Outcomes in Patients with Clinically High-risk Prostate Cancer Treated with Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Study of 1100 Patients / F. Abdollah, A. Sood, J.D. Sammon [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68. – P. 497-505.
76. Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer / T. Prayer-Galetti, E. Sacco, F. Pagano [et al.] // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100. – P. 274-280.
77. Long-term follow up of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy / L.H. Klotz, S.L. Goldenberg, M.A. Jewett [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – Vol. 170. – P. 791-794.
78. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer / M.J. Resnick, T. Koyama, K-H Fan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 5. – P. 436-445.
79. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer / M. Thalgott, T. Horn, M.M. Heck [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* – 2014. – № 7. – P. 20.

80. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial / M. Bolla, L. Collette, L. Blank [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360, № 9327. – P. 103-106.
81. Longterm survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy –a propensity scoring approach / A. Tewari, G. Divine, P. Chang [et al.] // *J. Urol.* – 2007. – Vol. 177, № 3. – P. 911-915.
82. Mano, R. The very high risk prostate cancer – a contemporary update / R. Mano, J. Eastham, O. Yossepowitch // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 340-348.
83. Milk and dairy product consumption and prostate cancer risk and mortality: an overview of systematic reviews and Meta-analyses / B. Lopez-Plaza, L.M. Bermejo, C. Santurino [et al.] // *Adv. Nutr.* – 2019. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S212-S223.
84. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer / K.N. Chi, J.L. Chin, E. Winkvist [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 565-570.
85. Nader, R. Role of chemotherapy in prostate cancer / R. Nader, J. El Amm, J.B. Aragon-Ching // *Asian J. Androl.* – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 221-229.
86. NCCN Guidelines version 2.2021. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.Pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.Pdf).
87. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer / S. Kumar, M. Shelley, C. Harrison [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – № 4. – P. CD006019.
88. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer / P.G. Febbo, J.P. Richie, D.J. George [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11, № 14. – P. 5233-5240.

89. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study / C. Magi-Galluzzi, M. Zhou, A.M. Reuther [et al.] // *Cancer*. – 2007. – Vol. 110, № 6. – P. 1248-1254.
90. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of 5,194 patients / J. Hu, H. Xu, W. Zhu [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 73.
91. Nosov, A. Neoadjuvant chemotherapy using reduced-dose docetaxel followed by radical prostate actomy for patients with intermediate and high risk prostate cancer:a single-center study / A. Nosov, S. Reva, S. Petrov // *Prostate*. – 2016. – Vol. 76, № 15. – P. 1345-1352.
92. Nosov, A. The role of laparoscopic salvage lymphadenectomy in patients after initial expected lymphadenectomy for prostate cancer / A. Nosov, S. Reva, S. Petrov // *Vopr. Onkol.* – 2016. – Vol. 62, № 2. – P. 277-284.
93. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients / M. Spahn, S. Joniau, P. Gontero [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 58, № 1. – P. 1-7.
94. Overall and abdominal obesity and prostate cancer risk in a West African population: An analysis of the Ghana Prostate Study / L.M. Hurwitz, E.D. Yeboah, R.B. Biritwum [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2020. – Vol. 147, № 10. – P. 2669-2676.
95. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy / J. Walz, S. Joniau, F.K. Chun [et al.] // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 107, № 5. – P. 765-770.
96. Patterns of androgen deprivation therapies among men diagnosed with localized prostate cancer: a population-based study / M. Lycken, H.Garmo, J.Adolfsson [et al.] // *Eur. J. Cancer*. – 2014. – Vol. 50, № 10. – P. 1789-1798.
97. Petrylak, D.P. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer / D.P. Petrylak, C.M. Tangen, H.A. Maha Hussain // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1513-1520.

98. Pezaro, C. Prostate cancer: measuring PSA / C. Pezaro, H.H. Woo, I.D. Davis // Intern. Med. J. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 433-440.
99. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer / R. Dreicer, C. Magi-Galluzzi, M. Zhou [et al.] // Urology. – 2004. – Vol. 63, № 6. – P. 1138-1142.
100. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database / S.S. Strom, Y. Yamamura, C.M. Duphorne [et al.] // Nutr. Cancer. – 1999. – Vol. 33. – P. 20-25.
101. Pietzak, E.J. Neoadjuvant treatment of high-risk, clinically localized prostate cancer prior to radical prostatectomy / E.J. Pietzak, J.A. Eastham // Curr. Urol. Rep. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 37.
102. Pignot, G. Systemic treatments for high-risk localized prostate cancer / G. Pignot, D. Maillet, E. Gross // Nat. Rev. Urol. – 2018. – Vol. 15, № 8. – P. 498-510.
103. Pinto, F. Clinical and pathological characteristics of patients presenting with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer / F. Pinto, T. Prayer-Galetti, M. Gardiman // Urol. Int. – 2006. – Vol. 76, № 3. – P.202-208.
104. Preoperative exercise interventions to optimize continence outcomes following radical prostatectomy / S.F. Mungovan, S.V. Carlsson, G.C. Gass [et al.] // Nat. Rev Urol. – 2021. – Vol. 18. – P. 259-281.
105. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / J.L. Mohler, E.S. Antonarakis, A.J. Armstrong [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2019. – Vol. 17, № 5. – P. 479-505.
106. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy / A.V. D'Amico, J. Moul, P.R. Carroll [et al.] // J. Urol. – 2004. – Vol. 172, № 5, Pt 2. – P. 42-46.
107. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods / O. Yossepowitch, S.E. Eggener, F.J. Bianco [et al.] // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, № 2. – P. 493-499.

108. Randomized comparative study of 3 versus 8-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: biochemical and pathological effects / M.E. Gleave, S.L. Goldenberg, J.L. Chin [et al.] // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166, № 2. – P. 500-506.
109. Rauchenwald, M. Chemotherapy for prostate cancer / M. Rauchenwald, M. De Santis, E. Fink // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 120, № 13-14. – P. 440-449.
110. Reese, A.C. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system / A.C. Reese, P.M. Pierorazio, M. Han // *Urology.* – 2012. – Vol. 80. – P. 1075-1079.
111. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docataxel and bevacizumab in patients with high-risk localized prostate cancer: a prostate cancer clinical trials consortium trial / R.W. Ross, M.D. Galsky, P. Febbo [et al.] // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, № 19. – P. 4777-4784.
112. Ringel, I. Studies with RP 56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of taxol / I. Ringel, S.B. Horwitz // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1991. – Vol. 83. – P. 288-291.
113. Robinson, J.W. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma / J.W. Robinson, S. Moritz, T. Fung // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 54, № 4. – P. 1063-1068.
114. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement / D.C. Grossman, S.J. Curry, D.K. Owens [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319. – P. 1901-1913.
115. Serni, S. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables / S. Serni, L. Masieri, A. Minervini [et al.] // *Urology.* – 2006. – Vol. 67. – P. 373-378.
116. Serum prostate-specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges / J.E. Oesterling, S.J. Jacobsen, C.G. Chute [et al.] // *J.A.M.A.* – 1993. – Vol. 270. – P. 860-864.

117. Short-term benefit of neoadjuvant hormone therapy in patients with localized high-risk or limited progressive prostate cancer / B.-L. Ma, L. Yao, Y. Fan [et al.] // *Cancer Manag. Res.* – 2019. – № 11. – P. 4143-4151.
118. Siegel, R. Cancer statistics, 2018 / R. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 7-30.
119. Single-agent chemotherapy with docetaxel significantly reduces PSA levels in patients with high-grade localized prostate cancers / A.P. Berger, M. Niescher, R. Fischer-Colbrie [et al.] // *Urol. Int.* – 2004. – Vol. 73, № 2. – P. 110.
120. Soares, R. Surgical treatment of high-risk prostate cancer / R. Soares, G. Eden // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 33-46.
121. Strand, D.W. The many ways to make a luminal cell and a prostate cancer cell / D.W. Strand, A.S. Goldstein // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2015. – Vol. 22. – P. 187-197.
122. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study / S. Joniau, A. Briganti, P. Gontero [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67, № 1. – P. 157-164.
123. Sundi, D. Very-high-risk (VHR) localized prostate cancer: an indication for multimodal therapy / D. Sundi, B.F. Chapin // *Oncotarget.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1870-1871.
124. Tannock, I.F. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for advanced prostate cancer / I.F. Tannock // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1502-1512.
125. Ten-year follow-up of neoadjuvant therapy with goserelin acetate and flutamide before radical prostatectomy for clinical T3 and T4 prostate cancer: Update on Southwest Oncology Group Study 9109 / R.K. Berglund, C.M. Tangen, I.J. Powell [et al.] // *Urology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 633-637.
126. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer / E.M. Horwitz, K. Bae, G.E. Hanks [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, № 15. – P. 2497-2504.

127. The addition of chemotherapy in the definitive management of high risk prostate cancer / M.J. Ferris, Y. Liu, A.O. Jingning [et al.] // *Urol. Oncol.* – 2018. – Vol. 36, № 11. – P. 475-487.
128. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer / L. Tosco, A. Laenen, A. Briganti [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2017. – Vol. 20. – P. 407-412.
129. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System / J.I. Epstein, L. Egevad, M.B. Amin [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2016. – Vol. 40, № 2. – P. 244–252.
130. Tosco, L. Neoadjuvant degarelix with or without apalutamide followed by radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: ARNEO, a randomized, double blind, placebo-controlled trial / L. Tosco, A. Laenen, T. Gevaert // *BMC Cancer.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 354.
131. Vorob'ev, N.V. Efficacy of standard docetaxel and metronomic cyclophosphamide chemotherapy in patients with hormone-resistant prostate cancer: comparative analysis / N.V. Vorob'ev, A.K. Nosov, A.V. Vorob'ev // *Vopr. Onkol.* – 2011. – Vol. 57, № 6. – P. 753.
132. Zapatero, A. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial / A. Zapatero, A. Guerrero, X. Maldonado // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, № 3. – P. 320-327.
133. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer / C.C. Schulman, F.M. Debruyne, G. Forster [et al.] // *European Study Group on neoadjuvant treatment of prostate cancer // Eur. Urol.* – 2000. – Vol. 38. – P. 706-713.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

(справочное)

#### *Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни*

<b>Опросник по влиянию недержания мочи на качество жизни ICIQ-SF</b>	
1. ФИО _____ 2. Возраст _____ (дата рождения, полных лет) 3. Пол М _____ Ж _____ 4. Дата заполнения _____ / _____ 20__ г	
Ответьте, пожалуйста, на следующие вопросы в соответствии с тем, как это было на протяжении последнего месяца:	
Как часто у Вас наблюдается подтекание мочи (отметьте один наиболее подходящий ответ)?	Никогда – 0 Раз в неделю и реже – 1 Два или три раза в неделю – 2 Раз в день – 3 Несколько раз в день – 4 Все время – 5
Какое количество мочи, на Ваш взгляд, у Вас подтекает (отметьте один наиболее подходящий ответ)?	Нисколько – 0 Небольшое количество – 2 Достаточное количество – 4 Большое количество – 6
Насколько сильно подтекание мочи влияет на Вашу повседневную жизнь (обведите наиболее подходящую цифру)? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Совсем не влияет    Очень сильно влияет	

Когда у Вас подтекает моча (отметьте все подходящие ответы)?	Никогда – моча не подтекает На пути к туалету При кашле и чихании Во сне Во время физической нагрузки Сразу после того, как Вы сходили в туалет и оделись Без особых причин Всё время
Сумма баллов ICIQ-SF _____	

Приложение Б  
(справочное)

*Оценка эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5*

<b>Анкета для оценки сексуального здоровья мужчины: МИЭФ-5</b>		Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
1. Как Вы оцениваете степень Вашей <b>уверенности</b> в том, что Вы можете достичь и удержать эрекцию?		1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникла эрекция, как часто она была <b>достаточной для</b> <b>введения</b> полового члена во влагалище?	Сексуальной активности не было	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
3. При половом акте как часто Вам удавалось <b>сохранять</b> <b>эрекцию после</b> <b>введения</b> полового члена во влагалище?	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
4. При половом акте было ли Вам трудно <b>сохранять</b> <b>эрекцию до</b> <b>завершения</b> полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного трудновато	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5

5. При попытках совершить половой акт часто Вы были <b>удовлетворены?</b>	Не пытался совершить половой акт	Почти никогда или никогда	Изредка (гораздо реже, чем в половине случаев)	Иногда (примерно в половине случаев)	Часто (гораздо чаще, чем в половине случаев)	Почти всегда или всегда
	0	1	2	3	4	5
Если набранное пациентом общее количество баллов составляет 21 или меньше, у больного есть признаки эректильной дисфункции.						

Приложение В  
(справочное)

**Патент № 2675695**

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

**№ 2675695**

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Носов Александр Константинович (RU), Рева Сергей Александрович (RU), Петров Сергей Борисович (RU), Проценко Светлана Анатольевна (RU), Беркут Мария Владимировна (RU), Бувич Наталья Николаевна (RU)*

Заявка № 2018108218

Приоритет изобретения 06 марта 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 24 декабря 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 06 марта 2038 г.



Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 675 695**<sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК  
A61K 31/00 (2006.01)  
A61K 31/045 (2006.01)  
A61K 31/133 (2006.01)  
A61K 31/16 (2006.01)  
A61K 31/4425 (2006.01)

**(12) ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(52) СПК  
A61K 31/00 (2018.08); A61K 31/045 (2018.08); A61K 31/133 (2018.08); A61K 31/16 (2018.08); A61K 31/4425 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018108218, 06.03.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.03.2018Дата регистрации:  
24.12.2018Приоритет(ы):  
(22) Дата подачи заявки: 06.03.2018

(45) Опубликовано: 24.12.2018 Бюл. № 36

Адрес для переписки:  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.  
Ленинградская, 68, ФГБУ "НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, отдел  
планирования и координации научных  
исследований

(72) Автор(ы):

Носов Александр Константинович (RU),  
Рева Сергей Александрович (RU),  
Петров Сергей Борисович (RU),  
Проценко Светлана Анатольевна (RU),  
Беркут Мария Владимировна (RU),  
Бувич Наталья Николаевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение "Национальный медицинский  
исследовательский центр онкологии имени  
Н.Н. Петрова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2625598 C2, 17.07.2017. WO  
2008101141 A3, 21.08.2008. JONIAU S., et al.  
Stratification of high-risk prostate cancer into  
prognostic categories: a European multi-  
institutional study. Eur Urol. 2015; 67 (1): 157-  
164. NOSOV A., et al. Neoadjuvant  
Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel  
Followed by Radical Prostatectomy for Patients  
With (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА

## (57) Формула изобретения

Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска, включающий неoadъювантную химиотерапию путем внутривенного введения препарата доцетаксел 1 раз в 21 день, всего 6 введений и последующую радикальную простатэктомию, отличающийся тем, что в неoadъювантном режиме проводят комплексную химиогормональную терапию по схеме доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутривенно и гормональный препарат дегареликс в дозе 240 мг подкожно, затем каждые 28 дней в поддерживающей дозе по 80 мг, всего 6 введений.