

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

На правах рукописи

Рева Сергей Александрович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Беляев Алексей Михайлович

доктор медицинских наук, профессор

Петров Сергей Борисович

Санкт-Петербург -2023г.

Оглавление

Введение.....	8
Актуальность темы исследования.....	8
Цель исследования.....	12
Задачи исследования.....	13
Научная новизна.....	14
Теоретическая и практическая значимость работы	17
Методология и методы диссертационного исследования.....	18
Положения, выносимые на защиту.....	20
Глава 1. Обзор литературы.....	27
1.1. Рак простаты высокого риска: эпидемиология и определение.....	27
1.2. Диагностика рака предстательной железы высокого риска.....	31
1.2.1. Прогнозирование с использованием лабораторных, тканевых и генетических маркеров.....	32
1.2.1.1. Микро-РНК.....	40
1.2.1.2. Иммуногистохимические и генетические показатели.....	47
1.2.2. Прогнозирование РПЖ высокого риска методами лучевой диагностики.....	55
1.2.2.1. Локальное стадирование.....	55
1.2.2.2. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов.....	63
1.2.3. Номограммы в прогнозировании РПЖ-ВР.....	72
1.2.4. Группы риска РПЖ. Высокий риск прогрессирования по различным критериям.....	76
1.2.5. Обследование при биохимическом рецидиве.....	78
1.3. Лечение РПЖ высокого риска.....	81
1.3.1. Медикаментозная терапия.....	81
1.3.2. Радикальная простатэктомия.....	83

1.3.2.1. Предикторы выживаемости после хирургического лечения.....	93
1.3.2.2. Влияние времени до радикальной простатэктомии на онкологические показатели.....	103
1.3.2.3. Лечение РПЖ с поражением регионарных лимфоузлов.....	107
1.3.2.4. Влияние радикальной простатэктомии на удержание мочи и эректильную функцию.....	110
1.4. Комплексное лечение рака простаты высокого риска.....	112
1.4.1. Неoadъювантная терапия рака простаты. Предпосылки к использованию.....	112
1.4.1.1. Неoadъювантная гормональная терапия.....	115
1.4.1.2. Неoadъювантная химиотерапия в монорежиме и химиогормональная терапия.....	119
1.4.1.3. Лечебный патоморфоз при неoadъювантной терапии РПЖ.....	123
1.4.1.4. Клинические, лабораторные и молекулярно-генетические маркеры эффективности неoadъювантной терапии.....	125
1.4.2. Прогрессирование рака простаты высокого риска.....	126
1.4.2.1. Обследование и лечение при развитии биохимического рецидива.....	127
1.4.2.2. Терапия при развитии клинического рецидива: спасительная лимфаденэктомия.....	131
1.5. Заключение.....	135
Глава 2. Материалы и методы.....	137
2.1. Диагностический этап.....	143
2.1.1. Анализ микроРНК в биоматериале пациентов с РПЖ.....	143
2.1.1.1. Анализ микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы.....	143
2.1.1.2. Анализ экспрессии микроРНК до и после неoadъювантного лечения больных РПЖ-ВР.....	146

2.1.2. Оценка иммуногистохимических показателей у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы.....	147
2.1.3. Выявление молекулярно-генетических изменений при РПЖ-ВР.....	147
2.1.4. Оценка вероятности выявления РПЖ-ВР методами лучевой диагностики.....	150
2.1.4.1. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография.....	150
2.1.4.2. Ультразвуковое исследование с компрессионной эластографией..	152
2.1.4.3. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией.....	153
2.1.5. Стратификация по группам риска.....	154
2.2. Лечебный этап.....	154
2.2.1. Интервал времени до начала лечения.....	155
2.2.2. Схемы неoadъювантной терапии.....	157
2.2.2.1. Неoadъювантная терапия с применением доцетаксела в еженедельном редуцированном режиме.....	157
2.2.2.2. Режимы неoadъювантной гормональной и химиогормональной терапии.....	158
2.2.2.3. Оценка токсичности и безопасности неoadъювантной лекарственной терапии.....	164
2.2.3. Техника выполнения радикальной простатэктомии.....	165
2.2.4. Методика выполнения расширенной и суперрасширенной лимфаденэктомии.....	166
2.2.4.1. Спасительная лимфаденэктомия.....	167
2.3. Оценка результатов исследования.....	169
2.3.1. Оценка нежелательных явлений после радикальной простатэктомии или комплексного лечения.....	169
2.3.2. Послеоперационная терапия и режим наблюдения за пациентами	

после радикального лечения (с или без неoadьювантной терапии).....	170
2.4. Патоморфологический анализ.....	171
2.5. Методы статистического анализа.....	173
Глава 3. Результаты.....	177
3.1. Определение ценности диагностических процедур в отношении выявления РПЖ-ВР.....	177
3.1.1. Клинические показатели.....	177
3.1.2. Лабораторные показатели.....	181
3.1.2.1. МикроРНК (в составе внеклеточных нановезикул).....	181
3.1.2.2. Молекулярно-генетические показатели.....	186
3.1.3. Радиологические показатели.....	192
3.1.3.1. Мультипараметрическая МРТ.....	192
3.1.3.2. ПЭТ/КТ.....	194
3.2. Лечение РПЖ высокого риска с и без неoadьювантной химиогормональной терапии.....	199
3.2.1. Общие показатели лечения рака простаты высокого риска.....	199
3.2.2. Патоморфологические показатели среди пациентов без НХТ/НХГТ...	201
3.2.3. Безопасность гормональной и химиогормональной терапии.....	203
3.2.4. Результаты неoadьювантной терапии в сравнении с только хирургическим лечением.....	207
3.2.4.1. Радикальная простатэктомия ± монокимиотерапия.....	206
3.2.4.2. Радикальная простатэктомия ± химиогормональная терапия/гормональная терапия.....	210
3.2.5. Результаты комплексной терапии.....	217
3.2.5.1. Сравнение иммуногистохимических показателей до, после неoadьювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости...	217
3.2.5.2. Оценка патоморфоза после неoadьювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости.....	222

3.2.5.3. Оценка экспрессии микроРНК.....	230
3.2.6. Клинические и морфологические результаты хирургического лечения.....	234
3.2.7. Онкологические результаты лечения РПЖ высокого риска.....	237
3.2.7.1. Общая группа.....	237
3.2.7.2. Различия онкологических результатов в зависимости от выбора критериев высокого риска.....	241
3.2.7.3. Влияние временного интервала до начала лечения больных РПЖ-ВР.....	244
3.2.7.4. Результаты выполнения лимфаденэктомии в различном объеме как этапа радикального лечения РПЖ-ВР.....	249
3.2.7.5. Группа комплексного лечения.....	256
3.2.7.6. Функциональные результаты (недержание мочи и эректильная дисфункция) лечения больных РПЖ-ВР.....	256
3.3. Регрессионный анализ факторов высокого риска прогрессирования как модель прогнозирования биохимического рецидива.....	260
3.4. Лечение пациентов с клиническим рецидивом после РПЭ.....	268
3.4.1. Безопасность спасительной лимфаденэктомии.....	271
3.4.2. Эффективность спасительной лимфаденэктомии.....	273
3.5. Алгоритм стратификации, первичного лечения, наблюдения, последующего лечения пациентов с РПЖ высокого риска.....	279
3.5.1. Алгоритм при первичном процессе.....	279
3.5.2. Алгоритм при прогрессировании после радикального лечения первичного очага.....	282
Глава 4. Заключение и обсуждение результатов.....	283
Выводы.....	302
Практические рекомендации.....	306
Перспективы разработки данной темы.....	308

Список сокращений.....	310
Список литературы.....	314
Список приложений.....	365
Приложение 1. Группы риска локализованного и местно-распространенного РПЖ согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU) (на основании классификации D'Amico).	
Приложение 2. Группы риска локализованного и местно-распространенного РПЖ согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU) (на основании классификации D'Amico).	
Приложение 3. Классификация послеоперационных осложнений по Клавьен-Диндо (Clavien-Dindo).	
Приложение 4. Оценка эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5.	

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространённым злокачественным новообразованиям [10]. При этом в 20-30% случаев на момент выявления заболевание относят к группе высокого риска прогрессирования [67, 298]. В России за последние десять лет (2006-2016 гг.) показатель заболеваемости РПЖ в расчете на 100 000 населения увеличился с 47,8 до 138,4 случаев [9]. В Санкт-Петербурге величина «грубого» показателя заболеваемости РПЖ с 1990 г. по 2016 г. возросла больше чем в шесть раз (с 10,4 до 64,9), стандартизованного – с 9,6 до 43,2, то есть более чем в четыре раза [10].

Возросший за последнее время интерес к радикальному лечению агрессивных и местнораспространенных форм заболевания обусловлен изменениями, произошедшими в отношении к тактике лечения этих больных - процент рака простаты высокого риска (РПЖ-ВР) значительно вырос, равно как и число простатэктомий, выполненных при неблагоприятной морфологии (сумма Глисона 8 и выше, местнораспространенный процесс) [3, 180, 248]. Кроме того, в последнее время выделяют группу очень высокого риска - с более выраженной местной распространенностью (Т3b-Т4) [169]. При этом, несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями высокого риска до сих пор остаются установление клинической стадии, сумма Глисона и уровень простатспецифического антигена (ПСА) [36, 66]. Тем не менее, эти критерии не позволяют определить оптимальную тактику, отобрать пациентов с максимальной пользой от неoadьювантной терапии, адьювантного лечения [135].

В связи с этим, в настоящее время ведется активный поиск критериев как прогнозирования РПЖ-ВР (с использованием лабораторных, тканевых,

молекулярно-генетических биомаркеров, усовершенствования методов и протоколов лучевой диагностики), так и лечения (монотерапия, комбинированные схемы) таких больных. Кроме того, не ясно, в каком объеме проводить хирургическое лечение; например, до сих пор сохраняются противоречия в уровне выполнения лимфодиссекции [12, 359].

Одним из возможных вариантов улучшения онкологических результатов лечения пациентов с РПЖ-ВР является неoadъювантная терапия, которая в онкологии является стандартом лечения многих заболеваний [317, 345]. Ранние результаты не показали преимущества гормональной терапии в неoadъювантном режиме [5, 303], однако с развитием системной терапии (например, комбинация гормональной и химиотерапии), ряд работ показало безопасность неoadъювантной химиотерапии (НХТ) и химиогормональной (НХГТ) терапии [237, 245], а также улучшение выживаемости [320, 268]. Кроме того, на сегодняшний день не ясно, какие пациенты могут получить выгоду от проведения системного лечения перед радикальной простатэктомией. Еще одной сложностью является отсутствие надежных критериев оценки эффекта от проведения неoadъювантного лечения - патоморфологических, лабораторных, клинических.

Не менее важной проблемой является высокая частота рецидивов и прогрессирования у пациентов с раком простаты высокого и очень высокого риска [54]. У некоторых пациентов, особенно изначально отнесенных к группе высокого риска и/или позитивным хирургическим краем (ПХК) результат лечения может улучшить адъювантная лучевая терапия [159, 322]. В случае развития биохимического рецидива (БХР), согласно современным представлениям показано проведение обследования, среди методов которого наибольшее распространение получила ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином или ^{68}Ga -ПСМА [116, 283]. Тем не менее, неизвестно, насколько точно эти методы способны выявлять клинически очаги и изменить тактику лечения, в частности - в сторону

выполнения спасительной тазовой лимфаденэктомии (СТЛАЭ) при изолированном поражении тазовых и/или заброшенных лимфоузлов [28, 137].

Сама эффективность и целесообразность вариантов хирургического лечения - СТЛАЭ, хирургическое лечение при олигометастатическом РПЖ, выполнение циторедуктивной простатэктомии как этапа комплексного лечения - также нуждается в уточнении [82]. Отсутствуют критерии отбора пациентов для любого из этих методов, критерии оценки эффективности и схем наблюдения [37, 249]. Если ранние ретроспективные работы показали эффективность хирургического вмешательства у многих пациентов в этих группах [140, 308], то более поздние исследования поставили под сомнение это положение [137, 250].

Таким образом, недостаточное освещение в литературе целого ряда проблемных вопросов диагностики и лечения больных РПЖ-ВР посредством хирургических методов в режиме монотерапии и в сочетании с системным лечением (первичного процесса, прогрессирования после первичного радикального лечения), послужили основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

Диагностика и выявление РПЖ высокого риска является одним из основных вопросов современной онкоурологии. Несмотря на активное развитие лабораторных и лучевых методов исследования, современных подходов к хирургическому и нехирургическому лечению, актуальность прогнозирования и предотвращения прогрессирования заболевания до сих пор высока [248, 322].

В последнее время отмечается повышенный интерес к современным методам диагностики, таким как определение экспрессии микроРНК, молекулярно-генетическим исследованиям, радиологическим показателям, которые могут повысить точность определения риска прогрессирования и, соответственно, подобрать подходящую лечебную тактику [227, 344]. Тем не

менее, данные методы не включены в алгоритмы диагностики, а используемые на сегодняшний день возможности стадирования имеют достаточно высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов [145].

Ряд состояний, включающих высокий уровень ПСА, выраженный местнораспространенный и низкодифференцированный процесс (4-5 группы по классификации ISUP), не позволяют исключить наличие региональных и отдаленных метастазов. В связи с этим, актуальным вопросом остается использование методов лучевой диагностики, в том числе - для определения объема лечения в сомнительных ситуациях - ПЭТ/КТ, которая показала высокую значимость в определении тактики при биохимическом рецидиве [78], тогда как в отношении первичного стадирования остается много вопросов [260]. В последнем случае стандартными методами обследования и установления группы риска, остается мультипараметрическая МРТ [83].

Лечение РПЖ высокого риска на сегодняшний день остается сложной проблемой с оставляющими желать лучшего результатами. Очевидно, что у многих пациентов выполнения РПЭ в качестве единственного метода лечения бывает не достаточно [219], тогда как ряд больных имеют длительный эффект и при более агрессивном процессе [360]. В связи с этим, в дополнение к классическим предикторам выживаемости после радикального лечения (состояние хирургического края, экстракапсулярное распространение опухоли, наличие региональных метастазов и т.п.) поиск новых продолжает являться актуальным [336].

Уже довольно длительное время сохраняется интерес к использованию у больных РПЖ высокого риска неоадьювантной терапии с последующей РПЭ. Данный подход позволяет улучшить ранние онкологические результаты, однако касательно влияния на БРВ и ОВ информации не достаточно [5, 104, 320]. При этом отсутствует четкая характеристика пациентов, которым может быть предложена неоадьювантная терапия и которые на фоне лечения будут иметь

наибольшую БРВ, РСВ и ОВ. Возможно, такое прогнозирование может быть построено на дополнительном анализе патоморфологических, иммуногистохимических и молекулярных изменений после неoadьювантной терапии.

Наиболее изученным вариантом лечения при развитии биохимического рецидива после РПЭ является системная терапия. Однако, в последнее время появляются доказательства эффективности методов локального воздействия на выявленные клинические очаги. В связи с этим, возникают вопросы о возможностях выявления этих очагов (наиболее эффективным из которых является ПЭТ/КТ с ПСМА) и о методах лечения. Одним из изучаемых и показавшим противоречивые данные эффективности является спасительная лимфаденэктомия при развитии рецидива в тазовых и заброшенных лимфоузлах [112, 137]. Очевидно, что хирургическое лечение позволяет достигнуть ответа не у всех пациентов, поэтому первоочередным является поиск критериев отбора больных для выполнения эффективного вмешательства.

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

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных раком простаты высокого риска за счет комплексной оценки биомаркеров и данных лучевой диагностики, определения критериев отбора пациентов для комплексного лечения (неoadьювантная терапия с последующей радикальной простатэктомией), оценка

эффективности радикальной простатэктомии в качестве монотерапии и в комплексном подходе.

Задачи исследования

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

также изменение качества жизни (удержание мочи, эректильную функцию).

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

Научная новизна исследования

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

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

11. На основании выявленных критериев риска прогрессирования РПЖ и результатов различных вариантов лечения разработан диагностически-лечебный алгоритм проведения обследования и планирования объема терапии при раке предстательной железы высокого риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Разработанные и внедренные в клиническую практику новые способы диагностики (патент на изобретение № 2768477 от 24.03.2022г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска») и лечения РПЖ (патент на изобретение № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска») доступны для клинического применения и позволяют максимально повысить эффективность диагностики и лечения у такой сложной категории пациентов.

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

Анализ результатов сравнения объема ТЛАЭ в зависимости от клинических, лабораторных и патоморфологических показателей определил диагностическую роль расширения объема операции и прогноз у пациентов. В частности, сделан

вывод о влиянии объема лимфодиссекции на вероятность развития локорегионарного рецидива и необходимость выполнения в будущем спасительного хирургического лечения.

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

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

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование является ретроспективным, включившим в себя 832 пациента с клинически локализованным и местнораспространенным РПЖ, получивших хирургическое лечение на базе отделения онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отделения урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2001 по 2019 годы. Из включенных 832 пациентов по результатам клинической оценки, учитывающей как минимум один из критериев высокого риска (уровень ПСА >20 нг и/или сумма Глисона 8 и больше и/или степень распространенности процесса), в зависимости от системы стратификации отнесены к высокому риску прогрессирования 408 (49,0%) больных при включении больных с локализованным заболеванием и поражением обеих долей или 282 (33,9%) пациентов - при наличии стадии сТ3а и больше. В процессе проведения анализа результатов исследования применены методы статистической обработки данных,

работа с архивным материалом, заполнение базы данных, оценка результатов лучевой диагностики, лабораторных показателей, морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, сбор информации о выживаемости больных и проведенных методах дополнительного лечения. В ходе наблюдения за пациентами (проводилось в соответствии с актуальными рекомендациями) оценивался факт биохимического прогрессирования, проводилось соответствующее обследование и при выявлении клинического рецидива (рецидивного олигометастатического процесса) в случае технической возможности осуществления спасительного хирургического лечения (тазовая и забрюшинная лимфаденэктомии) с пациентом обсуждалась возможность его проведения. Часть исследования составили больные локализованным и местнораспространенным РПЖ, которым проводили разработанный и запатентованный метод комбинированной терапии с применением неoadъювантного химиогормонального лечения с последующим выполнением радикальной простатэктомии в рамках внутреннего протокола исследования после подписания информированного согласия. Сравнение результатов комбинированного лечения проводилось с аналогичной по клиническим характеристикам когортой пациентов, отнесенных к группе высокого риска прогрессирования. Этим же пациентам проводилось сравнение иммуногистохимических и молекулярно-генетических показателей, потенциально улучшающих стадирование и уменьшающих риск недооценки и переоценки агрессивности и распространенности заболевания.

В ходе проведения исследования использовались следующие методы:

1. Работа с архивным материалом
2. Заполнение баз данных

3. Анкетирование и опрос больных, сбор информации о выживаемости и отдаленных результатах хирургического и комбинированного лечения (удержание мочи, эректильная дисфункция)
4. Стандартные методы лабораторной и инструментальной диагностики (общий, биохимический анализы крови, определение ПСА в сыворотке крови, МРТ, УЗИ малого таза, КТ органов грудной и брюшной полости, сканирование костей)
5. Дополнительные методы лабораторной диагностики (анализ мочи на концентрацию микроРНК, анализ сыворотки на концентрацию микроРНК внеклеточных нановезикул, молекулярно-генетический анализ на определение уровня экспрессии BRCA 1/2, PTEN, RB1, TMPRSS2-ERG, SPOP, MSI)
6. Анализ заключений ПЭТ/КТ в когорте больных с первичным неметастатическим РПЖ высокого риска прогрессирования и в когорте больных с лимфогенным прогрессированием, предшествующей выполнению спасительная ЛАЭ
7. Применение методов лекарственного (комбинированная химио- гормональная терапия), хирургического (РПЭ с расширенной тазовой, ретроперитонеальной ЛАЭ) и лучевого (ДЛТ на зону проекции костных очагов поражения в случае их наличия в подгруппе больных первичным олиго- метастатическим РПЖ) лечения
8. Сбор образцов тканей для проведения молекулярно-генетического анализа ранее оперированных и готовящихся к хирургическому лечению пациентов
9. Статистическая обработка данных

Положения, выносимые на защиту

1. Показана целесообразность использования лабораторных показателей для определения лечебной тактики и прогноза: определение концентрации

микроРНК в биопсийном материале спектрофотометрическим методом позволяет произвести отбор пациентов для проведения комбинированного (неoadъювантная химиогормональная терапия с последующей радикальной простатэктомией), а молекулярно-генетический анализ мутаций PCA3, TMPRSS2-ERG, SPOP, MSI целесообразен для определения прогноза и вероятности раннего прогрессирования.

2. Модель, включающая клинические показатели, данные лучевой и лабораторной диагностики, позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать течение опухолевого процесса у пациентов с РПЖ высокого риска.
3. Неoadъювантная химиогормональная терапия является безопасным и эффективным методом лечения определенных больных с РПЖ высокого риска, не влияющим на качество жизни (удержание мочи, эректильная функция) больных РПЖ высокого риска по сравнению с только хирургическим лечением.
4. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА является эффективным методом обследования с целью выявления клинических очагов и выбора тактики при биохимическом рецидиве после радикального лечения, а также целесообразным методом оценки распространенности при первичном РПЖ высокого риска с подозрением на отдаленные метастазы.
5. Хирургическое лечение является эффективным у определенного количества (отсутствие рецидива при длительном наблюдении у 20% больных, объективный ответ в виде стойкого снижения ПСА - у 36%) пациентов при прогрессировании рака простаты до олигометастатического процесса после РПЭ.
6. Хирургическое лечение (с или без неoadъювантной терапией) при заболевании высокого риска прогрессирования не влияет на качество

удержания мочи по сравнению с РПЭ у пациентов других групп риска и негативно влияет на эректильную функцию.

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

Степень достоверности и апробации результатов

В основу диссертационной работы положены результаты обследования и лечения 832 пациентов, получивших лечение за почти 20-летний период наблюдения (с 2001 по 2019 годы) в отделении онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИЦ урологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и отделении урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Степень достоверности полученных результатов подтверждает достаточный и репрезентативный объем обработанного материала. Для получения объективных научных данных использованы современные диагностические и лечебные методики, теоретический анализ и обобщение данных специальной литературы, современные методы статистической обработки.

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: Baltic EAU Meeting, Vilnius, Lithuania, 23-25 May 2014; II Невском урологическом форуме, Санкт-Петербург, 19-20 июня 2014; SIU Annual congress, Glasgow, 12-15 October 2014; X Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 1-2 октября 2015; Конференции Российского общества онкоурологов в Северо-западном федеральном округе, Санкт-Петербург, 4 декабря 2015; Международном образовательном форуме «Золотое сечение: медицина будущего», Ярославль, 21-23 апреля 2016; Baltic EAU Meeting, Tallin, 27-28 May 2016; XI Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 29-30 сентября 2016; 8th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, Milan, 24-27 November 2016; Конференции «Актуальные проблемы онкоурологии. Заболевания предстательной железы. Новые технологии в урологии», Абзаково, Республика Башкортостан, 18-20 апреля 2017; IV Конгрессе Ассоциации молодых урологов России, Казань, 8-9 июня 2017; XII Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 5-6 октября 2017; Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов, Москва, 8-10 ноября 2017; IV Петербургском Международном онкологическом форуме «Белые ночи», Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018; XIII Конгрессе Российского общества онкоурологов, Москва, 4-5 октября 2018; 29th World Congress of Videourology and advanced in clinical urology, Moscow, 6-7 October 2018; V Конгрессе ассоциации молодых урологов России, Москва, 15-16 ноября 2018; XI Всероссийской урологической видеоконференция, Москва, 25-26 января 2019; 5й Научно-практической конференции урологов Северо-Западного федерального округа, Санкт-Петербург, 18-19 апреля 2019; Форуме РООУ с международным участием «Опухоли малого таза», Калининград, 26-27 апреля 2019; Евразийском конгрессе урологов, Уфа, 24-25 мая 2019; V Петербургском международном онкологическом форуме «Белые Ночи», Санкт-Петербург, 20-23 июня 2019; Russian-Japanese Symposium, Saint-Petersburg, 13 September 2019; Втором

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

Публикации

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

Внедрение результатов исследования

Использование алгоритмов выделения пациентов в группу высокого риска прогрессирования и отбора пациентов, для которых наиболее эффективным методом будет радикальная простатэктомия как монотерапия или комбинированное лечение, внедрено в клиническую практику в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, НИЦ урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и отделении урологии ФГБУ «ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова» МЧС России (акты о внедрении от 10.03.2023).

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

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

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора заключается в самостоятельно проведенном аналитическом обзоре отечественной и зарубежной литературы, разработке темы и плана исследования, составлении базы данных, анализе клинического материала. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, интерпретация результатов, оформление диссертации произведены автором

лично. Им также осуществлена разработка и внедрение предложенных хирургических вмешательств, а также предшествующих ему и рекомендованных после РПЭ видов лечения. Автор лично выполнял более половины хирургических вмешательств РПЖ высокого риска. Кроме того, автор проводил консультирование и реабилитацию пациентов после перенесенного хирургического и комбинированного лечения в отношении восстановления мочеиспускания и возможностей восстановления эректильной функции.

Автором в рамках диссертационной работы получены два хирургических патента, связанных с проведением диагностики и лечения рака предстательной железы высокого риска: № 2768477 от 24.03.2022 г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска» и № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 368 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 18 отечественных и 349 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 61 рисунком.

Глава 1. Обзор литературы.

1.1. Рак простаты высокого риска: эпидемиология и определение.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Согласно анализу данных Санкт-Петербургского популяционного канцер-регистра, стандартизированная заболеваемость раком предстательной железы (С61) неуклонно возрастала с 12,3 случая на 100 000 мужского населения (1980 г.) до 28,3 случая (2008 г.) [10]. Если в США и Европе большинство случаев относятся к группе низкого риска и часто носят индолентное течение, и 20-30% неметастатических опухолей на момент выявления относятся к группе высокого риска прогрессирования [304], [1], но в нашей стране статистика несколько иная. Так, в Санкт-Петербурге доля диагнозов, поставленных на I-II стадии, выросла с 35,3% (в 2002-2005 гг.) до 44% (в 2006-2008 гг.), а диагнозов, поставленных на III-IV стадии, упала с 53,6% до 43,5% [11]. По другим данным, рак предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР) диагностируется у 13-19% пациентов, которым проведено радикальное лечение [365]. В последнее время под влиянием рекомендаций ряда организаций относительно скрининга РПЖ произошёл сдвиг соотношения впервые выявленных случаев в сторону более агрессивных опухолей. При меньшей частоте биопсий и на 28% меньшей частоте общей выявляемости заболевания, процент РПЖ высокого риска значительно вырос, равно как и число простатэктомий, выполненных при неблагоприятной морфологии (сумма Глисона 8 и выше, местнораспространенный процесс) [180].

Несмотря на современный прогресс в понимании патогенеза РПЖ и внедрение новых маркеров, наиболее признанными критериями установления высокого риска до сих пор остаются степень местной распространенности, сумма Глисона и уровень простатспецифического антигена. Проведённые исследования показали, что заболевание у пациентов с этим неблагоприятными

характеристиками более склонно к прогрессированию, метастазированию и смерти от заболевания. В соответствии с этим, в современной литературе имеются несколько определений РПЖ высокого риска. Все они включают в себя уровень ПСА >20 нг/мл и низкую дифференцировку (сумма Глисона 8 и выше), однако относительно распространенности на сегодняшний день сохраняются разногласия - стоит ли считать высоким риском такой критерий как имеющийся клинически локализованный процесс, но с поражением обеих долей, или относить к этой группе только тех больных, опухоль которых имеет местнораспространенный характер [36].

В одном из основополагающих исследований, опубликованном D'Amico в 1998 году, описана наиболее популярная риск-стратификационная система РПЖ, результаты которой получены при оценке 1872 пациентов, подвергнутых РПЭ или ЛТ [74]. Её критерии высокого риска (стадия сT2c и выше, уровень ПСА до начала лечения >20 нг/мл и сумма Глисона 8 и более при биопсии) используются Европейской урологической ассоциацией (EAU) и Британским национальным институтом здоровья (NIN). В то же время, Американская урологическая ассоциация (AUA) и NCCN для обозначения высокого риска РПЖ используют стадию сT3a и выше [232]. Группа радиационной терапевтической онкологии использует два варианта определения, с ПСА (20-100 нг/мл) и суммой Глисона (8 и более) как основными критериями [281]. Несколько авторов использовали в дополнение к перечисленным критериям возраст и процент позитивных биопсийных столбиков, при суммировании всех признаков (CAPRA score) количество баллов 6-22 соответствует высокому риску [68].

Важнейшим прогностическим признаком является распространённость заболевания. Briganti A. с соавторами выявили локализованный процесс у 37% пациентов после РПЭ по поводу рака простаты высокого риска, 5- и 10-летняя канцер-специфическая летальность составила 99,7% и 98,2%, тогда как при нелокализованном заболевании (pT3b/4, позитивный хирургический край,

местазы в региональных лимфоузлах) этот показатель составил соответственно 94,5% и 87,6%. Возраст, ПСА, клиническую стадию и сумму Глисона при биопсии авторы отметили значимыми предикторами локализованного процесса, с точностью его прогнозирования 72% [53].

Ещё одна совместная работа нескольких европейских центров показала приемлемые онкологические результаты среди 600 молодых (59 лет и меньше) пациентов с РПЖ высокого риска. 10-, 15- и 20-летняя раково-специфическая летальность составила соответственно 11,6%, 15,5% и 18,4%, а общая смертность, соответственно, 5,5%, 13,5% и 19,3%. Основными предикторами смерти от РПЖ были сумма баллов по шкале Глисона, состояние хирургического края и вовлечение лимфатических узлов ($p < 0,03$). С другой стороны, факторов, ассоциированных с общей летальностью выявлено не было ($p > 0,09$). По выводам авторов, долгосрочный контроль (более 10 лет) при хирургическом лечении больных РПЖ может приводить к очень благоприятным результатам и смертность от рака простаты является ведущей причиной смерти у больных РПЖ-ВР, особенно у молодых пациентов с длительной ожидаемой продолжительностью жизни [80].

После введения в повседневную практику новой системы классификации дифференцировки РПЖ (Gleason grade group), к заболеванию высокого риска принято относить группы 4 (соответствует сумме Глисона 8) и 5 (сумма Глисона 9 и 10). Разделение процесса высокого риска на две категории соответствует современным представлениям об активности опухоли. Так, Nan M. с соавторами показали значительные различия в частоте развития БХР и длительных показателях выживаемости между суммами Глисона 8 и 9-10. В работе, включившей в себя 721 пациента с низкодифференцированной опухолью (сумма Глисона 8–10) при биопсии и 1047 при РПЭ, пациенты, отнесённые в 5 группу (сумма Глисона 9-10) по результатам РПЭ и биопсии имели в 2 раза больший риск смерти от РПЖ, а также риск смерти от любых причин - в 1,9 (по

результатам биопсии) и 1,6 (по РПЭ) раз выше по сравнению с пациентами, отнесёнными к 4 группе (сумма Глисона 8) [135].

Частота выявления местно-распространённого процесса по анализу последних лет составляет до 30%. Тем не менее, как показано в немецком популяционном исследовании, преследовавшем целью установить частоту РПЖ-ВР у пожилых пациентов (75 лет и старше), а также частоту повышения стадии после РПЭ, стадия у этих больных часто недооценивается клинически, что должно быть учтено при принятии решения о тактике лечения. Такие пациенты предоперационно имеют более высокий уровень ПСА (8,8 против 7,3 нг/мл) и ниже частоту выявления при биопсии высокодифференцированной опухоли (сумма Глисона 6) - 29,2% против 47,9% ($p < 0,001$) по сравнению с больными моложе 70 лет. При РПЭ частота рТ3 у них составила 50% по сравнению с 30% в возрасте <70 лет; низкодифференцированная опухоль выявлялась в 14,1% (<70 лет) против 34,8% (≥ 70 лет) ($p < 0,001$). Послеоперационное снижение стадии было одинаковым в обеих группах (15,1% против 19,5%), тем не менее, пациенты старшей возрастной группы имели выше частоту завышения стадии после РПЭ (46,6% против 27,9%; $p < 0,001$), с чем, помимо возраста, были ассоциированы более высокий уровень ПСА и большее количество позитивных столбиков [146].

В последние годы при РПЖ-ВР принято выделять группу очень высокого риска. Сюда относятся пациенты с местной распространённостью процесса сТ3b-Т4 [12]. Согласно современным стандартам, у таких больных монотерапия может проводиться только у очень тщательно отобранных пациентов и оптимальной тактикой является мультимодальный подход [226], интенсивность и режимы которого в настоящее время широко обсуждаются. Характерными особенностями опухолевого процесса в этих случаях являются большая частота микрометастазов [232]. Говоря о РПЖ высокого и очень высокого риска, необходимо помнить о достаточно высокой частоте клинического

гиперстадирования заболевания. Так, Joniau S. с соавторами представили результаты выполнения РПЭ в одном центре 51 пациенту с клинически стадированным РПЖ как T3b или T4. Гиперстадирование в этой группе отмечено примерно у трети пациентов, в том числе морфологически 7,8% имели локализованный процесс и 29,4% - только перфорацию капсулы. Авторы отметили, что больные с гиперстадированием часто излечиваются после только РПЭ, 35,3% из них не получали каких-либо форм неoadъювантной/адъювантной терапии вообще и 21,6% пациентов не проводилось дополнительного лечения в течение 108-месячного периода наблюдения [169].

Таким образом, пока не определены биомаркеры, позволяющие надежно прогнозировать агрессивный процесс, понятие РПЖ-ВР должно основываться на многофакторных моделях, таких как номограммы, предоставляющие возможность выявить группу пациентов, нуждающихся в более агрессивном лечении [130]. О некоторых таких факторах будет идти речь ниже.

1.2. Диагностика рака предстательной железы высокого риска.

Одним из ключевых моментов диагностики РПЖ является стратификация по группам риска и, соответственно, определение тактики лечения и наблюдения. Несмотря на развитие современных технологий и различных маркеров, клинические методы исследования являются неотъемлемой частью диагностического процесса. Так, по данным оценки диагностической ценности пальцевого ректального исследования (ПРИ) среди больных РПЖ-ВР, показана корреляция с различными неблагоприятными характеристиками у 5291 пациента со стадией cT2 - суммой Глисона >7 (у 80,6% пациентов, $p=0,064$) и ПСА >20 нг/мл (у 76,8%, $p=0,001$). Би- и мультивариантный анализ субклассификации стадии T на cT2a, cT2b и cT2c показал прогностические различия в оценке ОВ - HR, соответственно, 1,25 (95% CI, 1.07–1.45; $p=0,0046$) и 1,43 (95% CI, 1.25–1.63; $p=0,0001$). Кроме того, прогностическую значимость в выявлении

местнораспространенного процесса показали возрастная группа ($p=0,0001$), сумма Глисона ($p=0,0182$) и уровень ПСА при первичном диагнозе ($p=0,0040$); однако, вариант лечение не ассоциировался с ОВ ($p=0,3062$). ПРИ показало высокую специфичность, что показывает его сохраняющуюся клиническую ценность в диагностике [332].

1.2.1. Прогнозирование РПЖ-ВР с использованием лабораторных, тканевых и генетических биомаркеров.

Несмотря на многообразие классификационных систем, разработанных на основе указанных факторов, стандартизация критериев определения РПЖ-ВР до сих пор недостаточна. В связи с этим, в последние годы активно проводятся работы как по получению новой информации с использованием уже имеющихся маркеров риска РПЖ, так и исследованию ценности новых критериев.

Одним из наиболее значимых прогностических факторов является степень дифференцировки опухоли, определяемая по результатам биопсии простаты и во многом определяющая тактику лечения. Тем не менее, после проведения радикального хирургического лечения иногда отмечается наличие более высокодифференцированной опухоли в удаленном материале и, следовательно, изначальное распределение ее в группу высокого риска может быть ошибочным. Ginsburg К. и соавт. провели анализ частоты выявления суммы Глисона ≤ 7 после РПЭ у пациентов, по результатам биопсии оценённых как имеющих сумму Глисона 8 (4 + 4). Данное изменение дифференцировки опухоли отмечено у 59% (62 из 105) мужчин. Наличие ≤ 2 биопсийных столбиков с суммой Глисона 8, $\leq 50\%$ опухоли в столбике с суммой Глисона 8 или наличие паттерна 3 (сумма Глисона 3 + 4, 4 + 3 или 3 + 3) в биопсийном материале были ассоциированы со снижением дифференцировки. В зависимости от наличия, отсутствия или комбинации одного из этих трёх факторов, вероятность снижения суммы Глисона по результатам послеоперационного исследования варьирует от 6% до

82%, что может повлиять на стадирование заболевания и определение объема лечения [127].

Важность наличия паттерна грейд 5 в биопсийном материале подчеркивается давно. В работе Franklin A. и соавт., среди 646 пациентов с суммой Глисона 9 при биопсии, прогностическая группа 5 по классификации ISUP после РПЭ коррелировала с большим объемом опухоли, инвазией в семенные пузырьки, метастазами в лимфоузлы (выявлены у 472 пациентов) и БХР (у 338 пациентов). Авторы обнаружили, что комедокарцинома является предиктором объема опухоли ($p=0,023$), а единичные клетки - экстракапсулярной экстензии ($p=0,0101$) [114].

Учитывая сложности выделения истинно низкодифференцированного РПЖ, Kott O. и соавт. предложили алгоритм определения дифференцировки опухоли. Анализ 85 биоптатов от 25 пациентов уропатологами и автоматическая оценка с помощью программы, основанной на нейросети, показал, что точность последней в различии доброкачественной и злокачественной структуры оказалась 91,5%, а в выявлении низкодифференцированного материала (грейд 4 и 5 по Глисону) - 85,4% ($p<0.001$) при чувствительности и специфичности, соответственно, 83% и 90%. Авторы сделали вывод о наивысшей точности определения дифференцировки опухоли среди имеющихся на сегодняшний день возможностей и, соответственно, более корректная стратификация пациентов по группе риска [188].

Другими словами, для более точного выявления низкодифференцированного рака и отнесения опухоли к группе высокого (очень высокого) риска, необходимы дополнительные критерии отбора. Один из них - модификация оценки биопсийного материала - был недавно предложен на основании результатов сравнения его с данными РПЭ, выполненной 171 пациенту. Сравнение двух показателей - группа суммы Глисона (Gleason grade group, GGG) и ее модифицированного варианта, рассчитываемого по формуле: $GGG+(GGG \times$

% рака в столбике), показало большую значимость модифицированного показателя (WGGG) в отношении прогнозирования патоморфологического выявления экстрапростатического распространения (AUC 0,784 против 0,690, P=0,002), инвазии в семенные пузырьки (AUC 0,823 против 0,721, p=0,014), поражения регионарных лимфоузлов (AUC 0,862 против 0,823, p=0,039) и ПХК (AUC 0,638 против 0,575, P=0,031). У пациентов с WGGG>30 (группа высокого риска) отмечено прогрессирование в 50% в течение двух лет [346].

В последние годы опубликовано множество работ по отдельным маркерам, в том числе и посвящённых РПЖ высокого и очень высокого риска. Так, Huang К.С. и соавторы показали гиперэкспрессию SPINK1 и ERG при первичном РПЖ - соответственно в 25% и 42,7%; комбинация гиперэкспрессии этих генов была прямо пропорциональна морфологии опухоли, в частности с частотой встречаемости суммы Глисона >7. В то же время, сочетание снижения экспрессии SPINK1, гиперэкспрессии ERG и потери белка PTEN характерно для поражения регионарных лимфоузлов [156].

Тем не менее, стратификация заболевания по группам риска уже несколько десятилетий основывается во многом на уровне ПСА. Одно из наиболее ранних исследований, посвящённых взаимосвязи уровня предоперационного ПСА и риска прогрессирования, было проведено в 1996 году. Показано, что при оценке по классификации Jewett-Whitmore уровень ПСА достоверно отличался не только между стадиями A1 (высокодифференцированная опухоль) и D2 (отдаленные метастазы) – уровень превышал 3,6 нг/мл, соответственно у 23% и 91% пациентов, но и между локализованными процессами с различной дифференцировкой опухоли – A1 и A2 (умеренно- и низкодифференцированный процесс). При этом опухоли со стадией больше, чем B2 (то есть по современным представлениям – местнораспространенный процесс) уровень ПСА 10,8 нг/мл имеет положительную предиктивную ценность 95,3%, негативную предиктивную ценность – 40,3% [191].

Yossepowich O. и соавт. показали, что 10-летняя раково-специфическая выживаемость (PCV) существенно ниже при ПСА более 20 нг/мл - 9%, по сравнению с 3% при показателе ниже этого значения [360]. К такому же выводу пришли Stephenson A.J. и соавт, в работе которых 15-летняя PCV составила 22% и 4-11% при ПСА менее 20 нг/мл и 20-50 нг/мл, соответственно [311]. Iwamoto H. и соавторы, проведя анализ результатов лечения пациентов с клинически неметастатическим раком простаты, пришли к выводу, что повышение уровня ПСА в диапазоне от 20 до 100 нг/мл ведет к более высокому риску прогрессирования, местной распространенности, низкодифференцированного процесса (с суммой Глисона 8 и больше) и метастатического поражения регионарных лимфоузлов. При достижении уровня 70 нг/мл существенно ухудшаются такие показатели как PCV и время до развития кастрационной резистентности [161].

Абсолютное значение ПСА - не единственный лабораторный показатель, способный участвовать в прогнозировании заболевания. Так, в исследовании D'Amico A. с соавторами по результатам анализа 1095 пациентов с неметастатическим РПЖ пришли к выводу, что повышение ПСА на 2,0 нг/мл в течение года и более значительно повышают риск прогрессирования РПЖ и риск смерти от заболевания даже при адекватно проведенном лечении [75]. Ряд авторов предложили в качестве дополнительных критериев прогноза РПЖ скорость прироста ПСА выше 2 нг/мл/год и время удвоения ПСА [282]. Тем не менее, ПСА не является универсальным маркером объема поражения и риска прогрессирования. Так, Mahal B.A. и соавт. оценили взаимосвязь между уровнем ПСА, суммой Глисона, клиническим исходом и отметили, что летальность от рака достоверно выше у тех больных с низкодифференцированным процессом (сумма Глисона 8-10), у которых уровень ПСА был очень низкий ($<2,5$ нг/мл; HR 2.70, $p < 0,001$) или очень высокий (>20 нг/мл; HR 2.56, $p < 0,001$) - в отличие от пациентов с суммой Глисона ≤ 7 , у которых связь между ПСА и степенью

дифференцировки была прямопропорциональна [206]. К схожим результатам пришли Izumi K. и соавт., по данным которых из 275 пациентов с уровнем ПСА < 10 нг/мл те, кто имел ПСА < 3,5 нг/мл и низкодифференцированную опухоль, имели более распространенный процесс (pT3-T4/N+), в связи с чем сделан вывод об агрессивном течении заболевания и неблагоприятном прогнозе у больных с наличием низкодифференцированных опухолей по данным биопсии и низкими значениями ПСА [162].

В недавних работах (исследование ProtecT), посвящённых выявлению РПЖ-ВР, показана и подтверждена предсказательная ценность 4-калликреиновой (4К) системы (общий, свободный, интактный ПСА и калликреин-связанная пептидаза 2). У Braun K. и соавторов предикативная ценность метода составила 77,7% [50]. Система 4К также способна выявлять пациентов, у которых рост ПСА может свидетельствовать об агрессивности заболевания [253].

Учитывая недостаточную эффективность отдельных методов в диагностике РПЖ-ВР, предложены различные варианты комбинаций лабораторных маркеров, а также их комбинации с другими методами. Так, в 2016 году на конгрессе AUA показана высокая прогностическая значимость комбинации мпМРТ и индекса здоровья простаты (ИЗП) в прогнозировании выявления РПЖ высокого риска. Там же были представлены результаты мультицентровой валидации молекулярного исследования мочи, показавшего, что модель НОХС6-DLX1 score превышает точность прогнозирования РПЖ-ВР [144].

Сам по себе индекс здоровья простаты (ИЗП) также показал возможность прогнозирования РПЖ высокого риска. По данным обследования 243 пациентов, стратифицированных по группам риска D'Amico, ИЗП и плотность ИЗП имели достаточно высокую площадь под кривой (AUC) в отношении предположения РПЖ-ВР - соответственно, 0,766 и 0,760. По мнению Filella X. и соавторов, ИЗП при монофакторном анализе является достаточно надежным инструментом, позволяющим предположить агрессивный характер РПЖ [105].

Ещё одним многообещающим методом выявления РПЖ-ВР являются молекулярные генетические наборы, основанных на мультигенной экспрессии. Так, Klein E. и соавторы показали эффективность комплекта из 20 единиц геномных баллов (Genomic Prostate Score, GPS) набора Oncotype DX для выявления заболевания высокой агрессивности и местной распространённости [184]. Описывая прогностическую ценность коммерческого продукта Decipher, Den R.V. и соавт. представили результаты лечения 2342 пациентов с 2013 по 2015 годы (роботическая РПЭ) и сопоставления полученных данных с системой прогнозирования высокого риска РПЖ на основе генетической экспрессии. По данным авторов, генетический классификатор хорошо соотносится с процентом опухолевого поражения, размерами опухоли, наиболее частым грейдом и суммой Глисона [81]. Более точные данные о риске заболевания можно получить при оценке экспрессии РНК (определяемая после РПЭ), которая достоверно коррелирует с данными мпМРТ - к такому выводу пришли Вексас А.Т. и соавт. после анализа результатов обследования и лечения 206 пациентов. Мультивариантный анализ показал, что на дооперационном этапе PIRADS score, Gleason Grade Group и ПСА являются факторами риска неблагоприятной морфологии. Кроме того, сигнальные патологические пути PI3K-AKT-mTOR, WNT- β и E2F были более активны при 4-5 баллах по шкале PIRADS [39]. К аналогичному выводу относительно наборов Oncotype DX и Prolaris пришли авторы недавнего обзора, отметившие высокую корреляцию их показателей и степени агрессивности заболевания [72].

В отечественной литературе Черняев В.А. и Матвеев В.Б. оценили вероятность БХР (77 пациентов после РПЭ) на основе предоперационных молекулярных маркером, из которых статистическую значимость показали предоперационные показатели, отражающие высокую васкулярную пролиферативную активность - VEGF ($p = 0,005$), VEGFR2 ($p = 0,036$), VEGFR3

($p = 0,001$), TGF- $\beta 1$ ($p = 0,052$), что, по мнению авторов, свидетельствует о роли лимфоваскулярной инвазии в метастатическом распространении РПЖ [16].

Вариации количества копий гена (copy number variations, CNV) являются наиболее частым видом генетических перестроек при раке простаты, поэтому сравнительная геномная гибридизация (aCGH) как метод может использоваться для определения зон с абберациями в геноме и для группировки клинических случаев по агрессивности/прогнозу [193]. Определение CNV кажется многообещающим показателем агрессивности опухоли [148]. Тем не менее, его использование, как и большинства генетических и тканевых маркёров, пока далеко от клинического использования в выявлении РПЖ высокого риска.

Van Nest L. и соавт. разработали прогностическую модель с выявлением мессенджера РНК (мРНК) биомаркеров и традиционных факторов риска для прогнозирования выявления РПЖ-ВР. В результате обследования 519 пациентов (пальцевое ректальное исследование с последующим забором мочи и определением в ней профиля мРНК перед биопсией простаты) показало, что уровни мРНК в генах *HOXC6* и *DLX1* являются хорошими предикторами выявления РПЖ-ВР [339]. Прежде эта группа определила роль этих генов и оценила их значимость в комбинации с *TDRD1* в трёхгранной панели, которая превзошла ПСА или *PCA3* в прогнозировании РПЖ-ВР [200]. Ранее гены этой же панели были исследованы в двух мультицентровых исследованиях в 2009-2014 годах. Гиперэкспрессия *HOXC6* и *DLX1* мРНК в сочетании с ПСА, плотностью ПСА, ПРИ, возрастом и наследственностью показала площадь под кривой (AUC) 0,90 (95% доверительный интервал [CI] 0.85–0.95). Авторы выявили, что ПСА, наследственность и возраст не обладают достаточной прогностической значимостью при условии определения *HOXC6* и *DLX1*. Более того, ранее представленный этой группой исследователей коммерческий тест Progenesa *PCA3* не повысил прогностическую ценность при анализе этих генов [199].

Tomlins S. и соавторы использовали регрессионную модель с включением ПСА или калькулятор PCPT для подтверждения значимости PCA3 и TMPRSS2-ERG в прогнозировании выявления РПЖ-ВР при биопсии. Модель с внедрением T2:ERG показала значительно более высокую AUC для прогнозирования РПЖ-ВР на биопсии по сравнению с ПСА ($p=0.006$). Модель, предложенная авторами и названная Mi-Prostate Score (MiPS) после внедрения в нее T2:ERG score показала значительно выше AUC ($p<0,001$) по сравнению с применением только PCA3 и PSA [326]. Более поздние данные этой группы авторов подтвердили эффективность определения PCA3 и TMPRSS2-ERG в выявлении рака простаты высокого риска: в группе из 516 человек данная модель, как и ранее, показала высокую чувствительность (95%) и повышение специфичности в отношении выявления РПЖ-ВР с 18% до 39% [291].

Обсуждаемым вопросом является необходимость выполнения ПРИ перед забором мочи для определения молекулярного профиля. Так, Donovan M. и соавт отметили, что PCA3 и ERG экзосомальных РНК из мочи, полученной без предшествующего ПРИ, имеют прогностическое значение на результат биопсии [86]. Авторы подсчитывали копии ERG и PCA3 и сумму сопоставляли со значением нормализованных уровней РНК PCA3 и ERG. Для РПЖ-ВР 195 больных с ПСА от 2 до 10 нг/мл), негативная и позитивная предиктивная ценность составила, соответственно, 97,5% и 34,5%. Различия между РПЖ-ВР, заболеванием с суммой Глисона ≤ 6 и доброкачественным процессом при комбинации баллов по сравнению со стандартной диагностикой составили AUC 0.803 [86]. Тем не менее, необходимость выделять РНК из экзосомов может не иметь большого значения [143].

Определение экспрессии экзосомальных генов может помочь в выявлении рака простаты высокого риска по данным биопсии у больных с уровнем ПСА 2-10 нг/мл, по мнению McKiernan J. и соавторов. В их исследовании проспективная (NCT03031418) оценка экспрессии генов экзосомов мочи (ExoDx

Prostate (IntelliScore), EPI) способствовала улучшению диагностики по сравнению с только клиническими данными. Всего в исследование вошли 503 пациента, средний возраст которых составил 64 года, а уровень ПСА 5,4 нг/мл. По данным биопсии, рак простаты высокого риска (Gleason Grade Group 3 и выше) выявлен у 15% человек. Оценка экспрессии экзосомальных генов превзошла стандартные клинические параметры (AUC 0,70). Негативная предиктивная ценность в отношении рака простаты с суммой Глисон >7 при пороговом значении показателя EPI 15,6 составила 89% и пропускалось не более 7% клинически значимого рака [215].

Учитывая тот факт, что градация по системе Глисона строится на архитектонике опухолевой клетки и/или её ядра, Kir G. и соавт. предложили использовать в качестве фактора риска РПЖ-ВР степень ядерной анаплазии и митотический индекс. По результатам обследования 232 макропрепаратов после РПЭ, ядерная анаплазия (размер ядра более 20 μm) на $\geq 10\%$ поверхности опухоли и высокий (≥ 3 митозов в 10 полях зрения) митотический индекс коррелировали с высоким риском прогрессирования, а наряду с R+, и экстрапростатическим распространением - с БХР [182].

1.2.1.1. МикроРНК

Еще одним новым перспективным маркером активности опухолевого процесса, в том числе и при РПЖ, считается микроРНК. Это маленькие (17-22 нуклеотид) некодирующие РНК, негативно влияющие на экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. С момента выявления первой микроРНК (1993 год) их количество стремительно растёт [107]. В нескольких исследованиях показана их роль в развитии и прогрессировании рака, в том числе и РПЖ. Mitchell P.S. и соавт. первыми показали, что микроРНК в большом количестве присутствуют в плазме пациентов с РПЖ, отметив при этом, что miR-141 значительно повышается у пациентов с распространённым процессом по сравнению

с контрольной группой [223]. В последующих работах Filella X. наиболее значимыми оказались miR-141, miR-375 и miR-21 [107]. Mihelich B.L. и соавт. провели ретроспективный анализ сыворотки 100 пациентов с локализованным РПЖ на 21 микроРНК. Авторы показали, что уровень 14 из них достоверно отличался (NPV 0,939) у пациентов с РПЖ высокого риска по сравнению с низким риском. Еще 7 микроРНК оказались предикторами БХР после РПЭ. При этом авторы сообщили о гиперрегуляции miR-30с, miR-93, miR-106а, miR-223 и miR-451 у пациентов с РПЖ-ВР по сравнению с процессом низкого риска. [221]. Однако, противоположные результаты были сообщены Moltzahn F. и соавторами, которые показали, что уровень miR-106а, miR-1274, miR-93, miR-223, miR-874, miR-1207 и miR-24 коррелирует с суммой баллов по шкале CAPRA score, уровнем ПСА, клинической стадией, суммой баллов по Глисону и процентом позитивных столбиков при биопсии простаты [227].

Другие версии микроРНК были оценены в вариантах дифференцировки рака простаты низкого и высокого риска. У пяти из них (4732-3p, 98-5p, let-7a-5p, 26b-5p, and 21-5p) отмечена дерегуляция ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Мультивариантный и ROC анализ показал, что miR-26b-5p является предиктором РПЖ с AUC 0.89 (CI = 0.83–0.95; $p < 0,001$). Комбинируя miRs 26b-5p и 98-5p, авторами получена модель дифференцировки рака от доброкачественного процесса (AUC = 0.94; CI: 0,835-0,954). В оценке различий РПЖ-ВР и процесса низкого риска выявлено, что уровень miR-4732-3p в первом случае был значимо выше, а уровни miR-26b-5p и miR-98-5p были ниже при низком риске по сравнению с раком простаты высокого риска ($p \leq 0,05$). Наивысшей диагностической точностью в выделении группы высокого риска прогрессирования обладала комбинация miR-26b-5p и miR-4732-3p (AUC = 0.80; CI 0,69-0,873) [125].

Несмотря на то, что микроРНК в моче оценена в ряде исследований, на сегодняшний день нет всесторонней оценки этого метода, будь то цельная моча,

ее осадок, бесклеточная фракция мочи, анализ мочи после массажа простаты. Предварительные результаты показали потенциал оценки экспрессии микроРНК как биомаркера при РПЖ [106]. Так, Salido-Guadarrama A.I. и соавт. при анализе данных обследования 73 пациентов с РПЖ высокого риска и 70 пациентов с доброкачественной гиперплазией, показали достоверно более высокие результаты при определении экспрессии miR-100/200b, определяемой в моче после массажа простаты - AUC 0,738 по сравнению с AUC для общего PSA (0,681) и %fPSA (0,710). Добавление miR-100/200b в мультивариантный модель к возрасту, данным ПРИ, общему ПСА и к %fPSA повышает AUC с 0,816 до 0,876 [288].

Одними из наиболее перспективных частиц для идентификации микроРНК являются экзосомы, представляющие собой маленькие (30–150 нм) внутриклеточные протеинсодержащие везикулы, секретируемые большинством клеток. База данных ExoCarta содержит информацию об около 3 тысячах выявленных на сегодняшний день микроРНК. Присутствие их было подтверждено в сыворотке, плазме, моче, слюне, грудном молоке и т.д. Показано, что опухолевые клетки выделяют большое количество экзосомов, которые могут влиять на инициацию, рост, прогрессирование и резистентность. Duijvesz D. и соавт. выявили в моче после ПРИ более высокий уровень экзосомальных биомаркеров CD9 и CD63 у мужчин с РПЖ [88]. Экзосомы могут стимулировать таргетные клетки через различные механизмы, включая взаимодействие с специфическими мембранными рецепторами, эндоцитоз, горизонтальный трансфер протеинов и различные дериваты РНК, такие как мРНК, крупные некодирующие молекулы РНК и микроРНК. Abd Elmageed Z.Y. и соавт. показали возможность экзосомов из клеток рака простаты индуцировать неопластическую трансформацию стироловых клеток несколькими онкогенными факторами, включая oncomiRs miR-125b, miR-130b и miR-155 [20]. В этом и ряде других исследований предложено проводить детекцию микроРНК в процессе

диагностики РПЖ. При этом одни авторы предлагают определять экзосомальные микроРНК в крови, другие - в моче, при этом Gallo A. и соавт. показали, что, например, в сыворотке подавляющее количество микроРНК сконцентрировано именно в экзосомах [120], а Cheng L. и соавт. показали то же самое для микроРНК в моче [63].

Принимая во внимание гипотезу о том, что гипоксия и связанные с гипоксией биомаркеры ассоциированы с прогрессированием заболевания, Panigrahi G.K. и соавт. провели анализ экзосомов, секретлируемых линией клеток LNCaP, и содержащихся в них микроРНК в этих условиях и при нормоксии у больных с РПЖ. Авторы выявили 11 микроРНК с наиболее значимым повышением уровня при гипоксии (miR-517a, miR-204, miR-885, miR-143, miR-335, miR-127, miR-542, miR-433, miR-451, miR-92a и miR-181a) и 9 - со значительно более низким уровнем экспрессии (miR-521, miR-27a, miR-324, miR-579, miR-502, miR-222, miR-135b, miR-146a и miR-491) по сравнению с нормоксией. В результате исследования был сделан вывод о потенциальной роли этих экзосомальных микроРНК как маркеров агрессивности РПЖ [252]. Ещё одна работа, показавшая взаимосвязь выделенных из мочи экстрацеллюлярных везикулярных РНК представлена Connell S.P. и соавторами. По данным обследования 535 пациентов, результат выделения данного вида РНК в моче после массажа простаты разделён на несколько категорий в соответствии с клинической группой РПЖ - от нормальной ткани (PUR-1) до РПЖ-ВР (PUR-4). Статус PUR-4 прогнозировал выявление клинически значимого РПЖ промежуточного и высокого риска, AUC = 0,77 (95% CI: 0.70-0.84), а также был ассоциирован со временем до прогрессирования ($p < 0,001$; IQR HR = 2.86, 95% CI: 1.83-4.47) и с частотой прогрессирования в течение 5 лет до 60% ($p < 0,001$, HR = 8.23, 95% CI: 3.26-20.81) [65].

Касательно клинического применения экзосомальных микроРНК, роль последних была показана в диагностике РПЖ - более высокий уровень miR-141 в

сыворотке (особенно при метастатическом процессе) по сравнению с уровнем при отсутствии онкопатологии; в определении прогноза заболевания - экзосомальные miR-1290 и miR-375 значимо ассоциировались с менее благоприятным прогнозом [157]. В моче аналогичная роль для выявления РПЖ была определена для miR-19b, miR-21, miR-141 и miR-574 [290], гиперрегулирование которых было показано в сравнении со здоровыми мужчинами. Тем не менее, исходя из имеющихся данных, на сегодняшний день только miR-141 можно считать значимой как маркер РПЖ при выделении ее в экзосомах мочи, хотя и в отношении этого вопроса существуют противоречивые данные.

Другими словами, наибольший потенциал применения экзосомальных микроРНК имеет определение прогноза опухолевого процесса, что было показано в работе Ruiz-Plazas X. и соавторов, оценивших экспрессию цитокиновых факторов некроза опухоли, индуцирующих апоптоз (cytokine tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK), которые, в свою очередь, индуцируют трансфер экзосомальных микроРНК из опухолевых клеток в биологические жидкости (в том числе и мочу). У 97 пациентов с РПЖ таких TWEAK-регулируемых микроРНК авторами было выделено 14 (в семенной жидкости и моче). Значимо более высокий уровень микроРНК-221-3р, -222-3р и -31-5р был значимо выше у пациентов с РПЖ высокого риска по сравнению с низким риском прогрессирования, тогда как микроРНК-193-3р и -423-5р были значимо ниже в группе агрессивного РПЖ. Панель биомаркеров биологических жидкостей, включившая экзосомальные микроРНК -221-3р, -222-3р и TWEAK определяла группу высокого риска с точностью 87,5% со специфичностью 85,7% и чувствительностью 76,9% (AUC 0,857). Это говорит о высокой точности в стратификации пациентов с агрессивным и клинически не значимым РПЖ путем анализа микроРНК мочи и семенной жидкости. При этом специфичность и

чувствительность оказались существенно выше, чем у остальных показателей, используемых для тех же целей при РПЖ [287].

Одним из видов РНК, который может использоваться для выявления клинически значимого РПЖ, являются так называемые маленькие нуклеолярные РНК (small nucleolar RNA, snoRNA). У пациентов с выполненным мпМРТ определение этих частиц как показателей биологически агрессивного рака коррелировало с высокой вероятностью РПЖ (PI-RADS v2 = 5) у 20 пациентов, по сравнению с таким же количеством больных, имевших PI-RADS v2 < 3) [152].

Роль микроРНК в качестве инструмента мониторинга за течением заболевания после радикального лечения (РПЭ, лучевая терапия) локализованного и местнораспространенного РПЖ была исследована Zedan A.H. и соавторами. Методом ПЦР была оценена экспрессия четырёх микроРНК (miRNA-21, -93, -125b и miRNA-221) в плазме у 149 пациентов при постановке диагноза и через 6 месяцев после лечения, в сравнении с пациентами контрольной когорты. В ходе исследования выявлено более низкое значение miRNA-93 и miRNA-221 после лечения по сравнению с первичными показателями. Такое же изменение было отмечено в контрольной когорте в отношении miRNA-125b. Как miRNA-125b, так и miRNA-221 коррелировали с оценкой риска заболевания, тогда как miRNA-93 показала корреляцию со степенью дифференцировки (суммой Глисона) при простатэктомии. Авторы сделали вывод о возможной роли miRNA-93 и miRNA-221 в мониторинге заболевания при локализованных и местнораспространенных формах [364].

Шкурников М.Ю. и соавторы оценили возможность прогнозирования риска лимфогенного метастазирования РПЖ и, возможно, благодаря этому стратифицировать нематастатический рак простаты высокого и очень высокого риска. В анализ включено 20 пациентов с известными морфологическими данными и клиническими исходами - наличием или отсутствием метастазов в регионарные лимфоузлы. Результаты сравнения 17 микроРНК плазмы крови

показали снижение уровня их экспрессии у больных РПЖ при наличии региональной распространенности (pN1M0) по сравнению с пациентами без метастазов (pN0M0). Кроме того, анализ экспрессии в образцах опухолевой ткани показал, что из тех генов, уровень экспрессии которых изменился, 11 служат мишенями 17 обнаруженных микроРНК. При этом в большинстве (8 из 11) случаев экспрессия генов-мишеней в первичной опухоли возрастает [18].

МикроРНК могут иметь потенциал и в качестве подтверждения олигометастатического РПЖ (омРПЖ) как переходного этапа между локализованным/местнораспространенным процессом и метастатическим процессом. Важным вопросом выявления олигометастатического рака простаты является выявление биологических изменений, лежащих в основе перехода из локализованного/местнораспространенного состояния в распространенный процесс [82]. Со временем, количество метастатических очагов увеличивается и параллельно увеличивается уровень экспрессии биомаркеров, таких как циркулирующие ДНК и т.п. Эти процессы могут происходить до радиологического прогрессирования, и наиболее изученными изменениями в этот период являются время удвоения ПСА и изменение уровня микроРНК-200. Тем не менее, на сегодняшний день не ясно, какие терапевтически преимущества может дать выявление этих изменений при РПЖ-ВР, омРПЖ и мРПЖ [82].

Еще одна вариация микроРНК, имеющая потенциал в клиническом применении - это циркулирующие формы, содержащиеся в составе внеклеточных нановезикул (ВНВ). При этом микроРНК ВНВ рассматривают в перспективе как наиболее значимый диагностический маркер. Так, основанный на экспрессии микроРНК и других компонентов ВНВ мочи тест EchoDx Prostate(IntelliScore) (EPI) показал свою эффективность при определении целесообразности выполнения первичной биопсии простаты с показателями ПСА 2 – 10 нг/мл. В анализ было включено 1094 пациента, при этом была группа, в которой показания для выполнения биопсии определялись только на

основании данные теста EPI. В результате выявлено, что в группе пациентов, в которой решение принималось на основании результата анализа компонентов внеклеточных нановезикул, выявлялось на 30% больше низкодифференцированного рака по сравнению с контрольной группой и пропускалось на 49% агрессивных опухолей по сравнению с принятием решения только по уровню ПСА [333]. Авторы перечисленных исследований предполагают, что в моче или сперме относительное содержание внеклеточных нановезикул, секретируемых клетками предстательной железы, больше, чем в везикулах плазмы.

Изучение структуры ВНВ привело к появлению предположения, что мембрана нановезикул, секретируемых клетками предстательной железы, имеет в своем составе простат-специфический мембранный антиген [52]. В отличие от ПСА, этот белок не секретируется и связан с клеточной мембраной, поэтому он используется не в качестве диагностического маркера, а как лиганд для «таргетной» доставки в клетки РПЖ радиоактивных меток или терапевтических препаратов. Однако, эффективность выделения ПСМА(+)ВНВ и диагностический потенциал методов анализа этих везикул не известны. Тем не менее, выделение простат-специфичной фракции ВНВ плазмы является задачей, решение которой, возможно, позволит улучшить результаты диагностики РПЖ и более точного выделения подгруппы рака простаты высокого риска [337].

Таким образом, можно сказать, что потенциал микроРНК в качестве метода диагностики, прогностического маркера и метода стратификации относительно группы риска при агрессивном раке простаты большой, однако на сегодняшний день не раскрыт.

1.2.1.2. Иммуногистохимические и генетические показатели.

Метод, основанный на выявлении антигена с помощью иммунологических и гистохимических реакций предложен достаточно давно и сегодня его основной

принцип - использование в качестве гистохимических реагентов антитела к которым присоединен определенный флуоресцентный маркер - остаётся неизменным [7, 8]. Сегодняшние возможности методики позволяют осуществлять специфическую визуализацию не только различных клеток в тканях, гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток, но и отдельных генов.

Пул ИГХ маркеров РПЖ по степени значимости можно разделить на 2 основные группы: используемые для диагностики РПЖ (цитокератины и белок р63) и определяющие потенциал злокачественности опухолевого процесса [7]. Вторая группа ИГХ маркеров использует для оценки биологической агрессивности опухоли реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадхерин E и бетакатенин (межклеточная адгезия). Несмотря на то, что одним из важнейших доступных ИГХ маркеров простатической дифференцировки до сих пор является ПСА [256], с диагностической и прогностической целью активно используются простатспецифический мембранный антиген, альфа-метилацил-КоА-рацемаз (AMACR, P504s), p53, Ki-67, белки семейства Bcl (Bcl-2 и Bax), p21 и p27.

Так, увеличенная продукция ПСМА коррелирует с повышенным риском возникновения РПЖ, вероятностью более высокой степени злокачественности по шкале Глисона, более высокой стадией патологического процесса и наличием отдаленных метастазов, а наличие мутаций в гене p53 в сочетании с повышенной экспрессией белка Bcl-2 при РПЖ является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания и коррелирует со снижением выживаемости после простатэктомии [167]. Индекс Ki-67 является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ. Cowen D. и соавт показали (2002) выявлены различия в 5-летней безрецидивной выживаемости у 106 пациентов, перенесших ЛТ, с низким и высоким уровнем экспрессии Ki-67: 33 против 76% ($p < 0,0001$) [71]; к аналогичным выводам пришли Richardsen E. и

соавт. в анализе результатов 535 пациентов после РПЭ (2017) - уровень Ki-67 расценен как независимый фактор плохого прогноза и развития рецидива ($p=0,012$, HR:1.50, CI95% 1.10-2.06) [280]. Тенденция к более высокому риску БХР (HR: 2,06, (0,97-4,43), $p=0,06$) отмечена и у пациентов с высоким уровнем экспрессии Ki67 в опухолевой ткани в положительном крае резекции; отдельный анализ ИГХ окрашивания 117 образцов ткани при R+ показал влияния индекса (без экспрессии Ki-67, $Ki-67 \leq 2\%$ и уровень $Ki-67 \geq 3\%$) на этот показатель [300].

Ещё одна группа маркёров, экспрессия которых ассоциирована с ответом на лечение РПЖ - это ERG. Kūronya Z. и соавт при оценке результатов лечения 55 пациентов показали существенные различия в ВВП у ERG-позитивных ($n=42$) и ERG-негативных пациентов: соответственно, 26,0 и 11,4 месяцев ($p=0,003$) [192]. В последнее время осуществляются попытки раскрыть роль гена TMPRSS2-ERG и ряда его функций, осуществляемых независимо от индукции TP53 и ингибирования RB1, например - синергизм TMPRSS2-ERG и KRAS в прогрессировании рака простаты. Подобные исследования показывают новые перспективы выявления этих изменений в прогнозировании течения опухолевого процесса [103]

Таким образом, диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера показана во многих исследованиях, однако ни один из них не внедрен в повседневную клиническую практику, что объясняется, прежде всего, отсутствием комплексного подхода к иммуногистохимической диагностике рака. Не определены иммуногистохимические маркёры, которые могли бы учитываться (самостоятельно или в комплексе с клиническими, морфологическими, лабораторными или лучевыми критериями) в выборе того или иного метода лечения РПЖ-ВР: лучевая терапия, хирургическое лечение с или без неoadъювантной терапией.

Основной проблемой генетического тестирования РПЖ высокого риска является недостаточно доказанная на сегодняшний день целесообразность его клинического применения. Консорциум по клиническим исследованиям при раке простаты (The Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, PCCTC) представил результаты опроса по использованию генетического тестирования. Результаты получились следующие: 40% специалистов отправляют пациентов на консультацию к медицинскому генетику, однако большинство таких рекомендаций (62%) даются пациентам с метастатическим процессом, и значительно реже (12%) – в случае локализованного и местнораспространенного РПЖ высокого риска. Основными причинами такой низкой активности названы ограниченные возможности попасть к генетику, отсутствие компенсации страховыми компаниями и недостаточный уровень доказательности диагностической ценности исследований [251].

До недавнего времени генетические маркёры считалось целесообразно определять среди пациентов с метастатическим (особенно кастрационнорезистентным) РПЖ. Однако последние исследования в области биологии агрессивного неметастатического рака высокого и очень высокого риска показали, что мутации часто определяются и у этих больных. Уже упомянутые биомаркеры, (PSA3, трансмембранная протеаза, TMPRSS2-ERG, изоформы ПСА) являются многообещающими прогностическими маркёрами у этих пациентов, однако для подтверждения их роли необходимы клинические исследования [344].

Транслокация TMPRSS2-ERG составляет приблизительно половину всех случаев РПЖ и является наиболее частой абберацией при РПЖ. Транслокация играет ключевую роль в развитии РПЖ путем появления химерного белка, который приводит к гиперэкспрессии транскрипционного фактора ERG. Аберрантная активность ERG способствует клеточной миграции, инвазии, эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию. Таким образом,

ввиду высокой специфичности для РПЖ данная транслокация служит перспективным маркером ранней диагностики рака с высоким потенциалом агрессивности [366]. PCA3 представляет собой длинную некодирующую РНК, экспрессия которой в 66 раз выше в опухолевой ткани, чем в здоровой. Оценка экспрессии определяется с помощью индекса PCA3, который представляет собой отношение числа копий мРНК PCA3 и KLK3. Определение экспрессии мРНК осуществляется в осадке мочи, полученной после массажа предстательной железы, при помощи ПЦР с обратной транскрипцией. Показано, что при высокой чувствительности данное значение составляет >35 . Так, FDA было установлено пороговое значение индекса PCA3 >25 , однако согласно практическим рекомендациям NCCN по ранней диагностике РПЖ оптимальным является значение >35 . Было также продемонстрирован высокий уровень прогностической ценности отрицательного результата 93,75% (95% ДИ 69,77 - 99,84%). По результатам ряда исследований было показано, что чувствительность и специфичность данного маркера значительно варьирует: 52–82% и 79–89% соответственно. Это обусловлено различием порогового значения индекса PCA3 [273]. Было показано, что применение TMPRSS2-ERG в комбинации с PCA3 позволяет значительно увеличить диагностическую точность выявления РПЖ-ВР. В ходе проспективного исследования было продемонстрировано, что использование двух маркеров позволяет снизить до 42% количество ненужных первичных биопсий [291].

В исследовании материала после РПЭ, выполненной 60 пациентам с РПЖ с первичным паттерном 5 (группа ISUP 5; сумма Глисона 5+5 или 5+4), 90% из которых имели местнораспространенный процесс, 58% - поражение семенных пузырьков, 27% - N+ и 15% - протоковую или внутрипротоковую форму рака, у 43% через год после радикальной операции отмечено развитие отдаленных метастазов с резистентностью к гормональной терапии. Только дуктальный/интрадуктальный гистологический вариант (HR=4.43; 95% CI: 1.76-

11.15; $p=0,002$) и вовлечение семенных пузырьков ($HR=5.14$; 95% CI: 1.83-14.47; $p=0,002$) были ассоциированы с метастазами. 22% пациентов имели повреждение гена HR (homologous recombination), 12% - гена MMR (mismatch repair), 33% - мутации TP53 и 53% - потерю PTEN; при этом только последние два события были ассоциированы с метастазами при моновариантном анализе и ни один из них - при мультивариантном анализе. Авторы сделали вывод о том, что более чем треть пациентов с низкодифференцированным раком простаты может иметь мутации генов восстановления ДНК [342].

Изменения генов PTEN, TP53, RB1 как наиболее часто определяющиеся при агрессивном локализованном раке простаты оценивались и в более ранних исследованиях. В частности, моноаллельная потеря гена PTEN (располагается на хромосоме 10q23.3 и является опухолевым супрессором за счет негативного регулирования пути PIK3/Akt) - наиболее часто выявляемое событие, определяется в приблизительно 60% случаев локализованного РПЖ; у этих пациентов чаще отмечается прогрессирование до метастатических форм. Исследования, посвященные геномному статусу PTEN при раке простаты, используют метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) - двух- или (с недавнего времени) четырехцветной, с точным определением количества копий PTEN. Комбинация определения этого показателя с другими геномными биомаркерами рака простаты, такими как ERG, экспрессией андрогенных рецепторов и MYC, может определить прогноз заболевания и, потенциально, метод лечения. Кроме того, делеции генов RB1 и TP53 также приводят к независимой от андрогенных рецепторов клеточной выживаемости [262]. Более современные работы подтверждают эту теорию и, кроме того, показывают более выраженное влияние на прогноз заболевания в зависимости от количества поврежденных генов-опухолевых супрессоров (tumor suppressor genes, TSGs) - PTEN, TP53, RB1. Так, Namid A.A. и соавт. показали на примере 111 пациентов с локализованным РПЖ, что потеря числа копирования

или мутации в одном и более из этих генов ухудшает онкологические результаты: время до прогрессирования (составило в среднем 2,6 лет, HR 1.95, 95% CI 1.22–3.13) было достоверно ($p = 0,004$) короче при повреждении одного из генов (HR 1.69, 95% CI 0.99–2.87) или изменениях в 2-3 генах (HR 2.70, 95% CI 1.43–5.08), а также сокращалось время до развития кастрационнорезистентного рака (среднее значение 9,5 месяцев, HR 3.36, 95% CI 1.01–11.16). Авторы сделали вывод о возможной необходимости более интенсивного лечения пациентов с выявленными мутациями генов-супрессоров [136]. Маркер PTEN включен в практические рекомендации NCCN в качестве теста для стратификации риска биохимического рецидива [238]. В ряде отечественных и зарубежных исследований распространенность делеции гена PTEN варьирует и наблюдается в 10–55% случаев локализованного и распространенного заболевания [13, 58]. Наличие делеции гена PTEN у больных РПЖ ассоциировано с неблагоприятными патоморфологическими характеристиками опухоли. Так, в вышеупомянутом исследовании у пациентов с потерей гетерозиготности гена PTEN отмечалась большая частота перинеуральной инвазии и поражения лимфатических узлов (pN1). Аналогичные результаты были продемонстрированы в метаанализе Wang Y. [349]. Взаимосвязь между потерей гетерозиготности в генах PTENmut и PTENwt была обнаружена в работе Lotan T. и соавторов, однако, по мнению авторов, такое различие может быть связано с относительно редким выявлением аберрации PTEN в биоптатах с суммой баллов по шкале Глисона 6 и объемом выборки [203].

Тем не менее, современные исследования показывают гетерогенность (в том числе и предиктивных генетических биомаркеров) опухолевых очагов уже на этапе локализованных форм рака простаты. У десяти пациентов в препарате после радикальной простатэктомии выделены ДНК из 70 отдельных зон. В 75% зон (даже внутри одного очага) обнаружена выраженная гетерогенность точек мутаций. Только 25% мутаций были выявлены во всех зонах этих очагов. Кроме

того, авторами выявлено расхождение между мутациями в интрапростатических зонах и метастазах в лимфоузлах [340].

Экспрессия еще одного маркера - молекулы эпителиальной клеточной адгезии (epithelial cell adhesion molecule, EpcAM) - была выявлена при многих типах злокачественных образований, включая рак простаты. Иммуногистохимическое выявление этой молекулярной экспрессии в 871 образце простатической ткани показало ее более высокий уровень при РПЖ по сравнению с доброкачественной гиперплазией ($O=77,93$, $p=0,002$), однако не выявлено корреляции с распространенностью (стадиями T и N), возрастом, уровнем ПСА; тем не менее, больший уровень гиперэкспрессии EpcAM отмечен при более агрессивной опухоли ($OR=0,48$, $p=0,012$). Кроме того, мультивариантный регрессионный анализ показал взаимосвязь между гиперэкспрессией EpcAM и худшей 5-летней выживаемостью без биохимического рецидива [155].

Помимо роли в определении прогноза заболевания, генетический анализ играет значение в выборе тактики лечения. Carter H.V. и соавт. показали значительно более высокий риск реклассификации РПЖ-ВР и, соответственно, изменение тактики в отношении пациентов при наличии мутаций в панели из трех генов - BRCA1, BRCA2 и/или ATM [59].

При всех перечисленных данных в пользу генетического тестирования пациентов с РПЖ высокого риска, данный вид обследования проводится не часто. Опрос специалистов, занимающихся лечением данной патологии, проведенный Американской урологической ассоциацией (приняли участие 132 уролога/онкоуролога) показал, что генетическое тестирование и/или консультацию генетика никогда не рекомендуют 1/3 из участников опроса, при метастатическом РПЖ назначают 62% и при локализованном/местнораспространенном процессе высокого риска - только 12%. В то же время, многие специалисты отмечают пользу от генетического

тестирования в отношении выбора метода лечения. Помимо вышеупомянутой работы Carter H.B., в этом опросе показано, что каждый четвертый (24%) из респондентов при неметастатическом РПЖ-ВР и наличии мутаций BRCA 1/2 или ATM отдаст предпочтение радикальному хирургическому лечению над лучевой терапией [202]. Основным ограничением широкого распространения генетического анализа у пациентов с РПЖ-ВР является его неясная клиническая целесообразность.

1.2.2. Прогнозирование РПЖ высокого риска методами лучевой диагностики.

1.2.2.1. Локальное стадирование.

Несмотря на важность локального стадирования (выделение локализованных и местнораспространенных форм для назначения дополнительных исследований, определения лечебной тактики), на сегодняшний день остаются вопросы, касающиеся результатов и стратификации процесса на группы риска. Так, имеются расхождения между рекомендациями различных ассоциаций в отношении группы РПЖ высокого риска, к которой американская онкологическая ассоциация NCCN относит исключительно местнораспространенный процесс (при уровне ПСА не превышающем 20 нг/мл и сумме Глисона меньше 8), а Европейская ассоциация урологов под РПЖ-ВР подразумевает при этих же условиях и локализованный процесс с вовлечением обеих долей (T2c). Целесообразность выделения в группу высокого риска пациентов с более выраженным распространением объясняется тем, что по данным ряда исследований, дополнительное подразделение патоморфологической стадии T2 на подгруппы не имеет прогностической ценности и существенно не влияет на показатели БРВ и ОВ. Kordan Y. с соавторами оценили результаты хирургического лечения 1379 пациентов, из которых почти 3/4 имели поражение обеих долей. Частота 5-летней

выживаемости без БХР составила 93,8% для pT2a, 87,5% для pT2b и 85,4% для pT2c [187]. В то же время, Herden J. и соавторы, показав прогностическую роль клинического стадирования по категории T, пришли к выводу, что соответствие клинического и патоморфологического диагноза составило только 15% для T2a, 10,5% для T2b и 55% для T2c, из чего следует вывод, что клиническая стадия cT имеет низкую прогностическую ценность среди больных локализованным РПЖ [145].

При наличии достаточно точных методов локального стадирования, многие рекомендации расценивают изменения при пальцевом ректальном исследовании как местнораспространенный процесс. Так, Okotie O.T. и соавторы показали, что значительное количество мужчин с уровнем ПСА 4 нг/мл и меньше, но с локальными изменениями при ПРИ, имеют агрессивный процесс. По их данным, в когорте пациентов с РПЖ, диагностированном на основании ПРИ, у 20% (n=60) имелся местнораспространенный процесс, у такого же количества - опухоль с суммой Глисона > 7. Сочетание повышения ПСА и изменений при ПРИ было ассоциировано с ухудшением онкологических результатов лечения (ВБП, РСВ, ОВ) (p < 0,0001) [246].

Местнораспространенный процесс (категория T3a и больше) как сам по себе, так и в совокупности с другими критериями риска прогрессирования, является важным прогностическим фактором, ассоциированным с риском смерти от заболевания. Theiss M. с соавторами показали, что 10-летняя ОВ и БРВ при распространении опухоли только в капсулу простаты составили, соответственно, 70,8% и 66,7% (p>0,05), а при распространении на нее - 57,7% и 38,5% (p<0,001). Частота прогрессирования в течение указанного периода наблюдения в том и другом случае составила 21% и 46,2% [321].

Наличие инвазии в семенные пузырьки встречается не так часто как пенетрация капсулы простаты, но ухудшает прогноз заболевания еще более выражено. Так, Bloom K.D. с соавторами среди 1697 пациентов с РПЖ выявили

стадию pT3b у 6,1% (n=103). При медиане наблюдения 42 (от 6 до 108) месяца, инвазия в семенные пузырьки является предиктором прогрессирования заболевания ($p < 0,0001$) и смерти ($p = 0,003$) от РПЖ после проведенной РПЭ [43].

Flammia R.S. и соавторы, проанализировав результаты обследования 4975 пациентов (база данных SEER 2010-2015 годы) с РПЖ высокого риска по критериям NCCN, выявили в этой популяции поражение семенных пузырьков (T3b) у 28%. Независимыми предикторами инвазии в семенные пузырьки были группа ISUP (степень дифференцировки опухоли), клиническая местная распространенность, уровень ПСА и процент позитивных биопсийных столбиков. При анализе валидационной когорты данная модель показала точность в прогнозировании инвазии в семенные пузырьки 77,6%, что выше, чем 73,7%, представленные номограммой Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) [109].

Salomon L. с соавторами при наблюдении в течении 4,9 лет за 137 пациентами со стадией pT3b выявили прогрессирование у более чем половины (51,9%, 70 из 137 больных) при 5-летней БРВ 33,8% [289]. В то же время, в исследовании Freedland S.J. и соавторов больные с патоморфологически подтвержденной инвазией семенных пузырьков (имели 5-летнюю выживаемость без прогрессирования 36% по сравнению с 70% в подгруппе больных с меньшей распространенностью), но суммой Глисона ≤ 7 (3+4), имели более благоприятный прогноз заболевания [115].

Из вышесказанного следует вывод о важности методов локального стадирования (и прежде всего - лучевой диагностики) для разделения пациентов в отношении группы риска, определения прогноза и тактики лечения.

Несмотря на все большую распространённость МРТ в первичном стадировании опухоли, продолжают появляться данные и развиваться технологии ультразвуковых исследований (УЗИ). Включающая в себя традиционный В-модальный режим, эластографию и контрастно-усиленное УЗИ,

мультипараметрическое ультразвуковое исследование является перспективным методом рутинного использования для выявления клинически значимого РПЖ, в том числе и высокого риска. Так, в анализе результатов обследования 48 мужчин с подозрением на РПЖ, мультипараметрическое УЗИ показало достоверно большую специфичность (74%) в выявлении клинически значимого рака простаты по сравнению с 55% (95% CI 47–63), 55% (95% CI 47–63) и 59% (95% CI 51–67) для, соответственно, В-модального УЗИ, эластографии и контрастно-усиленного УЗИ ($p < 0,05$ для всех). Авторы сделали вывод о достаточной высокой диагностической ценности данного метода в выявлении наиболее агрессивного очага и РПЖ-ВР [209].

Для локального стадирования отмечена хорошая корреляция с результатами морфологического исследования при выполнении мультипараметрической МРТ (T2W, DWI6 DCE, с или без H1-спектроскопии), особенно у пациентов с суммой баллов по Глиссону более 7 [49]. Это помогает определить оптимальную тактику лечения у многих пациентов. Так, Budiharto T. и соавторы проспективно исследовали роль мпМРТ в стадировании у 36 больных с РПЖ-ВР. Метод показал высокую специфичность (97,6%), но низкую чувствительность в выявлении поражения регионарных ЛУ [57]. Стандарты EAU рекомендуют использование мпМРТ для стадирования локального процесса (уровень доказательности 2b, степень рекомендаций А). Недавний анализ оценки распространенности процесса с помощью мпМРТ показал относительно хорошую чувствительность (61%) и специфичность (88%) для выявления стадии T3 [79]. В другой работе этот метод показал выявление микроскопической и выраженной распространенности процесса с точностью соответственно 76% и 88% [70].

ПЭТ/КТ является современным методом стадирования, имеющим, однако, не достаточную диагностическую ценность при выполнении у пациентов с первичным РПЖ. Места-анализ показал, что применение трейсеров с холином

для стадирования поражения регионарных лимфоузлов имеет чувствительность 49,2% и специфичность 95% [100]. Несмотря на более благоприятные данные по сравнению с традиционными методами стадирования (КТ, МРТ), в настоящее время стандарты не рекомендуют использование ПЭТ/КТ с холином для первичного стадирования РПЖ [27].

Более эффективный при меньших показателях ПСА трейсер - 68Ga-ПСМА - был исследован для первичного стадирования перед РПЭ и ЛАЭ у 130 пациентов в работе Maurer T. и соавторов. В выявлении регионарных метастазов метод показал чувствительность 65,9% и специфичность 98,9% среди больных с РПЖ-ВР [212]. Perera M. и соавт. оценили ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА в первичном стадировании РПЖ, показав, что точность исследования при этом составляет 40% [260].

Наиболее признанным методом оценки локальной распространенности опухоли при РПЖ сегодня является МРТ. Использование мультипараметрической МРТ (мпМРТ) оценено в многочисленных исследованиях как в виде метода первичной диагностики для определения показаний к биопсии простаты (первичной или повторной), так и при верифицированном процессе для определения дальнейшей тактики (активное наблюдение, фокальная терапия, планирование перед лучевой терапией или хирургическим лечением). Изначально польза от выполнения мпМРТ считалась доказанной только при принятии решения о выполнении биопсии простаты после ранее выполнявшихся негативных биопсиях. В последнее время, рандомизированное проспективное исследование PROMIS показало значимо лучшие результаты мпМРТ при сравнении с ТРУЗИ в отношении подозрения на наличие РПЖ и РПЖ-ВР. Среди 576 мужчин без предшествующей биопсии чувствительность мпМРТ составила 93% [95% CI: 88-96], а при ТРУЗИ - 48% [95% CI: 42-55], $p < 0,0001$) [27]. Позднее представлены результаты проспективного исследования PRECISION, показавшего пользу от выполнения

биопсии у ранее не обследовавшихся пациентов с подозрением на РПЖ, в ходе которого 462 пациентам с ПСА < 15 нг/мл выполнялась мпМРТ или стандартная трансректальная биопсия из 12 столбиков. Пациентам первой группы, в зависимости от оценки мпМРТ по шкале PIRADSV2, либо выполнялась таргетная биопсия простаты (при PIRADSV2 = 3-5, 72% пациентов), либо не выполнялась (при PIRADSV2 = 1-2, 28%) Результатом стало более частое выявление рака простаты высокого риска в группе больных с мультипараметрической МРТ - повышение частоты выявления клинически значимого рака простаты с 26 до 38% и уменьшение клинически не значимого с 22% до 9% [173]. Кроме того, результат мпМРТ является хорошим предиктором экстрапростатического распространения. По данным валидации номограммы, оценивающей местную распространённость РПЖ, Sighinolfi M.C. и соавт. предположили, что метод прогнозирования, основанный на биопсии и мпМРТ, является достаточно точным для органа в целом, но не для определения стороны экстраорганного распространения [305].

По данным результатов выполнения таргетной МР/УЗИ fusion-биопсии, результаты гистологического исследования коррелировали с данными мпМРТ. Общая частота выявления рака простаты составила 56% (у 227 из 408 пациентов), с преимуществом для первичной биопсии (74%) по сравнению с одной, двумя и тремя предшествующими биопсиями (выявление рака в 57%, 49% и 45%, соответственно). Выявление опухоли при PI-RADS 5 было в 89%, а агрессивной опухоли - в 95%. В 139 (61%) случаях при РПЭ частота опухоли в стадии \geq pT3 коррелировала с PI-RADS 4 и 5 в 20 % (11/56) и 49 % (32/65). По данным авторов, система PI-RADS оказалась наиболее сильным предиктором не только клинически значимого рака, но и РПЖ высокого риска, местной распространенности процесса ($p < 0,007$) [60].

Тем не менее, по данным Sonn G.A. и соавторов, интерпретация результатов мпМРТ в выявлении клинически значимого РПЖ имеет высокую

вариабельность. Анализ данных 409 пациентов (всего 503 очага), которым была выполнена мпМРТ и fusion-биопсия под МР-контролем, был проведён девятью радиологами с использованием системы PIRADS. Частота совпадений оценки по PIRADS при 3 баллах варьировала от 3 до 27%, при 4- от 23 до 65% и в диапазоне от 40 до 80% - для очагов, наиболее подозрительных на злокачественный процесс (5 баллов). Балл по шкале PI-RADS ($p < 0,0001$) и радиолог ($p = 0,042$) независимо влияли на результат выявления рака простаты, а опыт радиолога такого влияния не оказывал [307].

Кроме того, мпМРТ далеко не всегда выявляет низкодифференцированные очаги в простате. Так, в исследовании Borofsky S. и соавторов, из 162 очагов 136 (84%) были корректно выявлены с помощью мпМРТ, однако в 16% (26 случаев) очаг не определялся. При этом этот очаг в 2/3 случаев оказался при патоморфологическом исследовании после РПЭ как имеющий сумму Глисона 7 (3+4) у 17 пациентов, у одного (4%) 7 (4+3), у 7 (27%) - 8 (4+4) и ещё у одного больного (4%) - 9 (4+5). Авторы сделали вывод, что, несмотря на развитие технологий и опыта оценки поражений по системе PI-RADS, требуется их дальнейшее усовершенствование [47].

Учитывая все преимущества и недостатки, для более точного выявления РПЖ-ВР предлагается комбинация двух и более методов оценки. Например, совместное использование мпМРТ (разделение на группы с < 3 , 3 и ≥ 4 по шкале PI-RADS) и плотности ПСА ($< 0,15$, 0,15-0,29 и $\geq 0,3$ нг/мл/мл) показало наивысший процент выявления клинически значимого РПЖ (79-97%) при PI-RADS ≥ 4 и плотности ПСА $\geq 0,15$ нг/мл/мл [350].

Когнитивное совмещение изображений МРТ с реальной УЗ-картиной в момент выполнения биопсии в литературе обсуждается не так широко, хотя для его применения не требуется специального дополнительного оборудования во время биопсии, а также обучение оператора происходит гораздо быстрее [179]. Результаты исследователей разнятся в сравнении с аппаратным совмещением,

однако отмечается превосходство над системной биопсией. Можно предположить, что сочетанное использование в диагностике (в частности, в выполнении биопсии) данных мпМРТ с другим эффективным исследованием может повысить диагностическую ценность. В частности, в литературе широко представлены данные применения соноэластографии в диагностике рака предстательной железы [34], однако публикаций, описывающих её использование при применении мпМРТ/ТРУЗИ когнитивной навигации, на сегодняшний день нет.

Объём опухоли и процент низкодифференцированной опухоли может быть предиктором биохимического рецидива при длительном наблюдении после РПЭ. Meyer CP с соавторами показал, что эти параметры в сочетании с классическими (ПСА, сумма Глисона, состояние хирургического края) достоверно повышают точность прогностической модели с 70,5% до 72,4% при 10-летнем наблюдении и с 68,1% до 70,7% при 15-летнем [156]. Средний объём опухоли в работе составил 4,1 мл при R+ и 3,1 мл при R-; ПХК встречался в два раза чаще (66,1 против 33,9 мл) при опухолях более 2 мл и до 2 мл.

Перспективная оценка диагностической значимости параметров мпМРТ - T2W, DWI и DCE - проведена у 249 пациентов, требовавших выполнение повторной биопсии (исследование PICTURE). Эффективность 3Т МРТ в выявлении РПЖ высокого риска не отличалась при использовании только T2W - AUROC 0,74 (95% CI 0.68-0.80), T2W+DWI - 0,76 (95% CI 0.71-0.82) и T2W+DWI+DCE - 0,77 (95% CI 0.71-0.82) (p=0,55), в связи с чем, по мнению авторов, для определения показаний к выполнению повторной биопсии может быть достаточно оценки только с помощью T2W [94].

Исследование Humke C. и соавторов только у 66,4% (n=77) пациентов с клинически установленным РПЖ-ВР выявило совпадение между радиологической стадией T (сT), оценённой при помощи мпМРТ, и

патоморфологической (pT). При этом в оценке экстрапростатического распространения ($\geq pT3$) чувствительность, негативная предсказательная ценность и точность составили, соответственно, 65,1%, 51,7% и 67,5%. Несмотря на подозрение на экстрапростатическое распространение по данным мпМРТ ($\geq pT3$), 84,5% (n=56) было проведена РПЭ с нервосбережением и применением техники замороженных срезов. Среди этих пациентов только в одном случае (1,8%) после вторичной резекции хирургического края в окончательном морфологическом исследовании пришло заключение о наличии ПХК. Это, по мнению авторов, не только говорит о роли мпМРТ в планировании радикального лечения РПЖ, но и даёт возможность сохранения функций даже при процессе высокого риска [158].

Таким образом, роль лучевых методов диагностики (в частности, в настоящее время - мультипараметрической МРТ) является ключевой в локальном стадировании, определении тактики лечения, но, в то же время, не до конца понятно значение метода при высоком риске прогрессирования заболевания, а также в принятии решения относительно возможности сохранения функциональных показателей.

1.2.2.2. Оценка состояния регионарных лимфатических узлов.

Предоперационное выявление поражённых лимфоузлов (регионарных, отдалённых) - сложная проблема, зачастую основанная на ненадежных клинических факторах, оцениваемых при помощи методов диагностики (в основном, лучевых) с низкой чувствительностью и специфичностью. Это относится как к первичному стадированию, так и исключению рецидивного поражения ЛУ. Зачастую подозрение на метастатическое поражение ставится исключительно на размерах регионарных/отдалённых ЛУ, признаке, о значении которого нет единого мнения. Наиболее распространёнными в использовании в онкологии являются критерии RECIST, расценивающие лимфоузлы как

позитивные при размере более 15 мм по короткой оси [92]. В то же время, в клинической практике используется как максимальный размер лимфоузла [232], так и минимальный, однако варьируемый в зависимости от локализации, а также неровность контуров, замещение жира синуса лимфоузла, и т.д. Так, Spratt D.E. и соавторы расценивали ЛУ как позитивные при их размере по короткой оси более 8 мм при их локализации в тазу, более 10 мм - в животе, за исключением перипортальный/гепатодуоденальной зоны, где метастатически поражёнными считались узлы более 15 мм [310].

Как уже упоминалось, КТ и остеосцинтиграфия являются обязательными опциями при стадировании РПЖ-ВР. Тем не менее, Gabriele D. и соавторы, проанализировав возможность КТ оценивать поражение ЛУ у 1091 пациентов, которым была выполнена РПЭ с ТЛАЭ, пришли к выводу, что данный метод должен быть адаптирован к актуальным номограммам. Чувствительность и специфичность в прогнозировании N+ составила, соответственно, 8,8% и 98%, при статистически значимой ассоциации только в группе высокого риска (334 пациента, $p=0,009$) с чувствительностью 11,8% и позитивной предиктивной ценностью 44,4%. Однако, при оценке предоперационных факторов риска мультивариантный анализ не подтвердил предиктивную ценность КТ даже при РПЖ-ВР ($p=0,4$). Анализ показал низкий AUC для КТ (54%) по сравнению с таблицами Partin (69%) и для номограмм Briganti (80%). [118]. В анализе результатов 25 исследований КТ выявила лимфаденопатию у 1,1% пациентов с ПСА 20 нг/мл и выше, 19,6% пациентов при местнораспространенном процессе и 12,5% - при наличии опухоли с суммой Глисона 8 и выше [24].

МРТ - наиболее используемый метод локорегионарного стадирования. Как и в оценке распространенности первичной опухоли, мультипараметрическая МРТ может выявить метастазы при нормальных размерах лимфоузлов, но отрицательные данные МРТ не исключают наличия метастазов - до 40% метастатически пораженных ЛУ имеют размеры меньше чем используемый в

клинической практике порог (8 мм). Это объясняет, почему КТ и МРТ одинаково уступают ТЛЭ в плане стадирования процесса - их специфичность и чувствительность составляют соответственно около 80% и 40%. Стало быть, эти методы обладают низкой диагностической ценностью в выявлении РПЖ высокого и очень высокого риска [225].

Значимо большие чувствительность и специфичность в отношении выявления регионарных метастазов были доложены при использовании 3-Т мультипараметрической МРТ всего тела (whole body MRI) в сравнении со остесцинтиграфией и ПЭТ/КТ с 18F-холином [168]. Сочетание этого метода с позитронно-эмиссионной томографией и интегрированной мпМРТ может быть эффективной опцией в первичном стадировании РПЖ-ВР с высокой диагностической ценностью как в отношении оценки распространенности первичного очага, так и в оценке состояния региональных лимфатических узлов - показано в проспективном исследовании Kaufmann S. и соавт. Сравнение патоморфологических результатов у 34 пациентов с локализованной опухолью + региональными метастазами показало высокую эффективность мпМРТ в оценке простаты, тогда как ПЭТ с любым из использованных трейсеров (68 Ga-ПСМА-11, n = 17 или 11С-холин, n = 17) недооценивал объем поражения, тогда как в отношении оценки лимфоузлов методы были равноэффективны [178].

Современные возможности МРТ и точность уже существующих номограмм по прогнозированию метастатического поражения региональных лимфоузлов привели к созданию современных моделей, оценивающих вероятность наличия региональных метастазов по сочетанию клинических данных и результата томографии. Так, Tgaranі E. и соавторы разработали номограмму, с точность (AUC) 81% стадирующую регионарные лимфоузлы (по сравнению с 74% по шкале Briganti). Из 149 оцененных пациентов у 20% отмечена стадия pN+. В мультивариантной логитической регрессионной модели уровень ПСА (OR: 1,03; P= 0,001), grade groups по шкале ISUP (OR: 1,33; P= 0,001), процент позитивных

столбиков (OR: 1,01; $p=0,01$) и вероятность экстракапсулярного распространения по результатам мультипараметрического МРТ (OR: 6,97; $p<0,001$) были ассоциированы с более высокой частотой pN1 [83].

Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) - лучший способ стадирования регионарных ЛУ, позволяющий определить дальнейшую тактику и, кроме того, добиться длительного контроля за опухолевым процессом у около 30% пациентов, имеющих метастазы в лимфоузлы при РПЖ [3]. Имея очевидные преимущества (стадирование опухолевого процесса, возможное улучшение выживаемости), ТЛАЭ увеличивает длительность операции, частоту осложнений (частоту лимфоцеле, глубокого венозного тромбоза, повреждение сосудов и запирающего нерва) и длительность госпитализации [113]. Кроме того, в современных стандартах отличаются рекомендации в отношении выполнения ТЛАЭ в зависимости от риска наличия регионарных метастазов. Так, Американская урологическая ассоциация (American Urological Association, AUA) рекомендует выполнять ТЛАЭ при промежуточном (ПСА > 10 нг/мл, сумма Глисона 7 и выше, стадия cT2b и выше) и высоком (ПСА > 20 нг/мл и/или сумма Глисона 8 и выше и/или стадия cT3a и выше) риске прогрессирования; онкологическая ассоциация NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендует выполнять ТЛАЭ при риске регионарных метастазов по данным номограмм $\geq 2\%$; Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU) по оценке этих же номограмм установила другой уровень - $\geq 5\%$ [232]. В связи с этим, наиболее перспективными на сегодняшний день являются модели, позволяющие точнее прогнозировать метастатическое поражение ЛУ. Проспективный анализ результатов хирургического лечения РПЖ у 9751 пациентов, из которых у 79,8% была выполнена ТЛАЭ, показал, что у 5,2% ($n=404$) были выявлены позитивные лимфоузлы. При моновариантном и мультивариантном анализе показано, что предикторами выполнения ТЛАЭ были уровень ПСА, сумма Глисона по результатам биопсии, процент поражённых

столбиков и объём опухолевой ткани в каждом столбике ($p < 0,05$ для каждого показателя). Кроме того, выявлены значительные различия в критериях выполнения ТЛАЭ различными хирургами, но при этом частота лимфодиссекции не была ассоциирована с частотой выявления pN+ ($p < 0,05$). Отмечены различия в зависимости от степени дифференцировки - ТЛАЭ выполнялась (последовательно от 1 до 5 группы по классификации ISUP) в 60%, 77,6%, 91,3%, 97,3% и 98,5%; $P < 0.001$) и pN+ (0,7%, 2,5%, 5,8%, 8,6% и 19,9%; $p < 0,001$). Одна из наиболее выраженных корреляций отмечена между частотой pN+ и количеством опухоли в биопсийном материале - 1,5%, 3,8% и 9,4% соответственно, при объеме поражения столбика $< 35\%$, от 35% до 65% и $> 65\%$ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу о том, что, несмотря на вариабельность в частоте выполнения ТЛАЭ между хирургами, около 80% операций, включая 60% пациентов с суммой Глисона 6 (3+3), протекают с выполнением лимфодиссекции, которая в этих случаях имеет мало преимуществ [197].

На согласительной конференции по распространённому раку простаты (APCCS) в 2017 году специалистами почти единогласно (84% участников) признана необходимость выполнения лимфодиссекции у пациентов с РПЖ высокого риска и отсутствием регионарных и отдаленных метастазах (cN0M0) при выполнении РПЭ; 9% опрошенных высказались за выполнение ЛАЭ у избранных пациентов и 5% проголосовали против удаления лимфоузлов у этих больных. Касательно минимального объёма удаленных ЛУ, при клинически негативных регионарных узлах 76% участников консенсуса проголосовало за необходимость их удаления в количестве ≥ 11 (49% - 11-19 и 27% за ≥ 20 лимфоузлов); однако 15% специалистов посчитали возможным ограничиться 5-10 ЛУ и ещё 9% воздержались от ответа. Обязательным посчитали удаление лимфоузлов запирательной группы 98% специалистов, далее следовали внутренняя (90%) и наружная (85%) подвздошная группы; значительно менее необходимым признано удаление пресакральных лимфоузлов - 46% и общих

подвздошных - 45%. В то же время, большинство специалистов высказалось против рутинного удаления парааортальных лимфоузлов (95%) [126].

На сегодняшний день считается доказанным, что чем больше ЛУ удаляется при РПЭ, тем больше выявляется метастатически пораженных узлов. Тем не менее, расширенная ТЛАЭ не в полном объеме выполняется многими хирургами [328]. Возможная причина для этого - риск осложнений, большая длительность операции, данные о том, что расширение границ диссекции не охватывает всех зон возможного метастазирования. Mattei P. и соавторы показали, что до 35% лимфатических коллекторов простаты остаются за пределами зон выполнения расширенной лимфодиссекции (в которые у авторов входили ЛУ наружных подвздошных сосудов, гипогастральные и запираемые области [211]. Для преодоления этих расхождений были предложены методы улучшения интраоперационной визуализации сигнальных (пограничных) лимфоузлов. Основная масса работ в этой области посвящена диагностической ценности связанных с коллоидными растворами трейсеров, таких как ^{99m}Tc , вводимых непосредственно в простату перед операцией и последующей интраоперационной оценкой гамма-зондами. Несмотря на то, что эти работы ведутся давно, за это время перемен произошло немного, прежде всего - из-за серьезных сомнений в целесообразности поиска сигнальных ЛУ при РПЖ. Кроме того, эта процедура трудоемкая и результаты значительно различаются. При этом чувствительность в работах достигает 93–96% [351].

Исходя из перечисленного, вызывает интерес современная реальная практика по выполнению ТЛАЭ у пациентов с РПЖ при различных рисках метастатического поражения тазовых лимфоузлов. На данный вопрос получен ответ путем анализа национальной базы данных (National Cancer Database), включившей 115 355 пациентов, которым с 2010 по 2016 годы была выполнена РПЭ. Лимфодиссекция как этап радикального лечения была выполнена 93,5% пациентов с высоким риском прогрессирования. Мультивариантный

логистический регрессионный анализ показал, что факторами, ассоциированными с более низкой частотой выполнения ТЛАЭ были испанская раса (по сравнению с белыми) (OR=0,90, p=0,010), более низкий социально-экономический статус (OR=0,85, P<0,001), сельская область проживания (OR=0,61, P<0,001) и общественная клиника (по сравнению с академической) (OR=0,56, p<0,001). В целом, отмечена возрастающая частота выполнения ТЛАЭ при первичном хирургическом лечении пациентов с РПЖ-ВР [356].

Вследствие улучшения визуализации с использованием интраоперационного инфракрасного света, стало возможным применение как флюоресцентного трейсера индоцианина зеленого. Это привело к возможности использования его непосредственно перед операцией, введением прямо в простату и оценкой ЛУ уже через 10–15 минут после введения [166]. Раннее ретроспективное исследование индоцианина зеленого в этих целях показало многообещающие результаты: из 38 больных РПЖ, пролеченных с использованием этого метода, в 15 случаев (39,5%) был процесс высокого риска. Было удалено 700 лимфоузлов (медиана $18,4 \pm 8,2$ у одного пациента) из которых у 531 (75% всех удаленных) имели флюоресцентное окрашивание (в среднем $14 \pm 8,07$ на одного пациента). Регионарные метастазы были выявлены у 15 (39,5%) пациентов, в том числе у двоих (5,3%) - микрометастазы. За пределами зоны расширенной лимфодиссекции метастазы были выявлены у трети (5 из 15, 33,3%) пациентов. В целом, флюоресцентная таргетная лимфодиссекция показала преимущество в отношении чувствительности и негативной предиктивной ценности по сравнению с расширенной и суперрасширенной лимфаденэктомией в выявлении метастатически пораженных лимфоузлов [153].

Ещё более недавняя работа Nguyen D.P. и соавторов показала проспективные результаты применения индоцианина зеленого у пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска. Авторы выполняли трансректальное

системное введение препарата 12 пациентам и ещё 30 - зональное введение (основание, средняя часть, апекс, правая или левая доли). Исследование удалённых при расширенной тазовой лимфаденэктмии (РТЛАЭ) лимфоузлов показало контралатеральный ток лимфы, отсутствие зонспецифических путей оттока, чувствительность метода 55%. Большинство сигнальных ЛУ располагалось в области наружных подвздошных и гипогастральных сосудов, однако около 22% из располагается в области общих подвздошных сосудов; кроме того, до 18% располагается в ямке Marcille. Выводом авторов было то, что интраоперационное стадирование регионарных ЛУ не является альтернативой РТЛАЭ [241]. Касательно стороны распространения, Tokuda Y. и соавторы показали, что 30–40% поражённых ЛУ находятся с противоположной стороны от основной массы опухоли и это ассоциировано с объёмом опухоли, процентом опухоли с грейдом Глисона 4-5 и экстрапростатическим распространением. 13% пациентов с N+ в этой серии имело локализованный процесс, а большинство опухолей локализовалось в апексе железы [324].

Современные данные о биологии рака простаты помогают выявить новые молекулы и мишени для выявления метастазов в ЛУ, такие как экспрессия антигенов, андрогенные рецепторы, липиды. Наиболее активно исследуемой мишенью является простат-специфический мембранный антиген (ПСМА), трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый на поверхности опухолевых клеток. ПСМА используется в виде комплекса ^{68}Ga -меченого ПСМА лиганда. Несколько клинических исследований в настоящее время используют зонды для выявления этого маркера с оценкой опухолевой распространённости на разных стадиях (NCT02282137, NCT02611882, NCT02488070, NCT02048150). Существуют и другие биологически активные мишени РПЖ - простатический антиген стволовых клеток, гастриновые пептидный рецепторы и т.д. (NCT 02559115, NCT02624518).

Perera M. и соавторы проанализировали данные 16 исследований (1309 пациентов), в которых процент выявления изменений на ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ/КТ составил 40% для первичного стадирования и 76% для БХР. Отмечена корреляция частоты выявления изменений ПЭТ/КТ с уровнем ПСА: при показателе 0–0,2, 0,2–1, 1–2 и >2 нг/мл, 42%, 58%, 76% и 95% исследований были позитивными. Кроме того, вероятность позитивного исследования повышало короткое время удвоения ПСА. Суммарно, чувствительность и специфичность составили по 86% и для каждого очага в отдельности - соответственно, 80% и 97%. По результатам проведённого метаанализа, авторы сделали вывод о важной диагностической роли метода, особенно при высоком уровне ПСА и/или быстром его росте [260].

В первой работе, посвященной использованию ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ/КТ при олигометастатическом раке у пациентов с БХР (n=23) или перед первичным лечением РПЖ-ВР (n=12), диагностическая точность при 213 удаленных лимфатических узлах составила 94% (чувствительность) и 99% (специфичность); ППВ - 89% и НПВ - 99,5% [150]. Имеются девять ретроспективных и два проспективных исследования, оценивших чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА при выявлении метастазов в тазовые лимфоузлы перед первичным лечением. В их общем анализе чувствительность колебалась от 33,3 до 100%, а специфичность - 80-100% [204].

Результаты использования ^{18}F (ещё одного современного трейсера для ПСМА ПЭТ/КТ) в первичной диагностике РПЖ показал впечатляющий результат. De Man K. и соавторы продемонстрировали, что при изначально неметастатическом процессе после выполнения этого исследования тактика лечения менялась в 52% случаев (у всех пациентов - вследствие выявления ранее не определявшихся регионарных и/или отдаленных метастазов) [78].

Анализируя результаты комплексной оценки в первичной диагностике РПЖ-ВР (ПСМА ПЭТ/КТ для стадирования регионарных метастазов в

сочетании с мПМРТ в характеристике распространенности первичной опухоли), Meijer D. и соавт. пришли к выводу о современной роли лучевой диагностики в прогнозировании БХР. Результаты оценки местной распространенности по мПМРТ (OR 2,13 - 4,78 в зависимости от степени распространенности, $p \leq 0.001$) и вовлеченности тазовых лимфоузлов по PSMA-ПЭТ/КТ (OR 2,49 (95% CI 2,02-4,27), $p < 0.001$) в большей степени чем ПСА до начала лечения и группа ISUP 4 являются предикторами рецидива после радикального лечения пациентов в группе высокого риска [217].

Еще один показатель, который необходимо учитывать при оценке роли ПЭТ/КТ в диагностике - это временной интервал, который потенциально может влиять на онкологические результаты. Так, Nesbitt A.L. и соавторы, проанализировав 332 случая обследования и лечения пациентов с РПЖ высокого риска выявили, что проведение первичного стадирования с использованием ПСМА-ПЭТ/КТ по сравнению с пациентами, у которых оценка распространенности проводилась по стандартной методике (КТ и остеосцинтиграфия), приводит к увеличению времени между биопсией и постановкой окончательного диагноза ($47,1 \pm 40,4$ против $32,3 \pm 22,9$ дней; $p < 0,01$), однако, уменьшает время между биопсией и хирургическим лечением ($109,5 \pm 64,7$ против $132,5 \pm 70,8$ дней, $p < 0,01$) [240].

Таким образом, у пациентов с РПЖ высокого риска необходимо предоперационное использование методов лучевой диагностики для стадирования первичного процесса. Указанные методы обладают различной диагностической ценностью, и окончательный выбор в решении вопроса первичного стадирования опухолевого процесса еще не сделан.

1.2.3. Номограммы в прогнозировании РПЖ-ВР

Идеи о возможности прогнозирования наличия РПЖ высокого риска начали находить свое воплощение с конца прошлого века. Изначально они были

основаны на лабораторных (уровень ПСА), физикальных (данные ПРИ) и морфологических (степень дифференцировали опухоли) параметрах [74]. Ранние работы показали, что модель с комплексным включением наиболее значимых показателей с большей вероятностью прогнозирует высокий риск прогрессирования по сравнению с отдельными параметрами [174], из которых одним из наиболее значимых считается степень дифференцированности опухоли. Существующая с 1960х годов прошлого века система оценки агрессивности опухоли, предложенная Д. Глисоном, постоянно претерпевала изменения [128]. В конечном счете, эти изменения трансформировались в предложенную в 2014 году группой международного общества клинических патологов (ISUP) классификацию с градирующими группами, в которых высокая сумма баллов по шкале Глисона, характеризующая низкодифференцированную опухоль, соответствовала группам 4-5, что относило опухоль простаты (в случае ее локализованного или местнораспространенного характера) к процессу высокого риска, являясь фактором прогноза заболевания. Данная система (равно как и зарекомендовавшая себя сумма Глисона) вошла в комплекс клинических и морфологических параметров для прогнозирования течения заболевания [99].

Таким образом, «классическими» факторами прогноза в номограммах являются степени дифференцировки, уровень ПСА и степень местной распространенности опухоли. Наиболее широко валидированные и часто используемые с этой целью - номограммы Partin и Kattan [175].

В одном из наиболее крупных по количеству набранных пациентов (n=996) и длительном по продолжительности наблюдения за ними (медиана - 37 месяцев) анализе Kattan и соавторов, выживаемость без БХР в течение 7 лет составила 73%; при этом прогностическая точность номограммы, предложенной авторами, составила 89% [177]. Еще большая группа (4133 пациента), анализ которой был проведен Partin А. и соавторами, была оценена на предмет выявления неблагоприятных характеристик после выполнения РПЭ [255].

Полученная в результате оценки данных номограмма показала возможность прогноза патоморфологической стадии в целом в 72,4% случаев, а отдельных показателей - от 60% (вероятность распространения опухоли за капсулу простаты) до 82,9% (вероятность наличия метастазов в регионарных лимфоузлах).

Таким образом, данные номограммы показали необходимость выделения группы пациентов с высоким риском как местнораспространенного процесса, так и регионарной распространенности, что может отразиться не только на возможности хирургического лечения, но и на необходимости комплексного подхода. Согласно полученным данным, некоторые варианты РПЖ-ВР плохо отвечают на существующие возможности радикального лечения [315].

Несмотря на высокую прогностическую ценность существующих методов прогнозирования исхода лечения больных РПЖ, в том числе и высокого риска, в последние годы регулярно осуществляются попытки улучшить номограммы за счет уже имеющихся и появляющихся лабораторных показателей, методов лучевой диагностики, патоморфологических критериев. Так, валидация оригинальной номограммы D'Amico с целью улучшения ее прогностической ценности привела к появлению такого важного критерия оценки результатов лечения как процент положительных биопсийных столбиков [73]. Процент позитивных биоптатов (наряду с предоперационным уровнем ПСА и агрессивностью опухоли) показан значимым предиктором прогрессирования при анализе результатов хирургического лечения 1510 больных с клинически локализованным РПЖ, в ходе которого Gancarczyk K.J. и соавторы установили эти факторы (точность номограммы - 83%) как наиболее важные в плане последующего выявления экстракапсулярной экстензии (pT3a) и инвазии семенных пузырьков (pT3b) [121].

Современные методы лучевой диагностики приводят к появлению новых номограмм. Так, Di Trapani E. и соавторы использовали мПМРТ в качестве

основного метода прогноза метастатического поражения регионарных лимфоузлов у 742 пациентов, получивших лечение в объеме РПЭ+РТЛАЭ. По данным патоморфологического исследования, 149 из них (20%) имели стадию N1. Мультивариантная логистическая регрессионная модель показала, что уровень ПСА (OR: 1.03; p=0,001), категория ISUP (OR: 1.33; p=0,001), процент позитивных биопсийных столбиков (OR: 1.01; p=0,01) и вероятность наличия экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ были ассоциированы с большим шансом наличия метастазов в лимфоузлах. Номограмма, основанная на указанных признаках с оценкой экстракапсулярной экстензии, показала себя эффективным способом выявить регионарные метастазы с вероятностью 81%, что превышает показатель номограммы Briganti (74%) [83].

Нюшко К.М. и соавторы, проведя анализ результатов обследования и лечения 2255 пациентов с РПЖ, которым выполнена РПЭ показали, что наиболее значимыми предоперационными прогностическими факторами, достоверно коррелирующими с вероятностью БХР, являются предоперационный уровень ПСА (OR 3,22 при уровне ПСА >20 нг/мл), клиническая стадия заболевания (OR 1,78 при стадии \geq Т3а), процент позитивных биопсийных столбиков (OR 6,78 у больных с количеством позитивных биоптатов >50 %), а также прогностические группы по критериям NCCN (в группе высокого риска вероятность выявления БХР в 5,46 раза выше) и по критериям ISUP (в группах ISUP 4 и 5 вероятность БХР в 3,19 раза выше). Наиболее значимыми послеоперационными факторами прогноза при оценке рисков биохимического прогрессирования заболевания явились наличие опухолевой инвазии семенных пузырьков (pТ3b, вероятность БХР в 3,45 раза выше), pN+ (вероятность развития БХР в 3,1 раза выше), количество позитивных лимфоузлов (вероятность выявления БХР в 7,74 раза выше в когорте больных с наличием \geq 3 метастазов), сумма Глисона по результатам планового морфологического исследования

(вероятность развития БХР в 1,89 раза выше в группе больных с преобладанием низкодифференцированного компонента опухоли), а также объем выполненной ТЛАЭ (вероятность рецидива выше при удалении 10 и менее лимфоузлов и при выполнении стандартной ТЛАЭ). Результатом анализа факторов риска рецидива и прогрессирования стали номограммы для прогнозирования БХР, прогностическая точность которых составила 71% при pN0 (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) и 76% при выявлении метастазов в лимфоузлах (pN1, AUC 0,7617) [12].

Споры о критериях отнесения больных раком предстательной железы к группе высокого риска продолжают. На сегодняшний день понятно, что «классические» критерии, предложенные более 20 лет назад, не соответствуют современным требованиям ввиду большого разброса результатов лечения у схожих по клиническим характеристикам пациентов. Это требует отбора новых факторов высокого риска прогрессирования и разработки новых номограмм, позволяющих с большей точностью прогнозировать результаты хирургического и комплексного лечения.

1.2.4. Группы риска РПЖ. Высокий риск прогрессирования по различным критериям.

Как уже упоминалось ранее, большинство больных РПЖ в настоящее время стратифицирующая по группам риска в соответствии с классическими критериями, предложенными D'Amico в 1998 году [74]. На основе этой работы были предложены современные классификации риска, включая приведенные в рекомендациях Европейской Ассоциации Урологов (EAU) и Национального онкологического сообщества (NCCN). Согласно классификации EAU, к группе высокого риска относят пациентов с уровнем ПСА больше 20 нг/мл, суммой Глисона больше 7 и клинической стадией cT2c и выше [232]. По рекомендациям

NCCN, к группам высокого и очень высокого риска относятся пациенты с более распространенным РПЖ - с клинической стадией сТ3а и выше [226].

Учитывая гетерогенность больных РПЖ, относимых по клиническим показателям к группе высокого риска, были предложены методы дополнительной стратификации. Так, в 2016 году Gabriele D. с соавторами предложили модель, показавшую следующие десятилетние показатели выживаемости: без биохимического прогрессирования - 43%, без клинического прогрессирования - 55%, без системного прогрессирования - 80% и раковоспецифическая выживаемость - 89%, что значительно отличалось от выделенной группы очень высокого риска прогрессирования (соответственно, 14%, 38%, 56% и 70%). Данная классификация превзошла по точности классический вариант классификации D'Amico [119].

Ранее подобные попытки привели к тому, что Национальная всеобщая сеть по борьбе с раком (NCCN) предложила систему стратификации риска РПЖ; по ней к группе высокого риска прогрессирования отнесены пациенты с местнораспространенным процессом, а имеющие локализованную форму (сТ2с, при отсутствии других критериев высокого риска - ПСА и суммы Глисона) стали трактоваться как имеющие заболевание промежуточного риска [46, 189].

Уточнения по разделению группы высокого риска были сделаны Zumsteg Z.S. с соавторами (2017) по результатам исследования, включившего 2248 больных. Авторы предложили разделить РПЖ на несколько групп, пациенты в которых отличались по онкологическим результатам лечения. В частности, в группу 1 предложено объединить РПЖ низкого и благоприятно промежуточного риска, в группу 2 - неблагоприятно промежуточного и «стандартного» высокого риска, а в группу 3 - очень высокого риска. Показатели 8-летней раковоспецифической смертности в этих группах составили, соответственно, 1%, 4%, и 13% ($p < 0,001$). Данная модифицированная система, основанная на наиболее частом (первичном) паттерне суммы Глисона, количестве позитивных

столбиков и количестве факторов высокого риска по системе NCCN показала большую точность в прогнозе прогрессирования по сравнению со стандартной системой стратификации риска NCCN [367].

Таким образом, как уже отмечалось ранее, критерии отнесения к группе высокого риска до сих пор окончательно не определены и пациенты, отнесенные к РПЖ-ВР, могут по данным различных ассоциаций иметь местнораспространенный (NCCN) или локализованный процесс (EAU).

1.2.5. Обследование при биохимическом рецидиве.

На сегодняшний день выявление биохимического рецидива (БХР) основано на повышении уровня ПСА после РПЭ. Попытка оценить роль других методов (например, выявления циркулирующих опухолевых клеток) пока не показала их эффективность. В то же время, существуют неблагоприятные в отношении риска развития рецидива факторы - клинических и морфологических факторов (позитивный хирургический край, местнораспространенный процесс, поражение региональных лимфатических узлов, сумма Глисона 8 и выше), которые необходимо учитывать для определения показаний к проведению адъювантной терапии [232].

Точная идентификация источника повышения ПСА при БХР после простатэктомии является сложной задачей. Так, при повышении ПСА до 1 нг/мл выявление клинического рецидива за пределами таза маловероятно, так как доступные методы обладают низкой чувствительностью и специфичностью и проведение комплексного обследования нецелесообразно. В исследовании Vargas H.A. и соавторов МРТ таза позволило выявить рецидив в ложе простаты у 11% (15 из 142) прооперированных пациентов и только у одного - в костях таза. Остальные методы, включая МРТ всего тела, остеосцинтиграфию, КТ груди, живота и таза, 18F-ПЭТ/КТ, не определили новых очагов в дополнение к этим находкам [341]. С другой стороны, развитие технологий, в том числе

мультипараметрической МРТ, позволяет оценить необходимость выполнения ЛТ при БХР после РПЭ. Группа специалистов из клиники Mayo сообщила результаты выполнения спасительной ЛТ у 473 пациентов. Выявлено, что при ПСА <0,5 нг/мл очаговые поражения выявляются у 56% пациентов (26% - в зоне везикоуретрального анастомоза, 28% - ложе семенных пузырьков/простатическая ямка, 7% - тазовые лимфоузлы, 1% - кости таза). Пациенты без определяемых очаговых поражений на мпМРТ с большей вероятностью имели снижение уровня ПСА в ответ на спасительную ЛТ по сравнению с имевшими изменения (16% против 7%; $p < 0,01$). Добавление мпМРТ к оригинальной номограмме Stephenson улучшило прогнозирование развития отдаленных метастазов с 0,66 до 0,77 (HR 6.68, $p < 0,01$) [302].

В целом, основанные на холине и флюордеоксиглюкозе (ФДГ) трейсеры, имеют высокую аффинность к клеткам РПЖ, однако их диагностическая роль на сегодняшний день считается ограниченной ввиду относительно низких возможностей выявления как локального рецидива, так и отдалённых изменений. По данным сравнительных исследований, простатспецифический мембранный антиген обладает большей диагностической ценностью [100]. Его экспрессия в сотни раз выше при РПЖ по сравнению с доброкачественными процессами, с более высоким уровнем при снижении дифференцировки, повышении стадии и развитии кастрационной резистентности. В ряде работ показано, что ^{68}Ga , ^{18}F , ^{89}Zr и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ обладают большой аффинностью к рецепторам ПСМА [25]. Последние исследования, оценивающие целесообразность выполнения ПЭТ/КТ при росте ПСА после выполнения РПЭ, показывают, что большое количество таких пациентов имеют поражение регионарных лимфоузлов или отдаленные метастазы. Например, в работе Meijer D. и соавторов, где из 150 больных исследование с ПСМА при уровне ПСА $\geq 0,1$ нг/мл (медиана - 0,6 нг/мл, IQR 0,3-2,4) через 6 месяцев после операции выявило у 89 (59%) очаги поражения за пределами зоны первичной опухоли. В их числе - 26% пациентов со

специфическими изменениями за пределами таза. Независимыми предикторами микрометастазов с регионарных лимфоузлах были уровень ПСА ($p=0,004$) и статус pN ($p=0,006$) [216].

М. Perera и соавторы провели метаанализ, оценив диагностическую ценность ^{68}Ga -ПСМА в первичном стадировании РПЖ (7 ретроспективных исследований) и выявлении очагов при прогрессировании (12 ретроспективных и 2 проспективных исследования). В последнем случае в работы включались все больных с БХР, однако в двух из них целью, поставленной авторами, было выявление очагов клинических рецидивов перед вторичной (спасительной) ЛАЭ [147, 261]. ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ-сканирование оказалось позитивным в 64% случаев при времени удвоения ПСА ≥ 6 месяцев и в 92% - менее 6 месяцев. Авторы оценили чувствительность и специфичность касательно отдельных очагов (соответственно, 80% и 97%) и локорегионарных метастазов (оба 86%) [260]. Обзор литературы (восемь ретроспективных исследований с выполнением ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и последующим выполнением СТЛАЭ) подтвердил прямую зависимость позитивной предиктивной ценности уровня ПСА при БХР. При том что в целом она составила 70-100%, частота выявления регионарного рецидива при показателе $<0,2$, $0,2-0,49$ и $0,5-1$ нг/мл составила, соответственно, 11,3-50%, 20-72,7% и 25-87,5% [204]. Более того, в упомянутых выше работах показано преимущество ^{68}Ga -ПСМА ПЭТ/КТ при стадировании БХР по сравнению с применением холин-содержащих трейсеров [44, 261].

В упомянутой ранее статье De Man K. и соавторы оценивали диагностическую ценность ^{18}F -ПСМА-11 ПЭТ/КТ у пациентов с БХР после радикального лечения. Частота выявления клинических очагов составила 82% (42 пациента из 51 обследованного по поводу роста ПСА), что, в конечном счете, привело к изменению тактики лечения у 52% (26 из 51) пациентов. Авторы сделали вывод о целесообразности использования данного метода диагностики среди пациентов с БХР [78].

Несмотря на то, что выполнение ПЭТ/КТ является наиболее доказанной опцией при обследовании по поводу БХР после радикального лечения, на сегодняшний день до конца не ясно, на какие показатели ориентироваться для его проведения и каким пациентам это может принести клиническую пользу. Кроме того, у некоторых групп пациентов (например, после неoadьювантной терапии с последующим радикальным лечением) диагностическая ценность ПЭТ/КТ не оценивалась.

1.3. Лечение при РПЖ высокого риска.

1.3.1. Медикаментозная терапия.

Несмотря на оптимизацию лечения РПЖ-ВР, риск раково-специфической смертности при этом остается высокой. Лечение аденокарциномы простаты этой группы риска является одним из наиболее спорных и сложных моментов современной онкоурологии. На сегодняшний день нет консенсуса по оптимальной тактике лечения РПЖ-ВР. Доступные опции включают в себя радикальную простатэктомию как монотерапию, а также различные комбинации, наиболее популярной из которых является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) с гормональной терапией (ГТ). Так, Cooperberg M.R. и соавторы оценили частоту применения тех или иных подходов в лечении 1790 пациентов, клинически отнесённых к группе высокого риска (15% от общего числа больных с РПЖ), в 36 клиниках. Выяснилось, что 3,2% пациентов проводилось активное наблюдение, 7,5% - брахитерапия, 18,1% - ДЛТ, 6,1% - криотерапия и одинаковому количеству пациентов - 32,8% и 32,2% - проводилась гормональная терапия и РПЭ [66].

Больные РПЖ-ВР относятся к повышенному риску развития наличия микрометастазов на момент диагностики, стало быть, логично предположить необходимость более агрессивного лечения, возможно – с системным компонентом. При этом значительные различия в исходах лечения пациентов с

РПЖ-ВР отмечены в ряде исследований [154]. Используемые в настоящее время клинические критерии риска охватывают гетерогенные группы, в которых некоторые больные могут быть излечены использованием только локального воздействия, в других случаях необходимо и системное воздействие.

Согласно современным данным, ГТ в качестве единственного метода лечения показана только тем пациентам, которые не являются кандидатами для радикального лечения или бессимптомных пациентов, которым такое лечение вряд ли принесёт пользу. Это предполагает, что ГТ будет проводиться небольшому количеству в основном возрастных пациентов с выраженной сопутствующей патологией [232]. У остальных в настоящее время обсуждается не столько необходимость самого факта терапии РПЖ-ВР с излечивающей целью (что само по себе противоречит возможностям гормональной терапии в качестве единственного варианта лечения), сколько потребность в как можно более интенсивном лечении. Одна из подгрупп 2/3 фазы исследования STAMPEDE (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT00268476) была представлена 690 пациентами с неметастатическим РПЖ, с впервые выявленным РПЖ или ранее получившие радикальное лечение без гормональной терапии. Пациенты были рандомно распределены на получивших только стандартное лечение (ГТ+ЛТ, n=460) или в сочетании с доцетакселом (n=230). При медиане наблюдения 81,2 месяца не отмечено улучшения выживаемости без метастатического прогрессирования в группе, получавшей доцетаксел (82% в течение 5 лет наблюдения) по сравнению с теми, кто получал стандартное лечение (77%) (HR 0.89; 95% CI, 0.66-1.19; p=0,49). Кроме того, доцетаксел не показал улучшения РСВ и ОВ. Общая выживаемость в течение 5 лет оказалась 87% с доцетакселом и 81% - без него (HR, 0.88; 95% CI, 0.64-1.21; p=0,442). С другой стороны, добавление доцетаксела привело к повышению 5-летней выживаемости без прогрессирования - 78% и 69%, соответственно, с доцетакселом и без него (HR, 0.80; 95% CI, 0.61-1.06; p=0,033). Авторы не

отметили увеличения токсичности, 3-5 степень которой в течение года после лечения развилась у 30% и 28% пациентов с режимом лечения с доцетакселом и без него, соответственно [163].

В целом, медикаментозная терапия при РПЖ высокого риска обсуждается как самостоятельный вариант лечения только у ограниченной группы пациентов при невозможности проведения радикального лечения или необходимости отсрочить вмешательство, однако ее роль в комбинированной терапии до конца не ясна.

1.3.2. Радикальная простатэктомия.

В течение длительного времени РПЭ не рассматривалась как опция у пациентов с РПЖ-ВР. Тем не менее, полученные в последнее десятилетие результаты показали эффективность хирургического лечения, в том числе при длительном наблюдении [80]. Более того, ретроспективные сравнения различных методик радикального лечения показали, что на сегодняшний день РПЭ считается одним из наиболее эффективных методов лечения РПЖ высокого риска. Так, в исследовании Berg S. и соавторов показаны результаты сравнения дистанционной лучевой терапии с брахитерапией или без нее при раке простаты высокого риска у молодых (≤ 65 лет) и здоровых (индекс коморбидности Charlson = 0) пациентов. Комбинированная лучевая терапия была ассоциирована с более высоким риском смертности по сравнению с хирургическим лечением (HR = 1,22, 95% CI 1,05–1,43) [40].

Если совсем недавно подозрение на метастатический процесс в ЛУ при РПЖ трактовалось как противопоказание для радикального лечения, будь то выполнение РПЭ при первичном процессе или подозрение на рецидив после уже перенесенного вмешательства, то сегодня, согласно результатам исследования Алексеева Б.Я. и соавторов, эти пациенты рассматриваются как кандидаты на

улучшение выживаемости не только при мультимодальном подходе, но и при хирургическом лечении как монотерапии [3]. Тем не менее, именно мультимодальный подход остаётся основным для большей части пациентов. Наиболее признанной стратегией на сегодняшний день является сочетание РПЭ и/или ЛТ с ГТ. Так, в исследовании Messing E.M. и соавторов показано улучшение онкологических показателей при раннем назначении адъювантной ГТ после РПЭ по сравнению с отсроченным лечением [219]. В другом исследовании показано достоверное увеличение 5- и 10-летней РСВ с 86% до 95% при сочетании ЛТ и ГТ у пациентов с перенесенной РПЭ по сравнению с только ГТ [55.]. Предполагаемые выгоды РПЭ в качестве первой линии терапии в таких ситуациях включают в себя уменьшение опухолевой нагрузки и оптимальный локальный контроль над заболеванием. Кроме того, морфологическое исследование препарата и послеоперационный уровень ПСА помогает индивидуализировать отбор пациентов для адъювантного лечения (ДЛТ, ГТ). По различным данным, от 35 до 76% пациентов с РПЖ-ВР в течение 10 лет после РПЭ живут без потребности в проведении какой-либо вторичной терапии по поводу прогрессирования заболевания [360]. Больше того, ряд авторов сегодня рассматривают возможность выполнения радикального хирургического лечения не только при высоком риске первичного процесса, но и неметастатическом кастрационно-резистентном процесс [277].

Большая распространенность опухолевого процесса подразумевает более активную хирургическую тактику, в частности - выполнение лимфадэктомии (ЛАЭ) в большем объёме, так как лимфодиссекция, ограниченная только запирающей ямкой, пропускает около 50% метастазов [141]. В целом, частота метастатического поражения регионарных ЛУ при РПЖ-ВР (предикторами которого являются стадия, сумма баллов Глисона при биопсии и процент позитивных столбиков) достигает 40%, что в мультивариантном анализе Briganti A. и соавторов выявляется с точностью 87,6% [56].

Выполнение РПЭ с ЛАЭ оценено ретроспективно Yaxley J.W. с соавторами у 1184 пациентов с промежуточным и высоким риском в период с 2008 по 2014 год. Выявлен 61 пациент с поражением регионарных лимфатических узлов, из них 24 больным выполнялась стандартная ЛАЭ (удалялось в среднем 7, от 2 до 16 лимфоузлов), а 37 - расширенная (среднее количество 22 (от 6 до 46) удаляемых лимфоузлов). Только 10% пациентов с позитивными лимфоузлами в течение периода наблюдения оставались стабильными от БХР и только 5% имели неопределимый уровень ПСА. Различий между частотой биохимического отсутствия заболевания при выполнении расширенной и стандартной ТЛАЭ выявлено не было. Авторы сделали вывод, что лучевая диагностика и номограммы играют ключевую роль в определении показаний к выполнению лимфодиссекции при радикальной простатэктомии [359]. Кроме того, ограничением для расширения объема лимфодиссекции является большая частота осложнений. Так, анализ результатов хирургического лечения 3706 пациентов открытым или роботическим способом, из которых у 627 была выполнена ТЛАЭ, показал общую частоту повторных госпитализаций 14% (90/627, всего 107 госпитализаций). В группе выполнения открытой расширенной ТЛАЭ частота была выше - 18% по сравнению с 11% при ограниченной лимфодиссекции, однако - без статистически достоверных различий (95% CI 0,87-3,01). В группе выполнения минимально инвазивной РПЭ частота регоспитализаций не отличалась - 15% и 18% при расширенной и ограниченной ТЛАЭ (95%CI 0.49-1.61). При выполнении диссекции в ограниченном объеме роботическая операция показала по сравнению с открытой более высокий риск развития любых осложнений (RR 1.98, 95%CI [1.02-3.81]) и госпитализаций, связанных с осложнениями 1-2 степени по шкале Clavien-Dindo (RR 2.49, 95%CI [1.10-5.63]). Напротив, роботическая расширенная ТЛАЭ оказалась более безопасной по сравнению с открытой при выполнении ТЛАЭ в

расширенном объёме - снижение частоты осложнений 3-5 степени по Clavien-Dindo на 59% (RR 0.41, 95%CI [0.19-0.87]) [334].

Обоснованием эффективности и целесообразности РПЭ при РПЖ очень высокого риска могут служить данные ряда исследований, показавших, что при стадии сT3b-T4 хирургическое лечение приводит к 5- и 10-летней РСВ и 88–92 и 92%, а 5- и 10-летняя ОВ - 73-88 и 71% [169]. Результаты схожего по дизайну отечественного исследования Алексева Б.Я. и соавторов, включившего 1507 пациентов с медианой наблюдения 58 месяцев показали, что среди всех больных РПЖ-ВР в общей группе пациентов пятилетняя выживаемости без БХР составила 57,4%, ОВ - 94,4%, РСВ - 97,7%. Один фактор высокого риска прогрессирования имели 35% пациентов, два - 18,7% и три фактора - 5,9%. В зависимости от числа неблагоприятных факторов прогноза, в группах больных РПЖ частота выявления местного рецидива и прогрессирования также различалась: по мере увеличения количества неблагоприятных факторов прогноза показатели выживаемости снижались. По данным многофакторного анализа, наиболее значимыми предикторами возникновения биохимического рецидива явились ожирение ($p=0,02$; отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,58), уровень ПСА >20 нг/мл ($p <0,001$; ОР 1,84; 95 % ДИ 1,51–2,23), стадия сT3a–b ($p <0,001$; ОР 1,61; 95 % ДИ 1,32–1,97), >50 % биоптатов с наличием опухолевой ткани ($p <0,001$; ОР 1,78; 95 % ДИ 1,43–2,22) и низкодифференцированный РПЖ по данным биопсии (ISUP ≥ 4) ($p <0,001$; ОР 1,67; 95 % ДИ 1,3–2,15) [2].

В целом, клиническое ориентирование на поражение обеих долей без местной распространенности и отсутствию других неблагоприятных признаков является спорным критерием высокого риска прогрессирования. Так, те же авторы провели анализ онкологических показателей у пациентов, отнесенных к высокому риску прогрессирования рака простаты, но имеющих из всех факторов риска распространенность только сT2c (что признается критерием высокого

риска прогрессирования не всеми ассоциациями). Риск развития БХР у таких пациентов (40,4%) был сопоставим с больными промежуточной группы. В подгруппе больных сT2 с при отсутствии неблагоприятных факторов прогноза 5-летняя БРВ была практически в 2 раза выше и составила в когорте промежуточного и высокого риска, соответственно, $68,9 \pm 3,1\%$ и $39,1 \pm 4,3\%$ ($p=0,002$). В подгруппе больных сT2 с с уровнем ПСА ≤ 10 и >10 нг/мл 5-летняя БРВ составила $73,3 \pm 4,5\%$ и $50,7 \pm 5,9\%$, соответственно ($p=0,001$). В подгруппе с ППБ $\leq 50\%$ и $>50\%$ 5-летняя БРВ составила $70,1 \pm 3,9\%$ и $52,2 \pm 4,7\%$, соответственно ($p=0,002$) [4].

В недавнем анализе базы данных SEER, проведённом Williams S.B. и соавторы среди почти 35 тысяч пациентов с локализованным РПЖ в возрасте от 66 до 75 лет без выраженной сопутствующей патологии (с 2004 по 2011 годы 2/3 больных получили ЛТ, оставшиеся - хирургическое лечение), показано улучшение выживаемости при обоих методах радикального лечения с преимуществом хирургического над ЛТ (отношение рисков 0,35; 95% CI 0,32-0,38) ($p<0,001$) [353].

Основываясь на норвежском регистре больных с РПЖ, была подсчитана 10-летняя РСВ и ОВ среди 3449 больных с неметастатическим процессом. 913 пациентам выполнялась РАЭ, 1334 - ЛТ, ещё 1202 больным локального лечения не проводилось. При проведении хирургического лечения смертность от рака была ниже - 1,5%, по сравнению с 6,2% при проведении лучевой терапии и 16,3% без локальной терапии. В группе высокого риска пациенты получали наибольшую выгоду от локальной терапии, при этом риск смерти от не связанных с раком причин в 2 раза превышал риск умереть от РПЖ, по сравнению с 3-кратной разницей среди всех пациентов и 8-кратной среди пациентов в группе низкого риска. Предикторами смерти от рака в исследовании

оказались группа по ISUP 5 и статус по шкале ECOG ≥ 1 . Авторы сделали вывод о необходимости более активного использования локального воздействия при РПЖ-ВР [19].

Сравнение ЛТ и РПЭ, проведенное в исследовании Robinson D. и соавторами (всего первичное лечение проведено более чем 41 тысяче пациентов) показало, что риск смерти от рака простаты был выше при проведении ЛТ в случае заболевания низкого, промежуточного и высокого риска, однако разница с хирургическим лечением была значительно меньше, чем в предыдущих публикациях - HR 1,24 (низкий и промежуточный риск) - 1,03 (высокий риск) [284]. Лучевая терапия в виде комбинации дистанционного варианта и брахитерапии также была сравнена с хирургическим (с или без адъювантной ЛТ) лечением путем анализа Национальной онкологической базы данных (National Cancer Database, 4367 пациентов) и базы данных SEER (n=2276). При клинической стадии T1-T3N0M0, сумме Глисона 9-10, ПСА до 40 нг/мл не выявлено различий в пятилетней общей выживаемости - 86,7% в группе РПЭ + адъювантная ЛТ и 87,0% в группе комбинированной лучевой терапии (ComboRT) (HR 1,10; 95% CI 0.95-1.27, p=0,220). Также не отмечено различий и в канцерспецифической смертности - 6,0% и 5,7% (HR 1,22; 95% CI 0.0.88-1.71, p=0,234) [234]. В то же время, один из последних метаанализов, посвященных сравнению эффективности хирургического лечения и лучевой терапии, показал у молодых (65 лет) и здоровых (индекс коморбидности Charlson = 0) пациентов с локализованным раком простаты преимущество РПЭ при медиане наблюдения 92 (от 78 до 108) месяца: HR = 1,22; 95% CI 1.05–1.43 [40].

Неоднозначные результаты сравнения методов лечения РПЖ-ВР привели к идее об их комбинации как наиболее эффективного способа добиться приемлемых онкологических результатов. Анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) с 1992 по 2009 годы выявил 13856 пациента в возрасте 65 лет и старше с местнораспространенным (T3-T4N0M0)

РПЖ или с регионарными метастазами (T3-T4N1M0). Выявлено, что 50% (n=6970) получали один метод лечения, а 20% (n=2,766) не получали какой-либо терапии в течение 6 месяцев после установки диагноза. Из получавших лечение в виде комбинации различных методов, сочетание лучевой и гормональной терапии использовалось чаще - у 24% (n=3272); 6% больных получали РПЭ с последующей лучевой терапией (n=848). Вид лечения во многом определялся возрастом пациентов, сопутствующей патологией, стадией заболевания. Чаще сочетание хирургического лечения и лучевой терапии проводилось более молодым пациентам с экстракапсулярной экстензией (T3aN0M0) или вовлечением семенных пузырьков (T3bN0M0) без регионарных метастазов. 10-летняя РСВ среди пациентов, получивших хирургическое лечение, составила 89%, в группе ЛТ+ГТ - 74%; общая выживаемость, соответственно, 64% и 48%. При разделении по стадиям, РСВ у пациентов с T3a/bN0M0, T3a/bN1M0 и T4N0M0 составила, соответственно, 89%, 76% и 72% среди получивших РПЭ+ЛТ и 74%, 59%, 60% в группе лучевой и гормональной терапии [164]. Среди пациентов с суммой Глисона 9-10 и клинически локализованным или местнораспространенным раком простаты (лучевая и гормональная терапия - 80 больных с медианой наблюдения 5,5 лет; РПЭ - 559, медиана наблюдения 4,8 лет) не получено статистической разницы в РСВ (HR 1,33; 95% CI, 0.49-3.64; p=0,58) и ОВ (HR 0,80; 95% CI, 0.36-1.81; p=0,6) [323]. В то же время, в аналогичной по критериям (сумма Глисона 9-10), но большей по численности (1809 пациентов, в том числе ДЛТ - 734, ДЛТ+брахитерапия - 439 и РПЭ - 638 пациентов) когорте более агрессивный подход в виде сочетания ДЛТ и брахитерапии показал преимущество в виде улучшения РСВ перед только ДЛТ (HR 0.30, p<0,001) и только РПЭ (HR 0.27, p<0.001); 7,5-летняя раковоспецифическая смертность составила 10% при ДЛТ с брахитерапией, 18% при ДЛТ и 17% при РПЭ. Комбинация лучевых методов ассоциирована со снижением общей летальности по сравнению с ДЛТ (HR 0.61, p=0,002) и

радикальным хирургическим лечением (HR 0.66, $p=0,03$). При этом авторы отметили, что частота использования комбинации ДЛТ и брахитерапии при РПЖ-ВР снизилась с 31% (2000-2005 годы) сначала до 25% (2006-2010гг), а затем до 15% (2011-2013гг.). За этот же период частота выполнения РПЭ выросла с 24% до 53% [183].

Современные рекомендации не рассматривают возможность выполнения РПЭ с нервосбережением при местнораспространенном процессе и в целом при РПЖ высокого риска из-за менее благоприятных онкологических (прежде всего ранних) результатов [194]. Тем не менее, метаанализ, включивший более 73 тысяч пациентов, показал отсутствие большей частоты ПХК при выполнении нервосбережения у больных с РПЖ pT3 (RR 0.83, 95% CI: 0.71-0.96), возможно - вследствие адекватного отбора пациентов. При этом, нервосбережение чаще приводило к полноценному удержанию мочи как через 3 (RR 0.75, 95% CI: 0.65-0.85), так и через 12 месяцев после операции (RR 0.61, 95% CI: 0.44-0.84). Аналогичное преимущество отмечено по сохранению эректильной функции - 0.77 (95% CI: 0.70-0.85) через 3 и 0.53 (95% CI: 0.39-0.71) через 12 месяцев, как при одностороннем, так и при двухстороннем нервосбережении [242]. Humke С. и соавторы, ориентируясь на данные мпМРТ, выполняли нервосберегающую простатэктомию несмотря на подозрение на экстрапростатическое распространение ($\geq pT3$). Из 56 таких пациентов (84,5% из тех, у кого процесс расценен как местнораспространенный) после оценки края резекции с применением техники замороженных срезов, у 94,7% ($n=54$) было проведена РПЭ с нервосбережением. Несмотря на отсутствие в работе данных о сохранении эректильной функции у прооперированных пациентов, результаты исследования призывают не исключать больных с местнораспространенным процессом по мпМРТ из выполнения нервосбережения [158]. По мнению авторов, это возможно из-за приемлемых онкологических результатов и

недостаточной точности томографии в оценке распространённости РПЖ при планировании радикального лечения РПЖ [196].

Касательно техники оперативного вмешательства при РПЖ высокого риска, стоит отметить возрастающее в последние годы число исследований, посвящённых эффективности минимально инвазивных технологий, в частности лапароскопической радикальной простатэктомии и робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП). В этих работах частота БХР в короткие сроки при лапароскопической и робот-ассистированной РПЭ варьирует между 13 и 47,2%. Ретроспективный анализ результатов лечения 913 больных РПЖ высокого риска (сумма Глисона 8, ПСА 20 нг/мл, сT2c), которым выполнялась открытая (81,4%), лапароскопическая (7,1%) или роботическая (11,5%) простатэктомия, показал отсутствие достоверных различий в выживаемости без БХР (56,3%, 67,8% и 41,4% при ОРП, РАРП и ЛПР, соответственно) и частоте ПХК (29,4%, 34,3% and 27,7% при ОРП, РАРП и ЛПР, соответственно). Частота pN+ при расширенной ТЛАЭ, выполнявшейся во всех случаях, составила 10,8% в группе открытых вмешательств и 3,5% при ЛРП и РАРП [264]. При этом, есть данные о меньшей частоте выполнения ТЛАЭ при РАРП по сравнению с открытой операцией (65% и 90%), меньшему количеству удаленных ЛУ (11 и 15) и, соответственно, меньшей частоте pN+ (4% и 15%) при РПЭ у больных высокого риска [271]. Авторы обеих упомянутых работ сделали вывод о необходимости стандартизации лимфодиссекции при минимально инвазивных операциях. Тем не менее, недостаточный объём ТЛАЭ при минимально инвазивной РПЭ не подтверждён данными Yuh В.Е. и соавт., показавших сопоставимые данные по общему количеству удаленных (в среднем 20, от 9 до 65) и проценту поражённых (13%) лимфоузлов при выполнении минимально инвазивной радикальной простатэктомии [361].

Неоднозначной остаётся роль расширения границ и объема ТЛАЭ. Современные рекомендации предлагают как этап хирургического лечения РПЖ-

ВР её выполнение в расширенном варианте, с краниальной границей на уровне бифуркации общих подвздошных сосудов/перекреста подвздошных сосудов с мочеточником [232]. В то же время, особенно у пациентов с высоким риском наличия позитивных лимфоузлов, расширение уровня диссекции до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии может принести пользу. Так, Roscoigno M. и соавторы выявили значительно менее частое удаление пресакральных лимфоузлов и меньшую частоту выявления в них метастазов при выполнении расширенной ТЛАЭ (10%) по сравнению с суперрасширенной [285]. Противники выполнения лимфодиссекции в таком объеме приводят данные, по которым она имеет хуже функциональные результаты (эректильная функция, недержание мочи), а также большую частоту осложнений (лимфоцеле, лимфедема) по сравнению с расширенным вариантом ТЛАЭ. Тем не менее, ретроспективные данные поддерживают онкологическую эффективность ЛАЭ при РПЭ, отмечая более благоприятные результаты при расширении объема диссекции [22]. Потенциал оставшейся резидуальной ткани невыявленных метастатически поражённых лимфоузлов может оказывать негативное влияние после спасительной ЛТ [254]. Несмотря на эти данные, системный анализ Fossati N. и соавт. поставил под сомнение целесообразность проведения ТЛАЭ в большем (суперрасширенном) объеме у всех пациентов с клиническим рецидивом из-за неявного клинического эффекта и высокой частоты осложнений. К такому выводу авторы пришли после анализа результатов лечения 275269 пациентов в 66 работах (44 статьи, 22 абстракта, одно рандомизированное проспективное исследование), из которых в 29 приведены онкологические результаты и в 43 - неонкологические [113]. В то же время, авторы подчеркнули пользу расширения объема лимфодиссекции для более эффективного комплексного лечения больных с РПЖ-ВР.

В проспективном рандомизированном исследовании Lestingi J.F.P. и соавторов также не показано улучшения онкологических показателей в общей

группе (анализировались пациенты с РПЖ промежуточного и высокого риска) при выполнении ТЛАЭ в ограниченном (oТЛАЭ) или расширенном (pТЛАЭ) (50 пациентов в каждой группе) объеме. Медиана выживаемости без БХР составила 61,4 месяца в группе ограниченной лимфодиссекции и не достигнута в группе pТЛАЭ (HR 0.91, 95% CI 0.63–1.32; p=0,6). 5-летняя РСВ не отличалась в группах из-за отсутствия зафиксированных смертей от РПЖ. Однако, при наличии агрессивного опухолевого процесса (сумма Глисона 7=4+3 и выше) при биопсии пациенты получали преимущество в виде улучшения выживаемости без БХР (HR 0.33, 95% CI 0.14–0.74, p=0,007) [198].

Fossati N. и соавторы провели анализ результатов лечения пациентов, которым выполнялась спасительная ЛТ по поводу повышения ПСА после радикального хирургического лечения. При медиане наблюдения 8,4 года (интерквартильный интервал 4,2-11,2 года) из 728 пациентов развитие БХР отмечено у 221, а клинического рецидива - у 116 пациентов. При мультивариантный анализе риск БХР был ассоциирован с количеством удаленных при РПЭ лимфоузлов (HR: 0.98; 95% CI: 0.96–0.99; p=0,049). Кроме того, расширенная ЛАЭ была ассоциирована со снижением риска клинического рецидива после спасительной ЛТ (HR: 0.97; 95% CI: 0.94–0.99; p=0,042). Эти данные поддерживают важность pТЛАЭ во время первичного хирургического лечения [110].

Таким образом, частота локального и системного прогрессирования после РПЭ в качестве монотерапии остается высокой. Лимфогенный путь является одним из наиболее частых в прогрессировании РПЖ после радикального хирургического лечения (10% всех случаев), что объясняет необходимость продолжения поиска путей предотвращения развития локорегионарного рецидива [122].

1.3.2.1. Предикторы выживаемости после хирургического лечения.

Влияние на выживаемость различных факторов (клинических, лабораторных, патоморфологических) - один из основных моментов, которые необходимо учитывать, планируя лечение. Ранее считалось, что РПЖ высокого риска как агрессивный и потенциально угрожающий жизни процесс необходимо лечить как можно в более ранние сроки. Однако, в последнее время это положение активно пересматривается. Анализ американской базы данных NCDB (National Cancer Database), в которой выделены пациенты с локализованным РПЖ высокого риска (cT1-2cN0cM0), подвергнутые РПЭ в 2006 - 2016 годах, показал влияние интервала до операции на результаты лечения. Задержка хирургического лечения на 31-60 дней или больший срок не повлияло на результаты. Неблагоприятный патологический результат (OR 0,95; 95% CI 0.80-1.12; p=0,53), местная распространенность pT3-T4 (OR 0,99; 95% CI 0.83-1.17; p=0,87), состояние лимфоузлов (pN+) (OR 0,79; 95% CI 0.59-1.06; p=0,12), частота ПХК (OR 0.88; 95% CI 0.74-1.05; p=0,17). Кроме того, длительное ожидание РПЭ не повлияло на общую выживаемость (для ожидания 151-180 дней HR 1,12; 95% CI, 0.79-1.59, p=0,53). Авторы сделали вывод, что даже в группе высокого риска отсрочка РПЭ до 6 месяцев вполне безопасна и не оказывает существенного влияния на результаты лечения [357].

Из работающих доказанных предикторов выживаемости после РПЭ наиболее исследованным и часто используемым является уровень простатспецифического антигена. По результатам проспективной оценки лечения 206 пациентов (19% которых умерли от рака простаты) при медиане наблюдения более 16 лет, Giacalone N.J. и соавт. сделали вывод, что высокий уровень ПСА после РПЭ является предиктором снижения ОВ у пациентов без сопутствующей патологии или с минимальной её выраженностью, однако не влияет на продолжительность жизни у больных с умеренной или выраженной коморбидностью [124].

Тем не менее, данные о целевом уровне ПСА, свидетельствующем низкой вероятности прогрессирования после хирургического лечения, противоречивы. Bartkowiak D. и соавторы, характеризуя уровень ПСА $<0,1$ нг/мл после РПЭ как неопределяемый, показали на 555 пациентах, что персистирующий ПСА ($\geq 0,1$ нг/мл, отмечен у 133 пациентов после операции) являлся предиктором назначения ранней спасительной лучевой терапии [35].

Аналогичное по дизайну исследование Preisser F. и соавторов (11064 пациента) показало, что персистирующий ПСА ($\geq 0,1$ нг/мл), отмеченный у 8,8% пациентов после РПЭ, является достоверным предиктором неблагоприятных онкологических результатов ($p < 0,001$ во всех случаях). В течение 15 лет наблюдения безметастатическая выживаемость, РСВ и ОВ составили, соответственно, 53% против 93,2%, 75,5% против 96,2% и 64,7% против 81,2%, соответственно, при ПСА выше этого уровня и неопределяемом ($<0,1$ нг/мл). При этом с более высокой вероятности персистирующего уровня ПСА после простатэктомии независимо один от другого были ассоциированы все критерии рака простаты группы высокого риска (ПСА до операции, группа градации 3-5, местнораспространенный процесс), а также ПХК и pN1, тогда как с неопределяемым уровнем ПСА был ассоциирован более высокий возраст [269].

Общепризнанным прогностическим фактором выживаемости без клинического прогрессирования является ПСА с пороговым значением после РПЭ $<0,2$ нг/мл (при этом более благоприятные онкологические показатели отмечены при снижении этого уровня до $<0,1$ нг/мл) [194]. Тем не менее, это не единственный предиктивный критерий. Результаты наблюдения за почти 31 тысячью пациентов, перенёвших радикальное хирургическое лечение в медицинском центре Johns Hopkins, выявили 656 мужчин с БХР и временем удвоения ПСА <12 месяцев, впоследствии наблюдавшихся до выявления клинического рецидива. Среди этих больных метастазы выявлены у 38,1% ($n=250$). Время удвоения ПСА <12 месяцев и уровень ПСА $\geq 0,5$ нг/мл оказались

независимыми факторами риска клинического прогрессирования (HR 2.79; $p=0,001$). Авторами выявлена группа предикторов наличия метастазов после радикального хирургического лечения: время удвоения ПСА $\leq 7,5$ месяцев, уровень ПСА $\geq 0,5$ нг/мл, сумма Глисона по результатам РПЭ [210]. В то же время, изменение дифференцировки опухоли в сторону более агрессивного заболевания не всегда является признаком большей вероятности прогрессирования и предиктором худшей выживаемости. Например, расположение опухоли в передних отделах простаты ассоциировано с большей частотой апгрейдинга по сравнению с расположением в остальных отделах (55,3% против 42,0%, $p=0,015$), однако это не приводит к ухудшению онкологических показателей - выживаемость без прогрессирования в течение 5 лет составила 85,1% (95% CI 73.1–98.9) для опухолей в передних отделах железы и 82,9% (95% CI 69.2–99.5) при остальных локализациях ($p=0,70$) [102].

Ещё одним критерием эффективности хирургического лечения и предиктором выживаемости является состояние хирургического края. По данным Харченко П.В. (2003), подозрение на экстракапсулярное распространение процесса влияет на выбор метода лечения пациента, так как является неблагоприятным фактором прогноза, повышающим частоту позитивного хирургического края (ПХК) при выполнении оперативного вмешательства и, соответственно, снижающим длительность безрецидивного периода [15].

Сегодня предложен целый ряд прогностических моделей, позволяющих рассчитать риск биохимического рецидива РПЖ после хирургического лечения на основании данных дооперационного обследования. Однако, прогностическая ценность самых точных моделей, основанных на результатах обследования до операции, не превышает 74–76%, при использовании послеоперационных характеристик опухолевого процесса данный показатель возрастает дополнительно на 5–14%. К таким послеоперационным показателям относится

ПХК, чей статус имеет доказанное важное прогностическое значение: при отсутствии вовлечения в опухолевый процесс семенных пузырьков и лимфатических узлов, наличие позитивного края является основным фактором прогрессии заболевания [76, 174].

Сама по себе коморбидность также является предиктором результатов радикального лечения у РПЖ-ВР, особенно у пожилых пациентов (>70 лет). Sivaraman A. и соавторы пришли к такому выводу вследствие анализа результатов лечения 1008 пациентов, разделив их на 2 группы - с индексом коморбидности Чарлсона <2 и ≥ 2 ; в последней группе 5- и 10-летняя выживаемость оказалась достоверно ниже [306].

В то же время, по данным Bandini M. и соавторов, проведение локального лечения благоприятно отражается на выживаемости у пожилых пациентов с агрессивным раком простаты. Авторы выявили в базе данных SEER почти 4715 пациентов в возрасте 75 лет и старше, которым по поводу локализованного РПЖ проводилась ЛТ. Анализ 5- и 7-летней РСВ в зависимости от степени дифференцировки (адаптирована по группам Глисона - Gleason grade group, GGG, от 1 до 5) показал преимущество локального лечения (ЛТ) во всех группах, кроме GGG 1 (сумма Глисона $6=3+3$). Смертность от рака была ниже при проведении ЛТ и в группах GGG, относящихся к высокому риску - IV и V - составила, соответственно, 3,5% 5,4% за 5 лет и 5,1%, 9,3% за 7 лет наблюдения, по сравнению с непроведением локального лечения - 7,1% и 20,0% при 5-летнем наблюдении и 10,0%, 26,5% при 7-летнем наблюдении. Авторы сделали вывод что, несмотря на возраст, локальное лечение больных РПЖ-ВР приносит значимые выгоды [31]. Помимо возраста, предиктором прогрессирования после радикального лечения является ожирение, что может быть связано как с нарушением гормонального статуса, так и непосредственно с трудностями в лечении первичной опухоли, как было показано в работе Sun L. и соавт. на 422 пациентах, получавших неoadъювантную гормональную терапию перед РПЭ.

Наличие избыточного веса было ассоциировано с повышенным риском ПХК и большей частотой БХР (OR 2.281; 95% CI 1.292-4.028) [314].

Низкодифференцированный процесс - безусловный предиктор онкологических результатов после радикального лечения. Больные с низкодифференцированной опухолью (сумма Глисона 9-10) имеют менее благоприятный прогноз и лечение их должно быть соответствующим. 7877 пациентов были включены в исследование, из которых 4465 (56,7%) были пролечены с помощью только дистанционной ЛТ, 623 (7,9%) - с комбинацией ДЛТ и брахитерапии (БТ) и 2789 (35,4%) была выполнена РПЭ. 7-летняя РСВ составила 29,2%, 15,0% и 14,6%, соответственно, для ДЛТ, ДЛТ+БТ и хирургического лечения ($p < 0,001$), а смертность в течение этого же периода и для методов лечения в той же последовательности - 43,8%, 27,2% и 20,0% ($p < 0,001$). Пациенты в группе ДЛТ имели худшие результаты лечения (РСВ и ОВ), а РПЭ среди больных с низкодифференцированным раком простаты имела небольшое преимущество по показателям выживаемости перед комбинацией методов лучевой терапии и (в большей степени) перед только ДЛТ [239].

Groeben С. и соавторы установили, что важным предиктором послеоперационной выживаемости является объём хирургической активности лечебного учреждения. Анализ результатов более чем 220 тысяч радикальных простатэктомий в специализированных центрах Германии показал, что при выполнении в год 100 и более операций внутригоспитальная летальность в два раза меньше, чем при уровне активности в менее чем 50 простатэктомий - соответственно, 0,08% и 0,17%. Кроме того, авторы установили, что объём активности является прогностическим фактором для выполнения хирургической ревизии (в 1,4 раза реже при большем объёме операций, наряду с преимуществом минимально инвазивной хирургии по сравнению с открытой - в 1,6 раз) и длительностью госпитализации - выполнение ≥ 200 простатэктомий в год позволило сократить пребывание в стационаре на 3 койко-дня

(преимущество в 2 дня дала минимально инвазивная хирургия и 1 день - статус центра по лечению РПЖ) [132].

Недостаток достоверной клинической информации послужил идеей о выявлении иммуногистохимических и молекулярно-генетических критериев выживаемости. Так, Richardsen E. и соавторы, анализируя результаты лечения 535 пациентов, перенесших РПЭ, продемонстрировал влияние уровня Ki-67 на выживаемость: при моновариантном анализе высокая экспрессия белка резко ассоциирована с возникновением раннего биохимического рецидива ($p=0,004$), в мультивариантном анализе уровень Ki-67 расценен как независимый фактор плохого прогноза и развития рецидива ($p=0,012$, HR:1.50, CI95% 1.10-2.06) [280]. К аналогичным результатам пришли Tollefson M.K. и соавторы, показав, что каждое увеличение экспрессии Ki-67 на 1% связано с увеличением на 12% риска смерти от РПЖ [325]. Сочетание наличия ПХК и уровня экспрессии Ki67 в позитивном крае могут быть предикторами прогрессирования: разделение пациентов на три группы (без экспрессии Ki-67, $Ki-67 \leq 2\%$ и уровнем $Ki-67 \geq 3\%$) показало тенденцию к более высокому риску БХР (HR: 2,06, (0,97-4,43), $p=0,06$) у пациентов с высоким уровнем экспрессии Ki67, однако, высокая экспрессия Ki-67 сама по себе была независимым прогностическим фактором развития БХР для этих же пациентов (HR: 4, (1,64-9,80), $p=0,002$) [300].

Исследования экспрессии белка p16 также являются перспективными в плане прогнозирования прогрессирования и выживаемости направлением в диагностике рака простаты. Анализ выживаемости 67 пациентов, проведенный Chakravarti A. и соавторами показал, что гипоэкспрессия p16 ассоциирована с риском прогрессирования заболевания ($p=0,0007$), развитием метастазов ($p=0,026$) и снижением выживаемости пациентов после радикального лечения ($p=0,0078$) [62], а Kudahetti S.C. с соавторами установили, экспрессия p16 была единственным значимым предиктором 10-летней выживаемости пациентов с

РПЖ-ВР ($p < 0,001$) из всех анализированных маркеров клеточного цикла (p16, Rb и p21) [189].

Еще один потенциальный предиктор выживаемости после РПЭ - ген фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), кодирующий и экспрессирующий белок опухолевой супрессии. Потеря экспрессии PTEN отмечается при прогрессирующем РПЖ и связана с высоким риском рецидива и развитием ранних метастазов у пациентов с локализованным РПЖ. В работе Rescigno P. и соавт. показано, что в случае применения доцетаксела при метастатическом КРРПЖ потеря экспрессии PTEN ассоциирована с более короткой медианой ОБ (25,4 против 34,7 месяцев, HR 1.66, 95% CI 1.18-2.13; $p=0,001$), однако наличие экспрессии PTEN не было связано с медианой ВВП (8,0 против 9,1 месяцев; HR 1.20, 95% CI 0.86-1.68; $p=0,28$) и уровнем ответа ПСА в ответ на терапию (53,4% против 50,6%; $p=0,74$) [278]. Кроме того, ценность определения гена PTEN при неметастатическом РПЖ на сегодняшний день не была оценена.

Наоборот, высокий уровень экспрессии протонкогена MYC (которая увеличивается, например, в большинстве случаев местно-распространенной формы РПЖ) в работе Hawksworth D. и соавт. показал тенденцию к более высокой вероятности и более высокой скорости развития БХР, чем у пациентов с более низкой экспрессией с-MYC. Уровень экспрессии с-MYC в опухолевой ткани оказался независимым предиктором биохимического рецидива (HR=1,229, $p=0,0085$) [139], также как и химерный ген TMPRSS2-ERG, обнаруживаемый у 30,0-50,0% больных РПЖ. При анализе результатов лечения пациентов с мРПЖ с ERG-позитивным статусом, уровень ВВП был достоверно выше в группе доцетаксел плюс АДТ (10,7 против 18,8 месяцев). В рамках работы не удалось предсказать уровень ВВП по уровню экспрессии PTEN и Ki-67 (HR 0.57; 95% CI, 0.30–1.04; $p=0,06$). Основываясь на результатах этого исследования, ERG статус опухоли может стать критерием отбора для пациентов, подходящих для химиотерапии доцетакселом. Параллельно, Bismar T.A. и соавт. исследовали

экспрессию белка ERG в операционном материале пациентов после ТУР предстательной железы у 312 мужчин с диагнозом РПЖ и установили взаимосвязь уровня экспрессии ERG со степенью дифференцировки опухоли по Глиссону ($p < 0,0001$), объемом опухоли ($p = 0,04$) и РСВ ($p = 0,15$) [42].

При том, что идеи о возможности прогнозирования рецидива развиваются более 20 лет, большинство из них основаны на лабораторных (уровень ПСА), физикальных (данные ПРИ) и морфологических (степень дифференцировки опухоли) параметрах [74]. Эти исследования показали, что комплексная модель с включением наиболее значимых показателей с большей вероятностью может предсказать риск прогрессирования по сравнению с отдельными параметрами [174].

Улучшение вероятности прогнозирования БХР показала расширенная версия номограммы Kattan, диагностическая ценность которой превысила оригинальную - 79% [176]. Дальнейшее развитие систем прогнозирования БХР привело к появлению номограмм с потенциально большей диагностической ценностью - CAPRA-S (AUC 0,77) [68], номограмма DPC (AUC 0,74) [295] и номограмма Briganti (AUC 0,86) [64].

Внедрение в комплексную оценку современных методов лучевой диагностики приводят к появлению новых прогностических моделей. В одной из них Di Trapani E. и соавторы использовали мпМРТ в качестве основного метода прогнозирования распространенности и рецидива у 742 пациентов, получивших впоследствии лечение в объеме РПЭ с расширенной лимфаденэктомией. Мультивариантная логистическая регрессионная модель показала, что уровень ПСА (OR: 1.03; $p = 0,001$), категория ISUP (OR: 1.33; $p = 0,001$), процент позитивных биопсийных столбиков (OR: 1.01; $p = 0,01$) и наличие экстракапсулярного распространения по данным мпМРТ были ассоциированы с большей вероятностью метастазов в лимфоузлы. Номограмма, основанная на указанных признаках с оценкой экстракапсулярной экстензии, показала себя

эффективным способом выявить регионарные метастазы (с вероятностью 81%) и коррелировала с безрецидивной выживаемостью с вероятностью, превышающей показатель номограммы Kattan [83].

Несмотря на высокую прогностическую ценность существующих методов прогнозирования исхода лечения больных РПЖ, в том числе и высокого риска, в последние годы регулярно осуществляются попытки улучшить номограммы за счет уже имеющихся и появляющихся лабораторных показателей, методов лучевой диагностики и патоморфологических критериев.

В отечественной литературе наиболее высокую прогностическую ценность показала номограмма, предложенная недавно по результатам обследования и лечения 2255 пациентов. Прогностическая ценность в оценке развития БХР у больных с отсутствием метастазов в лимфатических узлах (pN0) по результатам планового морфологического исследования составила 71% (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,7119) [12].

Тем не менее, проспективных данных о предикторах прогрессирования и выживаемости после лечения РПЖ-ВР на сегодняшний день недостаточно. Для получения подобной информации в настоящее время ведутся регистры, в том числе ведущие и проспективный набор пациентов. Один из таких регистров - UFO (United in Fight against prOstate cancer registry), включивший 2063 пациентов, в том числе 357 (17%) с неметастатическим локализованным РПЖ высокого риска и 378 (19%) - имеющих неметастатический биохимический рецидив после ранее перенесённого радикального лечения. Выявлено, что среди больных с РПЖ-ВР при установке диагноза 56% имело экстракапсулярное распространение, а 28% - регионарные метастазы (N+). Оба этих фактора показали достоверную предсказательность в отношении прогрессирования до развития отдаленных метастазов. Авторы исследования рассчитывают на выявление дополнительных предиктивных факторов, в том числе и определяемых методами ИГХ и генетического анализа [336].

Таким образом, для повышения точности номограмм, способных с большей достоверностью прогнозировать возможность развития рецидива заболевания, требуются новые модели, включающие в себя «классические» предикторы, критерии лучевой диагностики и новые лабораторные (молекулярно-генетические, иммуногистохимические) показатели.

1.3.2.2. Влияние времени до радикальной простатэктомии на онкологические показатели.

Время до выполнения хирургического лечения при онкологических заболеваниях всегда было предметом активного обсуждения. Изменившаяся в последнее время концепция в отношении локализованных форм рака простаты позволило пересмотреть подходы не только к неагрессивным вариантам, но и к РПЖ высокого риска.

Несмотря на то, что локальные стандарты подразумевают как можно более раннее оказание медицинской помощи онкологическим пациентам, в ряде ситуаций (социально-географические причины, необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ, продолжительное лечение осложнений или воспалительного процесса после биопсии простаты) выполнить это затруднительно. Сложившаяся в начале 2020 года эпидемиологическая ситуация обострила значение влияния интервала времени (ИВ) с момента выявления заболевания до его начала лечения, которое было вынужденно отложено многим пациентам. Более того, многие организации (такие как EAU и NCCN) сформировали собственные рекомендации по тактике с больными РПЖ (в том числе и высокого риска) в условиях пандемии [319, 347]. Но даже без учета возросшей в последнее время актуальности, вопрос о влиянии интервала времени до начала лечения РПЖ на онкологические результаты был актуален.

Первые работы, посвященные вопросу срочности выполнения РПЭ, были противоречивыми. Так, в одной из них оценивалось влияние ИВ на показатели выживаемости при раке простаты. Показано, что среди 645 пациентов (позадилонная РПЭ с 1987 по 1997 годы) 10-летняя выживаемость без БХР была значительно выше у тех больных, которым была выполнена операция в течение первых 3 месяцев после биопсии простаты (74,6%) по сравнению с большим ИВ (61,3%, $p < 0,05$) [236]. Параллельно Khan M.A. и соавторы провели анализ результатов лечения группы больных, выполненного после длительного наблюдения (радикальное хирургическое лечение проводилось в 1989-1994 года) за 926 пациентами после позадилонной РПЭ. При этом только 162 пациента были прооперированы в течение 60 дней после биопсии простаты. В группе пациентов, получивших лечение в первые 5 месяцев после установки диагноза, 5- и 10-летняя выживаемость без БХР составили, соответственно, 89% и 87% ($p < 0,04$ в анализе с группой лечения в течение 5 месяцев после биопсии). Различий в выживаемости без БХР между пациентами, получившими лечение в разные сроки, выявлено не было. Тем не менее, в данной работе использовались отличающиеся от анализируемых в сегодняшние дни методы клинической оценки стадии, стратификации по группам риска и критерии патоморфологической оценки. Так, среди включенных в анализ пациентов, пролеченных в срок >4 месяцев после биопсии, было только трое (2%) с клинически местнораспространенным процессом (устанавливался только на основании данных ПРИ), тогда как патоморфологически Т3а и больше выявлялась у 40,6% больных [181].

В оценке влияния ИВ на результаты РПЭ Patt D. и соавторы показали, что за второй квартал 2020 года количество РПЭ уменьшилось приблизительно на 50% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года [259]. В данном анализе не учитывается определение «интервал времени» и «отсроченное лечение», которое в разных исследованиях трактуется по-разному. Большинство авторов (в том

числе и современных) расценивают ИВ в определении отсроченного лечения как 3 месяца [84, 240], тогда как в некоторых работах этот интервал составлял 6 месяцев [108], а другие не имели пограничных значений, включая различные интервалы: фиксированные - ≤ 3 , 4–6, 7–12, 12–26 и больше 26 недель [352] или непрерывно-переменные [362].

Среди работ, учитывающих используемые в настоящее время критерии высокого риска прогрессирования, принято оценивать как ранние результаты, такие как неблагоприятная патоморфология по сравнению клиническими данными (повышение степени местной распространенности, агрессивности опухоли, частота ПХК, местной распространенности, инвазии в семенные пузырьки и pN+) и частота назначения адъювантного лечения, так и отдаленные онкологические показатели (выживаемость без БХР, раково-специфическая выживаемость, общая выживаемость). Изменение патоморфологических показателей в связи с временем до лечения - наиболее частая первичная конечная точка во многих исследованиях. Анализ результатов лечения 332 пациентов (РПЭ с 2014 по 2018 годы) показал влияние увеличения ИВ более чем на 3 месяца на большую частоту экстрапростатического распространения (pT3) ($p=0,04$) [240], тогда как Patel P. и соавторы не выявили различий в каких-либо неблагоприятных патоморфологических результатах (ПХК, pT3 и выше, N+) если РПЭ выполняется с задержкой до 6 месяцев [258].

Наиболее неоднозначно ситуация выглядит с влиянием ИВ на вероятность развития БХР при РПЖ-ВР. Среди имеющихся на сегодняшний день в распоряжении исследований, несколько показали влияние ИВ между биопсией и РПЭ на частоту рецидива, однако единого мнения о его продолжительности нет. Среди показавших влияние ИВ на БХР наименьший период отмечен у Zanaty M. и соавторов. В их работе, включившей в анализ 619 пациентов, только отнесенные к высокому риску прогрессирования по критериям D'Amico имели выше вероятность БХР при выполнении РПЭ более чем через 3 месяца с

момента биопсии по сравнению с меньшим ИВ ($p < 0,001$) [362]. Значительно больший ИВ получен в исследовании Fossati N. и соавторов - первые 12 месяцев с момента выполнения биопсии не повышают риск БХР, а после этого периода в группе высокого риска вероятность рецидива становится достоверно выше (HR 1.02, $p = 0,0005$) [111]. В то же время, в ряде современных работ не выявлено взаимосвязи ИВ между биопсией и лечением с риском БХР и РСВ [134]. Аналогичные результаты в этом исследовании показаны в отношении влияния времени до начала лечения на еще один онкологический показатель - выживаемость без метастазов. Она также не отличалась у тех, кто получил лечение в 3 месяца и более 3 месяцев после постановки диагноза - даже у пациентов с наиболее агрессивными опухолями (сумма Глисона 9-10): развития метастазов в течение 5 лет в этой подгруппе не отмечено, соответственно, у 81% и 71% ($p = 0,9$).

Системный обзор Laukhtina E. и соавторов, включивший в анализ влияния времени до начала лечения на онкологические результаты 19 исследований, показал значимые различия в результатах. Авторами сделан вывод о том, что, несмотря на кажущуюся безопасность наблюдения за пациентами с раком простаты высокого риска до 2-3 месяцев, нет единого мнения о допустимом интервале времени, после которого можно с уверенностью говорить об ухудшении онкологических результатов [195].

Таким образом, большинство современных данных говорит о том, что, вероятно, риск нерешенных и приводящих к отсрочке лечения проблем (например, риск коронавирусной инфекции или нестабилизированной сопутствующей патологии) оказывает более выраженное влияние на выживаемость чем онкологические характеристики [279]. Кроме того, практически нет исследований, показывающих влияние ИВ на такие онкологические показатели как РСВ и ОВ.

1.3.2.3. Лечение РПЖ с поражением регионарных лимфоузлов.

Инвазия в регионарные лимфатические узлы является неблагоприятным прогностическим фактором [87, 208, 229, 263]. Соответственно, лечение РПЖ с поражением ЛУ - ещё одна сложная проблема онкоурологии. Стандарты не дают однозначного ответа на тактику ведения таких пациентов [194]. Несмотря на то, что ретроспективные исследования показали определённые преимущества ЛТ после расширенной ЛАЭ у некоторых пациентов, данный подход не является повсеместным. Jegadeesh N. и соавт. провели попытку выявить пациентов с N+, которым комбинация ЛТ и ГТ могла бы улучшить выживаемость. Авторы проанализировали результаты лечения 2569 пациентов с N1M0, которым с 2003 по 2011 годы была выполнена РПЭ. Из них 35,3% кроме ГТ получали ЛТ. Чаще пациенты получали ЛТ если они были моложе 65 лет, имели меньше позитивных ЛУ и R+. 87% пациентов, получавших ЛТ были живы в течение 5 лет наблюдения, по сравнению с 82%, которым проводилась только ГТ ($p=0,007$). Анализ показал улучшение ОВ на 43% при комбинации ГТ и ЛТ ($p=0,008$). Кроме того, не выявлено взаимосвязи между эффектом ЛТ на общую выживаемость и общим количеством удалённых ЛУ, отношением позитивных ЛУ к общему количеству, количеству ЛУ с метастазами, состоянием хирургического края, ПСА или суммой баллов по Глисону [165].

В связи с развитием технологий, в том числе и по выявлению позитивных лимфоузлов, есть целесообразность переоценки роли лимфодиссекции при РПЭ. Учитывая низкую частоту выявления позитивных ЛУ при ЛАЭ во время РПЭ (61 пациент с N+ из 1184 пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска) и низкий процент пациентов с N+ без биохимического прогрессирования в течение 4 лет (10%), авторы предполагают возрастающую роль методов лучевой диагностики в выявлении тех больных, которым ЛАЭ при РПЭ не принесёт пользы [359]. В то же время, обзор исследований, посвященных изучению лимфатического оттока от простаты и проведенная анатомическая диссекция

трупного материала показали несоответствие распространения возможного дренирования и установленных современными стандартами границ ЛАЭ. Авторы выявили три возможных пути распространения - восходящие протоки от краниальных желез в наружные позвздошные узлы, латеральные протоки в гипогастральные узлы и мелкие лимфатические сосуды от задней поверхности железы - в параректальное лимфатическое сплетение и латеральные сакральные лимфоузлы (то есть, параректальную и пресакральную клетчатку) [48].

Кроме того, невыполнение РПЭ в случае выявления метастатического поражения регионарных лимфоузлов само по себе является неблагоприятным прогностическим признаком. При том, что анализ базы данных SEER с 2004 по 2014 годы выявил 3719 пациентов с N+ при РПЖ (из них 364 больным операция не выполнена в полном объеме), частота прерывания радикального лечения вследствие этого за указанный период уменьшилась с 20,4% до 5,6% ($p < 0,001$). В группе с невыполненной РПЭ была выше 10-летняя раковоспецифическая смертность - 38,9% против 21,6% ($p < 0,001$). Анализ факторов риска показал, что РСВ была выше при выполнении операции в полном объеме при уровне ПСА до 50 нг/мл и при наличии менее семи метастатически пораженных лимфоузлов [32].

Engel J., а впоследствии - Steuber T. и соавторы, выявили вдвое больший риск смерти от РПЖ при невыполнении РПЭ у пациентов с позитивными ЛУ [96], [312]. Эти данные послужили основанием для предположения достаточной эффективности РПЭ в циторедуктивном варианте для повышения эффективности ГТ [343].

Анализ Национальной раковой базы данных (7791 пациент с метастазами в ЛУ при РПЭ) показал, что в качестве первоначальной тактики в 63% в случае выявления рN+ выбирается наблюдение, в 20% - только ГТ, в 5% - только ЛТ и сочетание гормональной и лучевой терапии - у 13% пациентов. Более молодой возраст, менее выраженная сопутствующая патология, более высокая стадия и

грейд, а также наличие ПХК были ассоциированы с проведением комбинированного лечения. Наличие этих неблагоприятных факторов снижало общую выживаемость с 84% до 32%, а проведение гормонотерапии было ассоциировано с улучшением общей выживаемости (HR 0.69, 95% CI 0.52–0.92, $p=0,01$ для комбинированной терапии против наблюдения) [363]. При этом на сегодня есть единственное проспективное исследование, показавшее преимущество ранней ГТ над отсроченной при выявлении регионарных метастазов при РПЭ (Eastern Cooperative Oncology Group 3886) [219].

Современные стандарты имеют расхождения в рекомендациях по тактике. Так, стандарты EAU рекомендуют обсуждать адъювантную ГТ в сочетании с ЛТ с наблюдением только в случае выявления одного позитивного ЛУ, отсутствии экстранодального распространения и неопределяемого уровня ПСА. Более противоречивы рекомендации NCCN, предлагающие как альтернативные варианты наблюдение, ГТ или ГТ+ЛТ [91].

Совместная работа специалистов из клиники Мейо, MSKCC и университета Vita-Salute San Raffaele, включившая в анализ результатов лечения 1338 пациента с pN1 показала применение наблюдения в 28%, адъювантную ГТ на протяжении всей жизни в 49% и сочетание ГТ и ЛТ в 23% случаев. Определяемый уровень ПСА отмечен у 25% пациентов; 28% пациентов наблюдались длительно (>10 лет) [329].

Касательно объема регионарного метастатического поражения также нет единого мнения. В разрез со стандартами EAU идут результаты анализа базы данных SEER (2004-2014 годы), проведенный среди более чем 30 тысяч пациентов с РПЖ промежуточного и высокого риска, которым была выполнена РПЭ и ТЛАЭ. У 6,2% пациентов отмечена инвазия опухоли в ЛУ, с преобладанием пациентов группы высокого риска - 11,6% по сравнению с 3,4% группы промежуточного риска. При длительности наблюдения не менее 5 лет, раково-специфическая летальность составила 6% и 0,8% при наличии и

отсутствии поражения ЛУ ($p < 0,001$). Диапазон составил от 0,8% при N0, 2,4% при поражении 1-2 ЛУ и 7,2% при метастазах в 3 и более лимфоузла [270]. В целом, большинство современных работ говорит о влиянии на онкологические показатели не столько самого факта метастатического поражения (в классификации TNM до сих пор в отношении регионарный метастазов разделяют две группы - их наличие, N1, и отсутствие, N0), сколько распространенности поражения [207, 229, 257]. Тем не менее, эти корреляции зачастую не подтверждаются из-за миграции стадии, использования различных схем лимфодиссекции, техники операции и ряда других причин, нарушающих взаимосвязь объема регионарного распространения и РСВ.

Motterle G. и соавторы представили современный обзор исследований, касающийся онкологических результатов РПЭ у пациентов с N1, который показывает преимущество проведения простатэктомии с лимфодиссекцией у этих пациентов, а также неудовлетворительную диагностическую ценность стандартных методов визуализации поражённых лимфоузлов, приводящую к гипер/гиподиагностике. Таким образом, расширенная ТЛАЭ, несмотря на ретроспективный характер всех исследований и отсутствия адекватной оценки адьювантной терапии как результата выявления регионарных метастазов, считается на сегодняшний день «золотым стандартом» стадирования регионарных лимфоузлов. В то время как пациенты с pN0 имеют хорошие шансы на исцеление, у больных с минимальным вовлечением лимфоузлов хирургическое лечение также может иметь излечивающий эффект, тогда как при массивном поражении требуется адьювантная терапия и роль выполненной циторедукции до конца не ясна [231].

1.3.2.4. Влияние радикальной простатэктомии на удержание мочи и эректильную функцию

С недавнего времени в определение эффективности хирургического лечения РПЖ вошло понятие «трифекта» (радикальное избавление от онкологического процесса, сохранение удержания мочи и сексуальной функции пациентом) и «пентафекта» (к трем уже упомянутым добавляются отсутствие послеоперационных осложнений и отсутствие ПХК). Данные термины обозначают достижение в результате проведенной радикальной простатэктомии адекватных как онкологических, так и функциональных результатов [14, 355]. Таким образом, для полной оценки эффективности радикального хирургического лечения необходимо учитывать не только онкологические, но и функциональные результаты - частоту недержания мочи и эректильной дисфункции [233]. Данные нарушения влияют, прежде всего, на качество жизни пациента, приводят к снижению психоэмоционального благополучия, работоспособности.

В то же время, отмечается недостаточная изученность данного вопроса в том, насколько данные проблемы значимы при РПЖ высокого риска, состояния, при котором онкологические результаты могут иметь жизнеугрожающие последствия [233]. Недержание мочи после РПЭ постепенно разрешается в течение первых двух лет после операции, однако, сохраняющаяся проблема, даже при адекватных онкологических результатах лечения, зачастую вызывает сожаление больного о согласии на оперативное лечение [233]. Если в течение этого периода времени после хирургического лечения НМ сохраняется в среднем у около 10% пациентов, то частота эректильной дисфункции варьирует в большем диапазоне - при нервосбережении, по разным данным, от 30% до 90%, в зависимости от техники операции, возраста и предоперационной сексуальной функции пациента, сопутствующей патологии и многих прочих факторов [29].

В то же время, сохранение сосудисто-нервных пучков может компрометировать онкологические результаты лечения, что особенно актуально при РПЖ высокого риска. В системном обзоре, проведенном Moris L. и соавторами, продемонстрированы накопленные данные по возможностям

улучшения качества жизни при хирургическом лечении рака простаты высокого риска прогрессирования. Данный обзор показал неоднозначное влияние многих моментов, валяющих на более качественное удержание мочи и эрекцию на онкологические результаты - сохранение сосудисто-нервных пучков, шейки мочевого пузыря, пубопростатических связок и т.п. [230]. Отдельным вопросом, требующим анализа, остается целесообразность сохранения эректильной функции у пациентов после неoadъювантной гормональной/химиогормональной терапии, прежде всего из-за негативного влияния медикаментозного лечения на сексуальную активность.

Таким образом, достижение «трифекты» и «пентафекты» у больных раком простаты высокого риска является сложной задачей, требующей анализа функциональных результатов после РПЭ.

1.4. Комплексное лечение рака простаты высокого риска.

1.4.1. Неoadъювантная терапия рака простаты. Предпосылки к использованию.

Системная терапия с последующим радикальным лечением в онкологии является стандартом лечения многих заболеваний. При неметастатическом процессе различных онкологических заболеваний в последнее время данный подход активно используется в виде неoadъювантной терапии, целью которого является ликвидация микрометастазов и улучшение хирургических результатов у пациентов с различными формами рака (молочной железы, толстой кишки, яичников и др). Так, для рака молочной железы полный патологический ответ (ППО) на фоне НХТ является значительным предиктором улучшения клинических результатов. В литературном обзоре, включающем 6377 больных раком молочной железы из семи рандомизированных исследований, получавших антрациклин-таксановую НХТ, уровень ППО был связан со значительно превосходящим уровнем БРВ и тенденцией к увеличению медианы ОВ [345].

Symmans W.F. и соавторы разработали метод измерения ППО, объединив гистопатологические компоненты резидуального заболевания молочной железы (общий диаметр клетки, соотношение клеток и микроокружения, количество и степень вовлечения лимфоузлов) в числовой показатель патологического ответа [317]. Зависимость уровня ППО и медианы выживаемости была замечена при лечении другие солидных опухолей. В исследовании НХТ с последующей радикальной цистэктомией против только хирургического лечения на 317 пациентах с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получено достоверное увеличение выживаемости, что непосредственно связано с наличием полного патологического ответа [30].

Анализируя результаты сочетания локального и системного лечения при РПЖ, стоит сказать, что эта тема обсуждается достаточно давно. Лечение больных РПЖ высокого риска имеет две задачи: необходимость локального контроля над опухолью и достижение системного контроля над микрометастазами. Эти обстоятельства являются предпосылками для изучения системной терапии в неoadъювантном режиме, поскольку именно она может повлиять на понижения стадии заболевания при локализованном или местно-распространенном процессе, что впоследствии облегчает оперативное лечение (повышение частоты отрицательного хирургического края). Как следствие, локальный ответ опухоли можно оценить увеличением уровня безрецидивной и общей выживаемости. РПЖ – андроген- и химиозависимая опухоль, поэтому первой привлекательной терапевтической концепцией для неё является неoadъювантная терапия [214]. Наиболее изученными на сегодня являются неoadъювантная (перед лучевой терапией) и адъювантная (в сочетании с хирургическим лечением и ЛТ) гормональная терапия. Работ, показавших эффективность неoadъювантной ГТ в виде улучшения результатов последующей РПЭ, не так много. Так, анализ трех рандомизированных исследований, включивший 117 пациентов после неoadъювантной ГТ, показал, что у 9,4%

пациентов отмечен ППО. Авторы приводят данные об уменьшении частоты биохимических рецидивов после такого подхода именно у пациентов с полным ответом на системную терапию [213]. В связи с этим, продолжает развиваться относительно новая и малоизученная идея дополнения ГТ химиопрепаратами для повышения онкологической эффективности (в том числе и агрессивных местнораспространенных опухолях). В проспективном исследовании (NCT00132301), 298 пациентов были распределены на группы наблюдения и химиотерапии (доцетаксел в стандартной дозировке, 3-6 циклов). При медиане наблюдения 59,1 месяцев не получено статистически значимого различия между группами в отношении ВБП (55,5 месяца в группе химиотерапии и 42,2 - в группе стандартной терапии, $p=0,21$), однако отмечено преимущество по этому же показателю при анализе подгрупп при стадии $\geq T3b$ (HR 0,54, 95% CI 0.32–0.92; $p = 0,022$) и у пациентов с суммой Глисона ≤ 7 (HR 0,65, 95% CI 0.43–0.99; $p = 0,046$) [201]. Таким образом, исходя из тенденций современной онкологии, наиболее перспективным представляется идея комбинированного лечения с использованием различных групп препаратов в неoadьювантном режиме.

Исследования, направленные на оценку безопасности и эффективности неoadьювантной терапии, продолжаются. Комбинации гормональной терапии с химиотерапией и лучевой терапией, современные возможности которых не оценены, предполагается оценить в ближайшее время. В настоящее время опубликованы результаты оценки токсичности неoadьювантной лучевой терапии [129] и комбинации ГТ и ЛТ перед РПЭ у больных РПЖ высокого риска [358]. В первом случае отражены также и отдаленные (медиана наблюдения 12,2 года) онкологические результаты лечения небольшой (15 человек) группы пациентов, получивших 5 фракций по 25Gy с последующей радикальной простатэктомией. В течение периода наблюдения семь пациентов оставались без БХР и шесть - без метастазов, что, по мнению авторов, настраивает на благоприятное отношение к такому режиму лечения и требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

Теория комплексного неoadьювантного лечения РПЖ получила дальнейшее развитие с появлением новых препаратов, влияющих на андрогенные рецепторы. Показав свою эффективность в лечении метастатического процесса, сегодня они оцениваются для проведения предшествующей РПЭ терапии при локализованном раке простаты высокого риска. Во II фазе открытого одноцентрового проспективного исследования 20 пациентов (сумма Глисона у всех по данным биопсии была 8-10) в течение 12 недель получали апалутамид или абиратерон с преднизолоном, дегареликс и индометацин. В последующем всем пациентам была выполнена РПЭ с ТЛАЭ. Полный патологический ответ (первичная конечная точка) выявлен у одного (5%) пациента и еще у 6 (30%) – минимальный резидуальный процесс (объем опухоли $\leq 0,25 \text{ см}^3$, вторичная конечная точка). При наблюдении в течение 23,8 месяцев у 1 из 7 (14%) с патологическим ответом и у 6 из 13 (46%) без патологического ответа отмечен биохимический рецидив. Авторы не выявили взаимосвязи между частотой патологического ответа и активностью гормональных рецепторов в ткани простаты или генотипом HSD3B1 [131]

Таким образом, на сегодняшний день есть достаточно предпосылок для проведения неoadьювантной терапии рака простаты высокого риска и недостаточно современной информации об эффективности использования комплексного подхода в лечении этого заболевания.

1.4.1.1. Неoadьювантная гормональная терапия.

Для улучшения результатов хирургического лечения, особенно в случаях РПЖ высокого риска, предлагалось использование различных вариантов гормональной поддержки [303]. Среди наиболее популярных - проведение неoadьювантной гормональной терапии (НГТ), привлекательность которой появилась с доказательством андрогенной зависимости клеток рака простаты.

Понятие НГТ впервые было предложено в 1944 г. Vallet В., который выполнял радикальную промежностную простатэктомию пациентам, предварительно подвергнутым двухсторонней орхиэктомии [338]. Позднее Scott W.W. (1964) сообщил о достаточной БРВ у больных распространенным РПЖ, получавших эндокринную терапию перед радикальной простатэктомией. Метод пользовался достаточной популярностью вплоть до начала века, когда были опубликованы результаты проспективного рандомизированного исследования Schulman С.С. и соавт., в котором проведено сравнение эффективности АДТ в неoadьювантном режиме (гозерелин и флутамид в течение 3 месяцев) и РПЭ у пациентов с локализованным и местнораспространенным РПЖ (n=402). При медиане наблюдения 4 года, показано отсутствие значимых различий в БРВ (67% против 76%, p=0,18) и ОВ (95% против 94%, p=0,64) при проведении, соответственно, только РПЭ и с предшествующей НГТ [296].

В последующем были опубликованы результаты крупного Кохрановского метаанализа, показавшего отсутствие улучшения ОВ и БРВ при проведении НГТ по сравнению только с операцией. В данном обзоре были отобраны данные о 1534 пациентах со стадией cT1-cT3 (преимущественно cT1 и cT2, суммой баллов по Глиссону ≤ 7 баллов и уровнем ПСА < 20 нг/мл), которые получали различные режимы НГТ от 0 до 6 месяцев перед операцией. Участники исследования были в основном из низкой и промежуточной категорий риска по определению D'Amico, тем не менее, не получено данных об увеличении РСВ и 5-летней БРВ (соответственно, 60,2% и 68,2%, p=0,73). В группе НГТ отмечено снижение патологической стадии (OR 2.42, 95% CI 1.50-3.90, p=0,0003), частоты позитивного хирургического края (OR 0.34, 95% CI 0.27-0.42, p<0,00001) и частоты вовлечения регионарных лимфоузлов (OR 0.63, 95% CI 0.42 - 0.93, p=0,02) [190].

Среди отечественных работ впервые данной проблеме у пациентов высокого риска посвящено исследование Алексеева Б.Я. (2006 г.), в котором

РПЭ представлена как наиболее эффективный метод лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ: раковоспецифичная выживаемость и общая выживаемость больных были достоверно выше в группе хирургического лечения по сравнению с группой комбинированного лечения (НГТ+РПЭ), вероятность клинического прогрессирования (местного рецидива и метастазов) после только хирургического лечения была на 44,6% меньше, чем при проведении комбинированного лечения. Преимущество РПЭ по БРВ было более выражено в группах больных с местно-распространенным РПЖ, с уровнем ПСА более 20 нг/мл и при низкой дифференцировке опухоли. В работе подобное преимущество хирургического лечения перед комбинированным объясняется тем, что НГТ проводилась больным с неблагоприятными факторами прогноза, а также неоднородностью этой группы по режимам эндокринной терапии [5].

Кроме того, НГТ влияет на результаты диагностических исследований. Наиболее очевидно это при оценке первичного процесса с использованием функциональных методов, позволяющих оценить степень накопления препарата до и после неoadьювантного лечения [247]. После курса терапии на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА отмечено значительное снижение ПСА, SUV_p (стандартизированный показатель захвата в первичной опухоли) и SUV_{ln} (показатель захвата препарата в лимфоузлах) у 109 пациентов с РПЖ. Снижение SUV_p отмечено у 91 пациента (84%), тогда как у 17 (16%) было отсутствие динамики или увеличение интенсивности захвата трекера. Пациенты с суммой Глисона 7 и выше имели достоверно более высокий метаболический ответ и менее выраженное снижение ПСА. Всего у 16 (15%) пациентов отмечено прогрессирование заболевания и 9 (8%) план проведения лечения (лучевая терапия) был изменён в связи с результатами ПЭТ/КТ [247].

Более поздние работы также показали как благоприятное влияние НГТ, так и отсутствие значимых изменений. Так, анализ результатов выполнения 531 РПЭ (2010 - 2017 годы) показал частоту ПХК 30,1% (160/531) и у 97 из них - в апексе

железы. По данным авторов, НГТ оказалась независимым фактором, приводящим к уменьшению ПХК у пациентов с опухолью в биопсийных столбиках, взятых из апекса простаты [77].

Позднее, Enokida H. и соавт. сообщили о результатах применения комбинированной гормональной терапии с использованием эстрамустина и агониста/антагониста ЛГРГ в неoadъювантном режиме в течение 6 месяцев и последующей РПЭ у 87 пациентов с РПЖ-ВР. 3-летняя БРВ составила 74,9%. Наличие опухоли в 50% и более биопсийных столбиков и стадия pT3 были независимыми предикторами БХР после комбинированного лечения. 17 пациентов с прогрессированием после комбинированного лечения в течение наблюдения (медиана 37,7 месяцев) получили «спасительную» гормональную терапию и лучевую терапию, без дальнейшего прогрессирования [97].

К работам, показавшим улучшение онкологических результатов после НГТ с последующей РПЭ, относится многоцентровое ретроспективное исследование Tosco L. и соавторов. Среди 1573 мужчин с высоким риском РПЖ только хирургическое лечение проведено 170 пациентам и 403 получили неoadъювантную гормонотерапию. При медиане наблюдения 56 месяцев показано, что в группе предоперационной ГТ риск смерти вследствие основного заболевания был ниже (95%ДИ 0,3-0,8; $p < 0,01$) [327].

Современные варианты неoadъювантной гормонотерапии включают в себя не только агонисты/антагонисты ЛГРГ, но и, как в исследовании Ravi P. и соавторов, новые антиандрогены (энзалутамил, апалутамид, абиратерона ацетат). В данной работе проведено сравнение результатов лечения больных РПЖ высокого риска - 112 пациентов, получивших гормональную терапию и последующую простатэктомию с 259 пациентами, которым была выполнена только РПЭ. Несмотря на то, что в группе НГТ больше пациентов имели агрессивный рак (сумма Глисона 9-10), местнораспространенный процесс и уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, время до БХР (HR=0,25 [95% CI 0,18–0,37]) и

выживаемость без метастазов (HR=0,26 [0,15–0,46]) у этих больных были значительно больше по сравнению с теми, кому проведено только хирургическое лечение [274].

Спорным моментом медикаментозной терапии локализованного и местнораспространенного РПЖ является полный ответ на терапию. Стадия pT0 выявляется у 0,5-1,5% больных после РПЭ без предшествующего лекарственного лечения, после трехмесячной НГТ этот показатель увеличивается до 5%, а при использовании пролонгированной (6 и более месяцев) - до 16% [185]. Однако, спустя время те же авторы при повторном просмотре гистологических препаратов 135 пациентов (стадия T1–3N0M0) выявили резидуальную опухоль в 65% образцах с первоначальной стадией pT0 [186]. Даже такой высокий процент лечебного патоморфоза (5,2%) авторы считают завышенным, поскольку НГТ изначально уменьшает объем опухоли, вызывает множество дополнительных регрессивных изменений ткани простаты, а тщательная обработка патоморфологического материала, начиная от его вырезки и заканчивая микроскопией, способна пропустить множество микрофокусов заболевания.

Таким образом, несмотря на то, что НГТ приводит к уменьшению объема опухоли на 30-50%, уровня ПСА на 40-90%, к снижению патоморфологической стадии в 30% случаев и к уменьшению частоты выявления опухолевого роста по линии резекции в 18-37% случаев (при клинической стадии T2), ни в одном из исследований не выявлено достоверных различий в БРВ и длительности периода до развития прогрессирования у больных. Именно поэтому гормональная терапия до операции не может считаться стандартным методом лечения локализованного и местно-распространенного РПЖ.

1.4.1.2. Неoadъювантная химиотерапия в монорежиме

и химиогормональная терапия.

Анализ данных по применению неoadъювантной терапии показал, что, несмотря на более благоприятные результаты по ряду показателей (меньше частота положительного хирургического края, инвазии регионарных лимфоузлов и выше выявляемость ограниченного железой опухолевого процесса), НГТ не показала улучшения общей выживаемости (ОВ) и раково-специфической выживаемости (PCB) [308]. Этот факт привел к идее о применении препаратов второй линии терапии (доцетаксел) для улучшения результатов РПЭ.

Длительное время химиотерапия РПЖ считалась малоэффективной и применялась только тогда, когда возможности других методов исчерпаны. По мнению Yagoda A. и Petrylak D., её эффективность даже в отношении гормонально-резистентного РПЖ оставалась крайне низкой (уровень ответа на лечение составляет 8,7% случаев (от 6,4% до 9%, ДИ - 95%). По сообщению Матвеева Б.П., с 2001 года новыми терапевтическими мишенями в ГР-РПЖ становятся Vcl2, EGF, p53 и топоизомеразы, активно идет изучением схем лечения с винбластином, карбоплатином, паклитакселом. Тем не менее клинический эффект выражен только у 25-35% больных, что вновь демонстрирует большие ограничения ХТ. Наиболее эффективными оказались комбинации, основанные на таксанах, где частота клинического ответа при их применении достигала 70-80%. Позже эти данные были подтверждены в исследованиях TAX 327 (240 пациентов) и SWOG 9916 (770 пациентов), где применение доцетаксела статистически достоверно снизило риск смерти на 20%-24% по сравнению со стандартным лечением митоксантроном, частота регресса ПСА достигла 85%, а симптоматический ответ в виде уменьшения болевого синдрома отмечен у 59% (TAX 327) и 55% (SWOG 9916). Российский опыт аналогичного использования доцетаксела кумулирован Карякиным О.Б. в виде многоцентрового пострегистрационного исследования TANDEM (149 пациентов). Оценку эффективности терапии также проводили с учетом

показателя ПСА, наличия болевого синдрома и метастатических измеряемых очагов: снижение уровня ПСА на 50% зарегистрировано у 47,5% пациентов, регрессия измеряемых очагов зафиксирована в 47% случаев (частичный эффект), эффект в отношении боли на момент завершения терапии отмечен у 13,3% человек. При оценке костных метастазов на момент окончания лечения прогрессирование зарегистрировано всего у 7 (5,2%) больных. Таким образом, появление вышеперечисленных публикаций в 2000х о достаточно высокой противоопухолевой активности доцетаксела в отношении РПЖ определило целесообразность выполнения исследований, посвященных клиническим и морфологическим эффектам его применения в неoadъювантном режиме.

Исследования раннего периода по оценке эффективности неoadъювантной монотерапии доцетакселом представляли собой относительно небольшие серии исследований ($26,5 \pm 3,75$ человек) с разовой дозой доцетаксела 36-40 мг/м² [104], [205]. Средний уровень ПСА до начала терапии составлял 9,93 (2,5-30,1) нг/мл, частота клинически местно-распространённого процесса варьировалась от 16 до 57,2% случаев, однако на фоне НХТ изменение (повышение) стадии отмечено в половине случаев. Первые результаты были представлены в 2001 году Oh W.K. и соавт., где была показана безопасность данной схемы лечения [245], а позднее – данные об онкологической эффективности [104].

В исследовании Febbo P.G. и соавторов уровень ПСА до начала лечения составил $12,0 \pm 1,86$ (CI 95%: 8,2–15,8). После проведенных 6 циклов монотерапии доцетакселом у 64-79% мужчин выявлено достоверное снижение послеоперационного ПСА; у остальных отмечен рост антигена после завершения лечения [104]. При этом не выявлено ни одного случая полного патологического ответа (ППО). У Dreicer R. в 89% случаев отмечено экстракапсулярное распространение и инвазия в семенные пузырьки у 32% больных. Высокая частота местно-распространенного процесса и вовлечения регионарных

лимфоузлов отмечена у Magi-Galluzzi С. и соавторов - соответственно у 39,3% и 14,3% пациентов. Несмотря на это, при медиане наблюдения 49,5 (от 23 до 72) показаны приемлемые результаты лечения: 43% пациентов не нуждались в дополнительной терапии по поводу рецидива [205].

Дальнейшие работы по оценке эффективности неоадьювантной терапии при РПЖ проводились в сочетании химиопрепарата и гормональной терапии, что связано с данными о роли ГТ в андрогенной супрессии. Неоадьювантная терапия в виде сочетанного применения химио- и гормонального препарата показала свою эффективность в виде более выраженного снижения ПСА и уменьшения размеров как предстательной железы, так и опухоли [320]. Prayer-Galetti Т и соавт. первыми обнаружили порог ППО в 5% (3 пациента) на проводимую терапию. При медиане наблюдения 53 месяца у 42% мужчин отсутствовали признаки рецидива заболевания, а 5-летняя БРВ у пациентов с ППО достигала 85% [268]. Еще более частый ППО (11,1%) показан на маленькой группе пациентов в работе Narrita S. и соавторов, при этом авторами не выявлено случаев позитивного хирургического края, а при сравнении клинической и патоморфологической распространенности процесса отмечено снижение распространённости после НХТ в 28% случаев [237]. Стоит отметить, что частота рN+ в работах с использованием НХТ была достаточно высока, и составила от 18,1% [299] до 22,2% [237].

Ввиду неоднозначности вышеприведенных исследований, в последнее время отмечен интерес к проблеме эффективности неоадьювантной химиогормональной терапии в ряде проспективных работ. Одной из наиболее значимых стало исследование Cancer and Leukemia Group В 90203 (Alliance), сравнившее результаты лечения пациентов с РПЖ-ВР путем выполнения РПЭ с и без НХТ (доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели, 6 циклов) при локализованном раке простаты высокого риска. Из негативного влияния стоит

отметить высокую частоту НЯ 3 степени (26%) и 4 степени (16%) в группе НХГТ. При медиане наблюдения 6,1 лет, среди 788 пациентов, включенных в исследование, неoadъювантная терапия была, по сравнению с только хирургическим лечением, ассоциирована с улучшением общей выживаемостью (HR 0,69; 95% CI, 0,48-0,99), улучшением безметастатической (HR 0,70; 95% CI, 0,51-0,95) и общей выживаемости (HR 0,61; 95% CI, 0,40-0,94). Тем не менее, первичная конечная точка исследования - трёхлетняя выживаемость без биохимического прогрессирования - не была достигнута. Это, а также необходимость оценивать баланс между эффективностью и токсичностью при проведении НХГТ, привело авторов к выводу о том, что на сегодняшний день рутинная НХГТ не может быть рекомендована всем больным РПЖ-ВР [89].

Обобщенные данные по НХТ с доцетакселом показывают влияние на клинические, радиологические и патоморфологические показатели течения РПЖ. Однако, требуется дальнейшее подтверждение полученных результатов при долгосрочном наблюдении в условиях III фазы клинических исследований. С учетом отсутствия оптимальных данных по достижению полного патологического ответа и влиянию этих результатов на общую выживаемость, действующие клинические рекомендации выступают против назначения химиотерапии в неoadъювантном режиме для пациентов с локализованным или местно-распространенным РПЖ-ВР.

Таким образом, на сегодняшний день нет единого мнения об эффективности и целесообразности проведения неoadъювантной терапии перед выполнением РПЭ. Это касается неoadъювантного использования гормональной терапии, химиотерапии и химиогормональной терапии, прежде всего - из-за ограниченных по продолжительности и числу наблюдений данных об эффективности.

1.4.1.3. Лечебный патоморфоз при неoadъювантной терапии РПЖ.

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения. Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х – начале 80-х годов прошлого столетия с момента внедрения неoadьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований [17]. Изучение патоморфоза в опухолевой ткани широко применяют для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии. Наиболее полно действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани. Полный лечебный патоморфоз означает отсутствие опухолевых клеток. В зависимости от степени изменений в опухоли в клинической практике наиболее часто используются две классификации лечебного патоморфоза: классификация по Лушникову Е.Ф. (четыре степени, от слабой - дистрофия отдельных клеток, до полной - тотальный некроз) и классификация по Miller-Rayne (1-я степень – малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток, но без уменьшения их числа, до 5-й степени - нет определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли).

Murphy С. и соавт. по данным результатов лечения 37 пациентов после неoadьювантной гормональной терапии оценили 9 признаков злокачественного поражения простаты, включая ранее предложенную систему оценки патоморфоза по системе ABC [90]. Последняя оказалась наиболее воспроизводимой системой оценки патоморфоза по результатам РПЭ после неoadьювантной гормональной терапии ($\kappa=0.56-0.7$) [235]. Тем не менее, сегодня не существует специфических критериев изменения ткани РПЖ, возникающего под воздействием лечения.

При оценке патоморфоза по системе ABC, Efstathiou E. и соавт. отнесли к группе В менее 20% пациентов, а основная часть больных имела

крибриформный паттерн и/или интрадуктальный компонент - группа С (72%) [90]. При этом пациентам проводилась неоадьювантная терапия по разным схемам: четверть пациентов в этой работе получали доцетаксел (28 из 115; такое же количество - только гормональную терапию и половина - кетоконазол, эстрамустин, доксорубицин или винбластин). В течение 6,6 лет наблюдения у около половины пациентов группы С отмечен БХР; в группах А и В этот показатель составил около 13%.

1.4.1.4. Клинические, лабораторные и молекулярно-генетические маркеры эффективности неоадьювантной терапии.

На сегодняшний день не представлено работ, характеризующих пациентов, которым показана НХТ и у кого из больных после неоадьювантного лечения разовьется раннее прогрессирование заболевания. Такое прогнозирование строится на основе совокупности нескольких факторов, выявлять и оценивать которые можно на этапе предоперационного обследования. Однако, изолированное использование факторов предоперационного прогноза не позволяет выделить пациентов с высоким риском развития рецидива, нуждающихся в неоадьювантной терапии. Это обусловлено либо низкой чувствительностью негативного значения признака, либо малым числом пациентов с рецидивом, которые демонстрировали этот фактор.

Одним из потенциальных критериев отбора больных для проведения неоадьювантного лечения является оценка экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса в биопсийном материале и после проведенного предоперационного лечения выявило ряд тканевых (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетических/эпигенетических (с-мус, ERG, PTEN) биомаркеров, способных прогнозировать эффективность комбинированного лечения, агрессивность заболевания и вероятность прогрессирования. Ранее эти

изменения оценивались в ряде публикаций, в том числе и при местнораспространенном заболевании [136].

Таким образом, имеющиеся в арсенале клинические, лабораторные и молекулярно-генетические маркеры требует дополнительного изучения в отношении прогнозирования риска рецидива, с целью оптимальной стратификации пациентов для комбинированного лечения в целом и НХТ в частности.

1.4.2. Прогрессирование рака простаты высокого риска.

Известно, что не у всех пациентов с БХР после РПЭ разовьётся клинический рецидив. В двух исследованиях, включивших 1997 и 2400 пациентов после РПЭ, только в 23-34% случаев биохимического рецидива выявлены клинические очаги и 6% этих больных умерли от РПЖ [46, 267]. Среди факторов развития клинического рецидива при росте ПСА предложены время удвоения ПСА меньше 3 месяцев, стадия Т3b, сумма Глисона 8-10, время до БХР <3 месяцев и т.д. Таким больным необходимо проведение раннего и агрессивного спасительного лечения [331]. Пациенты из группы низкого риска развития клинического рецидива (время до БХР более 3 лет, сумма Глисона <7, стадия Т2с и меньше, время удвоения ПСА >12 месяцев) имеют не только низкий риск развития метастазов и смерти от РПЖ, но и лучше отвечают на спасительную ЛТ. Среди прочих факторов, показавших свое влияние на вероятность прогрессирования после радикального лечения, выделяют лабораторно-анамнестические, такие как метаболический синдром и ожирение. Так, по результатам ретроспективного анализа выполнения 1100 простатэктомий при длительности наблюдения 44 месяца выявлены менее благоприятные онкологические результаты у пациентов с ИМТ >30 кг/м². Выяснено, что процент пациентов с ожирением выше среди больных с РПЖ-ВР- 41,2% против 32,0% при низком/промежуточном риске. Частота ПХК была одинаковой, однако

сумма баллов по Глисону оказалась выше у пациентов с метаболическим синдромом. Биохимический рецидив развивался достоверно чаще у больных с ИМТ >30 кг/м² - 32,4% против 16,9% (p<0,001; OR 4,06) [54].

1.4.2.1. Обследование и лечение при развитии биохимического рецидива.

До развития современных методов лучевой диагностики отмечалось, что биохимический рецидив (БХР) после РПЭ или ЛТ предвещал клинические рецидивы в среднем на 7-8 лет [267], так как частота выявления очагов у бессимптомных пациентов с помощью остеосцинтиграфии составляет <5% при уровне ПСА <7 нг/мл и отсутствии симптомов и только 11-14% пациентов с БХР имеют очаги при КТ живота и таза [286]. Проведение спасительной ЛТ при биохимическом прогрессировании - один из активно обсуждаемых вопросов тактики после выполнения РПЭ при РПЖ-ВР. Данный вопрос оценен в трех проспективных исследованиях - EORTC 22911, ARO 9602, и SWOG 8794; все работы показали улучшение ВВП при проведении адъювантной ЛТ, однако только исследование SWOG 8794 выявило более высокие показатели выживаемости без отдаленных метастазов и ОВ [322]. Данные исследования SWOG были валидированы Hwang W.L. и соавторами, проведшим анализ результатов лечения 1566 пациентов с неблагоприятной гистологией (pT3 и/или R+), 1195 из которых имели после РПЭ уровень ПСА меньше 0,1 нг/мл, а 371 - от 0,1 до 0,5 нг/мл. Больные в группе адъювантной ЛТ имели меньшую частоту развития БХР (43% против 69%), отдаленных метастазов (5% против 15%) и выше ОВ (91% против 79%) по сравнению с терапией, начатой по поводу повышения ПСА. Мультивариантный анализ показал благоприятное влияние адъювантной ЛТ, низких суммы баллов по Глисону и стадии Т, облучения таза и послеоперационной ГТ на развитие БХР [159].

Получившая развитие в последнее время тенденция к активной оценке изменений при БХР (т.е. поиск возможных клинических очагов) стала возможным благодаря появлению новых маркеров в лучевой диагностике, а именно - в ПЭТ/КТ. Одним из первых оценённых и признанных трейсеров стал 11С-холин. ПЭТ/КТ с 11С-холином может выявлять множественные костные метастазы у пациентов с единичным метастазом на остеосцинтиграфии (ОСГ) [117] и у 15% пациентов с БХР после РПЭ при негативной ОСГ [116]. Однако, несмотря на более высокую чувствительность и специфичность 11С-ПЭТ/КТ по сравнению с ОСГ и меньшую частоту ложноположительных результатов, ее роль в выявлении метастатически пораженных лимфоузлов до сих пор остаётся неясной вследствие низкой чувствительности.

Диагностическая ценность ПЭТ/КТ зависит от уровня ПСА и его динамики [61]. У больных с БХР после РПЖ ПЭТ/КТ с 11С-холином выявляет клинический очаг только у 5-24% при уровне ПСА <1 нг/мл и у 67-100% при ПСА >5 нг/мл. Метаанализ Treglia G. и соавт. показал частоту выявления 65% при времени удвоения ПСА <6 месяцев; в 71% и 77% очаги были выявлены при скорости прироста ПСА, соответственно, >1 и >2 нг/мл/год [330]. Несмотря на свои ограничения, ПЭТ/КТ с 11С-холином способно изменить лечебную тактику у 18-48% пациентов с БХР после первичного лечения [222]. Так, в ретроспективном исследовании из 150 пациентов 25,5% была проведена спасительная терапия, которая, в свою очередь, показала эффективность в виде полного биохимического ответа у 35,7% больных при средней длительности наблюдения 18,3 месяца [61].

Другим методом выявления клинических очагов является ПЭТ/КТ с простатспецифическим мембранным антигеном (ПСМА). В ранних сериях показана частота выявления 15-58%, 25-73%, 69-100% и 71-100% при уровне ПСА, соответственно, 0,2-0,5 нг/мл, 0,5-1 нг/мл, 1-2 и > 2 нг/мл [292]. Преимущество ПЭТ/КТ с ПСМА над исследованием с холином заключается в

более высокой чувствительности и более выражено при уровне ПСА <1 нг/мл [228]. Прямое сравнение двух методов показало, что у 32 пациентов с негативным ПЭТ/КТ с 11С-холином в 14 (44%) случаях (8 - ложе простаты, 6 - лимфатические узлы) 68Ga-ПСМА ПЭТ/КТ выявила позитивные очаги [44]. Perera M. и соавт. показали положительную корреляцию между частотой выявления очагов и скоростью прироста ПСА, временем удвоения ПСА [260]. Проспективное мультицентровое исследование, включившее в анализ 323 пациента с БХР, показало изменение лечебной тактики в 62% при оценке прогрессирования с помощью ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА по сравнению с традиционным стадированием, в основном за счёт уменьшения количества случаев с прежде не выявленным ранее рецидивным очагом (77% против 19%, $p < 0,001$) и значительного повышения количества пациентов с метастатическим процессом (11% против 57%) [283]. Emmett M. и соавторы в одноцентровом исследовании (164 пациента с ПСА <1 нг/мл) показали, что при наличии очага на ПЭТ/КТ, спасительная лучевая терапия на ложе простаты/таз в 85% случаев приводит к ответу на лечение по сравнению с 65% при проведении только гормональной терапии. У трети пациентов (36 из 99) с рецидивом, ограниченным ложем простаты, ответ получен у 83% больных. Авторы предлагают разделить больных с БХР на группы с высокой (пациенты с отсутствием изменений при ПЭТ/КТ или локализованный процесс в ложе простаты) и низкой (позитивные лимфоузлы или отдалённые изменения) вероятностью ответа на последующее лечение [95].

В последнее время ещё несколько препаратов для ПЭТ/КТ признаны эффективным в использовании при БХР - это 18F-флуорид (18F-Fluoride) и 18F-флуцикловин (18F-Fluciclovine). Выполнение ПЭТ и ПЭТ/КТ с ними в ранних сравнительных работах показало более высокую чувствительность по сравнению с остеосцинтиграфией при выявлении костных метастазов. Тем не менее, применение 18F-флуорида ограничено относительно низкой специфичностью и

недостаточной эффективностью в оценке мягкотканых метастазов [38]. 18F-флуцикловин показал свою эффективность в выявлении очагов при БХР в проспективном исследовании LOCATE. Из 213 пациентов со средним уровнем ПСА 1 нг/мл у 122 (57%) ПЭТ/КТ с 18F-флуцикловином выявило очаги, изменив тактику лечения у 59% (n=126) пациентов, из них в 25% (n=32) - со спасительной и системной терапии на наблюдение, в 24% (n=30) - с системной терапии на спасительную и в 9% (n=11) - со спасительной терапии на системную [28]. Позднее, системный обзор, включивший 9 работ и 850 пациентов с БХР после радикального лечения РПЖ (в том числе 64% - после РПЭ), показал следующие результаты использования ПЭТ/КТ с 18F-флуцикловином: частота выявления очагов между исследованиями варьировала от 26% до 83%. Более половины исследований сообщили о частоте выявления клинического очага в >50% исследований. Отмечена корреляция частоты выявления с уровнем ПСА, но даже при ПСА < 0,5 нг/мл она составила 53%. Частота выявления очагов в ложе простаты, экстрапростатических очагов, тазовых узлов и костных очагов составила, соответственно, 18%-78%, 8-72%, 8%-47% и 0%-26%. Изменение тактики лечения после получения результатов ПЭТ/КТ, проанализированное в двух исследованиях, произошло у 59–63% пациентов [272].

Тем не менее, несмотря на данные о высокой диагностической ценности ПЭТ/КТ в оценке пациентов с развитием биохимического рецидива, не все работы сводятся к такому выводу. Так, у Hanske J. и соавт. при оценке результатов лечения небольшой группы (n=43) пациентов, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ПСМА составили 32% (95% CI: 17.21-51.59) и 91,74% (95% CI: 85.45-95.45); позитивная (PPV) и негативная (NPV) предиктивная ценность ПЭТ/КТ с ПСМА составили, соответственно, 44,44% (95% CI: 25.98-64.58) и 86,72% (95% CI: 83.23-89.57). Авторами был сделан вывод о недостаточной точности современных исследований в отношении локализации метастатических очагов [137].

Таким образом, несмотря на весомые данные об эффективности ПЭТ/КТ в выявлении и локализации метастатических очагов, ее роль и оптимальный подход в отношении дальнейшего лечения окончательно не определены [82]. Несмотря на это, метод включён в современные стандарты обследования больных с БХР после локального лечения, как показавший свою эффективность в многочисленных исследованиях, в том числе и с включением пациентов с низким уровнем ПСА. Данный вывод сделан в метаанализе, включившем 43 исследования (5113 пациента), в том числе 18 (43,8%) - с пациентами после хирургического лечения. Средний уровень ПСА на момент выявления БХР составил 1,6 нг/мл (IQR 0.7–4.4), средний возраст пациентов - 68 лет (IQR 67–70). Из 43 исследований 33 (76,7%) оценивали эффективность ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА. Частота выявления очагов во всей когорте больных составила 70,2% (95% CI 65.0–75.4). Для уровня ПСА меньше 0,5, 0,5-0,9, 1-1,9 и ≥ 2 нг/мл частота выявления повышалась соответственно: 44,9% (95% CI 36.0–53.9), 61,3% (95% CI 52.3–70.3), 78,2% (95% CI 70.8–85.6) и 93,9% (95% CI 92.0–95.8). Авторы пришли к выводу о высокой диагностической ценности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА при низких (>0,5 нг/мл) показателях ПСА [318].

1.4.2.2. Терапия при развитии клинического рецидива: спасительная лимфаденэктомия.

Гормональная терапия в течение более 50 лет является стандартом при выявлении метастазов после изначально радикального лечения [69]. В последнее время, с внедрением новых технологий диагностики (11С-ПЭТ/КТ, ПСМА-ПЭТ/КТ, и т.д.) и лечения (например, современные минимально инвазивные технологии), понятие клинического рецидива изменилось в сторону большей выполнимости полноценного циторедуктивного вмешательства [266, 297]. По времени это совпало с развитием концепции олигометастатического процесса как этапа развития онкологического заболевания от локализованного состояния

к массивному метастатическому поражению [142]. Это послужило основой для развития лечения, направленного на воздействие на метастатические очаги (MDT, metastasis directed therapy), в результате чего было показано, что пациенты с клиническим рецидивом в лимфоузлах имеют более благоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого развились скелетные и/или висцеральные метастазы [249].

Niester A. и соавторы выполнили 52 хирургических вмешательства в объеме спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) 46 пациентам (из них 77% - открытая и 23% - лапароскопическая) после радикального хирургического лечения с развившимся клиническим рецидивом в тазовых и абдоминальных лимфоузлах. Средний уровень ПСА составлял 2,9 (IQR 1,2-6,1) нг/мл. Наличие опухоли было подтверждено в 39 (75%) случаях. Операция показала свою безопасность - средний объем кровопотери составил 50 мл, а осложнения I/II и \geq III степени развились, соответственно, у 4 и 7 пациентов. Среднее количество удаленных лимфоузлов было 6 (IQR от 4 до 13). Основным параметром, принятым авторами за критерий эффективности лечения, была частота ремиссии после спасительного лечения. За время наблюдения, отсутствие эффекта после спасительного хирургического лечения наблюдалось у 2 из 7 пациентов при надире ПСА $<0,01$ нг/мл и $>0,2$ нг/мл при дальнейшем наблюдении, у 12 пациентов после СЛАЭ при ПСА $>0,01$ нг/мл и достижения первоначального уровня, у 22 пациентов при отсутствии динамики ПСА и назначении дополнительного спасительного лечения. Пациентам последних двух групп (ПСА после СЛАЭ $>0,01$ нг/мл) средняя отсрочка системного лечения была 4 месяца. Авторы сделали вывод о достоверно более значимом и продолжительном эффекте у пациентов, подвергнутых СЛАЭ, только при снижении ПСА ниже 0,01 нг/мл [149].

Результаты с более длительным наблюдением (не менее 5 лет после спасительного хирургического лечения, средняя длительность - 81,1 месяцев)

представлены Suardi N. и соавторами. У 59,3% пациентов (35 из 59 прооперированных) отмечен биохимический ответ. Восьмилетняя выживаемость без биохимического рецидива у пациентов с полным биохимическим ответом (ПСА <0,2 нг/мл после СЛАЭ) составила 23%, а частота повторного клинического рецидива и раковоспецифической летальности за этот же период - соответственно, 38% и 81%. Анализ результатов спасительного хирургического лечения показал, что единственным параметром, ассоциированным с риском дальнейшего прогрессирования, является поражение ретроперитонеальных лимфоузлов [313]. Результаты этой же группы авторов, но с более длительным наблюдением и большей когортой пациентов, показали, что из 654 пациентов, которым была выполнена СЛАЭ по поводу рецидива в лимфоузлах, выявленного на ПЭТ/КТ, только у 25% отмечен клинический рецидив в течение одного года. У 91% из этих больных выявлено менее четырех очагов при обследовании по поводу биохимического рецидива, что, по мнению авторов, является подтверждением концепции эффективности хирургического лечения олигометастатического рака простаты с поражением лимфоузлов [112].

Энтузиазм в отношении спасительного хирургического лечения не разделяют другие исследователи. На небольшой группе (n=43) с выявленным по данным ПЭТ/КТ с ПСМА клиническим рецидивом в регионарных лимфоузлах только 8 пациентов (18,6%) имели биохимический ответ в течение 40 дней после СЛАЭ, а среднее время до биохимического рецидива составило 2 месяца. Необходимость назначения гормональной терапии, лучевой терапии или их комбинации в адьювантном режиме возникла в 62,8% случаев. Авторами был сделан вывод о недостаточной эффективности спасительного хирургического лечения - ни как метода, приводящего к излечению, ни как опции, позволяющей отсрочить системную терапию [137].

Кроме того, не определена тактика дальнейшего наблюдения и лечения после проведения СЛАЭ, как при выявлении поражённых лимфоузлов, так и при

их отсутствии. Ранее был предложен новый возможный критерий эффективности «спасительного» лечения - выживаемость без дальнейшей терапии (выживаемость без лечения, ВБЛ). Данный показатель, характеризующий интервал времени между окончанием оцениваемого вида лечения до начала нового метода, с недавнего времени используется в оценке системной терапии [276], однако данных о возможности его использования в качестве инструмента контроля эффективности неoadьювантной терапии с последующей РПЭ и при проведении спасительной ТЛАЭ на сегодняшний день нет.

Остается открытым вопрос и об объеме СТЛАЭ. С целью определения оптимального объема спасительной лимфаденэктомии у пациентов с прогрессированием в лимфоузлы после РПЭ, Bravi С.А. и соавторы провели анализ результатов выполнения билатеральной операции у 189 пациентов (90% - один очаг, 10% - два очага) с односторонним по данным ПЭТ/КТ (49% - с 11С-холином, 51% - с 68Ga-ПСМА) поражением. Первичной конечной точкой было определение при патоморфологическом исследовании метастатических очагов на стороне, противоположной выявленным изменениям. Частота пропущенных при предоперационном обследовании контрлатеральных очагов составила 18% (34/189), не зависела от трейсера ПЭТ/КТ (27% и 29% соответственно при исследовании с 11С-холином и 68Ga-ПСМА), однако различалась в зависимости от количества визуализированных до операции очагов - 17% (29/171) при единичном определявшемся узле и 28% (5/18) при двух позитивных лимфоузлах. При этом наличие единственного определяемого очага на ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА было предиктором низкой частоты контрлатерального поражения (в 6% случаев), в отличие от исследования с 11С-холином (28%) (OR 0,24; p=0,001). Тем не менее, у пациентов с единичным рецидивным лимфоузлом при выполнении ПЭТ/КТ с 68Ga-ПСМА показано большее число очагов в 77%

случаев, что, по мнению авторов, подтверждает необходимость более расширенного варианта диссекции [51].

Таким образом, учитывая разные результаты исследований и противоречивые выводы, роль спасительной лимфаденэктомии при развитии клинического рецидива и критерии отбора пациентов для ее выполнения на сегодняшний день не определены [82].

Несмотря на подобные противоречия, интерес к спасительной ТЛАЭ не только сохраняется, но и развивается. Так, в небольшом ретроспективном исследовании предложено выполнение СТЛАЭ у пациентов с кастрационно-резистентным РПЖ (КРРПЖ) с поражением только лимфоузлов (23 пациента) и сравнение результатов с только гормональной терапией (22 пациента). Характеристики больных в обеих группах были идентичными, за исключением таких показателей как средний возраст (55,8 лет в группе СТЛАЭ и 60,3 года в группе ГТ), подозрение на наличие ретроперитонеальных очагов (соответственно, 21,7% и 63,6%) и более длительное время удвоения ПСА (1,08 против 0,6 лет). После хирургического лечения (СТЛАЭ) пациенты имели ниже уровень ПСА (0,15 нг/мл по сравнению с 1,3 нг/мл при ГТ; $p = 0,01$), большую степень снижения ПСА (62,8% и 17,7%; $p = 0,04$), короче время до достижения надир ПСА (1,0 против 6,1 месяцев; $p < 0,001$) и более длительное время до назначения второй линии системной терапии (25,3 против 23,7 месяцев; $p = 0,04$). Медиана времени до БХР и клинического рецидива также было более продолжительным при спасительном хирургическом лечении (13,3 и 21,1 месяцев) в сравнении с получавшими ГТ (6,3 и 14,2 месяцев). Авторы сделали вывод об эффективности СТЛАЭ у ряда пациентов с КРРПЖ и необходимости поиска факторов прогноза эффективности хирургического лечения в дальнейших исследованиях [45].

1.5. Заключение.

Радикальная простатэктомия на сегодняшний день является одним из стандартных вариантов лечения рака предстательной железы высокого риска. Сегодня понятно, что онкологический исход болезни не всегда зависит от объема выполненной операции, определяющим часто является агрессивность опухолевого заболевания, которую зачастую не удастся установить использованием классических критериев и номограмм. Стремление повысить точность диагностики (с использованием молекулярно-генетических, иммуногистохимических показателей, новых подходов в лучевой диагностике) является одним из основополагающих моментов. Второй ключевой вопрос в лечении данной группы больных - это возможность назначить адекватное лечение, соответствующее прогнозу заболевания. Не вызывает сомнения вопрос, что у ряда этих пациентов только радикальная операция не приведет к улучшению онкологических показателей. Именно в таких случаях целесообразно рассматривать варианты комбинированного лечения. Несмотря на то, что неoadьювантная терапия при РПЖ на сегодняшний день не показала улучшения онкологических результатов в общей группе, поиски схем лечения и подходящей для комбинированной терапии когорты пациентов продолжаются. Несмотря на то, что в группе больных с высоким риском прогрессирования РПЖ акцент делается на показатели выживаемости, функциональные результаты (удержание мочи, сексуальная функция) и их оценка также являются важными показателями качественного лечения. Конечно, ни один вариант лечебной тактики не гарантирует отсутствия рецидива и прогрессирования. В случае его выявления в региональных/забрюшинных лимфоузлах, одной из возможных опций является «спасительная» лимфоаденэктомия, для выполнения которой критерии отбора больных также не очевидны. Таким образом, целесообразность наличия удобных, воспроизводимых и надежных в достижении хороших функциональных и онкологических результатов алгоритмов диагностики и лечения крайне высока. Решению этих вопросов и посвящена данная работа.

Глава 2. Материалы и методы.

В основу настоящего исследования положен анализ результатов обследования и лечения пациентов, получивших специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь по поводу наличия неметастатического РПЖ. После исключения 237 больных (включая трех пациентов с гистологией, не соответствующей аденокарциноме простаты, 54 пациентов с коротким периодом наблюдения и 180 - из-за отсутствия полного объема результатов до и после лечения), в окончательный анализ включены 832 пациента, пролеченных в период с 2001 по 2019 годы, в том числе - 577 пациентов, пролеченных по поводу первичной опухоли в отделении онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ в период с 2001 по 2018 годы, 61 пациент - в научно-исследовательском центре (НИЦ) урологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России с 2016 по 2019 годы и 194 пациента - в отделении урологии ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России.

При проведении данной работы учитывались рекомендации ведущих профессиональных медицинских ассоциаций:

- стандартное урологическое и онкоурологическое обследование проводили в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU);
- клиническую стадию заболевания устанавливали в соответствии с предложенной Международным Противораковым Союзом классификацией TNM восьмого издания (2017);
- степень дифференцировки опухоли определяли на основании рекомендаций Международного общества урологических патологов (ISUP) пересмотров 2005, 2014 годов;

- определение группы риска РПЖ осуществляли в соответствии с классификацией Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN), актуальной на момент диагностических мероприятий и лечения пациента.

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

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

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

Средний возраст 832 включенных в исследование пациентов составил $63,3 \pm 6,42$ лет. Медиана уровня ПСА до начала лечения была 15,4 нг/мл. По данным биопсии простаты, у 62,4% пациентов отмечался высокодифференцированный процесс - сумма Глисона 6 (3+3), у 75 пациентов (9,0%) - максимально агрессивная опухоль (сумма Глисона 8 и больше), у остальных 28,6% (n=238) опухоль ростом была умеренно агрессивной (сумма Глисона 7).

Клинически локализованный процесс установлен у 81,3% больных (n=676), а местная распространенность - у 18,8% (156 человек), в том числе 12,3% - с экстрапростатическим распространением и 6,5% - инвазия в семенные пузырьки (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в исследовании.

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

cT3a, n (%)	102 (12,3)
≥cT3b, n (%)	54 (6,5)

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

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

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

Диагностическая часть исследования заключалась в определении отдельным группам пациентов следующих показателей:

- уровень экспрессии микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы (n=33);
- уровень экспрессии микроРНК до и после неoadъювантного лечения больных РПЖ-ВР (n=36);
- оценка патоморфоза, иммуногистохимических показателей: тканевые (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры (с-мус, ERG, PTEN) (n=31);
- частота изменений при генотипировании опухолевого материала для определения мутации PCA3, T2E (TMPRSS2-ERG), SPOP, MSI, потери гетерозиготности генов PTEN и RB1 и тип HSD3B1 (n=52);
- результат обследования первичного очага путем выполнения мультипараметрической МРТ и ультразвукового исследования с компрессионной эластографией (n=32);

- результат оценки распространенности процесса с ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином и ^{68}Ga -ПСМА (n=32).

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

- взаимосвязь различных критериев стратификации (BP-EAU или BP-NCCN) и результатов лечения;
- эффективность неoadъювантной химиотерапии \pm гормональной терапии с последующим радикальным хирургическим лечением (n=57) - частота патоморфоза, изменение экспрессии микроРНК, ранние и отдаленные онкологические результаты, частота назначения адъювантной терапии;
- интервал времени от выявления заболевания (биопсии простаты) до начала лечения (при РПЖ высокого риска: менее 30 суток - 65 пациентов, 30-90 суток - 162 пациента; более 90 суток - 78 пациентов);
- частота недержания мочи, эректильной дисфункции после РПЭ в общей группе, группе высокого риска (с неoadъювантной терапией и без нее);
- эффективность объема хирургического вмешательства, влияние объема лимфодиссекции на онкологические результаты;
- эффективность спасительной лимфаденэктомии при регионарном прогрессировании после радикального лечения (n=25).

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

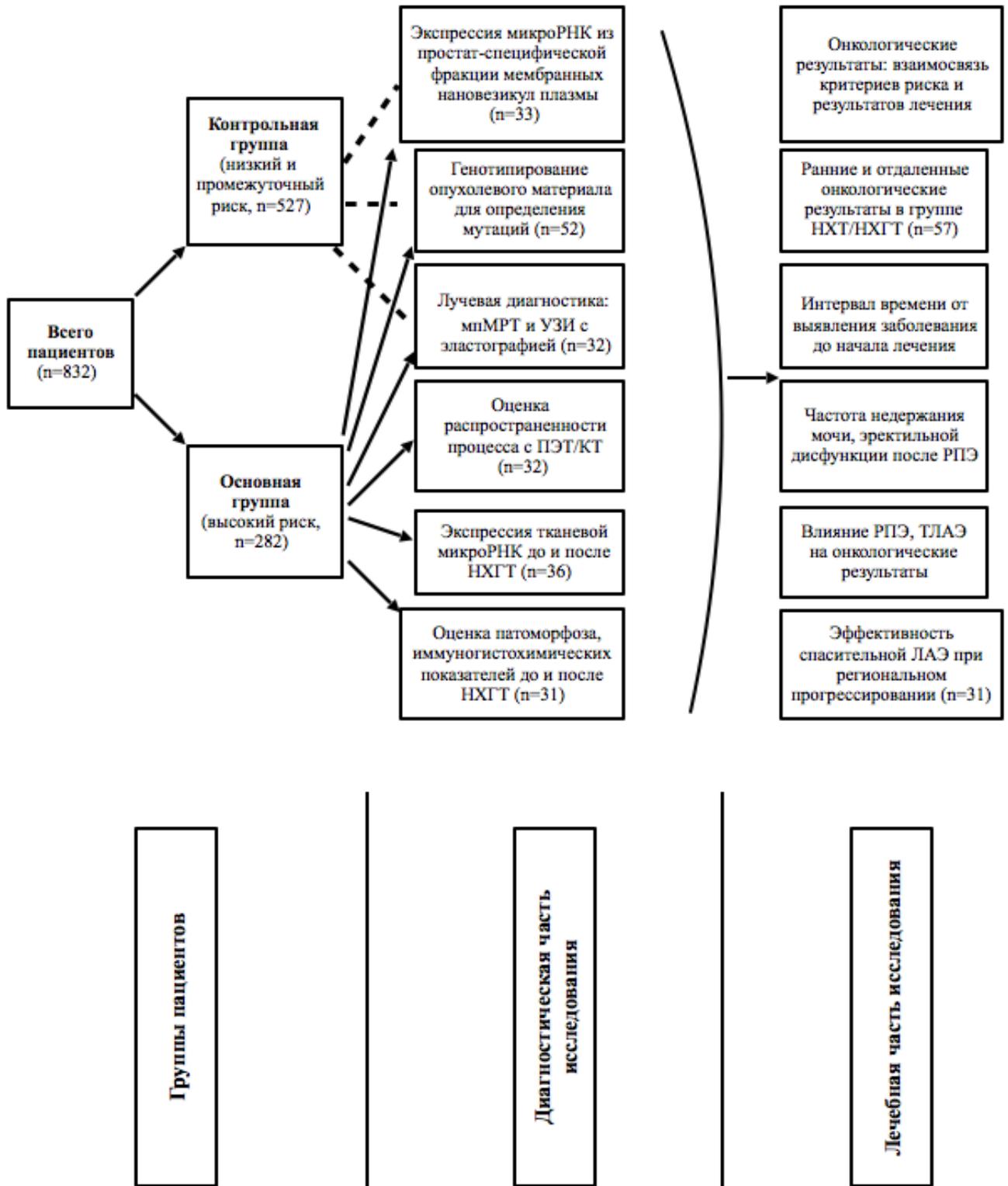


Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.1. Диагностический этап.

2.1.1. Анализ микроРНК в биоматериале пациентов с РПЖ.

2.1.1.1. Анализ микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы.

Для оценки диагностического потенциала микроРНК, проведен анализ плазмы пациентов с РПЖ. Прежде всего, у всей популяции пациентов с верифицированным раком простаты различных групп риска в сравнении с не имеющими онкозаболевание проведен анализ микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы. Образцы плазмы были взяты у пациентов с РПЖ, проходящих лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова и ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова. Плазма не имеющих онкозаболевание здоровых доноров (они и больные РПЖ подписали информированное согласие на участие в исследовании) была получена из отделения переливания крови НМИЦ онкологии. Исследование проведено в рамках государственного задания (АААА-А18-118032890186-5), одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. Н.Н. Петрова. Дизайн исследования соответствовал этическим принципам, изложенными в Хельсинкской декларации.

Кровь собирали в пробирки, содержащие ЭДТА, плазму немедленно отделяли центрифугированием и хранили при -80°C . После оттаивания плазму центрифугировали при 300g 10 мин, 1000g 10 мин и 2500g 10 мин и фильтровали через фильтр с размером пор 200 нм (Minisart High Flow/Sartorius, США). Для получения всей популяции ВНВ использовали декстран 450-650 кДа (Sigma-Aldrich, США) и полиэтиленгликоль 35 кДа (Sigma-Aldrich, США) в двухфазной полимерной системе. ВНВ, выделенные из 1 мл плазмы, растворяли в 100 мкл фосфатного буфера.

Размер и концентрацию ВНВ в плазме оценивали с помощью анализа отслеживания наночастиц (NTA). Измерения проводились на анализаторе Nanosight NS300 (Malvern, UK). Уровень камеры: 14, ползунок затвора: 1259, усиление ползунка: 366, пороговый уровень: 5. Каждый образец прокачивается через камеру наблюдения анализатора для выполнения 5 различных измерений микрообъемов одного и того же образца. Каждое измерение длилось 60 с, включало 1498 кадров. Среднее значение размера и концентрации наночастиц в суспензии рассчитывали по результатам 5 измерений.

Анализ поверхностных маркеров ВНВ плазмы выполнялся следующим образом. Пробоподготовка образцов осуществлялась с помощью набора Echo-FACS (HansaBioMed, Эстония) согласно протоколу производителя и предполагала неспецифическую ассоциацию ВНВ с поверхностью латексных микрочастиц. Детекция «экзосмальных» маркеров CD63 и CD9 проведена с помощью антител, конъюгированных с флуоресцентными метками FITC (CD63-FITC, Ab18235, Abcam, США) PE (CD9-PE, 312105, BioLegends, США) на анализаторе Cytoflex (Beckman Coulter, USA), оборудованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм.

Для получения позитивной к простатспецифическому мембранному антигену (ПСМА+) фракции внеклеточных нановезикул были использованы суперпарамагнитные частицы (МЧ), размером 1 мкм (Click Chemistry Tools, USA). Реакция проводилась с 1 мкл водной суспензии МЧ (1 мг/мл) и 1 мкл раствора аптамера (1 рМ), в течение 1 часа при комнатной температуре. Образованный комплекс (МЧ-Апт) отмывали от несвязанных молекул ДНК-аптамера и инкубировали с общей популяцией ВНВ плазмы в течение ночи. Эффективность связывания комплекса МЧ-Апт и ПСМА(+)ВНВ проводили методом проточной цитометрии, для этого ВНВ предварительно окрашивали липофильным красителем CM-Dil. «Истощение» фракции ПСМА(+)ВНВ в составе общей популяции ВНВ плазмы оценивали методом дот-блоттинга, после нормализации

содержания общего белка в сравниваемых суспензиях ВНВ методом Бредфорда. Детекция белков в составе суспензии ВНВ оценивали с помощью первичных антител к PSMA (Abcam 133579), CD9 (BioLegend 312102), CD63 (BioLegend 353039) и HSP70 (Патент РФ, 2722398), вторичных антител (XXX), меченных пероксидазой хрена и набора (333).

РНК из общей популяции ВНВ и ПСМА(+)ВНВ выделяли с помощью протеолиза набором RNAGEM (MicroGem, New Zealand). Анализ микроРНК проводили методом обратной транскрипции (ОТ) и последующей ПЦР, используя 2 мкл смеси, полученной после протеолиза, и соответствующие наборы ALMIR (Альгимед Техно, РБ) согласно протоколу производителя. Реакцию ОТ проводили 45 мин при 25°C; условия ПЦР: 5 мин - 95 °С, затем 40 циклов «5 сек - 95°C /15 сек - 60°C.).

Факт выделения ПСМА(+)ВНВ был подтвержден косвенным анализом. После двух последовательных процедур выделения с использованием проточной цитометрии везикулы окрашивали мембранофильным флуоресцентным красителем CM-Dil и полуколичественно оценивали ВНВ, фиксированные к МЧ-Апт комплексам, после двух последовательных процедур выделения была проведена с помощью проточной цитометрии. Сорбция ПСМА(+)ВНВ на МЧ-Апт проводилась в течение ночи, затем комплексы удаляли, а суспензию оставшихся ВНВ инкубировали со «свежими» МЧ-Апт комплексами.

После разработки и валидации эффективности технологии выделения ПСМА(+)ВНВ, эти везикулы были выделены из всех образцов, включенных в исследование. Тотальная РНК была выделена из ПСМА(+)ВНВ и из общей популяции ВНВ каждого образца. Полуколичественная оценка концентрации четырех молекул микроРНК была проведена методом ОТ-ПЦР. На основании данных литературы и ранее проведенных исследований были выбраны потенциально маркерные молекулы (mir-145, mir-221, mir-451a, mir-141). Каждая

реакция была проведена в трех повторах, значения Ct усреднены. Отдельно был проведен анализ микроРНК в тотальной и ПСМА(+) фракциях ВНВ, на основании нормализованных стандартным методом ($\Delta Ct = 2^{(Ct_{miR93} - Ct_{miRX})}$) результатов были определены средние для клинических групп значения.

2.1.1.2. Анализ экспрессии микроРНК до и после неoadъювантного лечения больных РПЖ-ВР.

Для выявления изменения экспрессии микроРНК до и после химиогормональной терапии, а также ее корреляции с онкологическими результатами, проводилось определение концентрации микроРНК-375 методом спектрофотометрии в биопсийном материале и в удаленной (радикальная простатэктомия) ткани простаты.

На базе научной лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» проведено молекулярное типирование опухолевой ткани простаты (послеоперационный материал), фиксированной 10%-м раствором нейтрального формалина и заключённой в парафин; получение супернатанта РНК методом депарафинизации минеральным маслом (локальный протокол). Весь анализ концентрации выполнен на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen) по рабочему протоколу № MAN0001987 от 16.02.2015г. Методика выделения супернатанта РНК из парафиновых срезов с депарафинизацией минеральным маслом и с использованием магнитного сорбента описана ранее. Для одновременной амплификации и измерения количества искомым молекул использовалась полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) с красителем SYBR green. Весь анализ ПЦР выполнен на амплификаторе CFX96 Real Time System («Bio-Rad», США). по рабочему протоколу Exiqon версия 6.2 от июля 2016г. В конце анализа проводилось сравнение группы комбинированного лечения и контрольной группы по степени экспрессии miRNA, предварительно выделенных в Exiqon GenEx qPCR analysis.

2.1.2. Оценка иммуногистохимических показателей у пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы.

Для оценки экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса на фоне проведенного предоперационного лечения, на базе лаборатории НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнено иммуногистохимическое исследование на биопсийном и операционном материале методом формирования ТМА-матрицы. Их анализ осуществлен по иммуногистохимическим маркерам подразделен в зависимости от их среды: тканевые (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры (с-мус, ERG, PTEN). Была проанализирована экспрессия показателей транскрипции: фактор ERG, ген фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), а также протоонкогенный белок MYC.

Сканирование гистологических микропрепаратов проводилось с помощью сканера Pannoramic 250 (3D Histech, Венгрия), а полученные изображения визуально проанализированы и размечены для определения наилучшего места для последующего получения столбика ткани из соответствующего парафинового блока с целью формирования ТМА-мультиблока. Парафиновые блоки и стекла изготавливались при помощи установки TMA Grand Master (3D Histech, Венгрия). Иммуногистохимическая окраска стекол на автоматизированной системе Ventana BenchMark ULTRA (Ventana, США), используя ИГХ-маркеры.

2.1.3. Выявление молекулярно-генетических изменений при РПЖ-ВР.

Для выделения из группы высокого риска пациентов с наиболее вероятным хорошим ответом на хирургическое лечение, у пациентов, прошедших лечение в клинике урологии ПСПбГМУ, на материале после РПЭ проведено

генотипирование опухолевого материала для определения мутации PCA3, T2E (TMPRSS2-ERG), SPOP, MSI, потери гетерозиготности генов PTEN, RB1 и тип HSD3B1. Выделение ДНК из фиксированного формалином и залитого парафином материала осуществлялось с применением набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen). Детекция альтераций в исследуемых генах проводилось с помощью метода мультиплексного анализа лигированных проб.

MLPA-анализ наличия делеций в исследуемых генах проводили с использованием 100 нг ДНК, разведенной в 5 мкл ТЕ-буфера, и коммерческого набора SALSA MLPA KIT P294 Tumour-loss (MRC Holland, Нидерланды). MLPA-продукт идентифицировали и количественно оценивали с помощью капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, США). Полученные данные были проанализированы с применением программного обеспечения Coffalyser.Net (MRC Holland, Нидерланды). Определение делеций осуществляли путем сравнения каждого фрагмента между исследуемым и референтным образцом. Последний представлял собой ДНК, которая была выделена из парафинового блока, полученного от пациента с гистологически верифицированной доброкачественной гиперплазией предстательной железы и отсутствием неопластических изменений. В соответствии с инструкцией к используемому набору MLPA для гетерозиготной делеции было установлено пороговое значение $<0,7$, для гомозиготной делеции – на уровне 0.

Для выявления уровня экспрессии PCA3 и наличия транскрипта TMPRSS2-ERG был проведен забор первых струй мочи объемом 30-50 мл. Исследование включало 58 пациентов с подозрением на РПЖ исходя из данных об уровне ПСА, наличии патологических изменений при ПРИ или ТРУЗИ. Всем пациентам, включенным в исследование, был определен индекс PCA3 и наличие транскрипта TMPRSS2-ERG. Забор осуществлялся после массажа предстательной железы с целью слущивания клеток в простатическую часть

уретры. Далее проводилось центрифугирование для получения осадка мочи с последующей стабилизацией нуклеиновых кислот с помощью фиксатора IntactRNA (Евроген, Россия) для дальнейшего хранения клинического материала. Выделение РНК из фиксированных образцов осуществлялось с помощью набора «РеалБест экстракция» (Вектор-Бест, Россия) согласно инструкции производителя.

Количественное определение мРНК PCA3 и TMPRSS2-ERG осуществлялось с использованием двухэтапного ПЦР с обратной транскрипцией. Первый этап, обратная транскрипция в комплементарную ДНК (кДНК), проводился с помощью комплекта «Проста-Тест» ОТ (ТестГен, Россия) согласно инструкцией производителя. Второй этап обнаружения экспрессии PCA3 с последующим определением индекса PCA3 осуществлялся с использованием набора Проста-Тест» ПЦР (ТестГен, Россия) в соответствии со спецификацией производителя. Вторым этапом для детекции наличия экспрессии транскрипта TMPRSS2-ERG проводился с применением TaqMan® проб (Thermo Fisher Scientific, США): Hs03063375_ft (определение мРНК TMPRSS2-ERG) и Hs02758991_g1 (определение мРНК GAPDH). Последняя проба была использована в качестве внутреннего контроля. Реакция проводилась в дублях с контрольными образцами в объеме 10 мкл, содержащем 5 мкл TaqMan® Gene Expression Master Mix, 0,5 мкл TaqMan® пробы TMPRSS2-ERG/GAPDH, 1 мкл воды с отсутствием нуклеаз и 3,5 мкл кДНК. Данный этап осуществляли путем однократного нагревания до 50°C в течение 120 с, затем до 95°C в течение 120 с и далее следовали 45 циклов амплификации с изменениями температуры: 95°C – 3 с, 60°C – 30 с. Реакция считалась валидной при пороговом цикле внутреннего контроля, гена GAPDH, <40 в двух повторениях. Экспрессия транскрипта в исследуемом образце считалась положительной, если отмечалась амплификация в дублях; при условии наличия амплификации в положительном контрольном образце и отсутствии амплификации в отрицательном контрольном образце.

Данное обследование проводилось в рамках стандартного объема оказания медицинской помощи больным РПЖ с высоким риском прогрессирования, с предварительным взятием согласия пациента на его проведение. По результатам анализа получен патент на изобретение № 2768477 от 24.03.2022 г.: «Способ прогнозирования агрессивных форм рака предстательной железы у больных группы промежуточного и высокого риска».

2.1.4. Оценка вероятности выявления РПЖ-ВР методами лучевой диагностики.

2.1.4.1. Мультипараметрическая МРТ.

Обследование с использованием методов лучевой диагностики выполнялось до начала лечения, в процессе (в случае проведения неoadьювантной терапии после каждых 2-3 циклов терапии для оценки ответа на лечение) и после него (при подозрении на рецидив). Среди этих методов - магнитно-резонансная томография (МРТ) в мультипараметрическом варианте (мпМРТ) перед биопсией или после нее с целью определения распространенности процесса, оценки объема предстательной железы и региональных лимфоузлов.

С января 2017 года мпМРТ выполнялась всем пациентам с подозрением на рак предстательной железы до биопсии. Исследование проводилось на аппаратах Siemens magnetom aera 1,5 Тесла с 24-канальной катушкой и с 48-канальной катушкой. В ходе интерпретации изображений мпМРТ для описания локализации опухоли и вероятности клинически значимого рака использовалась система PIRADSv2. Оценка поражения предстательной железы проводилась на сериях T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и сериях T1-ВИ с динамическим контрастным усилением (ДКУ), на 1,5 Тл или 3 Тл МРТ-системах (рис. 2; в левой доле предстательной железы на границе зон PZp1 и PZp2 на границе средней трети и верхушки определяется участок

снижения МР-сигнала на T2ВИ и карте ИКД, изоинтенсивный на ДВИ, при ДКУ характеризуется более ранним интенсивным накоплением парамагнетика, размерами 10×9 мм (PI-RADSV2 = 4) (стрелка). Параллельно проводилась регистрация изменений региональных лимфоузлов, костей таза. Анализ всех изображений проводился совместно с врачами лучевой диагностики, имеющими опыт интерпретации данных мпМРТ по PIRADSV2 не менее 5 лет.

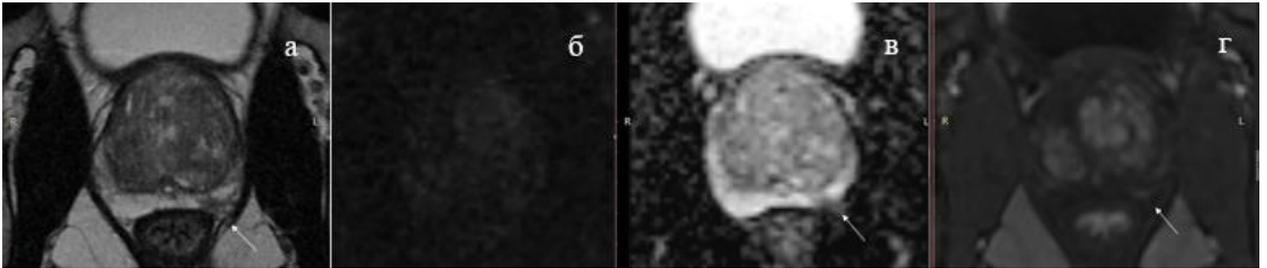


Рисунок 2. МпМРТ-изображения предстательной железы (аксиальная плоскость) - T2ВИ (а); ДВИ (б); ИКД (в); ДКУ (г).

Объем предстательной железы рассчитывался по данным МРТ малого таза по формуле:

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

В группе неoadьювантной терапии в случае развития прогрессирования заболевания по данным МРТ (рост опухоли $\geq 20\%$ и/или появление новых, ранее не описанных очагов) или лабораторным показателям (рост уровня ПСА в двух последовательных анализах) пациенту завершалось введение препаратов в рамках исследования с дальнейшим рассмотрением вопроса о лечебной тактике.

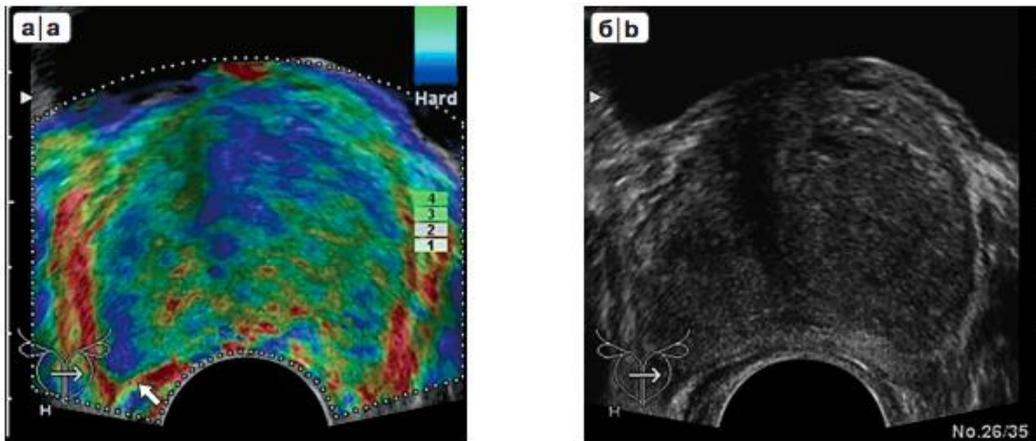
Кроме аппарата для выполнения мультипараметрической МРТ, к основным инструментам относилась аппаратура для выполнения компрессионной соноэластографии (аппараты Hitachi Medical Systems HI VISION 900 и HI VISION Ascendus с частотой датчика 4-8 MHz). Распространенность первичного

и рецидивного процесса оценивалась проведением компьютерной томографии (КТ) (аппарат Siemens), остеосцинтиграфии и/или позитронно-эмиссионной компьютерной томография с КТ (ПЭТ/КТ) с ^{11}C -холином или ^{68}Ga -ПСМА.

2.1.4.2. Ультразвуковое исследование с компрессионной эластографией.

Отдельной группе пациентов с PIRADSV2=3-5 и уровнем ПСА >4 нг/мл обнаружение рака простаты проведено методом когнитивной мпМРТ/ТРУЗИ fusion биопсии предстательной железы с использованием компрессионной соноэластографии (выполнялась на аппаратах Hitachi Medical Systems HI VISION 900 и HI VISION Ascendus с частотой датчика 4-8 МГц). Подготовка пациента и укладка были стандартными. Для предварительного планирования и проведения биопсии использовался внутриволостной микроконвексный датчик. Оценивались размеры предстательной железы, очаговые образования в В-режиме, кровотоков в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и режиме энергетического доплера (ЭД). Особое внимание уделялось компрессионной соноэластографии (КСЭ). При эластотипировании были использованы критерии Katoi K. и соавторов [172] (рис. 3; метка датчика соответствует левой доле предстательной железы. В левой доле в зоне PZp1 определяется асимметричное повышение жесткости при эластографии (синий цвет) без явного гипоэхогенного очага в В-режиме – участок подозрителен на рак). Когнитивно сопоставлялась локализация очагов, подозрительных на рак, по данным мпМРТ с УЗ-изображениями. Глубина забора тканей составляла 22 мм.

Далее выполнялась системная биопсия из 12 стандартных точек в периферической зоне (по 6 с каждой стороны). Каждый биоптат помещался в отдельный маркированный флакон с 10% формалином. После проводилось контрольное УЗИ области биопсии с целью исключения возможных осложнений. Заканчивалась процедура установкой тампона с мазью Левомеколь в прямую кишку.



**Рисунок 3. ТРУЗИ предстательной железы (аксиальная плоскость).
Режим компрессионной соноэластографии (а) и В-режим (б)**

Прицельными считались столбики, совпадающие с зоной расположения патологического участка по критериям PIRADSV2 при системной биопсии, а также дополнительные биоптаты, взятые из данной области (при подсчёте приведённых ранее результатов, системные биоптаты, взятые из зон, соответствующих расположению опухоли, по данным мпМРТ, рассматривались и как прицельные и как системные).

Учитывались показатели суммы Глисона в прицельных и системных столбиках, а также протяжённость опухолевой ткани в них. Клинически значимой принята сумма Глисона выше 7 (3+4) включительно. Для удобства, в статистических расчётах, сумма Глисона 7 (3+4) принята за 7, сумма Глисона 7 (4+3) принята за 7,5.

2.1.4.3. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией.

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с КТ (ПЭТ/КТ) выполнялась в двух вариантах - с ^{11}C -холином или ^{68}Ga -ПСМА. Исследование выполнялось двум группам пациентов: 1) с 2017 года - при первичном

выявлении РПЖ с критериями высокого риска - для исключения отдаленных метастазов, перед началом радикального лечения (в группе РПЭ как монотерапии) и системной терапии (в группе проведения комбинированного лечения); 2) с 2015 года - при установлении БХР после радикального лечения - с целью определения возможности выполнения СТЛАЭ или локального воздействия на отдаленные очаги.

2.1.5. Стратификация по группам риска.

Помимо анализа результатов лечения по принятым референсными критериям высокого риска NCCN (ПСА ≥ 20 нг/мл и/или сумма Глисона ≥ 8 и/или cT $\geq 3a$), проведено сравнение результатов с группой пациентов, отнесенных к группе высокого риска по классическим критериям D'Amico (они же - критерииEAU: ПСА ≥ 20 нг/мл и/или сумма Глисона ≥ 8 и/или cT $\geq 2c$).

В данном сравнении ключевым параметром, на основании которого проводилось сравнение, оказалась местная распространенность опухоли (с/pT).

До 2010 года оценка местной распространенности проводилась посредством пальцевого ректального исследования (наличие пальпируемого очага уплотнения как критерий местнораспространенного процесса) и определения процента поражения биопсийного столбика опухолью (100% опухоли в биопсийном столбике как критерий местнораспространенного процесса). С 2011 года для оценки местной распространенности и исключения регионарного метастатического процесса перед оперативным вмешательством пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза. С 2016 года первичная опухоль оценивалась по вышеуказанным признакам и согласно данным МРТ предстательной железы.

2.2. Лечебный этап.

С целью оценки безопасности и эффективности радикального хирургического лечения больных с РПЖ высокого риска, проведен анализ результатов выполнения РПЭ с 2001 по 2019 годы.

С целью оценки прогностической значимости факторов риска в зависимости от различных номограмм, произведено сравнение результатов лечения пациентов, отнесенных к группе высокого риска с отличием по степени местной распространенности (сТ): по критериям Европейской ассоциации урологов (ВР-ЕАУ, сТ \geq 2с, 408 пациентов) и NCCN (ВР-NCCN, сТ \geq 3а, n=282), при прочих равных критериях включения в группы (уровень ПСА, степень дифференцировки). Отдельно выделена группа с предшествующей терапией доцетакселом \pm ГТ (57 человек).

2.2.1. Интервал времени до начала лечения.

На этапе консультирования после обследования все пациенты были проинформированы с взятием согласия, что диагностика распространённости процесса и коррекция сопутствующей патологии при необходимости может потребовать больше времени и увеличить интервала времени (ИВ) до выполнения операции.

ИВ считалось количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИВ, пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 60 дней, в промежуток между 60 и 90 дней и 90-120 дней. Среди отнесённых к группе РПЖ высокого риска тех, кому РПЭ была выполнена спустя 120 дней после биопсии, не было.

Патологические изменения были оценены для пациентов, получивших радикальное лечение в течение первых двух месяцев после биопсии далее с ежемесячным интервалом до 4 месяцев (120 дней) включительно. Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии оценивалось по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных

патоморфологических характеристик (ПХК, местная распространённость, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение региональных лимфоузлов), выживаемость без БХР, выживаемость без отдалённых метастазов, раковоспецифическая (РСВ) и общая выживаемость (ОВ).

Неблагоприятные патоморфологические изменения оценивались как повышение агрессивности опухоли (по сравнению с биопсийным материалом), местнораспространённый процесс (pT3a) или инвазия в семенные пузырьки, позитивный хирургический край или наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (pN1).

Учитывая, что наибольшую значимость интервал времени может играть в группе заболевания высокого риска, эта группа выделена отдельно. Клинические характеристики пациентов в зависимости от ИВ до лечения представлены в таблице 2. Среди получивших лечение от момента установки диагноза в срок менее 30 суток, от 30 до 90 суток и в интервал времени более 90 суток не отмечено различий в отношении таких показателей как возраст, уровень ПСА, степень дифференцированности опухоли (сумма Глисона) (для всех показателей $p\text{-value} > 0,1$). Среди показателей, характеризующих клиническую стадию, статистически значимые различия отмечены у пациентов с интервалом времени до начала лечения более 90 суток только в группе пациентов с местнораспространённым процессом (cT3a) ($p\text{-value} = 0,013$).

Таблица 2. Характеристики пациентов высокого риска в зависимости от времени до начала лечения.

Причина	Время от биопсии до хирургического лечения			P-value
	<30 суток (n = 65)	30-90 суток (n = 162)	>90 суток (n = 78)	
Возраст (лет) (средн, IQR)±SD	63,0 (59,0-68,5) ± 6,6	64,5 (59,0-69,0) ± 6,4	62,0 (58,7-67,0) ± 6,7	0,5666

ПСА при постановке диагноза, нг/мл (медиана, IQR)	17,6 (11,0-27,0)	20,5 (11,0-30,2)	21,0 (12,3-30,5)	0,5134
Сумма Глисона по данным биопсии				
ISUP1, n (%)	25 (38,5)	59 (36,4)	21 (26,9)	0,2592
ISUP2, n (%)	14 (21,5)	44 (27,2)	19 (24,4)	0,6637
ISUP3, n (%)	7 (10,8)	13 (8,0)	11 (14,1)	0,3396
ISUP4, n (%)	16 (24,6)	40 (24,7)	23 (29,5)	0,7047
ISUP5, n (%)	3 (4,6)	6 (3,7)	4 (5,1)	0,865
Клиническая стадия (сTNM)				
≤T2b, n (%)	8 (12,3)	35 (21,6)	20 (25,6)	0,1327
T2c, n (%)	17 (26,2)	47 (29,0)	18 (23,1)	0,6157
T3a, n (%)	31 (47,7)	54 (33,3)	19 (24,4)	0,013
≥T3b, n (%)	9 (14,5)	26 (16,1)	21 (26,9)	0,9203

2.2.2. Схемы неоадьювантной терапии.

2.2.2.1. Неоадьювантная терапия с применением доцетаксела в еженедельном редуцированном режиме.

21 пациенту с РПЖ была проведена неоадьювантная химиотерапия препаратом доцетаксел в дозе 36 мг/м^2 1 раз в неделю, в комбинации с преднизолоном 10 мг в сутки. Дексаметазон (8 мг в/м) назначался за 12 часов и 1 час до введения доцетаксела и 22 часов после инфузии. Каждому пациенту было проведено 6 циклов неоадьювантной терапии. РПЭ выполнялась через 3-6 недель после окончания курса неоадьювантной терапии. У этой группы больных на момент включения в анализ период наблюдения составил в среднем 11,5 лет. Схема лечения пациентов в этой группе представлена на рисунке 4. Ретроспективно проведено сравнение с набранной параллельно аналогичной по онкологическим характеристикам группой пациентов (n=23), которым была выполнена только радикальная простатэктомия.



Рисунок 4. Схема обследования и лечения. Сравнение РПЭ и комбинированного лечения (НХТ+РПЭ)

2.2.2.2. Режимы неoadъювантной гормональной и химиогормональной терапии.

С 2014 года, в соответствии с требованиями к обследованию и лечению локализованного и распространенного рака предстательной железы, проведен анализ результатов обследования и лечения 36 больных РПЖ высокого риска, которым была проведена неoadъювантная химиогормональная терапия препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели (6 циклов) в сочетании с антагонистом ЛГРГ (дегареликс) 6 введений 1 раз в 28 дней (первое введение 240 мг, далее - 80 мг) с последующим выполнением радикальной простатэктомии. Данная схема лечения - неoadъювантной химиогормональная терапия с последующей радикальной простатэктомией (рис. 5) - получила одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, протокол №1 от 13.02.2014 года. На данный вариант НХГТ получен патент № RU 2675695 «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

Параллельно, аналогичная группа больных (неметастатический РПЖ высокого риска) получала неoadъювантную гормональную терапию препаратом дегареликс (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) с последующей радикальной простатэктомией (ГТ+РПЭ) (n=36).



Рисунок 5. Схема обследования и лечения. Сравнение РПЭ, НХГТ+РПЭ, НГТ+РПЭ

Критериями включения в обоих случаях были гистологически подтвержденная аденокарцинома простаты с критериями высокого риска (ПСА более 20 нг/мл и/или стадия более cT2c и/или сумма баллов по шкале Глисона 8 и более) при отсутствии регионарных и отдаленных метастазов по данным клинического обследования, ожидаемая продолжительность жизни не менее 10 лет, отсутствие предшествующей специфической терапии, возраст >18 и <75 лет, индекс Карноффски >70%, 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×ВГН), отсутствие индуцированных системной терапией нейтропении, тромбоцитопении и активных сопутствующих (включая онкологические) заболеваний. Из окончательного анализа были исключены пациенты, которым ранее проводилось какое-либо лечение по поводу РПЖ, с тяжелыми или неконтролируемыми сопутствующими хроническими заболеваниями или острыми заболеваниями, с наличием второй злокачественной опухоли (за исключением ранее излеченных злокачественных новообразований).

В группе неoadьювантной монотерапии доцетакселом критериями включения были пациенты, отнесенные к высокому риску по критериям D'Amico; при проведении неoadьювантной химиогормональной терапии в анализ включались пациенты высокого по критериям NCCN (2010). До и после неoadьювантного этапа в обеих группах проводилось стандартное обследование: магнитно-резонансная томография (МРТ) таза, остеосцинтиграфия (ОСГ), компьютерная томография (КТ), стандартизованные опросники и дневники: международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей (International prostate syndrome system – IPSS), оценка качества жизни (Quality of Life – QoL). Кроме того, в группе химиогормональной терапии с целью выявления оптимальных кандидатов для ее проведения проводилась оценка гормонального статуса, определение генетических мутаций (BRCA 1/2, бета-тубулин), иммуногистохимических анализ биопсийного материала (см. главу II.1), анализ экспрессии микроРНК в биопсийном и патоморфологическом материале.

Пациенты, которым проводилась неoadьювантная терапия, перед каждым циклом подвергались обследованию, включавшему оценку нежелательных явлений, клинический анализ крови, панель биохимических показателей, включая ПСА. Оценка токсичности проводилась в день каждого введения доцетаксела с использованием общих критериев токсичности, предложенных Национальным институтом рака, США (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute).

При анализе результатов лечения пациентов проведена оценка профиля безопасности выполнения радикального лечения РПЖ с расширенной ТЛАЭ - частота интраоперационных и ранних послеоперационных (согласно классификации Clavien-Dindo) осложнений [85], с учетом валидации системы Clavien-Dindo для урологических вмешательств [224], а также длительность операции, сроки госпитализации и нахождения в ОРИТ. Также проведена оценка диагностической ценности ПЭТ/КТ как метода, позволяющего выявить рецидив РПЖ в ЛУ, как по отношению к пациенту в целом, так и по отдельным зонам и количеству метастатически поражённых лимфоузлов. Оценка точности метода по определению стороны и зоны поражения расценивалась как полная (полное совпадение при сравнении ПЭТ/КТ и морфологических показателей), частичная (отмечено совпадение одной из сторон и/или зон поражения при несовпадении в одной/нескольких других локализациях), негативная (отсутствие метастатических изменений в удаленных ПЭТ/КТ-позитивных ЛУ или их наличие в клинически неизмеренных ЛУ).

Эффективность неoadъювантной терапии оценивалась по динамике уровня сывороточного ПСА (до начала лечения, после каждого цикла неoadъювантной терапии, через месяц после хирургического лечения, один раз в 3 месяца в течение первого года после лечения и далее каждые 6 месяцев), а также по изменению объемов простаты и опухолевой ткани.

В случае развития кастрационнорезистентного РПЖ на фоне лечения (уровень тестостерона $>0,5$ нг/мл, рост уровня ПСА в трех последовательных анализах с интервалом в 2 недели, появление новых очагов или прогрессирование измеримых очагов), пациент исключался из протокола и переводился на лечение согласно действующим стандартам лечения. Признавалось допустимым использование препаратов для коррекции сопутствующей соматической патологии, гемостатическая терапия, противотромбоэмболическая терапия и допускается антибактериальная терапия.

После окончания 6 циклов неoadьювантного лечения проводилась повторная оценка пациентов данной группы на предмет радикальности планируемого хирургического вмешательства (МРТ малого таза и остеосцинтиграфия), измерялся уровень ПСА (нг/мл), измерение объема ПЖ по данным МРТ малого таза (см³). Варианты окончательной оценки эффективности и их характеристика (полный ответ, частичный ответ, стабилизация и прогрессирование) после НХГТ перед РПЭ представлена в таблице 3.

Таблица 3. Оценка эффективности лечения на фоне НХГТ.

Полный ответ	отсутствие определяемой опухоли по данным МРТ малого таза
Частичный ответ	уменьшение распространённости: отсутствие ранее определяемого распространения на семенные пузырьки (с \geq T3b до <T3b) и/или экстрапростатического распространения (с \geq T3a до <T3a)
Стабилизация	отсутствие изменений по данным лучевой диагностики
Прогрессирование	любое увеличение клинической стадии.

Анализ результатов СЛАЭ заключался в оценке общего количества удалённых и метастатически поражённых ЛУ, частоты ответа (по ПСА), длительности ремиссии, времени до назначения третьей линии лечения (гормональной терапии, лучевой терапии или циторедуктивной операции). Ответ после выполнения СЛАЭ оценивался как полная ремиссия (ПСА через 1 месяц после операции <0,2 нг/мл), частичная ремиссия (снижение значения ПСА относительно показателя перед СЛАЭ), стабилизация (изменение значения ПСА не более 20% по сравнению с предоперационным), прогрессирование (рост ПСА).

Наблюдение после лечения пациентов с РПЖ-ВР проводилось по показаниям, соответствующим имеющимся стандартам. При развитии

биохимического рецидива (БХР) после РПЭ (последовательное двукратное повышение ПСА >0,2 нг/мл) пациентам выполнялись остеосцинтиграфия и/или КТ/МРТ грудной клетки, брюшной полости, таза. При подозрении на рецидив в регионарных ЛУ или отсутствии данных за очаговые изменения (клинический рецидив), пациентам выполнялась ¹¹C-ПЭТ/КТ или ⁶⁸Ga-ПЭТ/КТ. Больные с наличием отдалённых метастазов исключались из анализа.

Оценка токсичности и безопасности проводимой противоопухолевой терапии осуществлялась перед каждым циклом неoadьювантного лечения. Степень нежелательных явлений (НЯ) 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 4) [335].

Таблица 4. Характеристика осложнений лекарственной терапии в соответствии с Международной терминологией критериев НЯ (СТСАЕ).

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. Требуется госпитализации пациента в стационар с целью мониторинга витальных функций организма.
5 степень	Смерть пациента вследствие развившихся НЯ.

По результатам анализа эффективности неoadьювантной химиогормональной терапии получен патент на изобретение № 2675695 от 24.12.2018 г.: «Способ лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска».

2.2.2.3. Оценка токсичности и безопасности неoadьювантной лекарственной терапии.

Гематологические и негематологические осложнения 1-2 степени не приводили к коррекции проводимой лечебной тактики, проводилась симптоматическая терапия. При развитии гематологических и негематологических осложнений 3-4 степени оценивалось состояние пациента, проводилось лечение осложнений, продолжение терапии рассматривалось только после разрешения осложнений или снижения тяжести токсичности до 1 степени с редукцией доз препаратов, входящих в неoadьювантный режим терапии. При регистрации негематологических нежелательных явлений 3-4 степени, требующих полной отмены лечения и отсрочки более чем на 4 недели, пациент исключался из исследования с последующим принятием решения относительно дальнейшей лечебной тактики.

2.2.3. Техника радикальной простатэктомии.

Объем хирургического лечения включал в себя удаление простаты, семенных пузырьков, тазовых лимфоузлов до 2012 года - путем применения техники операции, описанной Walsh P. и соавторами в 1983 году [348], после 2012 года - методом лапароскопической радикальной простатэктомии по антеградной технике, предложенной Guillonneau V. и соавторами [133]. Лапароскопически хирургический этап лечения проводился с использованием стандартного оборудования, путем выполнения радикальной простатэктомии и тазовой лимфаденэктомии на 2D и 3D стойках производства Karl Storz (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова») и Ethicon Endo-Surgery (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова») и ФГБУ «ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова»).

При осуществлении открытой РПЭ осуществлялся внебрюшинный доступ в ретциево пространство, удалялась педпростатическая клетчатка до эндопельвикальной фасции. Последняя с обеих сторон от предстательной железы вскрывалась с последующей мобилизацией предстательной железы по латеральным поверхностям от уровня основания до верхушки, пересекались лонно-простатические связки, прошивание дорсального венозного комплекса. После выделения верхушки предстательной железы и пересечения уретры предстательную железу мобилизовали ретроградно по направлению к мочевому пузырю по задней и заднебоковым поверхностям, осуществляли мобилизацию семенных пузырьков. После отсечения простаты от мочевого пузыря шейку последнего ушивали по типу «теннисной ракетки» с последующей везикализацией для более точного сопоставления с уретрой. Формирование везикоуретрального анастомоза осуществлялось наложением 5-6 узловых швов нитью Викрил 3/0 после установки уретрального катетера Foley 18-20 Ch.

При лапароскопическом вмешательстве устанавливался оптический порт 10мм по методу Hassan [138]. После создания пневмоперитонеума (10-16 мм рт.

ст.) проводилось введение рабочих портов: 2 для оперирующего хирурга (5-12мм) и 1-2 для ассистента (5-12мм). Первым этапом всем больным РПЖ высокого риска выполнялась расширенная/суперрасширенная ТЛАЭ, объем которой описан ниже. Затем осуществлялся доступ в Ретциево пространство, вскрывалась эндопельвикальная фасция с обеих сторон от предстательной железы, мобилизация простаты по латеральным поверхностям от леваторов. Мочевой пузырь в области шейки вскрывали с ее резекцией (при возможности - отсутствия опухоли в основании простаты - с ее сохранением), проводили контроль устья мочеточников. Осуществлялась мобилизация семенных пузырьков, по направлению от основания к апексу железы проводилась ее мобилизация после пересечения латеральных ножек простаты в пространстве между краем железы и прямой кишкой и по боковым поверхностям. Пересекались лонно-простатические связки, выделялся и прошивался дорсальный венозный комплекс, который пересекался до передней стенки уретры. Удалялась предстательная железа в едином блоке с семенными пузырьками. Пузырно-уретральный анастомоз формировали двумя атравматическими непрерывными самозатягивающимися нитями V-Lock 3/0 на игле с окружностью 1/2 или 5/8. После формирования анастомоза проводилась установка уретрального катетера Foley диаметром Ch 20, введением 150мл жидкости проверялась герметичность наложенных швов.

2.2.4. Методика выполнения расширенной и суперрасширенной лимфаденэктомии.

Схема выполнения первичной расширенной/суперрасширенной или спасительной лимфаденэктомии представлена на рисунке 6. При выполнении первичной РПЭ проксимальной границей лимфодиссекции был уровень пересечения подвздошных сосудов с мочеточником (n=168, 59,6%) или бифуркация общих подвздошных сосудов/нижняя брыжеечная артерия (n=114,

40,4%). Удаление пресакральных лимфоузлов проводилось во всех случаях. Дистальной, латеральной и медиальной границами во всех случаях были, соответственно, огибающая вена с бедренным каналом, стенка таза и перивезикальная клетчатка.

Распределение очагов по зонам проводилось в соответствии с данными работы А. Mattei (рис. 6), где к I зоне отнесены лимфоузлы области наружных подвздошных сосудов, II - запирающей ямки, III – внутренних подвздошных сосудов, IV– пресакральная и параректальная область, V – общие подвздошные сосуды, VI зона – область бифуркации аорты и выше [211].

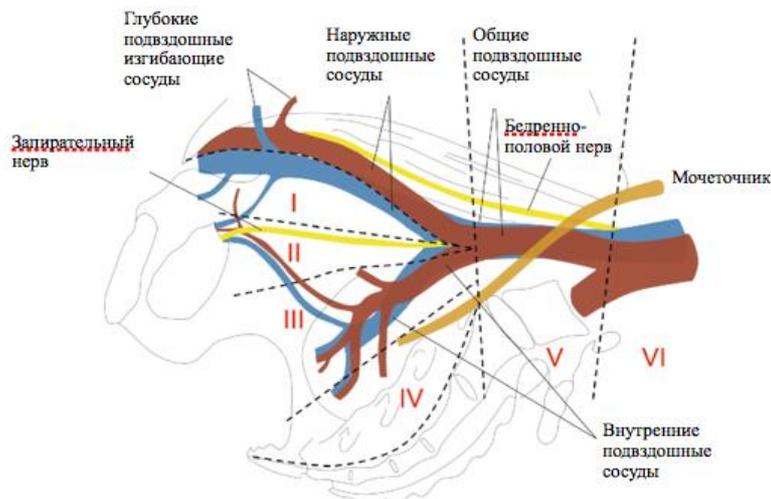


Рисунок 6. Схема зон удаления лимфатической ткани при выполнении лимфаденэктомии (из Mattei А. и соавт., 2008).

2.2.4.1. Спасительная лимфаденэктомия.

В случае развития биохимического рецидива после радикального хирургического лечения пациентам проводилось обследование в следующем объеме: до 2015 года - МРТ таза, КТ органов грудной и брюшной полости, остеосцинтиграфия; начиная с 2015 года (с момента включения в стандарт обследования при прогрессировании после радикального лечения) - ПЭТ/КТ с

¹¹C-холином или ⁶⁸Ga-ПСМА. При выявлении по результатам обследования клинического рецидива в виде поражения тазовых и/или заброшенных лимфоузлов, с пациентами обсуждалась возможность выполнения спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ), подписывалось соответствующее информированное согласие с детальным описанием нежелательных явлений и возможной эффективности операции, после чего решение о выполнении СЛАЭ оформлялось на врачебном консилиуме с участием онкоуролога, анестезиолога, химиотерапевта, лучевого терапевта. Принятие решения о выполнении СЛАЭ основывалось на наличии клинического рецидива в зонах, соответствующих объёму суперрасширенной лимфаденэктомии, независимо от локализации патологического очага по ПЭТ/КТ.

Контроль эффективности выполнения СЛАЭ осуществлялся путем определения уровня ПСА через месяц после операции. Показатель $\leq 0,2$ нг/мл считался полным ответом; в этом случае, а также при любом снижении относительно предоперационного уровня (частичный ответ), проводилось дальнейшее определение ПСА один раз в месяц до полугода без дополнительного лечения, далее - один раз в 3 месяца. В случае роста ПСА по сравнению с уровнем до СЛАЭ, назначалась гормональная терапия препаратами группы агонистов или антагонистов ЛГРГ.

Всего 25 пациентам с РПЖ-ВР, получившим радикальное хирургическое лечение (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова) и биохимическим рецидивом, обусловленным прогрессированием в ЛУ после ранее перенесённой РПЭ в период с 2014 по 2019 годы, выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия. Объём выполнения лимфаденэктомии определялся предшествующим вмешательством (расширенной/суперрасширенной ТЛАЭ у пациентов с РПЖ очень высокого/высокого/промежуточного риска), а также результатами обследования пациентов с биохимическим рецидивом (поражение тазовых лимфоузлов \pm

забрюшинная лимфаденопатия). Все операции были выполнены хирургами, обладающим большим опытом в лапароскопической урологии.

2.3. Оценка результатов исследования.

2.3.1. Оценка нежелательных явлений после радикальной простатэктомии или комплексного лечения.

Оценка качества жизни больных РПЖ-ВР после хирургического лечения (монотерапия) или комбинированного лечения (НХГТ + РПЭ) проводилось путем анкетирования, с заполнением стандартных опросников:

- оценка степени недержания мочи - опросник ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form – международного индекса оценки удержания, разработанного и рекомендованного Международной консультацией по недержанию мочи)
- ПЕФ-5 (МИЭФ-5 - Международный индекс эректильной функции)

Кроме того, пациентам также проводился PAD-тест (тест с прокладками) для оценки степени недержания мочи в раннем послеоперационном периоде. Для оценки объема теряемой мочи был применен суточный тест с прокладками, во время которого пациент занимался привычной деятельностью. По мере необходимости впитывающее средство менялось на новое, а использованное упаковывался 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) – использование не более 1 прокладки; 2 степень (средняя) – 2-3 прокладки; 3 степень (тяжелая) – использование более 3 прокладок. При проведении PAD-теста не допускалось переполнение прокладок. Кроме того, в зависимости от активности пациента, приводящей к подтеканию мочи выделяют 3 степени тяжести: легкая – моча подтекает при сильном кашле,

быстрой физической активности; средняя – при умеренной физической нагрузке, спокойной ходьбе; тяжелая – практически постоянное подтекание мочи.

У всех пациентов до операции и с сохраненным мочеиспусканием после РПЭ проводилась оценка на предмет затрудненного мочеиспускания - УЗИ остаточной мочи и заполнение опросника IPSS (международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах (ВОЗ, 1992г.).

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

2.3.2. Послеоперационная терапия и режим наблюдения за пациентами после радикального лечения (с или без неoadьювантной терапии).

Послеоперационное наблюдение, обследование и назначение адьювантной, спасительной терапии осуществлялось согласно национальным рекомендациям, локальным стандартам и рекомендациям Европейской ассоциации урологов.

При первом определении (1 месяц после радикальной простатэктомии) все пациенты в обеих группах имели уровень ПСА <0,2 нг/мл. В целом, за период наблюдения проведение адьювантной и/или отсроченной дополнительной терапии потребовалось, соответственно, в группе РПЭ и ХГТ/РПЭ у 25 (71,4%) и 13 (36,1%) пациентов. Информация об адьювантной терапии в обеих группах после РПЭ представлена в таблице 18. После РПЭ без НХГТ адьювантная или отсроченная лучевая терапия назначена пяти пациентам (14,3%) со стадией (4 - pN1, 1 - pR+), гормональная терапия - 11 (31,4%) пациентам (6 - pN1, 5 - pR+). В группе НХГТ дополнительное лечение назначалось по результатам анализа ПСА после операции и потребовалась одному пациенту, тогда как отсроченное лечение получили 11 пациентов (таблица 5). Спасительное хирургическое лечение проведено трем пациентам после только РПЭ и двум - из группы

ХГТ/РПЭ, во всех случаях - в объеме тазовой и парааортальной лимфаденэктомии в случаях выявления рецидивных очагов в этих зонах при обследовании (ПЭТ/КТ) по поводу биохимического рецидива.

Таблица 5. Адьювантная терапия и отсроченное лечение после РПЭ.

Показатель	Группа РПЭ (n=35)					Группа НХГТ (n=36)				
	ГТ		ЛТ		СХ	ГТ		ЛТ		СХ
	адьюв	отсроч	адьюв	отсроч		адьюв	отсроч	адьюв	отсроч	
N+, n (%)	1 (2,9)	5 (14,5)	3 (8,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	0	6 (16,8)	0	1 (2,8)	1 (2,8)
R+, n (%)	0	5 (14,5)	1 (2,9)	0	2 (5,8)	0	3 (8,4)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
NOR0, n (%)	0	2 (5,8)	0	0	0	1 (2,8)	0	1 (2,8)	4 (11,2)	0

Контрольное определение уровня ПСА выполнялось через месяц после хирургического вмешательства (радикальная простатэктомия или спасительная лимфаденэктомия), далее - в первые два года каждые три месяца, после двух лет наблюдения - каждые шесть месяцев.

2.4. Патоморфологический анализ.

Обработка и исследование удаленного операционного материала производились в соответствии с существующими на момент анализа стандартами [98, 99]. После операции оценивались размеры и рассчитывался объем удаленной нефиксированной железы. Для оценки статуса краев препарата производилась маркировка простаты чернилами. Для получения ровных срезов предстательная железа фиксировалась в 10% забуференном растворе формалина, после чего проводилась вырезка ПЖ. Состояние семенных пузырьков

оценивалось путем поперечного среза через их основание; края резекции верхушки и основания - перпендикулярного по отношению к уретре среза глубиной 4 мм и далее - парасагиттальными разрезами с шагом 4 мм перпендикулярно окрашенному краю. Оставшаяся ткань простаты рассекалась пошаговыми разрезами длиной 4мм перпендикулярно длинной оси ПЖ, с разделением на правую и левую части; кусочки ткани размещались в кассеты, фиксировались в 10% растворе забуференного формалина еще на 12–24 часа, с последующей дегидратацией, заливкой в парафин и микротомией с толщиной среза 5 мкм, окраской микропрепаратов гематоксилином и эозином.

Выполнено сравнение пред- и послеоперационного материала на предмет повышения или понижения степени дифференцировки опухоли по Глиссону, распространённости процесса по классификации TNM, наличия метастатического процесса в удаленной тазовой лимфатической клетчатке (регионарные подвздошные/пресакральные/обтураторные лимфоузлы), оценен хирургический край резекции.

Для оценки лечебного патоморфоза на фоне НХТ/НХГТ в группе комбинированного лечения, исследование операционного материала проводилось с анализом гистоархитектоники по стромальным признакам - наличие ядрышек, обнаружение интактных опухолевых желез или отдельных клеток, процент клеточности на размер опухолевого ложа (размер рассчитан по границе инвазивного компонента опухоли - позволил разделить образцы на три отдельные группы по системе ABC [90]. Согласно этой системе, к группе А отнесены паттерны с преобладанием изолированных опухолевых клеток и отдельных клеточных кластеров, к группе В – образцы с наличием как интактных, так и хорошо сформированных слитых желез, группе С – с преобладанием крибриформного компонента и интрадуктальной карциномы. Присутствие гиалиновых телец “Corpora amilacea” рассматривалось как самостоятельный предиктивный фактор и не вошло в данную систему

признаков.

2.5. Методы статистического анализа.

Исходные параметры групп представлены методами описательной статистики, которые включают расчет среднего арифметического и средних квадратических отклонений, а также медианы и распределения. Достоверность различий между признаками, имеющими количественное выражение, а соответственно и сопоставимость групп сравнения, оценивалась при помощи критерия Манна-Уитни. В случае попарного сравнения достоверным считался уровень $p < 0,05$; при одновременном сравнении трех групп вносилась поправка, и критерием достоверности различий принимался $p < 0,017$. Различия между качественными признаками сравнивались методом χ -квадрат Пирсона. С целью выявления наличия корреляции между всеми признаками, а также оценки её силы, производился расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Оценивались наступление биохимического и локального рецидива, появление отдаленных метастазов. Учитывалась динамика ПСА в послеоперационном периоде, функциональные результаты, дооперационные параметры и длительность операции, кровопотеря.

Вся статистическая обработка данных лабораторных (молекулярно-генетических, иммуногистохимических) исследований осуществлялась с помощью программы GraphPad Prism 8.2 («GraphPad Software Inc.», США). Для каждой исследуемой группы были определены медиана и интерквартильный размах количественных характеристик (возраст, уровень сывороточного ПСА, объем простаты). Тест χ^2 был использован для определения наличия статистически значимых различий значений исследуемых маркеров у пациентов с РПЖ-ВР. Диагностическая значимость исследуемых маркеров была исследована с помощью ROC-анализа.

Для изучения длительности безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после оперативного лечения рака был применен метод анализа дожития Каплана-Мейера. При проведении процедуры анализа выживаемости, для группы позадилоной и лапароскопической операций цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 5-летнего (60-месячного) срока наблюдения при отсутствии признаков рецидивирования заболевания. В качестве нецензурированных случаев рассматривали появление признаков биохимического или локального рецидива до истечения периода наблюдения. По отдельности проводили оценку времени дожития до появления биохимического и локального рецидива.

В сравниваемых подгруппах проводились точечные оценки средней длительности периода выживания и определение медиан дожития. Для средних оценок периода дожития определяли стандартные ошибки и границы 95%-ного доверительного интервала. Для оценки статистической значимости различий точечных оценок безрецидивной выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам использовали лог-ранговый критерий Мантела-Кокса и критерий Бреслау.

При патоморфологическом анализе произведено распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений. Статистический анализ был проведен с использованием программы «STATISTICA» (версия 10; StatSoft Inc., USA). P-values $<0,05$ был принят достаточным для множественного сравнения. Взаимосвязь распространенности опухоли и отношение к группе по системе ABC определены при помощи дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов были использованы линейные методы статистики: тест Манна-Уитни, тест Фишера, критерий Вилкоксона. Для сравнения БРВ между группами (ABC) использован Log-rank тест. Критерий Фишера использован для оценки влияния

потери экспрессии генов на выявление метастатической формы рака предстательной железы, степени дифференцировки аденокарциномы по критериям ISUP и распределения по критерию ABC.

Для оценки зависимости функции риска изменения периода безрецидивной выживаемости после оперативного лечения по поводу рака простаты от влияния независимых фактурных переменных применялся статистический анализ полученных клинических данных, который выполняли средствами системы STATISTICA for Windows (версия 10).

Сравнение количественных параметров (возраст, балл по шкале IPSS, сумма Глисона и др.) в исследуемых группах пациентов осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA, так как распределение всех показателей не соответствовало нормальному. Частоты качественных показателей (стадии, степени и формы патологических процессов, факт поражения лимфатических узлов, интервальные характеристики количественных показателей) оценивали с помощью непараметрических методов χ^2 , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Прогностическую значимость и пороговые критерии для факторов риска рецидива рака простаты определяли с помощью метода построения «деревьев классификации» (Classification Trees).

Относительный риск рецидива (OR) вычисляли по стандартным формулам доказательной медицины. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовалась поправка Халдейна.

Для построения прогностической модели рецидивирования рака простаты был использован метод логистического регрессионного анализа. В качестве переменных отклика рассматривались бинарные переменные, где 0 – отсутствие рецидива на протяжении пятилетнего периода наблюдения, 1 – развитие биохимического или локального рецидива.

В качестве возможных предикторов рассматривались категориальные значения переменных: возраст пациентов (до 65 лет и старше 65 лет), уровень ПСА крови до операции (выше и ниже 20 нг/мл), оценка количества положительных биоптатов (1-6 или 7-12 биоптатов), гормональная терапия (проводилась или нет), категориальная оценка по шкале Глисона после операции (менее 8 баллов и 8-10 баллов), степень онкологического риска (низкий, промежуточный или высокий), стадия pN (отсутствие метастазов, наличие метастазов в ЛУ с одной стороны и с обеих сторон), стадия pT (локализованный или местнораспространённый рак), количество критериев онкологического риска (от 1 до 3).

Использовалась модель логистической регрессии, представленная в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события (логита) от линейной комбинации факторных переменных. Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методами принудительного и пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов модели на дисперсию зависимой переменной.

Средствами логистической регрессии была построена модель оценки риска рецидива для больных РПЖ, в которую вошли 7 показателей, один из которых количественный (время между биопсией и началом лечения) и шесть категориальных (группа градации ISUP по биопсийному материалу, cT, cN+, позитивный хирургический край, уровень ПСА после операции, pN+).

Построение логистической регрессионной модели заключалось в получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$. Согласно формуле, логистическая функция определяется как $\Psi = A_1 * X_1 + A_2 * X_2 + A_3 * X_3 + A_4 * X_4 + A_5 * X_5 + A_4 * X_6 + A_5 * X_7 + B$.

После построения прогностической модели проведена ее валидация на следующих сопоставимых по клиническим и лабораторным показателям когортах пациентов:

1. Группа стандартной валидации (выборка пациентов без дополнительных факторов);
2. Выборка пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК;
3. Выборка пациентов, у которых определялись генетические мутации;
4. Группа пациентов с проведением неoadъювантной химиогормональной терапии.

Получение пороговых значений неблагоприятности (выше или ниже которых отмечена более высокая частота рецидива) отмечено по следующим микроРНК: mir21, mir26b, mir93, mir205, mir375. При анализе каждой из микроРНК определялось абсолютное число, являющееся пороговым для большего или меньшего числа рецидивов.

В выборке пациентов с определением генетических мутаций оценивалось наличие или отсутствие делеций генов RB1, PTEN, взаимосвязь этих мутаций с вероятностью рецидива.

За исключением группы стандартной валидации, в остальных трех валидационных когортах факторы риска, включенные в модель, дополнялись соответствующим показателем, проводилась оценка чувствительности и специфичности модели с учетом этих дополнений.

Глава 3. Результаты.

3.1. Определение ценности диагностических процедур

в отношении выявления РПЖ-ВР.

3.1.1. Клинические показатели.

Всего проведен анализ обследования и лечения 832 пациентов, по

результатам которых при оценке по клиническим признакам 408 (49,0%) прооперированных пациентов были отнесены к группе высокого риска по критериям Европейской Ассоциации Урологов (BP-EAU), в то время как согласно критериям NCCN в группу высокого риска (BP-NCCN) включены 282 (33,9%) пациента (рис. 7).

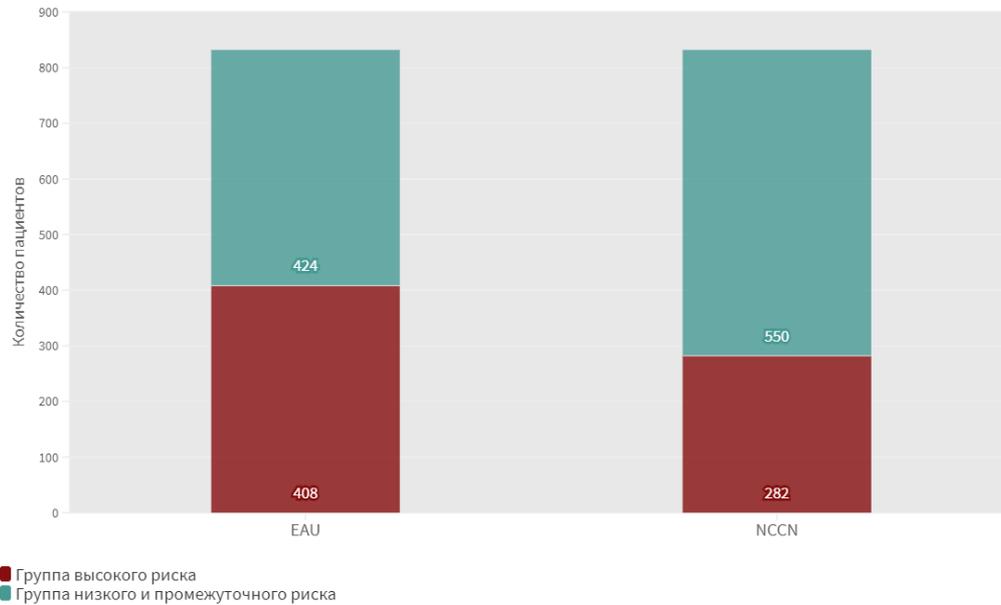


Рисунок 7. Распределение пациентов в группу высокого риска согласно критериям EAU и NCCN.

Медиана наблюдения в обеих группах составила 69,9 (30,5–232) месяцев. Предоперационные характеристики пациентов до начала лечения указаны в таблице 6. Достоверные различия между группами BP-EAU и BP-NCCN получены только между уровнем ПСА ($p < 0,0001$). По остальным характеристикам (возраст, объем предстательной железы, степень дифференцировки опухоли) различий выявлено не было ($p > 0,18$ для всех).

Таблица 6. Предоперационные характеристики пациентов с РПЖ высокого риска прогрессирования в зависимости от используемых критериев.

Показатель	Значение		
	BP-EAU	BP-NCCN	P-value
Возраст (лет) (средн (IQR)±SD)	63,4 (58 - 68) ± 6,52	63,5 (59 - 68) ± 6,39	0,9256
Объём простаты (мл) (средн, (IQR))	52,2 (35 - 63)	54,4 (36 - 66)	0,3392
ПСА, нг/мл (средн (IQR))	21,1 (9,7 - 22,9)	26,7 (11,3 - 29,6)	< 0,0001
Гистологическая оценка биоптатов			
Сумма Глисона			
6 (3+3), n (%)	174 (42,6)	106 (37,6)	0,1834
7 (3+4), n (%)	111 (27,2)	72 (25,5)	0,6242
7 (4+3), n (%)	48 (11,8)	29 (10,3)	0,543
8 (4+4), n (%)	64 (15,7)	64 (22,7)	0,0199
≥9, n (%)	11 (2,7)	11 (3,9)	0,3771

Большая часть пациентов, включенных в анализ, получила лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова - 577 (69,35%) больных в общей группе и 255 (74,34%) в группе высокого риска прогрессирования. Далее следует отделение урологии МЧС им. А.М. Никифорова - соответственно, 23,32% (n=194) и 18,95% (n=65). В отделении онкоурологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова из всех включенных в анализ получили лечение 7,33% (n=61) пациентов и 6,7% (n=23) из отнесенных к группе высокого риска. Распределение пациентов в общей группе и в группе высокого риска в зависимости от места проведения лечения представлено на рисунке 8.

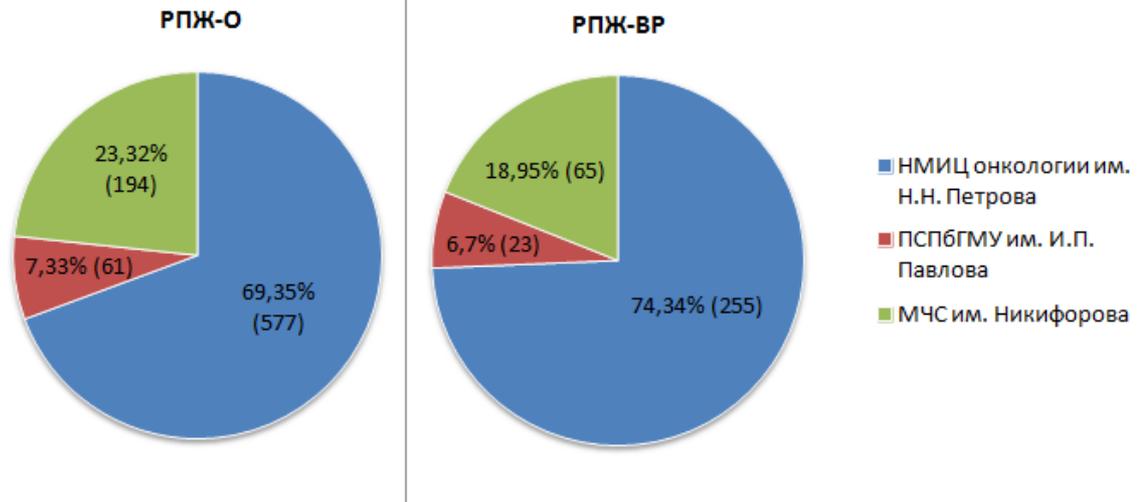


Рисунок 8. Распределение пациентов в зависимости от группы риска и места проведения лечения.

Характеристики пациентов в общей группе и группе высокого риска перед лечением представлены в таблице 7. Медиана наблюдения за пациентами, перенесшими РПЭ в группе РПЖ-О (общая группа больных раком предстательной железы) и в группе с заболеванием высокого риска (РПЖ-ВР) составила, соответственно, 72,0 (30,9-240,3) и 69,9 (30,7-232,0) месяцев. Средний возраст больных на момент операции составил 63,3 (41-81) года в общей группе и 63,5 (43-81) - в группе РПЖ-ВР.

Статистически значимые различия в группах по предоперационным показателям в группах отмечены только по критериям отнесения к высокому риску прогрессирования. Ими оказались уровень ПСА (среднее значение 15,4 нг/мл в общей группе и 26,7 нг/мл в группе высокого риска, $p < 0,0001$) и клиническая стадия (превалирование сT2b-c в группе РПЖ-О и сT3a-b в группе РПЖ-ВР; все показатели статистически достоверны, $p < 0,0001$). В общей группе достоверно больше было пролечено пациентов с высокодифференцированной опухолью (сумма Глисона $6=3+3$, $p < 0,0001$), а группе высокого риска - с агрессивным РПЖ: с суммой Глисона $8=4+4$ ($p < 0,0001$) и ≥ 9 ($p = 0,0072$). Анализ

других качественных факторов не выявил значимых различий между группами.

Таблица 7. Клинические и лабораторные показатели больных РПЖ.

Показатель	Значение		
	РПЖ-О	РПЖ-ВР	P-value
Возраст (лет) (средн (IQR)±SD)	63,3 (9) ± 6,42	63,5 (9) ± 6,39	0,783
Объём простаты (мл) (средн, (IQR))	52,9 (28,1)	54,4 (30,0)	1,00
ПСА, нг/мл (средн (IQR))	15,4 (9,4)	26,7 (18,2)	< 0,0001
Гистологическая оценка биоптатов			
Сумма Глисона			
6 (3+3), n (%)	519 (62,4)	106 (37,6)	< 0,0001
7 (3+4), n (%)	170 (20,4)	72 (25,5)	0,0727
7 (4+3), n (%)	68 (8,2)	29 (10,3)	0,2774
8 (4+4), n (%)	64 (7,7)	64 (22,7)	<0,0001
≥9, n (%)	11 (1,3)	11 (3,9)	0,0072
Клиническая стадия (TNM)			
≤cT2b, n (%)	365 (43,9)	59 (20,9)	<0,0001
cT2c, n (%)	311 (37,4)	67 (23,8)	<0,0001
cT3a, n (%)	102 (12,3)	96 (34,0)	<0,0001
≥cT3b, n (%)	54 (6,5)	60 (21,3)	<0,0001

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

3.1.2. Лабораторные показатели и результаты оценки выживаемости.

3.1.2.1. МикроРНК (в составе внеклеточных нановезикул).

Проведен анализ микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы у всей популяции пациентов с

верифицированным раком простаты различных групп риска (n=33) в сравнении с не имеющими онкозаболевание (n=36) (дизайн исследования группы представлен в главе 2.1.1). Из всех образцов плазмы, включенных в исследование, были выделены внеклеточные нановезикулы с размером мажорной фракции: 90 – 115 нм и концентрацией в плазме от 2×10^{11} до 6×10^{11} /мл. На поверхностной мембране ВНВ детектировались т.н. «экзосомальные» маркеры - тетраспанины CD9 и CD63. Результаты анализа общей популяции ВНВ, выделенных из плазмы, говорят о содержании экзосом в их составе (рис. 9).

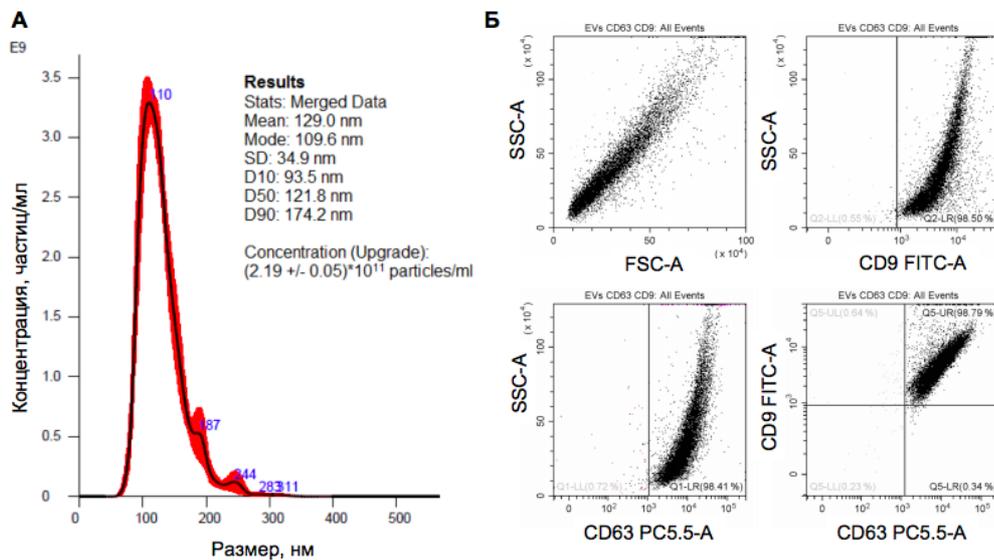


Рисунок 9. Характеристика тотальной популяции внеклеточных нановезикул плазмы. А. Репрезентативный результат оценки размера и концентрации (анализ траекторий наночастиц), Б. Репрезентативный результат анализа экспрессии поверхностных маркеров CD63, CD9 на поверхности везикул (проточная цитометрия).

Результаты подтверждения факта выделения ПСМА-позитивных внеклеточных нановезикул (ПСМА(+))ВНВ представлены на рисунке 10, который показывает низкое содержание ПСМА(+))ВНВ в составе ВНВ плазмы.

Так, после первого выделения количество позитивных комплексов, содержащих флуоресцентно-меченные ВНВ, составило 2,55%; результат повторного выделения из того же образца - 1,75%. Существенное снижение ($< 70\%$) эффективности выделения ПСМА(+) ВНВ указывает на истощение этой фракции ВНВ .

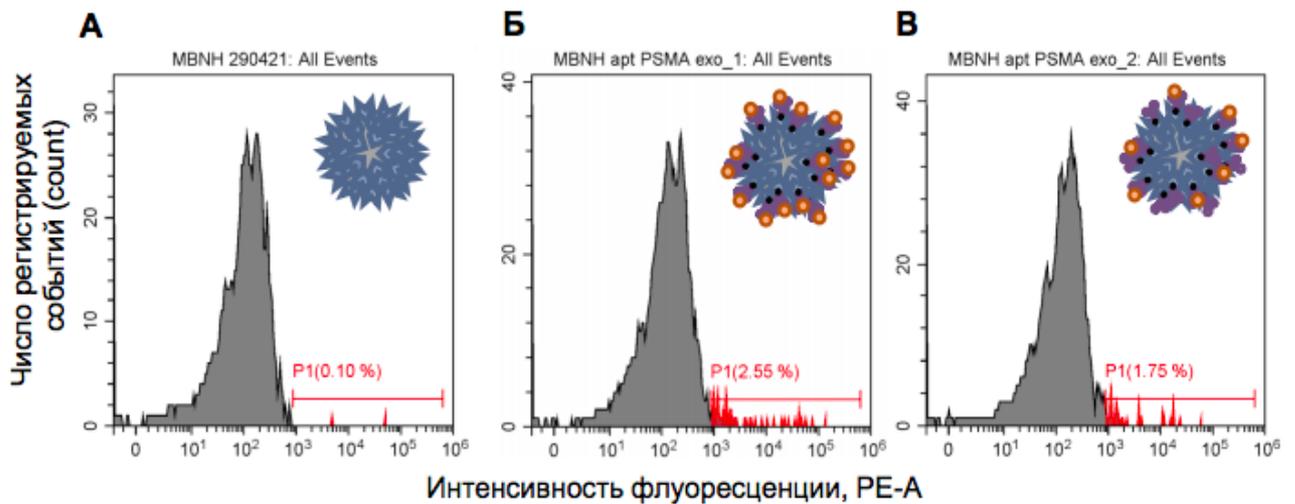


Рисунок 10. Анализ интенсивности флуоресценции частиц после двух последовательных раундов сорбции ПСМА(+) ВНВ (проточная цитометрия). А. Микрочастицы (МЧ) до инкубации с ВНВ - негативный контроль; Б. Микрочастицы после одного раунда инкубации с общей популяцией ВНВ плазмы – флуоресцентный сигнал, отражающий количество адсорбированных ВНВ , детектируется на 2,55% МЧ, В. После удаления комплексов МЧ-Апт и МЧ-Апт-ПСМА(+) ВНВ , суспензия ВНВ была повторно проинкубирована со свежими комплексами МЧ-Апт - флуоресцентный сигнал, отражающий количество адсорбированных ВНВ , детектируется на 1,75% микрочастиц.

Результаты для двух клинических групп (пациентов с раком предстательной железы и контрольной), полученные при анализа микроРНК из всех ВНВ плазмы и микроРНК из фракции ПСМА(+) ВНВ , представлены на рисунке 11.

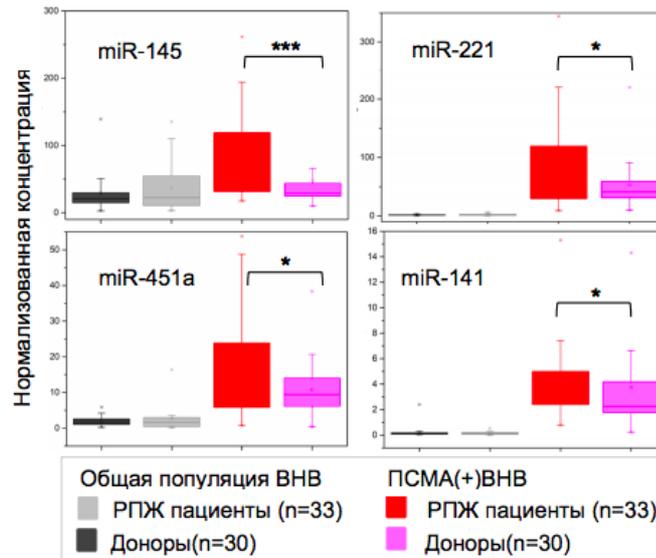


Рисунок 11. Анализ концентрации отдельных микроРНК внеклеточных нановезикул здоровых доноров и пациентов с раком простаты (оценка статистической значимости наблюдаемых отличий методом Mann-Whitney: $p < 0,05$).

Как видно из графиков, концентрации выбранных для анализа микроРНК в ПСМА(+)-ВНВ фракциях значительно превышают таковые для общей популяции и контрольной группы. Получены статистически значимые различия между группами сравнения в концентрации маркерных молекул при анализе ПСМА(+)-ВНВ, тогда как анализ микроРНК из общей популяции ВНВ плазмы не выявил различия между группой пациентов с РПЖ и здоровыми донорами.

ROC анализ показал, что во всех четырех случаях значение площади под кривой ошибок (AUC) было выше в случае анализа ПСМА(+)-ВНВ по сравнению с результатами анализа общей популяции ВНВ плазмы (рис. 12), что подтверждает предположение о том, что анализ когорты пациентов с простат-специфической фракцией ВНВ плазмы имеет больший диагностический

потенциал чем анализ общей популяции везикул а анализ микроРНК из ПСМА(+)ВНВ показал свою диагностическую значимость.

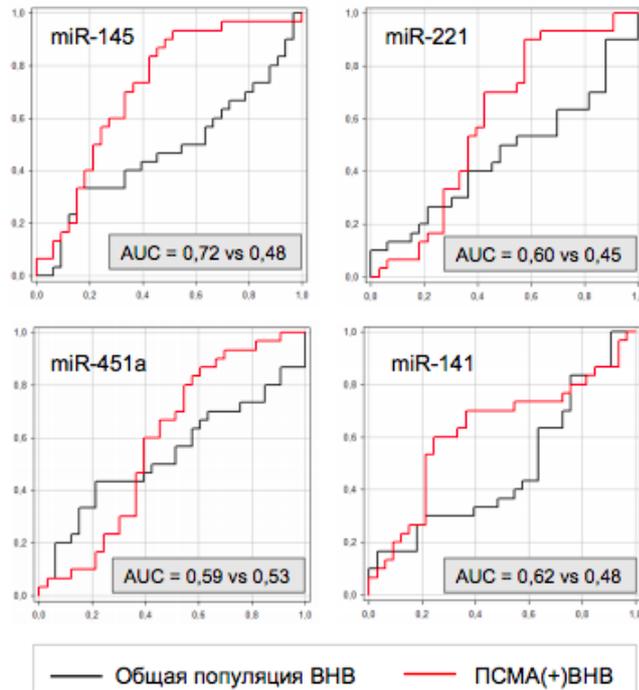


Рисунок 12. Оценка диагностической значимости анализа микроРНК в ВНВ здоровых доноров и пациентов с РПЖ.

В целом, в отношении наличия РПЖ чувствительность различных микроРНК варьировала в пределах 42-75% (максимальная - при определении miR-141), а специфичность достигала 93,3% (miR-145). Эти же две микроРНК имели максимальное отрицательное предиктивное значение, а miR-145 - самое высокое положительное предиктивное значение (88,9%). Основные показатели диагностической значимости анализа выбранных микроРНК в ПСМА(+)ВНВ приведены в таблице 8.

Таблица 8. Показатели диагностической значимости микроРНК в ПСМА(+)ВНВ.

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

Таким образом, разработанный метод может быть успешно применен на этапе выбора диагностической тактики для пациентов, у которых значение общего ПСА находится в «серой зоне» (между 4 и 10 нг/мл) и целесообразность проведения биопсии не очевидна. Кроме того, нами показана корреляция экспрессии микроРНК с группой риска РПЖ. Так, определенные комбинации продемонстрировали способность отличить высокую группу риска от группы промежуточного и низкого риска с точностью до 72-76% (см. главу 3.2.5.3).

3.1.2.2. Молекулярно-генетические показатели.

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

Таблица 9. Распределение генетических aberrаций в зависимости от распространенности процесса.

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

При патоморфологическом исследовании послеоперационного материала периневральная инвазия обнаружена у 77% (n=10) пациентов с делецией PTEN (PTENmut) и лишь у 36 % (n = 14) пациентов «диким» типом данного гена (PTENwt) (p=0,01). У пациентов группы PTENmut чаще выявляли поражение лимфатических узлов по сравнению с группой PTENwt (54% против 8%; p=0,0003). Пациенты с PTENmut, в отличие от пациентов с PTENwt, значительно чаще были отнесены к группе высокого и очень высокого риска биохимического рецидива по классификации NCCN: 77% (n=10) против 36% (n=14) соответственно (p=0,01) (рис.13).



Рисунок 13. Выявление делеции гена PTEN методом мультиплексного анализа лигированных проб: а – без делеции гена PTEN; б – наличие делеции гена PTEN.

Патоморфологические характеристики пациентов в зависимости от наличия генетических aberrаций в генах PTEN и RB1 указаны в таблице 10.

Таблица 10. Клинико-патоморфологические характеристики пациентов в зависимости от наличия генетических aberrаций.

Характеристика	Статус гена PTEN		P-value	Статус гена RB1		P-value
	делеция (n=13)	«дикий» тип (n=39)		делеция (n=6)	«дикий» тип (n=46)	
Средний уровень ПСА, нг/мл	13,05	10,68	0,361	21,97	9,88	0,0003
Гистологическая градация опухоли по классификации ISUP, n (%)						
1	2 (15,4)	11 (28,2)	0,357	0	13 (28,3)	0,133
2	1 (7,7)	11 (28,2)	0,129	0	12 (26,1)	0,154
3	5 (38,5)	11 (28,2)	0,488	2 (33,3)	14 (30,4)	0,888
4	1 (7,7)	2 (5,1)	0,729	1 (16,7)	2 (4,3)	0,224
5	4 (30,8)	4 (10,3)	0,076	3 (50,0)	5 (10,9)	0,013
Крибриформный рост, n (%)	1 (7,7)	2 (5,1)	0,729	2 (33,3)	1 (2,2)	0,002
Перинеуральная инвазия, n (%)	10(76,9)	14 (35,9)	0,01	5 (83,3)	19 (41,3)	0,052
Лимфоваскулярная инвазия, n (%)	2 (15,4)	5 (12,8)	0,807	2 (33,3)	5 (10,9)	0,129
pN+, n (%)	7 (53,8)	3 (7,7)	0,0003	3 (50,0)	7 (15,2)	0,042
Инвазия в клетчатку (pT3a), n (%)	1 (7,7)	6 (15,4)	0,479	3 (50,0)	4 (8,7)	0,005
Положительный край, n (%)	1 (7,7)	4 (10,3)	0,791	0	5 (10,9)	0,396
Рак предстательной железы высокого риска, n (%)	10(76,9)	14 (35,9)	0,01	6 (100)	18 (39,1)	0,005
Увеличение группы градации до клинически значимого рака (ISUP \geq 2), n (%)	1 (7,7)	9 (23,1)	0,222	1 (16,7)	9 (19,6)	0,863
Биохимический рецидив, n (%)	3 (23,1)	5 (12,8)	0,374	2 (33,3)	6 (13,0)	0,195

Наличие соматической аберрации гена RB1 ассоциировано с более высоким предоперационным уровнем ПСА. Данный показатель у пациентов с делецией RB1 (RB1mut) и пациентов с «диким» типом гена RB1 (RB1wt) составил 21,9 и 9,9 нг/мл соответственно ($p=0,0003$). Кроме этого, выявлена ассоциация делеции гена RB1 с рядом неблагоприятных патоморфологических паттернов. У пациентов с RB1mut чаще встречалась опухоль группы градации 5 по классификации ISUP (Международного общества урологических патологов) ($p=0,013$). Также потеря гетерозиготности гена RB1 была ассоциирована с наличием крибриформного компонента роста аденокарциномы ($p=0,002$). Помимо патоморфологических особенностей, у пациентов с делецией гена RB1 выявлены различия в распространенности первичного очага. Так, инвазия в перипростатическую клетчатку отмечена у 50 % пациентов группы RB1mut и лишь у 9% группы RB1wt ($p=0,005$). Поражение лимфатических узлов также чаще отмечалось у пациентов группы RB1mut по сравнению с пациентами группы RB1wt (50% против 15%; $p=0,042$).

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

Сравнение результатов оценки наличия или отсутствия делеций генов PTEN и RB1 в послеоперационном материале показало их полную сопоставимость с анализом биопсийного материала.

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

образцов с доброкачественной гиперплазией и хроническим простатитом были также включены ПИН различной степени и ASAP. Аналогичным образом были разделены пациенты, которым дополнительно был определен %свПСА и/или ИЗП (рис. 14).

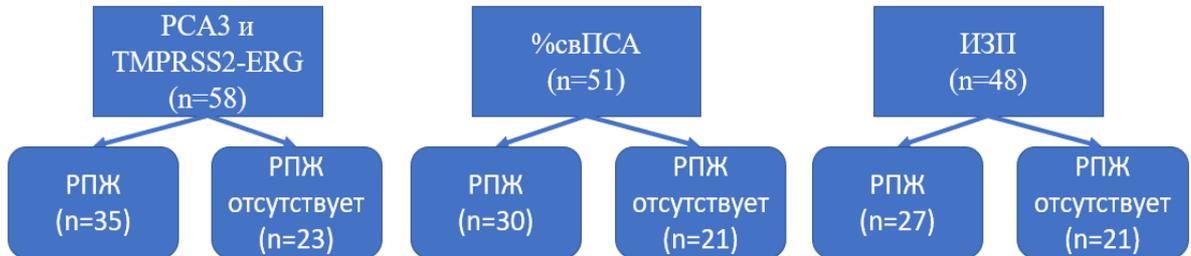


Рисунок 14. Разделение трех исследуемых маркеров на группы в зависимости от результата патоморфологического исследования.

Площадь под ROC-кривой (AUC) для PCA3 составила 0,7733 (95% ДИ 0,6266 - 0,9200; $p=0,0004747$). При чувствительности $>95\%$ пороговое значение индекса PCA3 составило 35. При этом, при заданной чувствительности специфичность оказалось равной 65,22% (95% ДИ 42,73-83,62%), а прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата составили 80,95% (95% ДИ 65,88 - 91,40%) и 93,75% (95% ДИ 69,77 - 99,84%).

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

AUC для % свободного ПСА (%свПСА) составил 0,6254 (95% ДИ 0,4724-0,7784). Тем не менее, не показано статистически значимых различий этого показателя у пациентов с РПЖ и у пациентов с отсутствием злокачественного

процесса ($p=0,1305$). При высокой чувствительности ($>95\%$) пороговое значение составило 29% , специфичность - $4,348\%$ (95% ДИ $0,1100-21,95\%$). В свою очередь, прогностическая ценность положительного результата оказалась 50% (95% ДИ $1,26-98,74\%$), прогностическая ценность отрицательного результата - $40,82\%$ (95% ДИ $27,00-55,79\%$).

Показатель AUC для индекса здоровья простаты (ИЗП) оказался равным $0,7346$ (95% ДИ $0,5918-0,8773$; $p=0,0057$). При чувствительности $>95\%$ пороговое значение ИЗП составило 24 , а специфичность - $23,81\%$ (95% ДИ $8,218 - 47,17\%$). Данные о показателях AUC для трех исследуемых маркеров представлены в таблице 11.

Таблица 11. Площадь под ROC-кривой для РСА3, %свПСА, ИЗП.

Исследуемый маркер	Показатель AUC	95% ДИ	P-value
РСА3	0,7733	0,6266 - 0,9200	0,0004747
%свПСА	0,6254	0,4724 - 0,7784	0,1305
ИЗП	0,7346	0,5918 - 0,8773	0,0057

ROC-анализ для трех исследуемых маркеров в виде ROC-кривых для ИЗП, %свПСА и РСА3 показали прогностическая ценность положительного результата $58,14\%$ (95% ДИ $42,13-72,99\%$), прогностическая ценность отрицательного результата - $83,33\%$ (95% ДИ $35,88-99,58\%$) (табл. 12, рис. 15). При этом максимальная специфичность среди этих маркеров показана у РСА3 - $65,2\%$.

Таблица 12. Пороговые значения и операционные характеристики тестов РСА3, %свПСА, ИЗП при чувствительности >95%

Маркер	Чувствительность >95%.			
	Пороговое значение	Специфичность (95% ДИ)	Прогностическая ценность положительного результата (95% ДИ)	Прогностическая ценность отрицательного результата (95% ДИ)
РСА3	35	65,22% (42,73 - 83,62%)	80,95% (65,88 - 91,40%)	93,75% (69,77 - 99,84%)
%свПСА	29	4,348% (0,1100 - 21,95%)	50% (1,26 - 98,74%)	40,82 % (27,00 - 55,79%)
ИЗП	24	23,81% (8,218 - 47,17%)	58,14% (42,13 - 72,99%)	83,33% (35,88 - 99,58%)

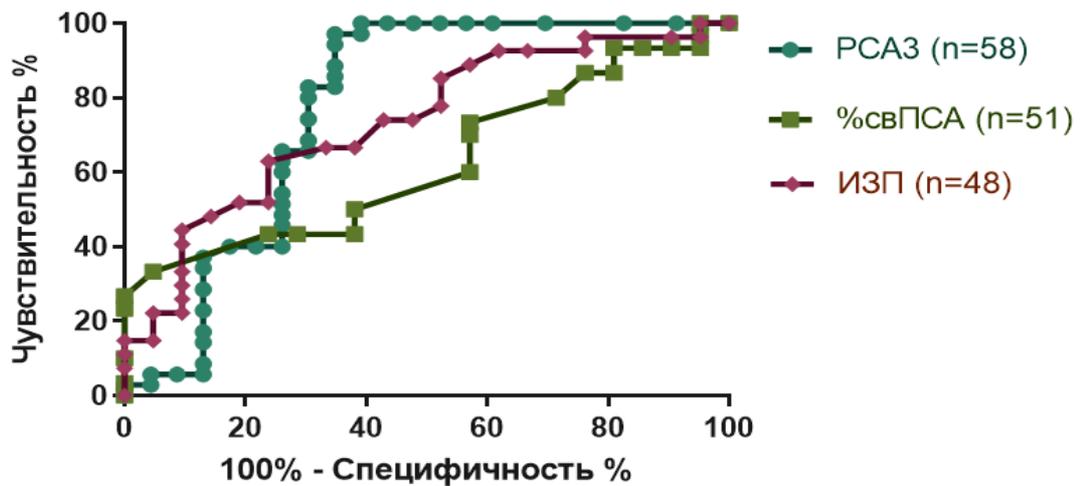


Рисунок 15. ROC-кривые исследуемых лабораторных маркеров: РСА3, ИЗП, %свПСА.

3.1.3. Радиологические показатели.

3.1.3.1. Мультипараметрическая МРТ.

При 832 выполненных исследованиях по поводу подозрения на рак простаты, заболевание высокого риска на МРТ (экстрапростатическое

распространение, поражение семенных пузырьков) заподозрено у 124 (14,9%) пациентов. Наибольшую эффективность показала когнитивная трансректальная fusion биопсия предстательной железы УЗ-планирование с использованием компрессионной соноэластографии - проведена 32 пациентам.

Всего трансректальная трепанбиопсия предстательной железы с использованием методики когнитивного совмещения мПМРТ и ТРУЗИ проведена у 32 пациентов. Было маркировано 33 подозрительных на рак очага (15 очагов PIRADSV2=5 (45%), 15 очагов PIRADSV2=4 (46%) и 3 очага PIRADSV2=3 (9%)). На рисунке 16 представлен пример местного распространения опухоли (высокий риск заболевания).

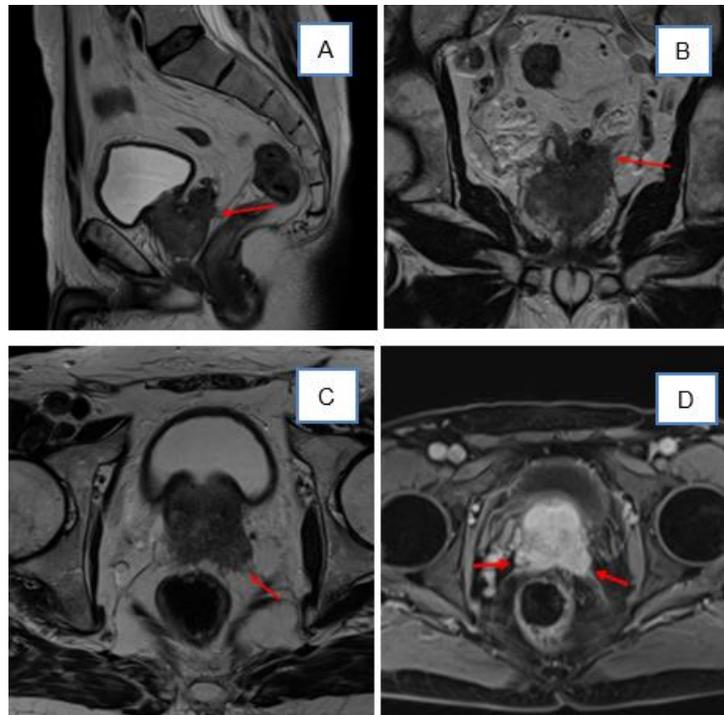


Рисунок 16. Рак предстательной железы с экстрапростатическим распространением, инвазией в семенной пузырек (T2-ВИ): А) сагитальный срез (стрелка – распространение на семенной пузырек); В) коронарный срез (стрелка – местное распространение в зоне базиса ПЖ); С) аксиальный срез (стрелка – местнораспространенный процесс в зоне апекса); D) аксиальный срез в отсроченной фазе (стрелка – местнораспространенный процесс).

Радикальная простатэктомия выполнена 17 (53%) из пациентов этой группы, поэтому основой гистологической оценки в данном исследовании приняты результаты биопсии. Общая чувствительность прицельной биопсии составила 76%, системной – 49%. Количество биоптатов с клинически значимой суммой Глисона в группе прицельной биопсии – 85% от столбиков с выявленной опухолью, в группе системной биопсии – 68%. В среднем, сумма Глисона в прицельных столбиках – $7,5 \pm 0,9$, в системных – $7,2 \pm 0,9$. В среднем, в прицельных столбиках процент опухоли составил $72,0 \pm 29\%$, в системных – $55 \pm 35\%$. При этом, суммарный ложноположительный результат мпМРТ составили 15%. Общая чувствительность компрессионной соноэластографии в выявлении опухолевого очага составила 69%, клинически значимый рак выявлен в 71% всех столбиков с обнаруженной карциномой. Ложноположительный результат эластографии наблюдался в 18% случаев.

3.1.3.2. ПЭТ/КТ.

^{68}Ga -ПСМА- и ^{11}C - ПЭТ/КТ использовались в выявлении локализации метастатического очага при наличии БХР после радикального лечения (у пациентов, прошедших радикальное лечение по поводу РПЖ), а также у ряда пациентов для исключения отдаленных при первичном РПЖ высокого риска.

Пациенты с первичным опухолевым процессом (локализованный, местнораспространенный РПЖ высокого риска) предоперационно проходили стандартное обследование. Однако, при сомнении относительно отсутствия метастазов, для определения целесообразности хирургического лечения 32 больным группы высокого риска было выполнено ПЭТ/КТ. Помимо общих критериев возможности проведения хирургического лечения, основными клиническими характеристиками этих пациентов были (минимум один из перечисленных признаков): высокий уровень ПСА (среднее значение - 24,4

нг/мл, от 10,5 до 125 нг/мл), подозрение на метастатическое поражение регионарных (по данным КТ/МРТ таза) или отдаленных ЛУ (по данным КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства), невозможность исключить очаговое поражение костей скелета по данным остеосцинтиграфии. Средний возраст больных в этой группе на момент проведенного ранее первичного лечения составил $60,2 \pm 5,1$ года (от 50 до 69 лет), медиана – 61 год, интерквартильный размах: 55-65 лет, 95% ДИ: 59,1-62,0 года.

В результате обследования у 24 пациентов (75%) был выявлен локализованный или местнораспространенный РПЖ и/или регионарные метастазы без отдаленных очагов. Остальным 8 больным (25%) вследствие выявленного метастатического опухолевого процесса тактика лечения была изменена на проведение системного лечения (рис. 17).

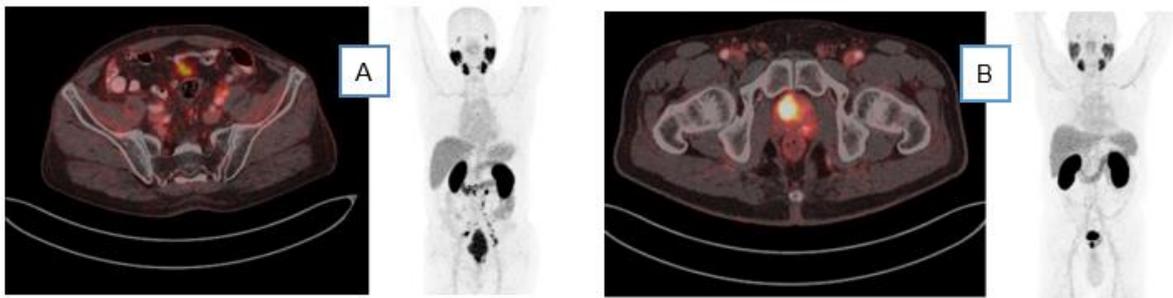


Рисунок 17. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: А) больной с первичным заболеванием и впервые выявленным поражением регионарных лимфоузла; В) больной с РПЖ высокого риска и истинным локализованным процессом.

Изменения, выявленные по данным ПЭТ/КТ, а также предоперационные характеристики пациентов перед выполненной РПЭ представлены в таблице 13. По данным клинического стадирования, 17 пациентов (53,1%) имело низкодифференцированную опухоль, а у 68,7% больных (n=22) отмечался местнораспространенный процесс. В большинстве случаев (71,9%) ПЭТ/КТ выполнялось с ^{68}Ga -ПСМА. По результатам исследования, у 75% (24 пациента)

выявлен только локальный/местнораспространенный процесс, однако у каждого четвертого определялись отдаленные метастазы (костные, висцеральные). Такие пациенты, несмотря на отсутствие данных за метастатический процесс при стандартном (ОСГ, КТ, МРТ) обследовании, исключались из исследования, хирургическое лечение им не выполнялось и назначалась соответствующая медикаментозная терапия.

Таблица 13. Клинические данные и результаты ПЭТ/КТ у пациентов с первичным РПЖ высокого риска.

Характеристика	Показатель
Средний возраст больного на момент РПЭ	60,2±5,1 (50-69) года
Средний уровень ПСА перед проведением РПЭ	24,4 (10,5-125) нг/мл
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона (биопсийный материал), n (%)	
6 (3+3)	3 (9,4%)
7 (3+4)	4 (12,5%)
7 (4+3)	8 (25%)
8 (4+4)	10 (31,2%)
9-10	7 (21,9%)
Клиническая оценка местной распространенности опухоли (сТ), n (%)	
сТ1с-Т2b	3 (9,4%)
сТ2с	7 (21,9%)
сТ3а	9 (28,1%)
сТ3b	9 (28,1%)
сТ4	4 (12,5%)

Варианты выполнения ПЭТ/КТ, n (%)	
с 11С-холином	5 (15,6%)
с 68Ga-ПСМА	23 (71,9%)
с 18F-ПСМА	4 (12,5%)
Изменения, выявленные на ПЭТ/КТ, n (%)	
Только локальный/местнораспространенный процесс	24 (75%)
Поражение регионарных лимфоузлов	5 (15,6%)
Поражение отдаленных лимфоузлов	4 (12,5%)
Метастазы в кости/висцеральные	8 (25%)
Количество измененных лимфоузлов на ПЭТ/КТ	
1	5 (55,5%)
2	2 (22,2%)
3 и больше	2 (22,2%)

21,9% (n=7) из всех, кому была выполнена ПЭТ/КТ (77,8% пациентов с подозрением на поражение регионарных/забрюшинных лимфоузлов) проведено хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии и суперрасширенной лимфаденэктомии. У 5 из этих больных (71,4%) по данным патоморфологического исследования подтверждены метастазы в ЛУ.

У всех 15 пациентов (8 – с отдаленными метастазами, 7 – гистологически подтвержденным поражением лимфоузлов) общими признаками были уровень ПСА >30 нг/мл и сумма Глисона \geq 8. Таким образом, подозрение на распространенный процесс по ПЭТ/КТ и наличие метастатического поражения коррелировало с низкодифференцированным процессом и уровнем ПСА.

75 пациентам с биохимическим рецидивом выполнена ПЭТ/КТ для оценки распространенности. У 35 (46,7%) выявлено поражение регионарных и/или забрюшинных лимфоузлов (рис. 18). После обсуждения тактики лечения, 25 пациентам (33,3% из общего числа больных с БХР) была выполнена спасительная (сальважная) тазовая лимфаденэктомия (СТЛАЭ).

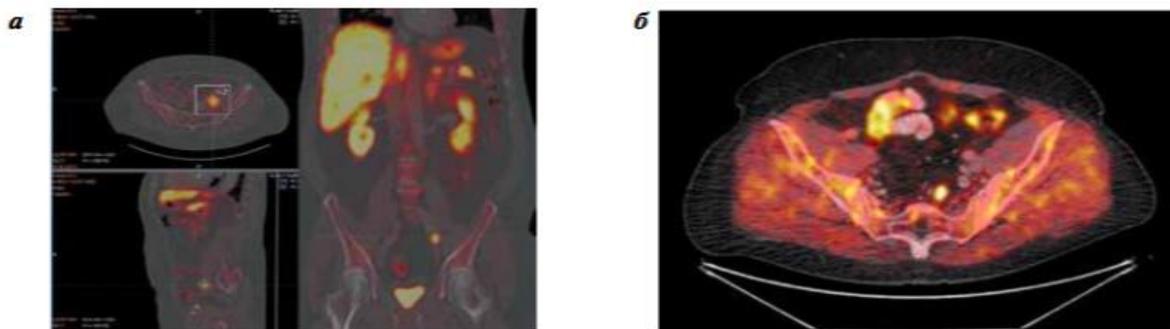


Рисунок 18. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а и б - больные с лимфогенным прогрессированием после радикальной простатэктомии

Медиана метастатических ЛУ, выявленных по данным ПЭТ/КТ до СЛАЭ, составила 3 (диагностировано от 1 до 7 метастазов). В исследование включали только больных с локализацией измененных ЛУ в полости малого таза, не выше уровня бифуркации аорты. Всем пациентам, включенным в анализ, выполняли РТЛАЭ лапароскопическим доступом с удалением метастатически измененных ЛУ. Кроме того, произведено удаление ЛУ из всех зон в полости малого таза вне зависимости от локализации метастазов.

При плановом морфологическом исследовании материала после расширенной СЛАЭ обнаружены дополнительные метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ/КТ. Так, дополнительные метастазы в ЛУ выявлены у 10 (40%) из 25 больных. Медиана выявленных при рутинном морфологическом исследовании метастазов составила 3,3 (от 1 до 22 метастазов). У 2 (8 %) пациентов, несмотря на данные об очаговом поражении по ПЭТ/КТ, в удаленных ЛУ метастазов при плановом морфологическом исследовании не выявлено.

Оценка диагностической точности ПЭТ/КТ как критерия отбора для возможного спасительного хирургического лечения показала, что только у

четырёх (16%) пациентов результаты ПЭТ/КТ полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов. Полное совпадение морфологических результатов с данными ПЭТ/КТ по стороне поражения отмечено в 10 (40%) случаях. Частичное совпадение отмечено в 10 (40%) и 5 (25%) случаев при сравнении соответственно стороны и зоны поражения. У четверых (16%) и двух (8%) больных клинически неверно были определены, соответственно, сторона и зона локализации очагов (расхождение результатов).

3.2. Лечение РПЖ высокого и очень высокого риска с и без неoadьювантной химиогормональной терапии.

3.2.1. Общие показатели лечения рака простаты высокого риска.

Различия в объеме операции и критериях отнесения к группе риска (EAU, NCCN) среди пациентов с РПЖ-ВР и остальными больными не отразились на прочих периоперационных показателях (длительность дренирования, нахождения в отделении реанимации и общая длительность госпитализации).

После получения патоморфологического заключения, пациенты подвергались рестратификации по группе риска; после этого количество больных с наличием критериев высокого риска прогрессирования составило 343 (41,2%). Стоит отметить, что в случае возможного принятия неблагоприятным признаком двухстороннего нераспространенного процесса, количество таких больных составило бы 738 (88,7% из всех прооперированных пациентов).

Выполнение гемотрансфузии в периоперационном периоде потребовалось у 30 (3,6%) пациентов в общей группе и у 8 (2,3%) пациентов в группе высокого риска ($p=0,7$). Повторные вмешательства, потребовавшие общей анестезии, выполнялись у 28 пациентов в группе РПЖ-О (3,4%) и 16 - в группе РПЖ-ВР (4,7%). В целом, осложнения 3 и более степени отмечены в 5,6% случаев ($n=47$).

Сравнение периоперационных результатов хирургического вмешательства среди пациентов в общей группе и группе высокого риска представлено в таблице 14. Из всех периоперационных показателей, группы отличались только по длительности операции (вследствие необходимости выполнения ТЛАЭ и сложностей, связанных с распространенностью процесса) ($p=0,04$). Частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не отличалась. Средняя длительность послеоперационной катетеризации мочевого пузыря составила 10 суток как в общей группе, так и среди пациентов в группе высокого риска.

Таблица 14. Периоперационные показатели.

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

Среди всех прооперированных за оцениваемый период пациентов, использование стандартных критериев стратификации привело к недооценке прогностической группы приблизительно у трети больных. Так, в группе

пациентов с выполненной лапароскопической РПЭ внебрюшинным доступом и ранним удалением уретрального катетера (n=28), предоперационное занижение степени дифференцировки отмечено у 9 (32,1%) пациентов из группы низкого риска (все перенесены из группы ISUP 1 до 2-3) и у 1 (3,6%) пациента из группы промежуточно-низкого в группу высокого риска (из группы ISUP 2 в 4). По сравнению с клинической оценкой стадии, в 6 (21,4%) случаях изначально локализованный процесс патоморфологически расценен как местнораспространенный: инвазия в семенные пузырьки (pT3b) выявлена у 2 пациентов - по одному больному из cT2a и cT2b; экстропростатическое распространение (pT3a) выявлялось при cT1c (n=2), cT2a (n=1) и cT2b (n=1). В целом, в 25% случаев пациентам не выполнялась ТЛАЭ вследствие клинической оценки процесса как низкого риска. Тем не менее, несмотря на то, что в этой подгруппе пациентов частота ПХК составила 7,1%, в течение одного года наблюдения случаев БХР и необходимости проведения адъювантной терапии не потребовалось.

В ходе выполнения РПЭ осложнения отмечены в 5 случаях (12,8% от всех вмешательств), в том числе: повреждение крупных сосудов - 2 (5,1%), повреждение кишечника - 1 (2,6%), массивная кровопотеря (более 1 литра) с гемотрансфузиями - 2 (5,1%). В 21 случаях (53,6%) выполнялась открытая РПЭ, в 18 (46,2%) 2D ЛПЭ, в 15 (38,5%) - с 3D-изображением. Во всех случаях лимфодиссекция выполнена в расширенном объеме, а при выполнении последних десяти (25,6%) - в суперрасширенном.

3.2.2. Патоморфологические показатели среди пациентов.

По данным патоморфологического анализа после РПЭ, в группе РПЖ-ВР по сравнению с группой РПЖ-О было достоверно больше пациентов с низкодифференцированной опухолью (сумма баллов по Глиссону 8 и выше) - соответственно, 25,1% и 10,4% ($p < 0,0001$), местнораспространенных опухолей

(pT3-4) - 65,2% и 26,8% ($p < 0,0001$). В группе РПЖ-О положительный хирургический край (ПХК) обнаружен у 145 (17,4%) пациентов, поражение ЛУ (N+) – у 78 (13,2%). В группе РПЖ-ВР эти же показатели составили 24,8% ($n=70$) и 25,5% ($n=72$) (статистические различия $p < 0,001$ для обоих значений) (табл. 15). В таблице приведены абсолютные количественные значения и проценты согласно отнесению к группам по результатам клинического стадирования.

Таблица 15. Патоморфологические показатели в общей группе у пациентов высокого риска.

Показатель	Значение		
	РПЖ-О	РПЖ-ВР	P-value
Частота ПХК, n (%)	145 (17,4)	70 (24,8)	0,004
Количество удаленных лимфоузлов, средн (min-max)	12,14 (0-58)	13,75 (11-58)	0,0026
Количество позитивных лимфоузлов, средн (min-max)	2,41 (0-10)	2,35 (0-10)	0,45
Гистологическая оценка после РПЭ по шкале ISUP			
Сумма Глисона			
6 (3+3), n (%)	364 (43,8)	45 (16,0)	<0,0001
7 (3+4), n (%)	266 (32,0)	105 (37,3)	
7 (4+3), n (%)	116 (13,9)	61 (21,6)	
8 (4+4), n (%)	57 (6,9)	47 (16,6)	
≥9, n (%)	29 (3,5)	24 (8,5)	
Патоморфологическая стадия (TNM)			
≤pT2b, n (%)	111 (13,3)	12 (4,3)	<0,0001
pT2c, n (%)	498 (59,9)	86 (30,5)	<0,0001
pT3a, n (%)	104 (12,5)	86 (30,5)	<0,0001
≥pT3b, n (%)	119 (14,3)	98 (34,7)	<0,0001
pN1, n (%)	77 (9,3)	72 (25,5)	<0,0001

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

3.2.3. Безопасность гормональной и химиогормональной терапии.

В группе монокимиотерапии при среднем периоде наблюдения за пациентами $137,0 \pm 35,4$ месяцев (от 110,5 до 150,4 месяцев), 13 человек умерло в ходе периода наблюдения, из них 9 в группе только хирургического лечения (в том числе 7 – от рака простаты) и 4 в группе комбинированного лечения (2 – от рака предстательной железы). Всего пациентам выполнено 126 введений доцетаксела. Гематологические осложнения встречались не более чем в 50% введений, преобладали нарушения 1 и 2 степени. Частота негематологических осложнений не превышала 10%. Осложнения >2 степени были следующие: алоpecia и гипергликемия (3 степень, по 1 пациенту), нейтропения и повышение уровня щелочной фосфатазы (4 степень, по 1 пациенту). Неoadьювантная терапия не оказала существенного влияния на длительность операции (в среднем 164,5 минут без НХГТ и 167,2 минут при её проведении), объём кровопотери (705,0 мл и 590,0 мл в группе комбинированного лечения и РПЭ соответственно), частоту гемотрансфузий (9,5% и 8,7% с и без НХГТ), частоту интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, средний койкодень; во всех случаях $p > 0,05$. В целом, частота хирургических осложнений

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

При анализе результатов комбинированного неоадьювантного лечения выявлено, что из 46 пациентов, распределённых в группу ХГТ/РПЭ, 39 (84,7%) соответствовали критериям включения и исключения и получили НХГТ. Полный объем неоадьювантного лечения проведен у 34 (87,2%) пациентов. Причины не завершения курса в полном объеме были следующие: прогрессирование ($n=2$, рост ПСА после предшествующего выраженного снижения), смерть от бытовой причины ($n=1$), сопутствующая патология/нежелательные явления ($n=2$).

Нежелательные явления приведены в таблице 16. Наиболее частыми проявлениями токсичности в группе НХГТ/РПЭ были нейтропения, лейкопения и различные проявления гепатотоксичности (повышение АЛТ, АЛТ и уровня билирубина). Нежелательных явлений 5 степени (как ассоциированных с химиотерапией, так и с другими видами и этапами лечения) не отмечалось. Во время участия в проведении неоадьювантной ХГТ умер (вследствие бытовой причины) один пациент. Гематологические НЯ тяжелой (3-4) степени выявлены у 8 (20,5%) пациентов и явились наиболее частой причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукция дозы - нейтропения (без признаков фебрильной нейтропении) 3-4 степени у 3 из 5 (7,7% из общего числа получивших НХГТ) пациентов с изменением режима Q3W (75 мг/м² один

раз в 21 день). У остальных двух пациентов изменение режима введения препарата обусловлено негематологическими серьезными нежелательными явлениями (СНЯ) - периферическая нейропатия (n=1) и герпетическая инфекция (n=1). Всего негематологические НЯ развились у 17 (43,6%) пациентов, из них 3-4 степени – 5,1% (n=2).

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

Гормональная терапия, как компонент неоадьювантной схемы или в монорежиме, непосредственно к развитию серьезных нежелательных явлений не привела. В целом, ассоциированные с гормональной терапией НЯ выявлены у 10 пациентов (25,6%), из которых непосредственно с введением дегареликса связаны были болезненный инфильтрат передней брюшной стенки (n=8) и чувство прилива (n=5). Кроме одного пациента, умершего во время проведения неоадьювантой терапии, во всех остальных случаях 6-месячный курс гормональной терапии был проведен полностью.

Таблица 16. Токсичность после неоадьювантной химиогормональной терапии.

Нежелательное явление	Показатель	
	Степень	Частота, n (%)
Нейтропения	I	6 (15,4)
	II	5 (12,8)
	III	7 (17,9)
	IV	1 (2,6)
Лейкоцитопения	I	11 (28,2)
	II	1 (2,6)
	III	2 (5,1)
	IV	1 (2,6)

Нейропатия	II	3 (7,7)
	III	1 (2,6)
Утомляемость/ астения	I	8 (20,5)
	III	1 (2,6)
Тошнота/рвота	I	4 (10,2)
	II	2 (5,1)
Диарея	I	6 (15,4)
	II	1 (2,6)
Стоматит	I	3 (7,7)
Болезненность в месте введения препарата	I	4 (10,2)
Аллопеция	I	7 (17,9)
	II	1 (2,6)
Повышение уровня креатинина	I	6 (15,4)
Артериальная гипертензия	I	7 (19,9)
	II	1 (2,6)
	III	1 (2,6)
Повышение уровня трансаминаз	I	10 (25,6)
	II	2 (5,1)
Гипергликемия	I	1 (2,6)
	II	1 (2,6)

3.2.4. Результаты неоадьювантной терапии в сравнении с только хирургическим лечением.

В анализ эффективности неоадьювантной терапии включены 99 пролеченных пациента, в том числе 21 (20,8%) - монокимиотерапия препаратом доцетаксел в дозе 36 мг/м², 39 (38,6%) - химиогормональная терапия с использованием доцетаксела 75 мг/м² и дегареликса (по схеме), а 39 (38,6%) - гормональная терапия (препаратами группы агонистов или антагонистов лютенизирующего гонадотропин-релизинг-гормона, ЛГРГ). Во всех случаях проведено сравнение результатов лечения с пациентами, которым выполнено только хирургическое лечение. По основным клиническим характеристикам

(возраст, масса тела, наличие жалоб и их длительность) сравниваемые группы не различались.

3.2.4.1 Радикальная простатэктомия ± монокимиотерапия.

Средний возраст всех пациентов, подвергнутых комбинированному (с проведением ХТ) лечению, на момент первичного лечения составил 62,9 лет (от 44 до 72). Пациенты отнесены к группе высокого риска по одному из признаков - в 69,2% (вследствие подозрения на местнораспространенный процесс – 33,3%, уровень ПСА – 15,4% или сумма Глисона – 20,5%), по двум и более признакам - в 30,8%. В 18 (46,2%) случаев первичная операция выполнена лапароскопическим доступом (19,5% простатэктомий по поводу РПЖ-ВР, выполненных в 2013-2015 годах). В таблице 17 представлены предоперационные показатели пациентов с проведенной НХТ в сравнении с только РПЭ.

Таблица 17. Характеристики пациентов перед РПЭ с или без неоадьювантной химиотерапии.

Показатель	Группа	
	РПЭ	НХТ+РПЭ
Возраст пациентов, лет (диапазон)	65,0±3,9 (59 - 72).	64,22±4,7 (54 - 72).
Объем ПЖ, см ³	42,2±17,54 (19 - 80)	48,9±17,24 (20 - 98,5)
Предоперационная стадия заболевания / процент больных (процент)		
сТ2а	4,3%	9,5%
сТ2в	26,1%	9,5%
сТ2с	26,1%	33,3%
сТ3а и более	43,5%	57,2%

Средний уровень ПСА, нг/мл (диапазон)	31,9 ±28,39 (12 - 150)	28,5 ±30,3 (10 - 150)
Сумма Глисона – биопсия	6,39±0,84 (от 5 до 8)	6,4±0,73 (от 5 до 8)
Первый грейд суммы Глисона – биопсия	3,17±0,49 (от 2 до 4)	3,1±0,47 (от 2 до 4)
Второй грейд суммы Глисона - биопсия	3,2±0,52 (от 2 до 4)	3,2±0,53 (от 2 до 4)

При выполнении РПЭ пациентам с РПЖ высокого риска частота инвазии опухоли в семенные пузырьки составила 17,9%. В целом, определение степени распространения опухолевого процесса до и после операции совпало у 76,9%. Завышение стадии заболевания перед операцией отмечено в 5,1% случаев, а недооценка распространения опухоли за капсулу ПЖ встретилась у 17,9% пациентов.

По сравнению с когортой пациентов, подвергнутых только РПЭ, в группе комбинированного лечения местная распространенность была более выраженной; также чаще определялся ПХК и инвазия опухоли в семенные пузырьки ($p < 0,5$ для всех). После НХТ у 20 больных отмечено достоверное снижение уровня ПСА. Уменьшение показателя более чем на 50% зафиксировано у 11 из 21 пациентов (52,4%); у 9 (42,9%) выявлено уменьшение уровня маркера менее чем на 50%. В одном случае на фоне химиотерапии отмечен рост ПСА с 27 нг/мл до 64 нг/мл. Среднее значение уровня ПСА до НХТ составило $28,5 \pm 30,3$ нг/мл, после проведенной химиотерапии доцетакселом среднее значение маркера снизилось до $13,4 \pm 13,1$ нг/мл. Уменьшение уровня ПСА носило статистически достоверный характер ($p = 0,035$)

По данным методов лучевой диагностики было зафиксировано уменьшение объема ПЖ. Его среднее значение до НХТ равнялось $48,9 \pm 17,24$ см³, а при измерении после окончания НХТ - $44,5 \pm 19,1$ см³.

Медиана наблюдения за пациентами, оперированными по поводу РПЖ-ВР и доступными для дальнейшего контакта, составила 5,3 года. Наиболее

длительный период показан в двух группах на начальном этапе исследования комбинированного лечения, в которых сравнивались РПЭ в качестве монотерапии (23 пациента, в среднем длительность наблюдения составила 128,4 месяцев, интервал - от 83,6 до 155,5) и комбинированное лечение (21 больной, 141,6 месяцев, от 121,4 до 146,4). Ввиду наиболее полной информации об этих больных, однородности групп и длительного периода наблюдения, онкологические результаты лечения этих больных представляют наибольший интерес.

Причиной смерти 9 из 13 пациентов (9,5% и 30,4% в группе с и без НХТ соответственно) стало прогрессирование РПЖ; остальные причины (острые сердечно-сосудистые и мозговые расстройства кровообращения) не превышали 10%.

Длительность наблюдения позволила рассчитать 11,4-летнюю ОВ, РСВ (скорректированную) и БРВ. При оценке, за период, превышающий 60 месяцев, в группе РСВ отмечена статистически достоверная разница между группами по РСВ ($p=0,042$) (рис. 19).

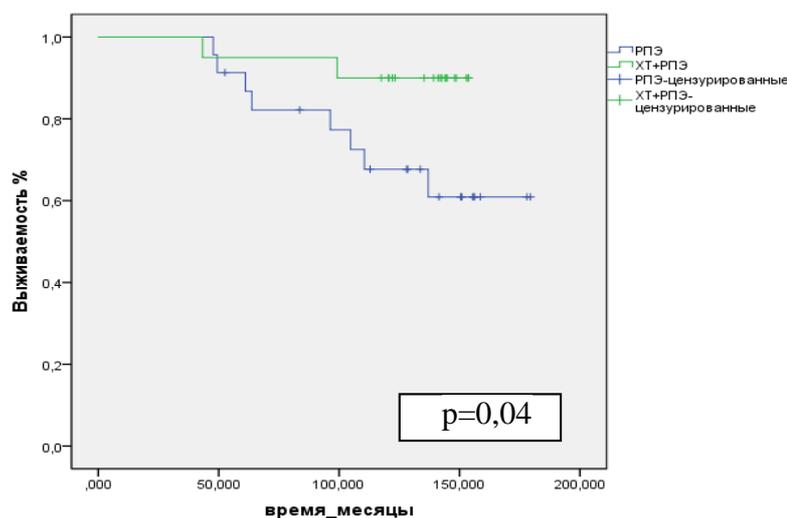


Рисунок 19. Раковоспецифическая (скорректированная) выживаемость в группах.

Кривые общей и безрецидивной выживаемости в группах хирургического и комбинированного лечения отличались, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,09$ для общей выживаемости и $p=0,2$ для безрецидивной выживаемости) (рис. 20, 21).

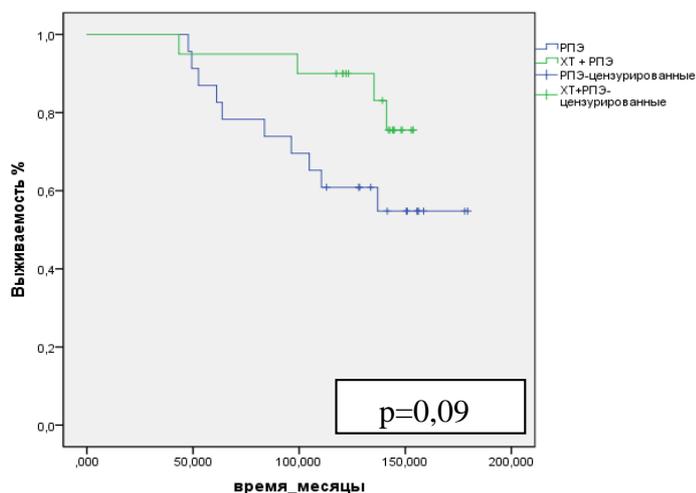


Рисунок 20. Общая выживаемость в группах.

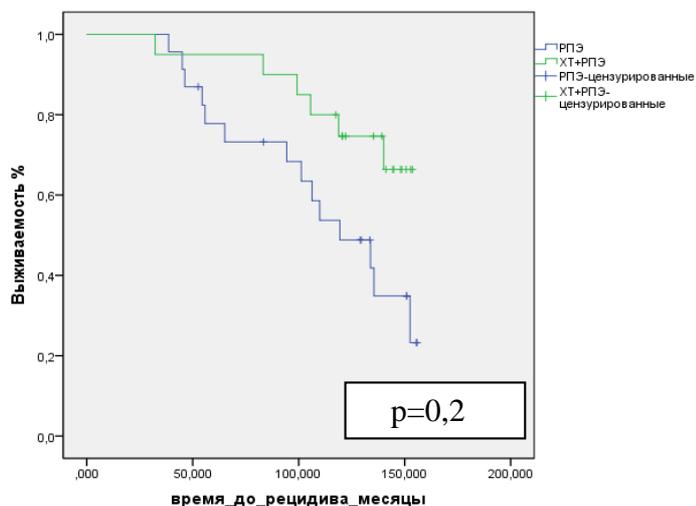


Рисунок 21. Безрецидивная выживаемость в группах.

3.2.4.2. Радикальная простатэктомия ± химиогормональная терапия/гормональная терапия.

Сравнение последовательно взятых в анализ и пролеченных путем

выполнения РПЭ с неoadъювантной химиогормональной терапией и без нее пациентов с РПЖ-ВР показало, что больные в обеих группах (РПЭ и НХГТ+РПЭ) были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, сумме Глисона и категории ISUP. Характеристики пациентов перед лечением представлены в таблице 18. Большинство клинических показателей у больных в обеих группах были сопоставимы, однако в группе с НХГТ чаще встречались пациенты с местнораспространенным процессом ($p=0,005$ для сравнения по стадии сТ3b). Медиана наблюдения за пациентами группе РПЭ и ХГТ/РПЭ составила, соответственно, 30,5 (6-52) и 28,5 (6-48) месяцев.

Таблица 18. Характеристики пациентов до начала лечения.

Показатель	Значение		P-value
	Группа РПЭ (n = 36)	Группа НХГТ/РПЭ (n = 33)	
Возраст (лет) (средн, IQR) \pm SD	62,45 \pm 6,02	62,02 \pm 7,82	0,78
Объём простаты (мл) (средн, IQR)	49,94 \pm 23,2	49,44 \pm 39,1	0,95
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (средн, диапазон)	24,33 \pm 8,94	28,93 \pm 11,7	0,84
Группа ISUP (средн) до операции	2,0	3,0	0,476
Клиническая стадия (TNM)			
\leq T2b	1	2	0,6
T2c	10	2	0,2
T3a	20	14	0,178
\geq T3b	8	21	0,005

Уровень ПСА до начала лечения в группе пациентов, получавших НХГТ, в среднем составил 34,62 \pm 34,85 нг/мл (диапазон значений от 7,50 до 180 нг/мл). После проведенного лечения уровень ПСА в среднем составлял 1,28 \pm 1,51 нг/мл (от 0 до 6,5 нг/мл), отмечено статистически значимое снижение показателя в 27

раз (на 96,3%), $p < 0,001$. Графическое изображение динамики ПСА представлены на рисунке 22.

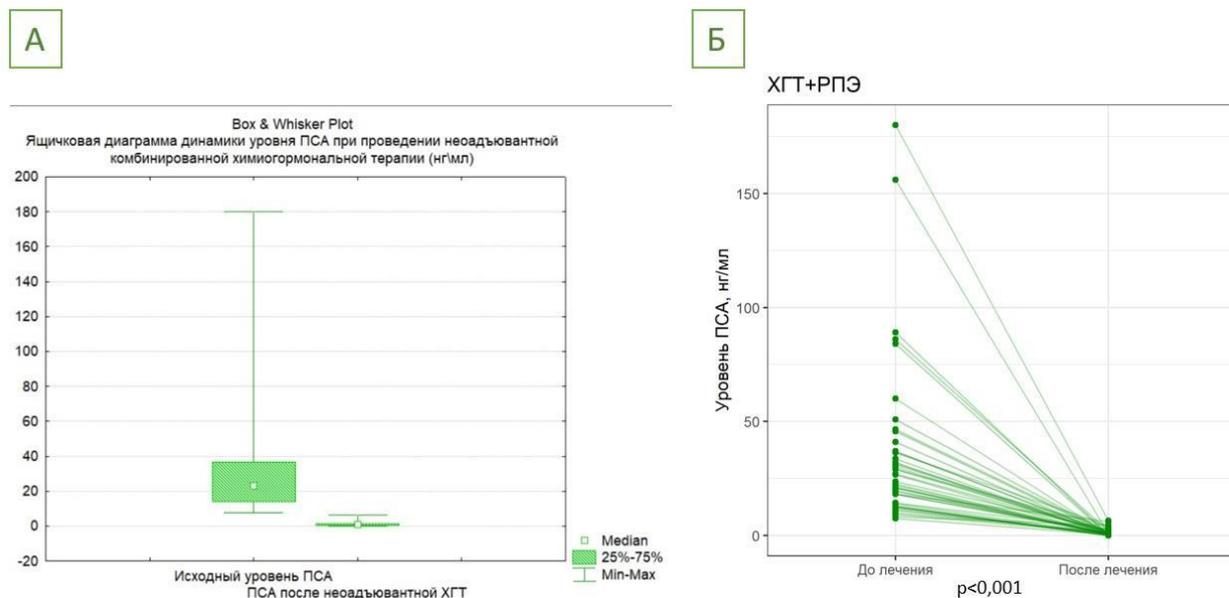
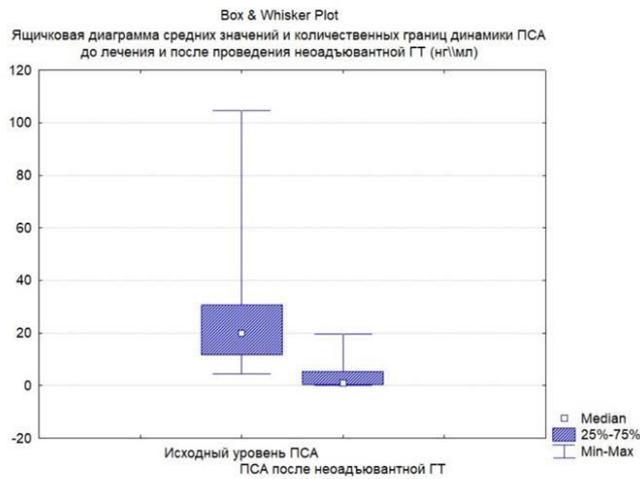


Рисунок 22. Динамика уровня ПСА до и после проведения неoadъювантной ХГТ (А – диаграмма средних значений и количественных границ динамики уровня ПСА до и после проведения неoadъювантной ХГТ; Б – динамика уровня ПСА на фоне ХГТ).

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 $3,5 \pm 4,7$ нг/мл в диапазоне от 0,04 до 19,5 нг/мл, отмечено статистически значимое снижение показателя в 7,7 раз (на 87,1%), $p < 0,001$. Графическое изображение динамики ПСА представлено на рисунке 23.

А



Б

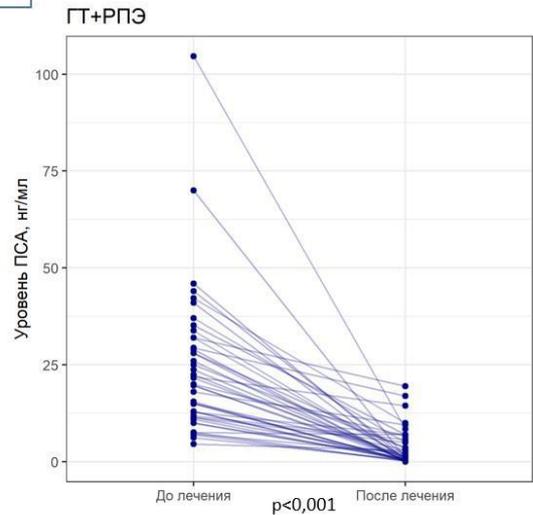
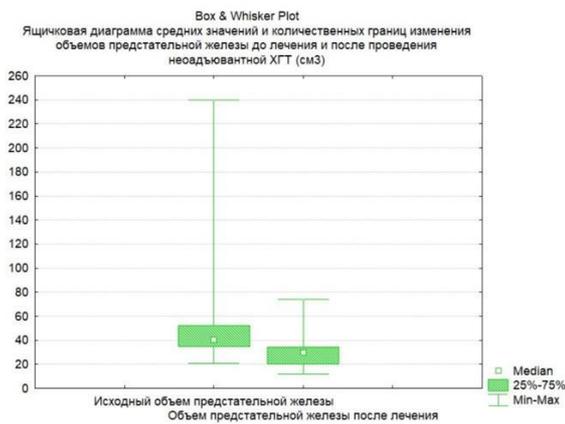


Рисунок 23. Динамика уровня ПСА (А – до лечения и после проведения неoadъювантной ГТ; Б – на фоне ГТ).

Объем предстательной железы до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadъювантную ХГТ, в среднем составил $51,61 \pm 37,47$ см³ в диапазоне от 21 до 240 см³. После проведенного лечения объем железы в среднем составлял $30,95 \pm 13,62$ см³ (от 12 до 74 см³), отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,66 раз (на 40%), $p < 0,001$ (рис. 24).

А



Б

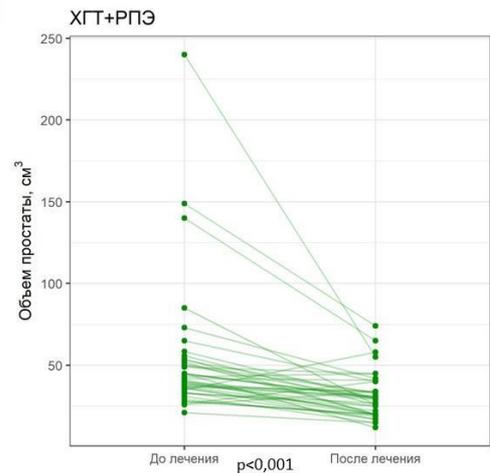
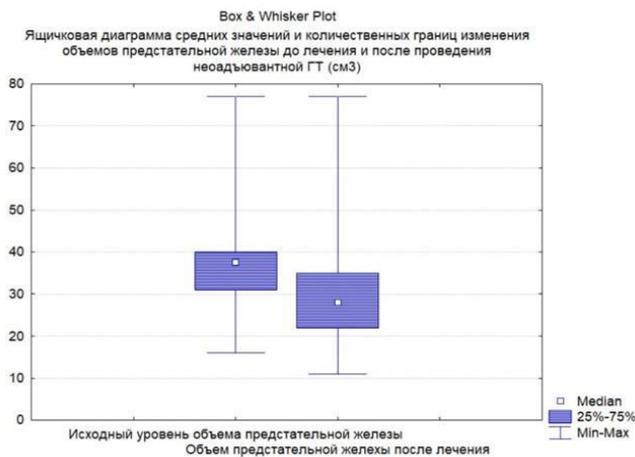


Рисунок 24. Динамика объема предстательной железы (А – до лечения и после проведения неoadъювантной ХГТ; Б – на фоне ХГТ).

Объем простаты до начала лечения в группе пациентов, получавших неoadьювантную ГТ, в среднем составил $37,9 \pm 11,09 \text{ см}^3$ в диапазоне с 16 до 77 см^3 . После проведенного лечения объем простаты в среднем составлял $30,4 \pm 12,7$ (от 11 до 77) см^3 , отмечено статистически значимое снижение показателя в 1,23 раза (на 20%) ($p < 0,001$, рис. 25).

А



Б

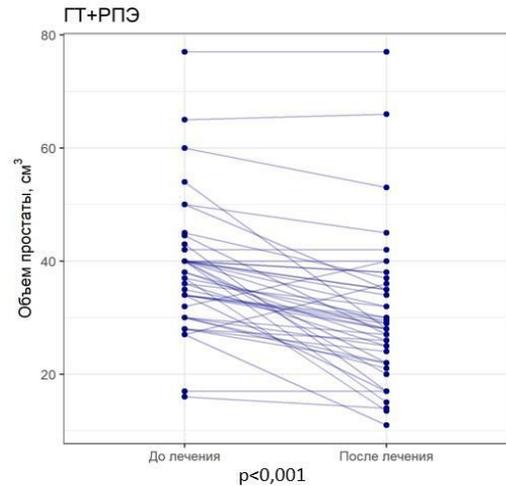


Рисунок 25. Динамика объема предстательной железы при проведении ГТ (А – до лечения и после проведения неoadьювантной ГТ; Б – на фоне ГТ).

Сравнение динамики уровня ПСА и объема простаты двух режимов неoadьювантной терапии показало значимое снижение уровня ПСА в обеих группах ($p < 0,001$), превосходства в назначении одного вида лекарственного лечения перед другим по данному параметру достигнуто не было ($p = 0,059$). Однако, отмечена тенденция в более выраженном снижении ПСА при назначении комбинированной ХГТ доцетакселом и дегареликсом в сравнении в только ГТ (рис. 26).

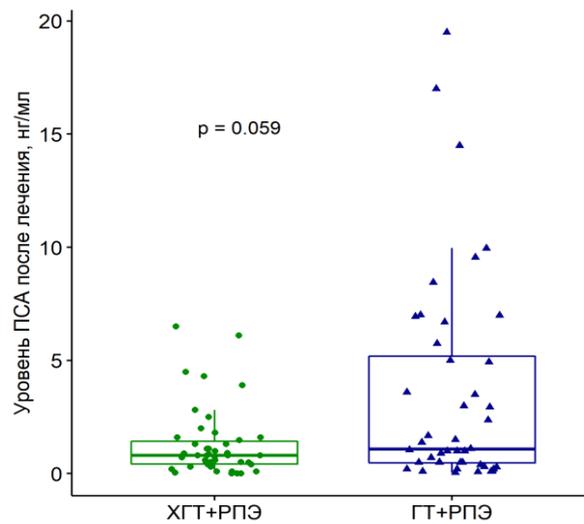


Рисунок 26. Диаграмма сравнения уровней ПСА у пациентов двух групп исследования (ХГТ и ГТ) после неoadъювантной терапии.

При проведении неoadъювантной терапии объем предстательной железы также достоверно снижался ($p < 0,0001$). Тем не менее, сравнение двух видов неoadъювантного лечения не показал превосходства какого-либо варианта терапии по данному параметру ($p = 0,97$) (рис. 27).

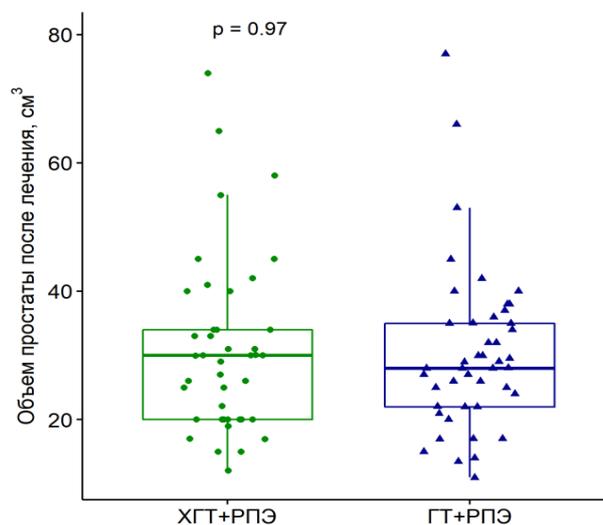


Рисунок 27. Диаграмма сравнения объемов предстательной железы у пациентов двух групп исследования (ХГТ и ГТ) после неoadъювантной терапии.

Таким образом, проведение неoadъювантной медикаментозной терапии в обеих группах привело к статистически значимому снижению уровня ПСА и объема предстательной железы ($p < 0,001$). Тем не менее, был отмечен более выраженный эффект комбинированной терапии (снижение ПСА на 96,3% и объема простаты на 40%) в сравнении с монорежимом (снижение ПСА на 87,1% и объема простаты на 20% при ГТ) ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Проведен множественный регрессионный анализ Кокса для определения вероятности прогрессирования заболевания от различных характеристик пациента. Построенная модель для пациентов, получавших ХГТ, оказалась статистически незначимой для изучаемых параметров, что показано в таблице 19.

Таблица 19. Вероятность 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-value показателя	p-value модели
ХГТ + РПЭ						
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	
ГТ + РПЭ						
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	

Перечисленные показатели не оказали статистически значимого влияния на частоту БРВ, в связи с чем предприняты попытки создания комплексной модели прогнозирования рецидива как после РПЭ, так и после комбинированного лечения.

3.2.5. Результаты комплексной терапии.

3.2.5.1. Сравнение иммуногистохимических показателей до, после неoadьювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости.

Анализ результатов исследования ИГХ у пациентов после НХГТ (n=31) включил оценку тканевых матриц (84 тканевых фрагмента РПЖ). Из этих пациентов при патоморфологическом исследовании у 9 отмечался локализованный РПЖ, 7 местно-распространенные формы и в 15 случаях имело место вовлечение регионарных лимфоузлов.

При окраске на белок p53 выявлено 6 (16,8%) случаев мутантной формы гена из 36 больных до НХГТ и только 2 случая (6,4% из 31 пациента) мутантного типа после терапии (рис. 28). До терапии 4 мутантных случая p53 соответствовали местно-распространенному процессу РПЖ, а в 2х случаях выявлено вовлечение регионарных лимфоузлов (урТхN1). В трех случаях наблюдалось уменьшение pT стадии после терапии. Два случая мутантного типа белка p53 были представлены агрессивным процессом и оба соответствовали местно-распространенной форме рака предстательной железы крайне низкой степени дифференцировки (ISUP5). Медиана БРВ у пациентов с мутантной формой p53 составила $15,25 \pm 9,63$ мес.

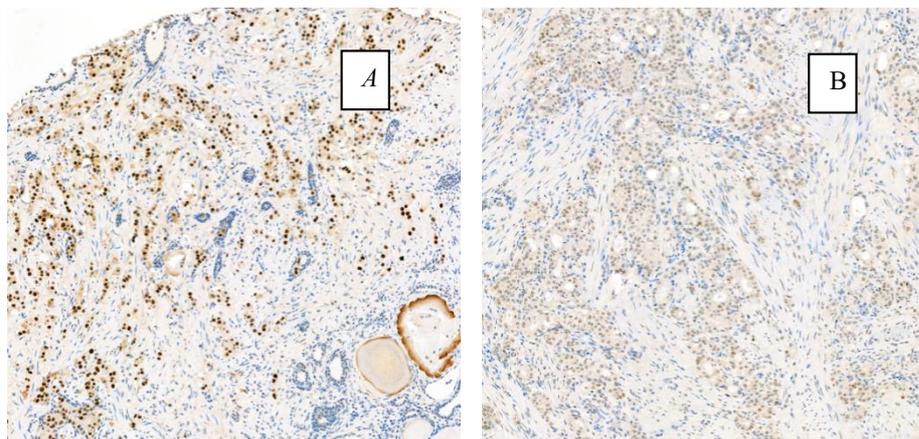


Рисунок 28. ИГХ реакция на p53 (А - выраженная реакция, мутантный тип; В - сниженная реакция, дикий тип), x200.

При анализе биопсийного материала на Ki-67 только у двух пациентов (5,6%) до операции экспрессии белка Ki-67 выявлено не было (рис. 29А). В остальных случаях (94,4%) средний уровень экспрессии белка составил 1+ или $\Delta 9,3 \pm 6,8$. После проведенного курса комбинированного лечения в большинстве случаев (у 80,6% пациентов) отмечено статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности до $\Delta 2,8 \pm 2,2$ (CI 95%: 1.96-11.03, $p=0,009$) в рамках исследуемых фрагментов. При этом у 16,7% из этих больных диагностирована стадия уpTxN1. Только в двух случаях отмечено незначительное увеличение индекса пролиферативной активности.

ИГХ-исследование с блокатором апоптоза онкопротеином Bcl-2 не выявило статистически значимого изменения экспрессии в исследованных образцах. Кроме того, на предоперационном этапе у всех пациентов выявлено полное отсутствие экспрессии Bcl-2, а после комбинированного лечения экспрессия повысилась только на 5,5% ($n=2$) (рис. 29В).

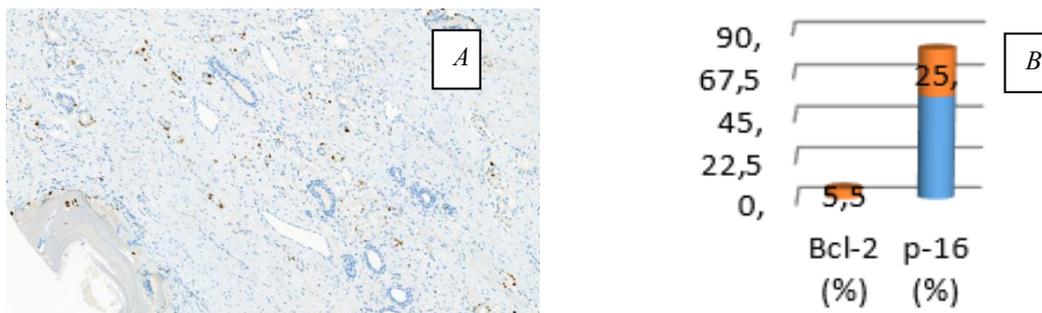


Рисунок 29. ИГХ реакция биопсийного материала: А) на белок Ki-67 (индекс пролиферативной активности 10%), x200; В) изменение уровня экспрессии тканевых маркеров bcl-2, p-16 на фоне комбинированного лечения.

В то же время, при оценке циклин-зависимой киназы p16, другого регулятора клеточного цикла, после неoadьювантной терапии выявлено достоверное снижение уровня экспрессии белка с 55,5% (20 из 32 биоптатов) до 25,0% (9 из 31 биоптатов) (рис. 30).

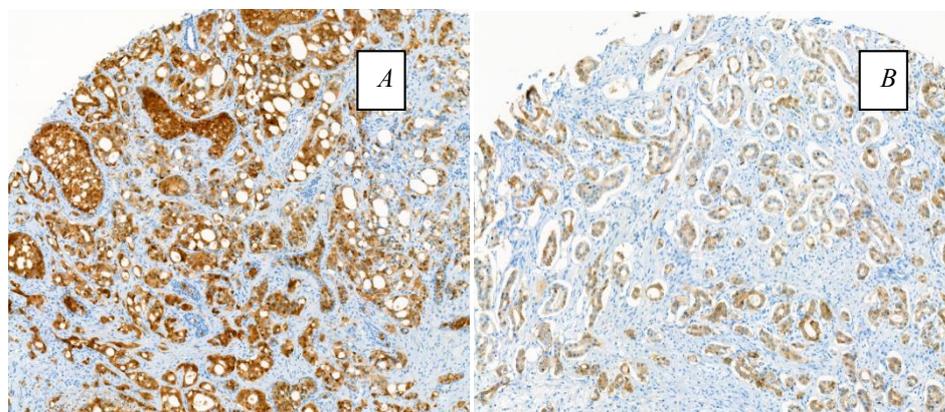


Рисунок 30. Оценка экспрессии белка p16: А) ИГХ реакция на белок p16 до НХГТ (block type), x200; В) ИГХ реакция на белок p16 после НХГТ (non-block type), x200.

Проведен анализ экспрессии трёх ключевых показателей транскрипции из спектра молекулярно-генетических маркеров: фактор ERG, ген фосфатазы и

гомолога тензина (PTEN), кодирующий опухолевый белок супрессии, и протоонкогенный белок MYC. Положительная экспрессия ERG на биоптатах выявлена в 21 случае (67,7% биоптатов), а после комбинированного лечения отмечено снижение частоты экспрессии до 52,0%. У ¼ пациентов до неoadьювантной химиогормональной терапии выявлено позитивное окрашивание на PTEN (рис. 31А), однако после комбинированного лечения отмечается полная потеря экспрессии данного фактора транскрипции (рис. 31В). При однофакторном анализе показана взаимосвязь потери экспрессии данного гена с развитием метастатической формы рака предстательной железы у рТхN1 ($p=0,01$ по критерию Фишера), более низкой степени дифференцировки аденокарциномы ($p=0,013$ по критерию Фишера) и распределением по критерию ABC ($p=<0,05$ по критерию Фишера). Положительная иммуногистохимическая реакция на белок с-MYC выявлена у 77,4% пациентов ($n=24$), негативная реакция - у 22,6% ($n=7$) пациентов.

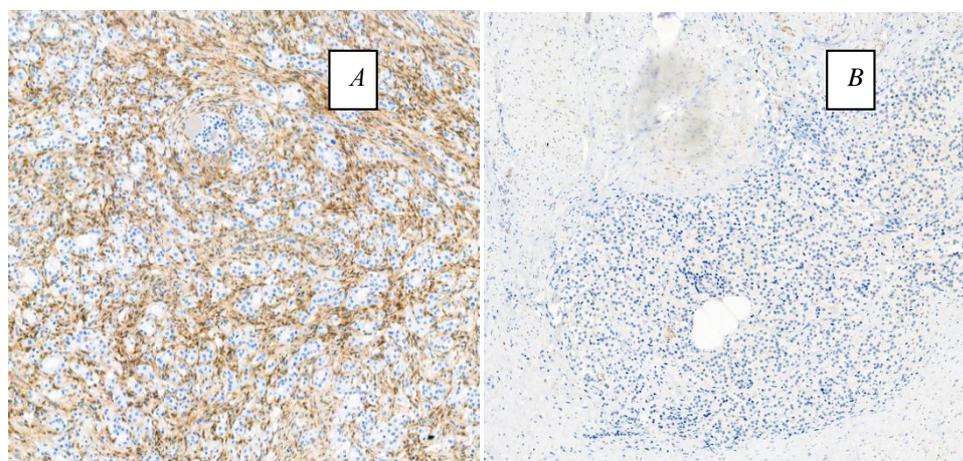


Рисунок 31. Оценка экспрессии PTEN: А) Позитивная PTEN-реакция до НХГТ, х200; В) Полная потеря экспрессии PTEN после НХГТ, х200.

По данным количественного анализа распределения, выявлен более высокий уровень экспрессии андрогеновых рецепторов до неoadьювантной терапии ($79,16 \pm 22,34\%$), однако после нее статистически значимой потери

рецепторов на исследованных образцах опухолевой ткани не получено ($52,5 \pm 28,9\%$, $p=0,15$). Только в одном случае не выявлена позитивная окраска на андрогеновые рецепторы. Среднее количество ядер в анапластических клетках с положительной иммуногистохимической реакцией на рецепторы к андрогенам статистически недостоверно не различалось между группами патоморфоза и составило $61,7 \pm 31,5\%$ в группе А, в группе патоморфоза В - $50,8 \pm 30,9\%$ и в группе С - $49,4 \pm 24,3\%$ ($p=0,66$ по критерию χ^2). Данный результат означает что этот показатель не может служить прогностическим критерием наступления раннего биохимического рецидива по уровню опухолевого ответа на проводимую гормональную терапию до операции в течении 6 месяцев.

Корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Пирсона установил прямую линейную связь между уровнем экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена с-МУС ($r=0,78$ при $p<0,005$) (рис. 32А). В то же время, многофакторный дисперсионный анализа MANOVA выявил сильную зависимость между активностью протоонкогена и экспрессией андрогеновых рецепторов (рис. 32В) (уровень значимости критерия Фишера $p=0,002$), и распределением пациентов по системе АВС (уровень значимости критерия Фишера $p=0,005$).

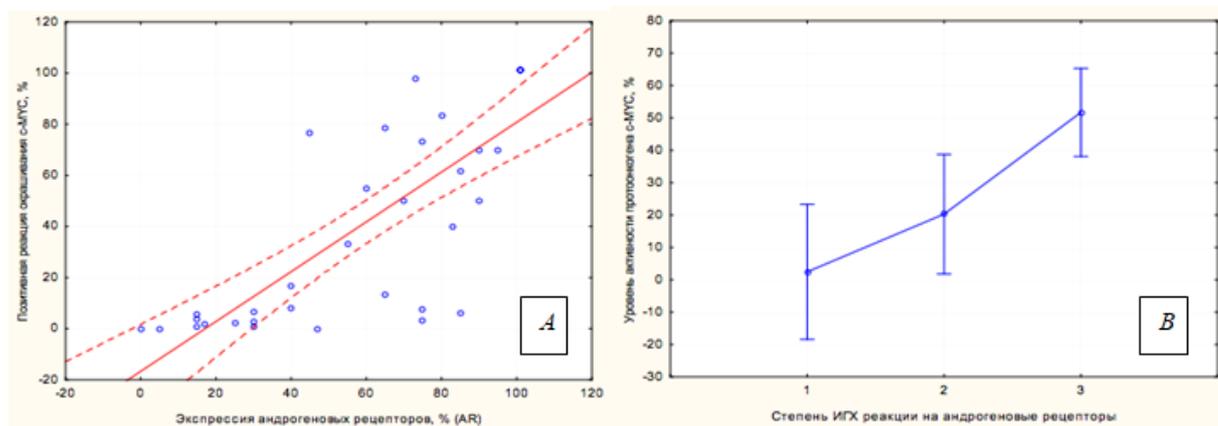


Рисунок 32. Анализ андрогеновых рецепторов: А) Корреляционный анализ между уровнем позитивной ИГХ реакции на андрогеновые

рецепторы и протоонкогенным белком с-МУС (корреляция Пирсона); В) Дисперсионный анализ влияния уровня, выявленных андрогеновых рецепторов, на активность протоонкогена с-МУС (1- андрогеновые рецепторы не выявлены; 2- сохранена очаговая экспрессия рецепторов; 3- диффузная ИГХ реакция).

3.2.5.2. Оценка патоморфоза после неoadьювантной терапии и взаимосвязь с показателями выживаемости.

Всего у 31 пациента проанализировано 480 стёкол биопсийного материала и 775 стёкол операционного материала. Характеристики пациентов перед лечением представлены в таблице 20. Медиана наблюдения за этой подгруппой пациентов составила 28,5 (6-48) месяцев.

Таблица 20. Характеристики пациентов до начала лечения.

Показатель	Результат (n = 36)
Возраст (лет) (средн, IQR) \pm SD	62,88 \pm 7,37
Объём простаты до лечения (мл) (средн, IQR)	45,91 \pm 34,56
Объём простаты после операции (мл) (средн, IQR)	37,77 \pm 29,06
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (средн, IQR)	31,83 \pm 28,08
ПСА на момент операции, нг/мл (средн, IQR)	0,82 \pm 1,0
Гистологическая оценка биоптатов по шкале ISUP	
ISUP1	4
ISUP2	9
ISUP3	8
ISUP4	10
ISUP5	5
Клиническая стадия (TNM)	

≤T2b	2
T2c	2
T3a	11
≥T3b	21

Оценка БРВ по факту наличия или отсутствия патоморфоза показала улучшение онкологических результатов при его достижении после неoadьювантной ХГТ. Медиана БРВ для пациентов в группе отсутствия критериев патоморфоза составила 29,2 месяцев, в группе монотерапии (РПЭ) составила 24,2 месяца, тогда как за период наблюдения среди пациентов, имеющих патоморфологический ответ после неoadьювантной ХГТ+РПЭ, за период наблюдения медиана БРВ не достигнута ($p=0,034$) (рис. 33). При оценке БРВ в зависимости от наличия/отсутствия лечебного патоморфоза в группе ХГТ+РПЭ получены также статистически значимые результаты ($p=0,019$). Пятилетняя БРВ для группы РПЭ составила 40,7%, для группы ХГТ с патоморфологическим ответом – 50,4%, без патоморфологического ответа – 36,5%.

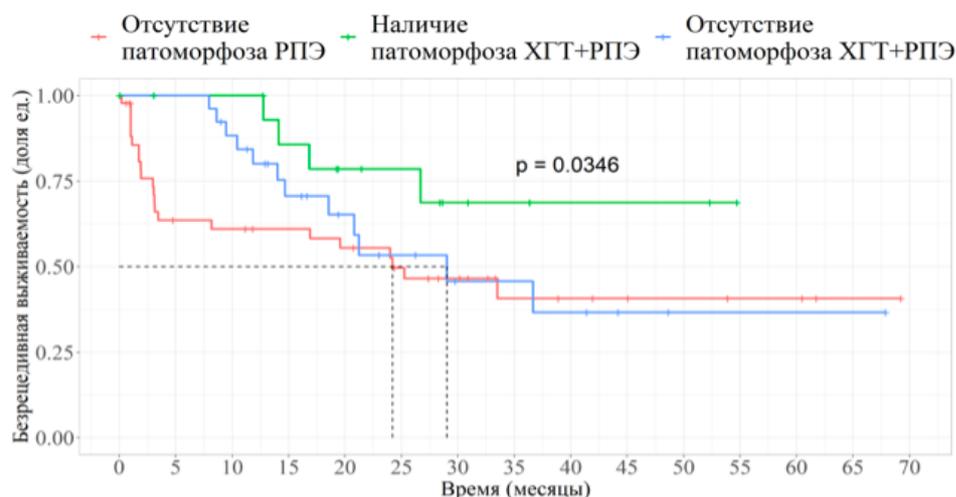


Рисунок 33. Показатели БРВ в зависимости от наличия или отсутствия лечебного патоморфоза при неoadьювантной ХГТ.

Гормональная терапия перед РПЭ не показала статистически значимого увеличения БРВ, тогда как неoadьювантная ХГТ в случае достижения патоморфоза привела к улучшению этого показателя.

Трех- и пятилетняя БРВ для группы ГТ с патоморфологическим ответом не отличались и составили 58,3%. При отсутствии патоморфоза 3- и 5-летняя БРВ составили, соответственно, 43,9% и 34,9%. Результаты оценки БРВ в зависимости от выявленного лечебного патоморфоза в группе ГТ+РПЭ в сравнении с РПЭ не показали статистически значимых различий, в методах лечения ($p=0,17$, рис. 34). Медиана БРВ для пациентов с патоморфологическим ответом после НГТ+РПЭ не достигнута, в группе отсутствия критериев патоморфоза медиана БРВ составила 47,9 месяца. Статистически значимых различий 5-летней БРВ, во всех группах исследования в зависимости от патоморфологического ответа получено не было ($p>0,05$).

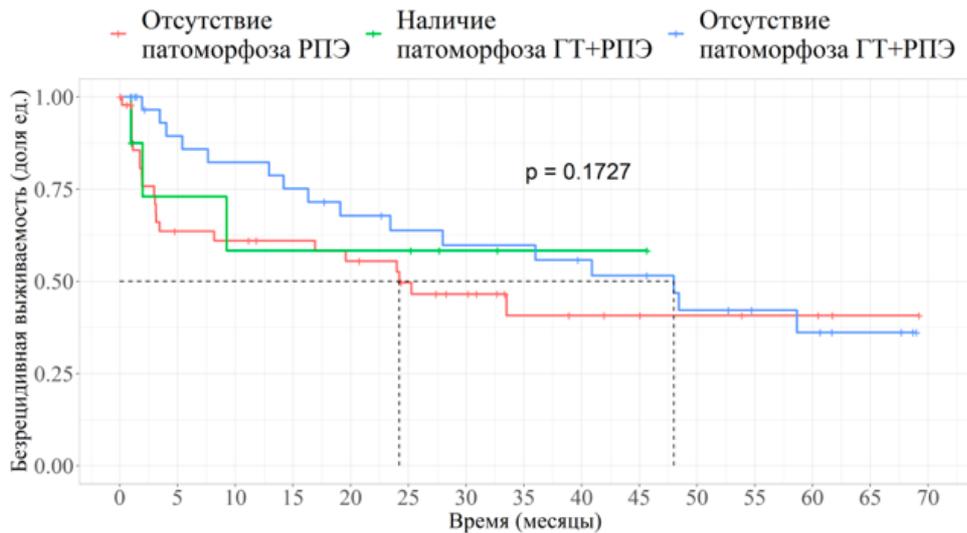


Рисунок 34. Показатели БРВ в зависимости от наличия или отсутствия лечебного патоморфоза при неoadьювантной ГТ.

Полных лечебных патоморфозов в ходе проведения какого-либо варианта неoadьювантной терапии не выявлено. Однако, проведенное лекарственное

лечение (НХГТ/НГТ) характеризуется наличием признаков лечебного патоморфологического ответа. На рисунке 35 представлены морфологические проявления патоморфоза в зависимости от их выраженности после системной терапии опухолей исходно различной дифференцировки.

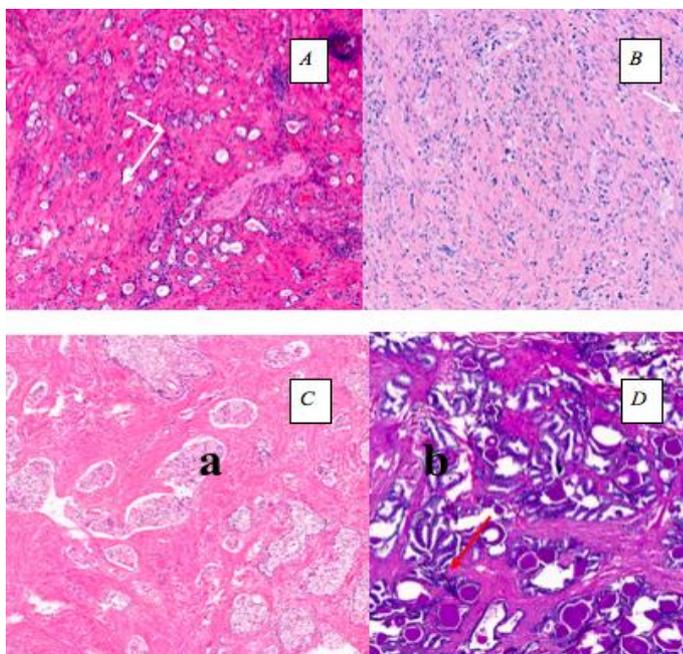


Рисунок 35. Проявления лечебного патоморфоза, используемые в системе ABC: А) аденокарцинома предстательной железы. Стрелкой указаны интактные опухолевые железы. Окраска гематоксилин/эозин, x200. В) аденокарцинома предстательной железы, ISUP5. Стрелкой указаны изолированные опухолевые клетки, кластеры, цепочки клеток. Окраска гематоксилин/эозин, x200. С) аденокарцинома предстательной железы, ISUP5. Интрадуктальная карцинома (а), криброзный компонент (b). Окраска гематоксилин/эозин, x200. D) аденокарцинома предстательной железы, ISUP3. Стрелкой указаны участки застывшего секрета желез. Окраска гематоксилин/эозин, x200.

Различные компоненты аденокарциномы предстательной железы и их распределение представлены в таблице 21. Показана связь между отдельными

компонентами гистоархитектоники аденокарциномы простаты, такими как интенсивность окраски ядрышек в клетках эпителия желез, выраженность базальных клеток желез, присутствие гиалиновых телец и доминирование отдельных опухолевых клеток ($p < 0,005$).

Таблица 21. Архитектурные и стромальные компоненты аденокарциномы предстательной железы.

Признак	Наличие признака, %	Выраженность признака (n=31)		
		Отсутствует	Очагово	Диффузно
Заметны базальные клетки	81,0%	3	11	17
Заметны ядрышки клеток	81,0%	2	10	19
Интактные опухолевые железы	77,8%	3	18	10
Изолированные опухолевые клетки	44,4%	15	12	4
Чистые пространства/строма	58,3%	10	9	12
Плохо сформированные железы	83,3%	1	11	19
Паттерн криброза	64,0%	8	16	7
Интрадуктальная карцинома	22,2%	23	6	2
Солидные поля	8,3%	28	3	0
Гиалиновые тельца	50,0%	13	15	3
Клеточность (ср)	17,0%	NA		

После проведенного комбинированного лечения, архитектурные паттерны в остаточной опухоли рака простаты РПЖ в 27,8% (10 из 31) случаев представлены преимущественно интактными железами или отдельными клеточными кластерами диффузно во всем объеме препарата, а в половине случаев - в виде отдельных очагов (18 из 31). Наличие изолированных

опухолевых клеток на всем объеме препарата обнаружено только в четырех образцах (11,1%), и это является прогностически неблагоприятным признаком опухолевого ответа на проводимую химиотерапию. Отдельно лежащие опухолевые клетки не выявлены в большинстве случаев (42,0%). Наличие криброзного компонента и/или интрадуктальной карциномы выявлено в более чем 50% случаев, однако обширное распространение отмечено только в 19,4% (7 из 36) препаратов.

При распределении данных морфологического анализа по системе ABC выяснено, что, исключив пять случаев с отсутствием опухолевого материала, 32,3% (n=10) опухолей были отнесены к группе А, 51,6% (n=16) к группе В и 16,1% (n=5) - к группе С.

В зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений, стратификация полученных данных по степени распространенности процесса (рис. 36) показала, что в группе А 5,6% изученных случаев представлено локализованным процессом, 8,3% случаев местно-распространенные формы и 13,9% с распространением на тазовые лимфоузлы.

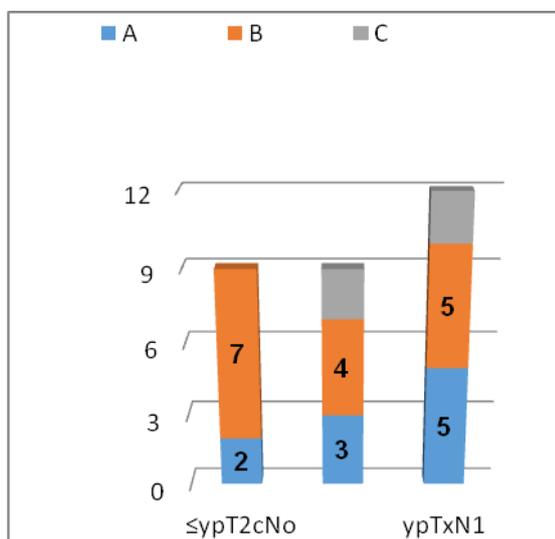


Рисунок 36. Взаимосвязь распределения пациентов по патоморфологической стадии и выявленной степени изменений гистоархитектоники опухолевой ткани по системе ABC [90].

7 пациентов (43,7%) в группе В имели локализованный процесс, местно-распространенные формы РПЖ отмечены у 4 (25,0%) и вовлечение тазовых лимфатических узлов - в 5 (31,3%) представленных образцов. К группе С не отнесено ни одного случая локализованного рака простаты и выявлено по 2 случая заболевания с экстрапростатической экстензией и инвазии в семенные пузырьки. При проведении дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса выявлено достоверное отличие частоты более локализованных форм РПЖ по системе ABC ($p=0,028$) (рис. 37). В то же время, не выявлено связи между разделением по системе ABC и предоперационным уровнем ПСА, наличием позитивного хирургического края (R+), патологоанатомической стадии заболевания (pT), поражением регионарных лимфоузлов (pN1) и наступлением прогрессии заболевания.

При исследовании корреляции системы ABC с данными о биохимическом рецидиве по уровню ПСА выявлено, что уровень БРВ резко варьировал между группами. Наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В ($23,02 \pm 12,61$ месяцев).

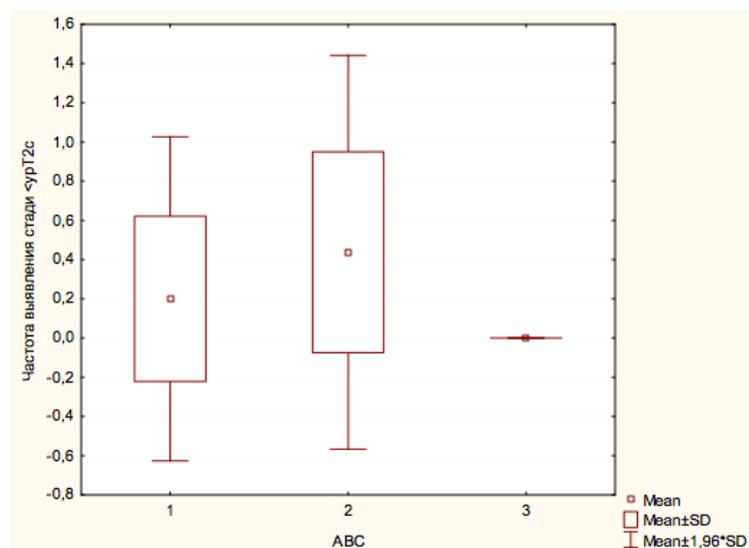


Рисунок 37. Взаимосвязь частоты локализованных форм и распределения по системе ABC.

Пациенты из групп А и С не достигли общей медианы БРВ - соответственно, $11,7 \pm 6,43$ и $16,19 \pm 16,54$ месяцев. Тем не менее, при сравнении БРВ между группами достоверной разницы не достигнуто ($\chi^2 = 5,414209$, $df = 2$, $p = 0,06675$). В связи с этим, проведено разделение изменений в операционном материале по принципу более и менее благоприятного прогноза вероятности повышения ПСА >0.2 нг/мл в послеоперационном периоде. Группа В осталась без изменений (данные 16 пациентов), а группы А и С (с учетом общего негативного влияния архитектурного и стромального компонентов на выживаемость) объединены между собой. В итоговый анализ группы А+С вошли 14 пациентов, при этом был выровнен дисбаланс по патоморфологическим стадиям. При таких условиях сравнения БРВ между новыми группами Log-rank тест выявил достоверную разницу между временем до наступления рецидива заболевания: в группе А+С $12,8 \pm 9,2$ месяца, в группе В $23,0 \pm 12,6$ месяца ($p = 0,008$), что превышает общую медиану БРВ для всей группы НХГТ на 10,2 месяца (рис. 38).

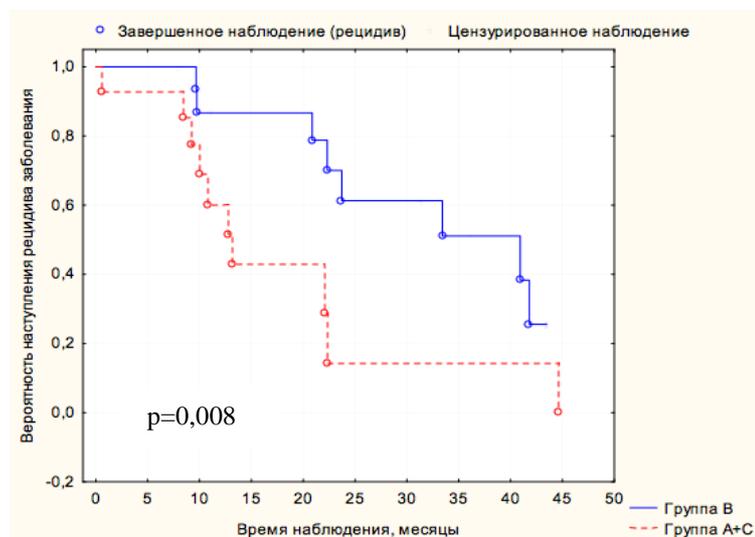


Рисунок 38. Безрецидивная выживаемость больных с РП-В(ОВ)Р в зависимости от степени выраженности изменений гистоархитектоники аденокарциномы.

3.2.5.3. Оценка экспрессии микроРНК.

Спектрометрический анализ концентрации микроРНК показал уровень $\Delta C = 4.35 \pm 1.06$ мкг/мкл в биопсийном материале и $\Delta C = 6,28 \pm 1,24$ мкг/мкл после НХГТ. Real-Time ПЦР выявило гиперэкспрессию микроРНК-375 у ряда пациентов. Скорректированный анализ показал улучшение ВВП на 30% у пациентов с гиперэкспрессией микроРНК-375. Кроме того, два случая увеличения количества циклов амплификаций микроРНК в группе с гипоекспрессией были ассоциированы с ранним рецидивом после комбинированного лечения.

Повторный анализ с включением большего количества микроРНК с их качественной и количественной оценкой был проведён на когорте пациентов, получивших только радикальное хирургическое лечение ($n=36$, из них 16 отнесены к группе высокого риска прогрессирования), в сравнении со здоровыми донорами ($n=18$). У этих пациентов проводилось определение

расширенного спектра микроРНК (mir): в дополнение к ранее определявшимся в группе комбинированного лечения, панель включала потенциально маркерные молекулы - mir16, mir20a, mir21, mir26b, mir93, mir106b, mir125b, mir141, mir200b, mir205, mir375, mir451a. Для каждой молекулы рассчитаны нормализованные концентрации. Между группами больных и здоровых статически значимая разница концентраций была отмечена для mir141, mir205, mir26b, mir375 ($p < 0,05$). Для оценки их диагностического потенциала использовался ROC-анализ. Используя ROC-анализ определены наиболее потенциальные маркерные парные комбинации различных микроРНК. Так, для пар mir205/mir375 и mir26b/mir375 больных РПЖ от здоровых можно отличить с общей высокой точностью, AUC составили, соответственно, 0,921 и 0,907 ($p < 0,001$ для обеих пар) (рис. 39А). Комбинации mir205/mir375 и mir26b/mir375 обеспечивали 97,22 % и 86,11% диагностической чувствительности при 77,78% и 83,3% специфичности.

Из 36 пациентов, которым был проведен данный анализ, к группе высокого риска согласно критериев NCCN было отнесено 16 больных (44,4%), к группе промежуточного риска – 17 пациентов (47,2%), к группе низкого риска – 3 пациента (8,3%). Отличить больных высокого риска от больных низкого и промежуточного риска с наибольшей точностью в 75,7% удалось комбинации mir205/mir16, AUC составила 0,744 ($p=0,012$). Комбинации mir375/mir16 ($p=0,03$), mir205/mir-451a ($p=0,06$) продемонстрировали способность отличить высокую группу риска от группы промежуточного и низкого риска с точностью в 72,35% и 69,6 %, соответственно (рис. 39В).

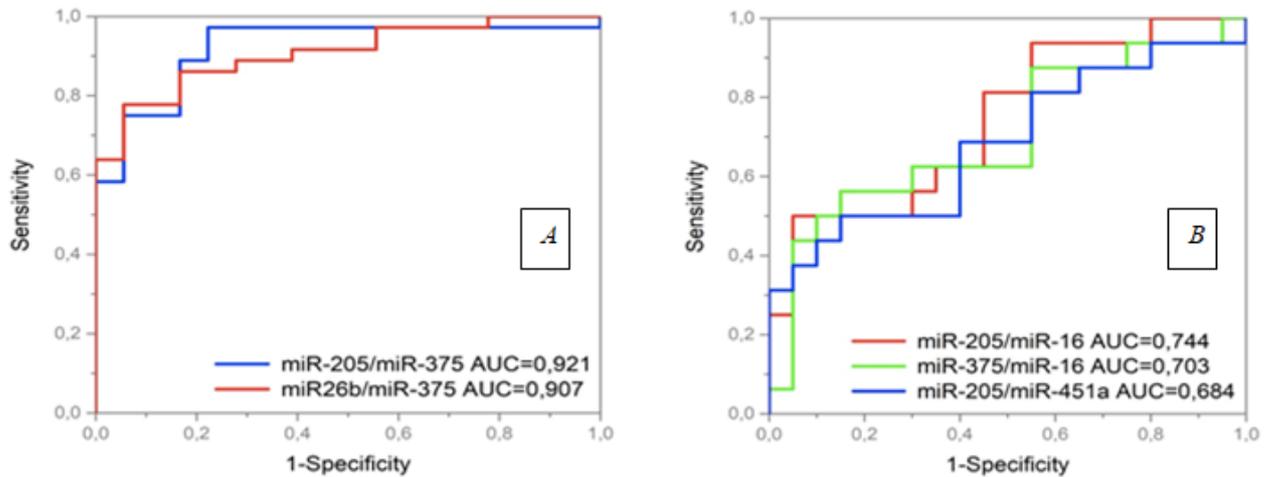


Рисунок 39. Чувствительность и специфичность комбинаций различных микроРНК, перенесших только РПЭ: А) в выявлении РПЖ; В) в выявлении РПЖ высокого риска.

В целом, при анализе парных комбинаций некоторых молекул микроРНК продемонстрирована способность модели с высокой точностью отличать больных РПЖ от здоровых; также показано, что парные комбинации микроРНК способны отличать группу высокого риска (табл. 22).

Таблица 22. Характеристики комбинаций микроРНК в выявлении РПЖ и прогноза заболевания.

Группа/ Критерий	Микро РНК	Чувствитель ность, %	Специфичн ость, %	Позитивное предиктивное значение, %	Негативное предиктивное значение, %	Точность, %
Сравнение пациентов с донорами	mir205/ mir375	97,2	77,8	89,5	93,5	90,6
	mir26b/ mir375	86,1	83,3	90,9	75,6	85,2

Сравнение пациентов с группами риска	mir205/ mir16	50,0	95,0	88,7	70,7	75,7
	mir375/ mir16	56,2	85,0	74,7	71,2	72,4
	mir205/ mir451	50,0	85,0	72,4	68,4	69,6

Таким образом, можно сказать, что определяется различный профиль экспрессии микроРНК у больных РПЖ высокого риска (ими полностью представлена группа комбинированного лечения) и в общей группе с признаками заболевания любого риска (проанализированы в группе РПЭ). В первом случае основной эффект (улучшение ВБП при проведении лечения) отмечен при выявлении гиперэкспрессии 375-микроРНК. При проведении РПЭ наибольшую прогностическую ценность показала экспрессия микроРНК-205.

Второй вывод, который можно сделать из полученных нами результатов - это то, что в общей группе РПЖ отмечен большой спектр микроРНК, экспрессия которых определяется в принципе и больше количество микроРНК, в монофакторном анализе влияющее на прогнозирование выживаемости.

По нашим данным, эти положения влияют на необходимость определения экспрессии тех или иных микроРНК, включения в прогностическую модель для определения прогноза лечения (смотри главу 3.3) или включения в панель микроРНК для использования в рутинной клинической практике. Последнее положение может играть роль в определении оптимального лечебного подхода, а именно у пациентов, ориентированных на проведение радикального хирургического лечения, целесообразности проведения РПЭ в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения с предшествующей НХТ/НХГТ/НГТ.

3.2.6. Клинические и морфологические результаты хирургического лечения.

Полный объем лечения в группе комбинированной терапии - НХГТ с последующей РПЭ – проведен 33 пациентам (91,7%) из всех включенных в группу и 35 (97,2%) больным из завершивших лекарственное лечение. Кроме одного случая с невыполнением хирургического этапа в полном объеме вследствие развившихся осложнений на этапе ТЛАЭ, остальным пациентам курс неoadьювантной терапии не препятствовал выполнению запланированной РПЭ. Еще один пациент отказался от участия в исследовании на этапе проведения неoadьювантной терапии. Интраоперационные осложнения 3 и более степени отмечены в 5 случаях. Несмотря на наличие перипростатического фиброза в зоне вмешательства, операция была выполнима практически во всех случаях в обеих группах.

Продолжительность операции составила $214,5 \pm 34,0$ минут (от 167 до 295 минут). Средний объем кровопотери составил $244,0 \pm 35,0$ (от 200 до 1000 мл). В соответствии с локальными стандартами ведения подобных пациентов, дренажи в данной группе не устанавливались. Уретральный катетер удалялся на $6,6 \pm 3,4$ сутки; сроки удаления варьировали от 3 до 10 дней. Средний койко-день после оперативного вмешательства составил $7,6 \pm 5,3$ день (от 4 до 21 дней). Два осложнения 4 степени были следующие: по одному пациенту (2,8%) - повреждение прямой кишки (дефект был ушит интраоперационно без наложения колостомы) и мочевого затек (выполнена лапароскопическая ревизия и дренирование мочевого затека зоны везико-уретрального анастомоза). Частота остальных осложнений отражена в таблице 23.

Таблица 23. Частота хирургических осложнений по классификации Clavien-Dindo в группе комбинированного лечения.

Осложнения по классификации Clavien-Dindo	Частота
1 степени, n (%)	10 (30,3)
2 степени, n (%)	3 (9,1)
3 степени, n (%)	3 (9,1)
4 степени, n (%)	2 (6,1)

Результаты патоморфологического исследования после неoadьювантной ХТ представлены в таблице 24, в которой приведены только пациенты, завершившие полный курс лечения (НХГТ+РПЭ). Среднее количество удаленных лимфоузлов составило 16,2 (от 9 до 36) у одного пациента; при этом этот показатель был выше при выполнении лапароскопической ТЛАЭ в суперрасширенном варианте – 24,3 против 14,5 (последние 10 ЛПЭ). Стадия pN+ установлена у 9 (27,3%) из всех прооперированных больных с РПЖ-ВР.

Таблица 24. Распределение больных по распространённости и дифференцировке РПЖ до и после хирургического лечения.

Показатель	Клиническая оценка	Морфологическая оценка
Локализованный процесс (T2), n (%)	15 (45,5)	13 (39,4)
Местнораспространенный процесс, n (%)		
Т3а	13 (39,4)	14 (42,4)
Т3b-4а	5 (15,1)	6 (18,2)
N+	-	9 (27,3)
Сумма Глисона (средн)	7,2	7,8

Хирургические вмешательства носило радикальный характер в подавляющем большинстве случаев: ПХК выявлен у 8 из 33 пациентов (24,2%). Средняя протяженность хирургического края составила $3,2 \pm 0,35$ мм, с

преимущественной локализацией в области базиса простаты.

Распространенность опухоли при патоморфологическом обследовании меньше чем клиническая стадия выявлена у 3 из 33 пациентов (9,1%) за счет изменение с экстракапсулярного роста (сТ3) на более локализованный процесс (без выхода за пределы капсулы). Снижения степени дифференцировки опухоли выявлено при ISUP 2 (меньше на 47,7%) и ISUP 4 (меньше на 70%), за счет чего выросла доля пациентов с ISUP3 (больше на 83,3%) (рисунок 40). Большая (по сравнению с данными биопсии) сумма Глисона была выявлена у 10 (30,3%) больных на фоне химиотерапии доцетакселом, при этом статистически достоверных различий по уровню ISUP до терапии и после не выявлено (парный критерий Вилкоксона $p=0,23$).

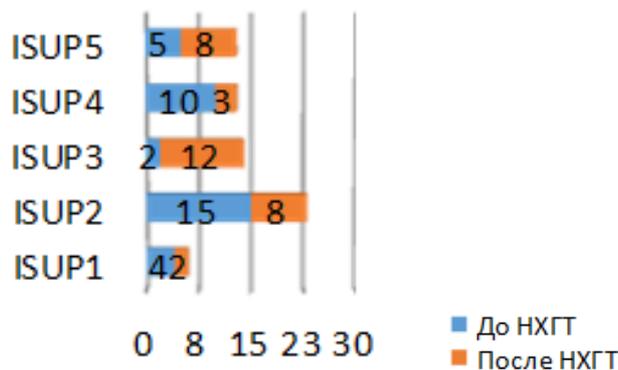


Рисунок 40. Гистологическая оценка биоптатов и послеоперационного материала по шкале ISUP (указаны в абсолютных значениях).

Тазовая лимфодиссекция у всех больных выполнена в суперрасширенном варианте (с краниальной границей на уровне бифуркации аорты или отхождения нижней брыжеечной артерии). Среднее число удаляемых лимфатических узлов составило $25,5 \pm 13,5$. Среднее число позитивных лимфатических узлов: справа - $0,76 \pm 0,94$, слева $0,57 \pm 0,81$. Статистически значимых достоверных различий между частотой поражения лимфатических зон справа или слева не выявлено. В операционном материале выявлено 9 случаев вовлечения регионарных

лимфоузлов, однако во всех указанных случаях был подтвержден выраженный лечебный патоморфоз в удаленных лимфоузлах.

В исследуемой группе не выявлено случаев патоморфологического регресса опухоли (стадия pT0). Однако патологами отмечены 3 случая затрудненной оценки степени дифференцировки операционного материала (по ISUP). С учетом выявления данной особенности операционный материал дополнительно подвергнут анализу на предмет возможных проявлений патоморфоза опухоли предстательной железы на фоне комбинированного лечения.

3.2.7. Онкологические результаты лечения РПЖ высокого риска.

3.2.7.1. Общая группа.

За время наблюдения у пациентов в общей группе биохимический рецидив (БХР) выявлен в 179 (21,5%) случаев, 114 (13,7%) умерли от РПЖ. Эти же показатели в группе РПЖ высокого риска составили 114 (33,2%) и 60 (17,5%). 5-летняя БРВ, РСВ и ОВ составили, соответственно, 72,2%, 93,1% и 88,6% в общей группе и 54,8%, 87,0% и 83,7% в группе РПЖ-ВР ($p < 0,001$) (рис. 41). Место проведения лечения не влияло на показатели выживаемости.

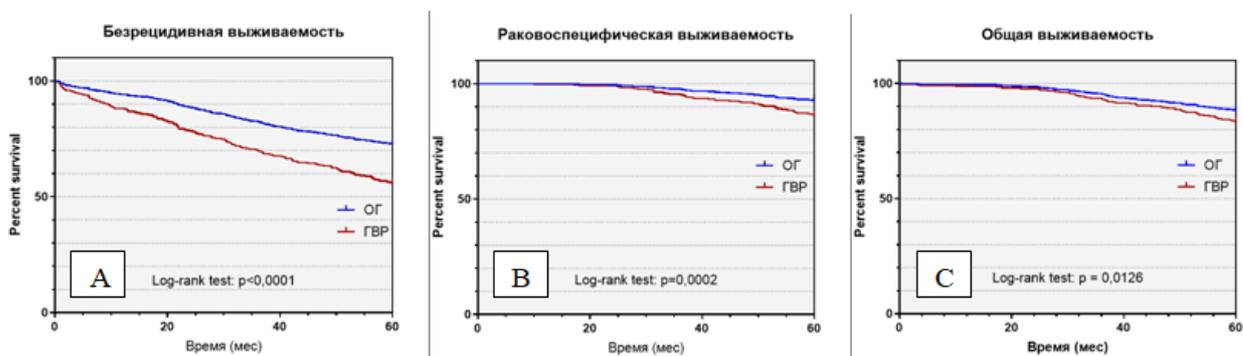


Рисунок 41. Различия выживаемости в группах РПЖ-О и РПЖ-ВР: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

Среди пациентов в группе РПЖ-ВР отмечались различия в выживаемости в зависимости от количества факторов риска (рис. 42), а также от наличия или отсутствия позитивных лимфоузлов, ПХК (рис. 42). БРВ, РСВ и ОВ в группе РПЖ-ВР различались, соответственно, в зависимости от наличия одного (65,0%, 89,6%, 85,0%), двух (38,4%, 85,9%, 84,9%) и трех (13,0%, 65,2%, 65,2%) факторов риска.

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

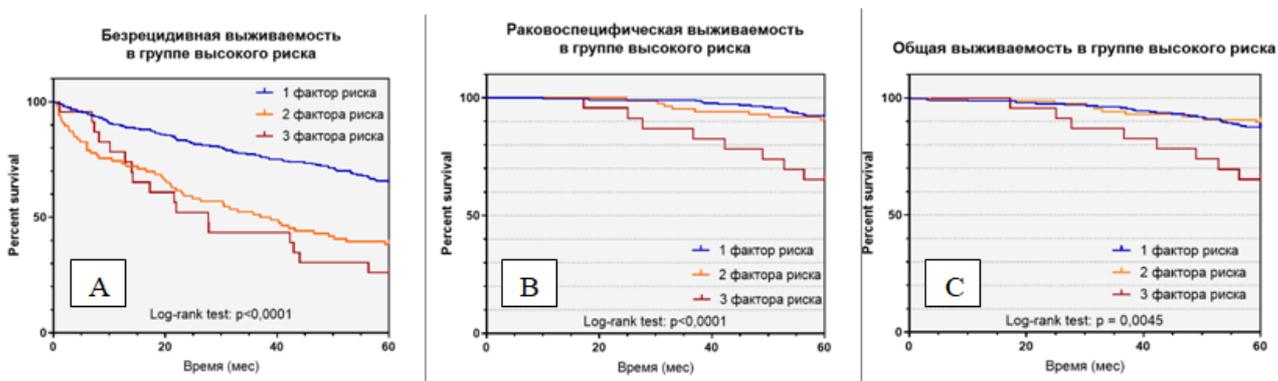


Рисунок 42. Выживаемость пациентов с РПЖ высокого риска в зависимости от наличия факторов риска: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

Кроме того, однофакторный анализ показал различия БРВ (рис. 43А) при

pN- и pN+ - соответственно, 63,5 и 29,8 месяцев ($p < 0,0001$). В то же время, РСВ и ОВ не различались в зависимости от наличия или отсутствия позитивных лимфоузлов. Общая выживаемость составила 84,2 месяца при pN- и 79,2 месяца при pN+ ($p = 0,2662$, рис. 43С); раковоспецифическая выживаемость – соответственно, 87,8 и 81,3 месяцев ($p = 0,1256$, рис. 43В).

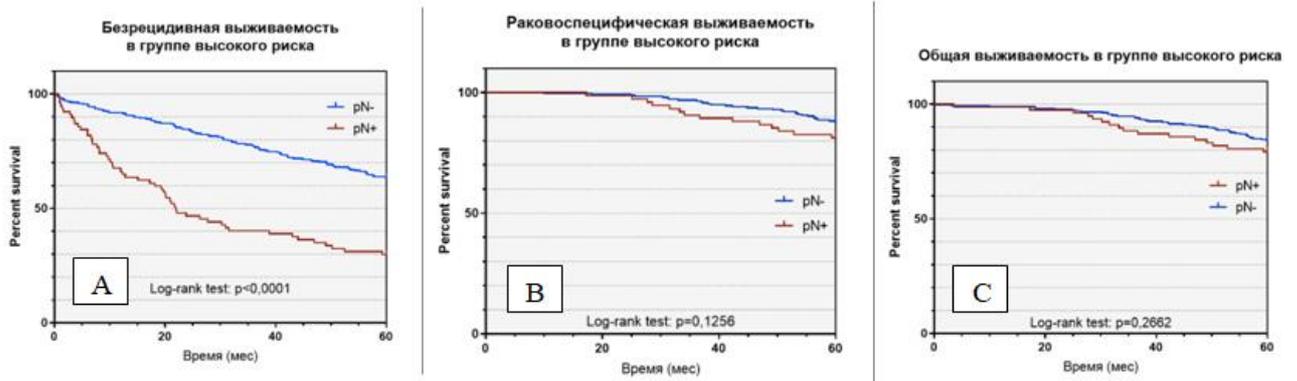


Рисунок 43. Онкологические показатели у пациентов с РПЖ высокого риска в зависимости от состояния лимфатических узлов: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

В то же время, в общей группе не отмечено влияния наличия или отсутствия ПХК на показатели выживаемости. Безрецидивная выживаемость составила 50,6 месяцев при отсутствии и 57,7 месяцев – при наличии позитивного хирургического края ($p = 0,1051$, рис. 44А), РСВ – 88,9 мес при ПХК(-) и 85,5 мес при ПХК(+) ($p = 0,509$, рис. 44В) и ОВ – 82,6 и 84,7 месяцев, соответственно ($p = 0,753$, рис. 44С).

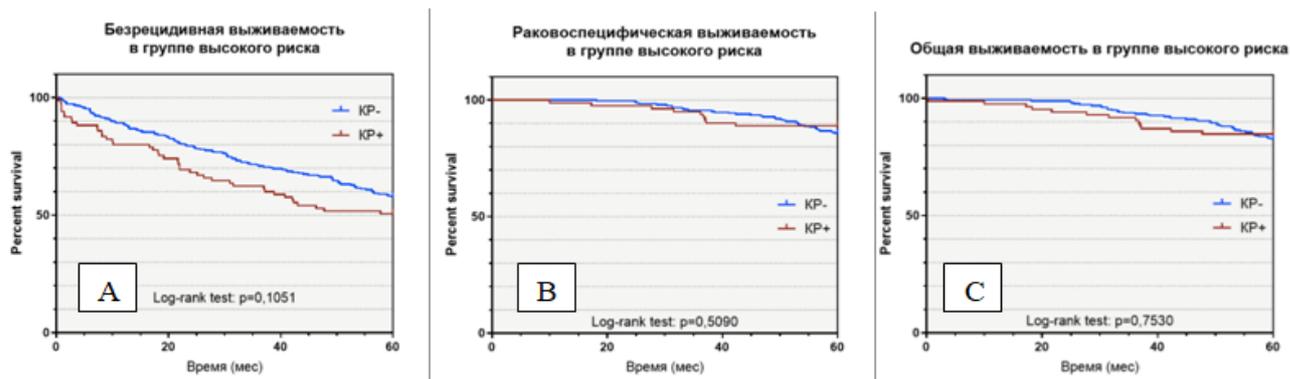


Рисунок 44. Онкологические показатели у пациентов с РПЖ высокого риска в зависимости от состояния хирургического края: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

В таблице 25 представлены варианты назначения послеоперационной терапии в общей группе и группе высокого риска. Адъювантная терапия была назначена 4,8% (n=40) пациентам в группе РПЖ-О и 11,7% (n=40) в группе РПЖ-ВР, а при прогрессировании – соответственно, 7,8% (n=65) и 12,2% (n=42).

При этом в группе высокого риска достоверно чаще назначались адъювантная гормональная (p=0,0007) и лучевая (p=0,0235) терапия. Остальные показатели в частоте назначения дополнительного лечения не различались.

Таблица 25. Послеоперационное лечение в общей группе и группе высокого риска.

Последующее лечение	РПЖ-О	РПЖ-ВР	P-value
---------------------	-------	--------	---------

Гормональная терапия, n (%)			
– адьювантная	26 (3,1)	26 (7,6)	0,0007
– при прогрессировании	26 (3,1)	17 (5,0)	0,1285
Дистанционная лучевая терапия, n (%)			
– адьювантная	12 (1,4)	12 (3,5)	0,0235
– при прогрессировании	34 (4,1)	21 (6,1)	0,1328
ГТ + ДЛТ, n (%)			
-адьювантная	2 (0,2)	2 (0,6)	0,3594
- при прогрессировании	5 (0,6)	4 (1,2)	0,3125
Всего	105 (12,6)	82 (23,9)	<0,0001

3.2.7.2. Различия онкологических результатов в зависимости от выбора критериев высокого риска.

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

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

Предполагая потенциальные различия онкологических показателей при стратификации пациентов в группу высокого риска прогрессирования в зависимости от выбранных критериев, проведена оценка пятилетней выживаемости (сравнение РПЖ-ВР по критериям EAU или NCCN). Получены следующие результаты: безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 64,5% и 57,8% ($p=0,0939$), раковоспецифическая выживаемость (РСВ) – 89,6% и 86,4% ($p=0,2079$) и общая выживаемость (ОВ) - 86,5% и 83,3% ($p=0,2514$) в группах

клинических критериев ВР-EAU и ВР-NCCN соответственно (рис. 45). По всем показателям статистически значимых различий не получено.

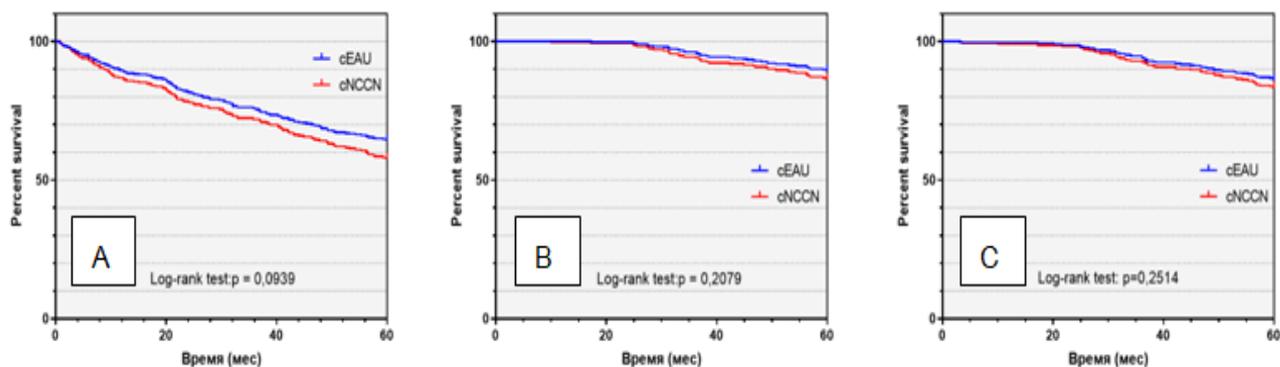


Рисунок 45. Выживаемость в группах высокого риска по EAU и NCCN на основе клинических признаков: А) безрецидивная выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, В) общая выживаемость.

Таким образом, онкологические результаты не различались при использовании критериев EAU или NCCN для отнесения пациентов в группу высокого риска прогрессирования по клиническим показателям.

Патоморфологическое исследование удаленного материала послужило основой повторного распределения в соответствии с неблагоприятными прогностическими критериями. 738 (88,7%) прооперированных пациентов имели поражение обеих долей как неблагоприятный критерий по версии Европейской ассоциации урологов (EAU). Количество пациентов с местнораспространенным процессом как неблагоприятным признаком (по критериям NCCN) составило 343 (41,2%).

В группе неблагоприятных критериев NCCN отмечена более высокая частота положительного хирургического края (24,8% против 19,2%) и частота поражения лимфатических узлов (22,4% против 10,4%) – $p=0,0374$ и $p<0,0001$, соответственно (табл. 26).

Таблица 26. Гистологическая оценка операционного материала.

Показатель	Значение		
	BP-EAU	BP-NCCN	P-value
Сумма Глисона			
6 (3+3), n (%)	292 (39,6)	55 (16)	<0,0001
7 (3+4), n (%)	250 (33,9)	128 (37,3)	0,2694
7 (4+3), n (%)	110 (14,9)	74 (21,6)	0,0066
8 (4+4), n (%)	57 (7,7)	57 (16,6)	<0,0001
≥9, n (%)	29 (3,9)	29 (8,5)	0,0021
Частота ПХК, n (%)	142 (19,2)	85 (24,8)	0,0374
Количество удаленных ЛУ, (средн, (IQR))	12,5 (7 – 16)	13,77 (8 – 19)	0,0317
Частота pN+, n (%)	77 (10,4)	77 (22,4)	<0,0001

Анализ отдаленных онкологических результатов показал менее благоприятные 5-летние результаты в группе неблагоприятных критериев NCCN (БРВ 54,8%, РСВ 87,0%, ОВ 83,7%) по сравнению с группой критериев EAU (БРВ 71,0%, РСВ 92,1%, ОВ 88,2%) (рис. 46).

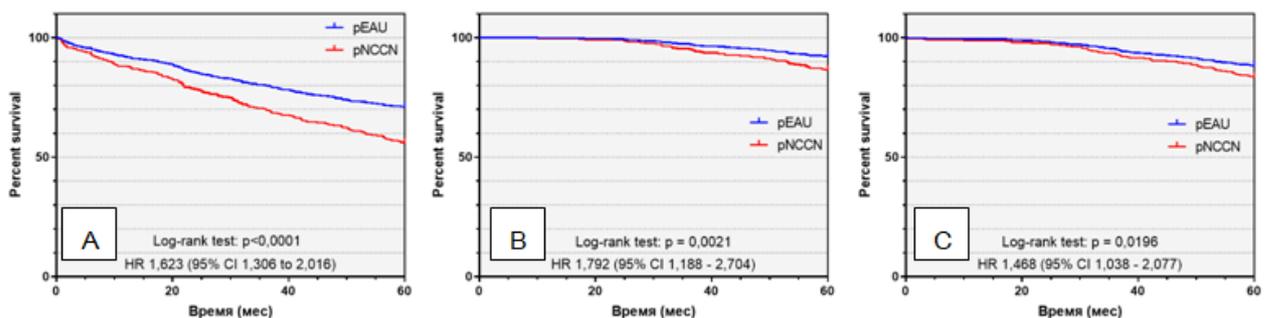


Рисунок 46. Выживаемость в группах неблагоприятных критериев по EAU и NCCN на основе патоморфологических признаков: А) безрецидивная

выживаемость, В) раковоспецифическая выживаемость, С) общая выживаемость.

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

Таким образом, при оценке клинических характеристик различия в отдаленных онкологических результатах между двумя группами оказались не значимыми. Однако, после патоморфологической оценки операционного материала и распределения пациентов по группам риска на основе полученных данных, картина изменилась. Выявлена более высокая частота положительного хирургического края и частота поражения лимфатических узлов в группе высокого риска по NCCN. Кроме того, при оценке риска по NCCN и включении в группу высокого риска только пациентов с местно-распространенным РПЖ наблюдались менее благоприятные отдаленные онкологические результаты по сравнению с группой ВР-EAU.

Разделение группы высокого риска согласно модели NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.

3.2.7.3. Влияние временного интервала до начала лечения больных РПЖ-ВР.

В анализ этого показателя включены 812 пациентов из 832 – у 20 больных в документации отсутствовали данные об интервале времени от установки диагноза до начала лечения.

Предоперационные характеристики пациентов во всех группах были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, степени дифференцировки (сумме Глисона) – $p\text{-value} > 0,05$ для всех показателей (табл. 27).

Медиана наблюдения за пациентами в группе получивших лечение в течение менее 30 суток, 30-90 суток и более 90 суток составила соответственно 81,7 (64,4 – 108,0), 80,0 (63,3 – 107,0) и 78,5 (61,7 – 101,4) месяцев.

Таблица 27. Характеристики пациентов до начала лечения.

Причина	Время от биопсии до хирургического лечения			P-value
	< 30 суток (n = 143)	30-90 суток (n = 495)	>90 суток (n = 174)	
Возраст (лет) (средн, IQR)±SD	63,6 (59,0-68,0) ± 6,6	63,7 (59,0-68,0) ± 6,4	62,9 (58,0-68,0) ± 6,7	0,4015
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (медиана, IQR)	11,8 (7,0-17,6)	10,1 (6,8-15,98)	11,0 (7,9-18,6)	0,1109
Сумма Глисона по данным биопсии				
ISUP1, n (%)	82 (57,3)	293 (59,2)	92 (52,9)	0,3482
ISUP2, n (%)	32 (22,4)	114 (23,0)	34 (19,6)	0,6344
ISUP3, n (%)	13 (9,1)	42 (8,5)	22 (12,6)	0,2685
ISUP4, n (%)	13 (9,1)	40 (8,1)	22 (12,6)	0,2019
ISUP5, n (%)	3 (2,1)	6 (1,2)	4 (2,3)	0,5379
Клиническая стадия (сTNM)				
≤T2b, n (%)	59 (41,3)	226 (45,7)	71 (40,8)	0,4274
T2c, n (%)	54 (37,8)	192 (38,8)	65 (37,4)	0,9371
T3a, n (%)	20 (13,9)	52 (10,5)	17 (9,8)	0,4274
≥T3b, n (%)	10 (7,0)	25 (5,1)	21 (12,1)	0,072

Основными причинами отсроченного получения лечения были социально-географические сложности (удаленное проживание и время оформления документации), необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, а также нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ.

Ранние онкологические результаты лечения пациентов с РПЖ-ВР представлены в таблице 28. Основные морфологические характеристики не отличались между пациентами, имевшими время наблюдения от биопсии до хирургического лечения менее 60 суток и 60-90 суток ($p > 0,05$).

Таблица 28. Корреляция патоморфологических результатов и времени до РПЭ.

Причина	Время от биопсии до хирургического лечения			P-value
	< 30 суток (n = 143)	30-90 суток (n = 495)	>90 суток (n = 174)	
Сумма Глисона по данным морфологического исследования				
ISUP1, n (%)	51 (35,7)	210 (42,4)	60 (34,5)	0,1065
ISUP2, n (%)	51 (35,7)	157 (31,7)	63 (36,2)	0,4538
ISUP3, n (%)	22 (15,3)	77 (15,6)	25 (14,4)	0,9324
ISUP4, n (%)	12 (8,4)	30 (6,1)	17 (9,8)	0,2276
ISUP5, n (%)	7 (4,9)	21 (4,2)	9 (5,1)	0,8607
Местная распространенность (pT), n (%)				
≤T2b	20 (14,0)	57 (11,5)	22 (12,7)	0,7153
T2c	83 (58,0)	301 (60,8)	98 (56,3)	0,5488
T3a	19 (13,3)	65 (13,1)	18 (10,3)	0,6096
≥T3b	21 (14,7)	72 (14,6)	36 (20,7)	0,1481
Поражение регионарных лимфоузлов (pN1), n (%)	13 (9,1)	50 (10,1)	25 (14,4)	0,2265
Положительный хирургический край, n (%)	16 (11,2)	87 (17,6)	41 (23,6)	0,0161

Назначение адъювантной терапии, n (%)	18 (12,6)	50 (10,1)	40 (22,9)	<0,0001
ГТ, n (%)	12 (8,4)	25 (5,1)	17 (9,8)	0,0649
ЛТ, n (%)	5 (3,5)	23 (4,6)	19 (10,9)	0,0042
ГТ+ЛТ, n (%)	1 (0,7)	2 (0,4)	4 (2,3)	0,0652

Увеличение интервала времени до хирургического лечения свыше 3 месяцев негативно сказалось на следующих характеристиках: частота положительного хирургического края ($p=0,0068$ при попарном сравнении первой и третьей группы), частота назначения адъювантного лечения (ЛТ) ($p=0,0129$ при попарном сравнении первой и третьей группы).

Вследствие этого, назначение адъювантной терапии было проведено у 108 (13,3%) больных с достоверно большей частотой среди больных, интервал времени до РПЭ у которых превысил 3 месяца.

Анализ Kaplan-Meier показал, что 5-летняя выживаемость без БХР была 79,7%, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения соответственно меньше 30 суток, 30 – 90 и более 90 суток (рис. 47А). При принятии отношения рисков HR у пациентов, получивших лечение в срок >3 месяцев за 1, остальные пациенты имели следующие статистические характеристики: группа с началом лечения < 1 месяца – long rang test $p=0,0005$, HR 0,3446 (95% CI 0,1979-0,5999; при лечении в срок 1-3 месяца - long rang test $p=0,0313$, HR 0,6332 (95% CI 0,4045-0,9911). При этом, в случае развития БХР, диапазон времени до развития рецидива статистически значимо не различался ($p=0,3147$).

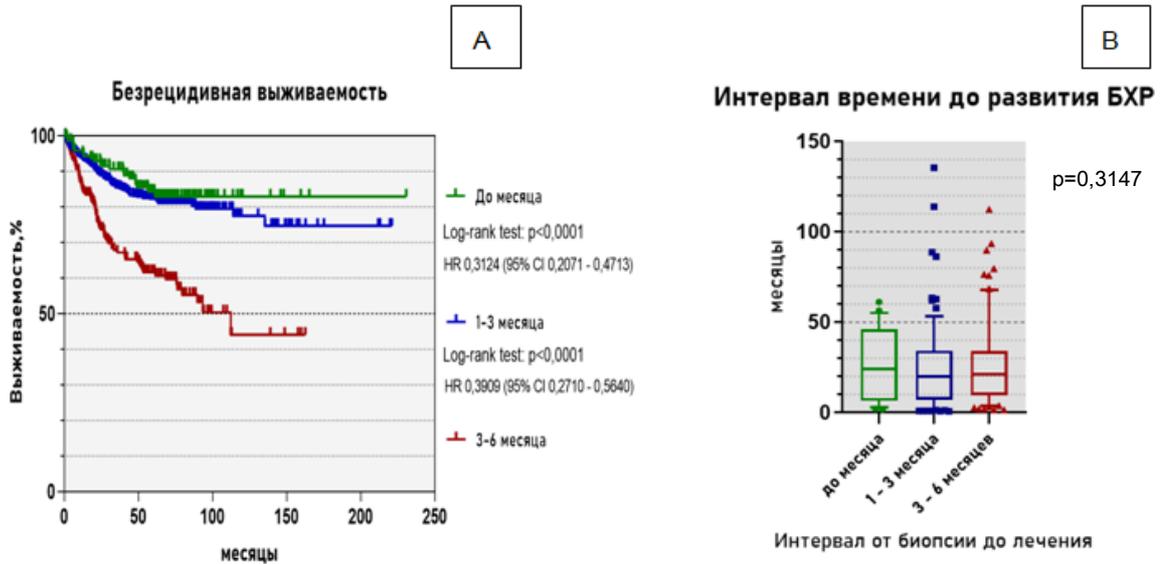


Рисунок 47. Выживаемость без биохимического рецидива среди больных РПЖ-ВР с различным ИВ (А) и диапазон времени до развития БХР в группах (В).

Сравнение отдаленных онкологических показателей между пациентами, получившими лечение в разные сроки с момента верификации опухолевого процесса, не показало разницы в раковоспецифической ($p = 0,5447$) и общей выживаемости ($p = 0,6276$) в зависимости от ИВ (рис. 48). Результаты сравнения ОВ получились следующие: при проведении лечения в течение месяца – 72,3 месяца, в срок 1-3 месяца – 69,75 месяцев и при отсрочке лечения на более чем 3 месяца – 67,95 месяцев ($p = 0,6276$). Результаты оценки РСВ были схожи и при тех же интервалах времени составили, соответственно, 72,3, 70,0 и 67,9 месяцев ($p = 0,5447$).

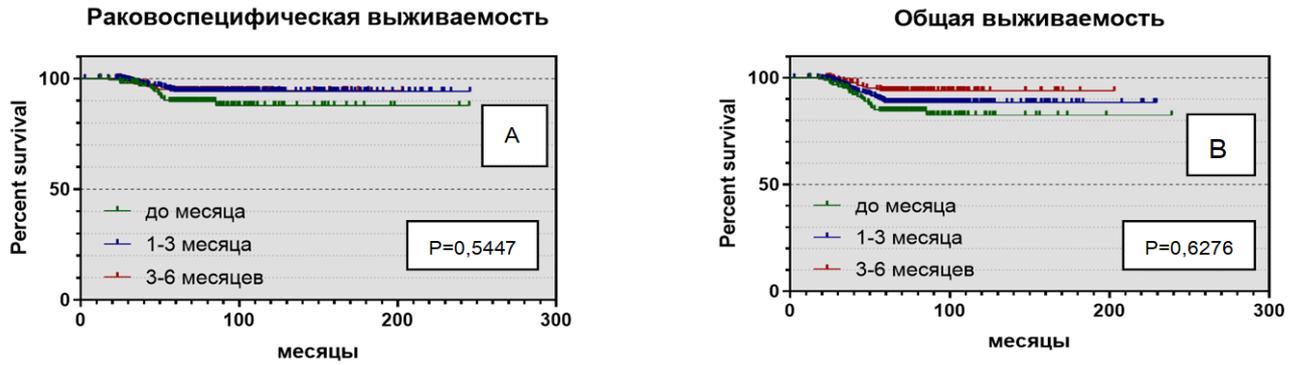


Рисунок 48. Ракоспецифическая (А) и общая (В) выживаемость в группах с различным интервалом времени до РПЭ у больных РПЖ в общей группе.

Таким образом, при выделении из общей группы пациентов с РПЖ тех, кто имеет критерии высокого риска прогрессирования, результаты получились следующими. У этой группы пациентов увеличение ИВ до хирургического лечения свыше 3 месяцев негативно сказалось на безрецидивной (рис. 47), ракоспецифической (скорректированной) (рис. 48А) и общей (рис. 48В) выживаемости.

Сравнение показателей РСВ и ОВ между больными РПЖ высокого риска, получившими лечение в разные сроки с момента биопсии, не показало разницы в выживаемости в зависимости от ИВ при проведении лечения в течение 90 суток после установки диагноза.

3.2.7.4. Результаты выполнения лимфаденэктомии в различном объеме как этапа радикального лечения РПЖ-ВР.

Тазовая лимфаденэктомия (ТЛАЭ) проводилась всем пациентам из группы РПЖ высокого риска. Всем пациентам операция была выполнена лапароскопически, конверсии ни в одном случае не потребовалось.

Включенным в анализ результатов лимфодиссекции пациентам этот этап операции в стандартном/ограниченном объеме (запирательные ямки, наружные подвздошные сосуды) не выполнялся; в расширенном (удаление лимфатической ткани из запирательных ямок, по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов до перекрестка с мочеточником) - 204 (59,5%) и в суперрасширенном (краниальная граница - бифуркация аорты или нижняя брыжеечная артерия) - в 139 (40,5%) случаях выполнения РПЭ.

Средняя длительность операции в группе РПЖ-ВР составила $214,48 \pm 64,25$ минут. Различия между расширенной и суперрасширенной ТЛАЭ были статистически значимыми - соответственно, $68,5 \pm 24,2$ и $100,2 \pm 30,1$ ($p=0,001$).

Среднее количество удаленных лимфоузлов у одного пациента составило 20 (IQR 12–28). Этот показатель достоверно отличался между группами в зависимости от объема ТЛАЭ - 16 (от 9 до 29) и 23 (от 13 до 58) при рТЛАЭ и срТЛАЭ, соответственно ($p=0,02$) (рис. 49).

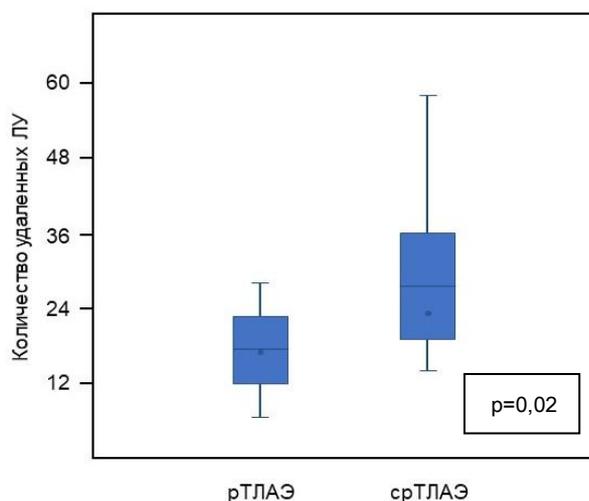


Рисунок 49. Количество удалённых лимфоузлов в зависимости от объёма тазовой лимфаденэктомии.

Осложнения РПЭ в разном объеме ее выполнения представлены в таблице 14 (глава 3.2.1). Те же результаты в зависимости от объема ТЛАЭ выглядят

следующим образом (табл. 29). Статистически значимые различия между лимфодиссекцией в расширенном и суперрасширенном объеме отмечены в длительности операции ($p=0,001$), а также частоте развития лимфоцеле – любой степени ($p=0,03$) и ≥ 3 степени ($p=0,01$). В частоте развития других осложнений разница отмечено не было.

Таблица 29. Объем лимфодиссекции и ассоциированные с ней осложнения.

Показатель	Объем операции		p-value
	рТЛАЭ (n=204)	срТЛАЭ (n=139)	
Длительность операции, мин	68,5 ± 24,2	100,2 ± 30,1	0,001
Повреждение крупных сосудов, n (%)	6 (2,9)	4 (2,9)	0,8
Повреждение кишечника, n (%)	3 (1,5)	3 (2,2)	0,4
Интраоперационная кровопотеря, мл*	331,63 ± 330,91	362,44 ± 393,24	0,4
Повреждение мочеточника, n (%)	2 (1)	3 (2,2)	0,5
Сроки удаления дренажа, сут*	1,5 (0-20)	2,2 (0-35)	0,4
Длительность госпитализации, сут*	11±5,5	11,5±6,8	0,35
Лимфоцеле (любой степени), n (%)	86 (42,2)	76 (54,7)	0,03
Лимфоцеле (≥ 3 степени), n (%)	4 (1,9)	7 (5,0)	0,01

Несмотря на то, что сроки удаления дренажа не отличались в группах расширенной ТЛАЭ и суперрасширенной ТЛАЭ, наличие дренажа, ассоциированного с лимфорреей, было более характерно для пациентов, которым выполнялась суперрасширенная диссекция. В целом, различия в частоте осложнений между группами отмечены по таким показателям как лимфоррея, лимфоцеле (определяемое по УЗИ отграниченное скопление

жидкости в области лимфодиссекции) и клинически значимое лимфоцеле (в большинстве случаев для ликвидации потребовалась пункция под местной анестезией (3а степень по классификации Clavien-Dindo) под контролем УЗИ) и в двух случаях.

Количество удаленных метастатически пораженных ЛУ (>1 по сравнению с 0-1 метастазами) является значимым предиктором развития осложнений III и более степени после лапароскопической расширенной/суперрасширенной ЛАЭ как при первичной операции, так и при спасительной лимфодиссекции.

Основные патоморфологические характеристики лимфодиссекции в зависимости от объема отражены в таблице 30. Среднее количество метастатически пораженных лимфоузлов у одного пациента составило 1,7 (IQR: 1–8). При суперрасширенной лимфодиссекции удалялось больше лимфоузлов (в среднем 16 (12-24) при расширенной лимфаденэктомии по сравнению с 23 (16-44) при удалении ЛУ в суперрасширенном объеме, $p=0,02$) и метастатически пораженных лимфоузлов - 2,2 (IQR: 1–8), по сравнению с 1,5 (IQR: 1–5) при рТЛАЭ ($p=0,08$).

Таблица 30. Патоморфологические характеристики у пациентов с различным объемом ТЛАЭ.

Показатель	Объем операции		P-value
	рТЛАЭ	срТЛАЭ	
Количество удаленных лимфоузлов (средн, IQR)	16 (12-24)	23 (16 - 44)	0,02
Количество метастатически пораженных лимфоузлов (средн, IQR)	2,2 (1–8)	1,5 (1 - 5)	0,08
Плотность лимфоузлов (метастатические/общие), %	14,4	14,1	0,6

Степень дифференцировки первичной опухоли (сумма Глисона) по данным патологического исследования (средн, диапазон)			
6 (3+3), n (%)	41 (20,1)	17 (12,2)	0,001
7 (3+4), n (%)	38 (18,6)	20 (14,4)	0,022
7 (4+3), n (%)	81 (39,7)	56 (40,3)	0,6
8 (4+4), n (%)	29 (14,2)	31 (22,3)	0,036
≥9, n (%)	15 (7,3)	15 (10,8)	0,01
Патоморфологическая стадия (первичный очаг, pT)			
≤T2b	32 (15,7)	17 (12,2)	0,6
T2c	61 (29,9)	48 (34,5)	0,35
T3a	78 (38,2)	46 (33,1)	0,22
≥T3b	33 (16,2)	28 (20,1)	0,1

Характерно, что объем лимфодиссекции у пациентов с РПЖ-ВР увеличивался при повышении местной распространенности и снижении дифференцировки опухоли: достоверно большему количеству пациентов ТЛАЭ в суперрасширенном объеме при отнесении к группе ISUP 4 и выше (сумма Глисона ≥8)

Расположение удаленных и метастатически пораженных лимфоузлов по зонам было оценено у 86 пациентов. В этой подгруппе региональные метастазы выявлены у 24 больных (27,9%).

Среднее количество удаленных ЛУ из одной зоны было 6, 6, 4, 1, 4 и 2 - соответственно, из области запирающих ямок, наружных подвздошных, внутренних подвздошных, пресакральной области, общих подвздошных сосудов и из зоны бифуркации аорты. Из 24 пациентов с точной информацией о локализации метастатического очага, единичный пораженный лимфоузел определялся в 58,3% (n=14) пациентов: по 5 в области запирающей ямки и наружных подвздошных сосудов (по 35,7% для случаев с изолированным поражением), в двух случаях - в области внутренних подвздошных сосудов (14,3%) и по одному - в пресакральной зоне (7,1%) и области общих подвздошных сосудов (7,1%). Ни у одного пациента не было выявлено

изолированного метастатического поражения ЛУ в области бифуркации аорты и выше.

Распределение пораженных лимфатических узлов по зонам представлено на рисунке 50. Чаще всего метастазы выявлялись в области внутренних подвздошных сосудов (n=11, 45,8%), далее по частоте следовали запираательные ямки (n=10, 41,7%), наружные подвздошные сосуды (n=9, 37,5%), общие подвздошные сосуды (n=6, 25%), пресакральная зона (n=3, 12,5%) и область бифуркации аорты (n=3, 12,5%).

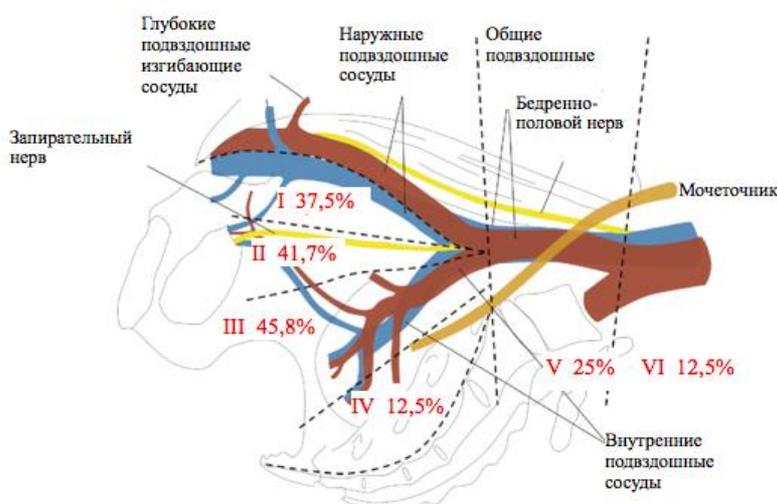


Рисунок 50. Схема зон удаления лимфатической ткани при выполнении лимфаденэктомии [211.] и распределение в них метастатических очагов.

Метастазы в области общих подвздошных лимфоузлов, бифуркации аорты и пресакральных зон были ассоциированы с поражением запираательных ямок и/или внутренних/наружных/общих подвздошных сосудов в 92% случаев.

Средняя плотность ЛУ (отношение удаленных позитивных к общему количеству) составила 14,2% (медиана 9,5%; IQR 4,5– 16,0%). Средняя плотность составила 19,0%, 14,6%, 14,1%, 8,0%, 5,2% и 5,0% для, соответственно, внутренних подвздошных, наружных подвздошных,

запирательных, пресакральных лимфоузлов, общих подвздошных и бифуркационных (аорта) лимфоузлов.

Таким образом, в данной когорте пациентов корректное стадирование в отношении региональной распространенности опухолевого процесса было достигнуто у 188 (92,2%) в группе пациентов с расширенной ТЛАЭ и 134 (96,5%) для тех, кому выполнялась суперрасширенная ТЛАЭ.

Суперрасширенный вариант ТЛАЭ максимально повышал точность стадирования при низкодифференцированном процессе (группа ISUP 4-5) — до 98% (у 46 пациентов, 33,1% из тех, кому была выполнена суперрасширенная ТЛАЭ) по сравнению с 85% из оставшихся пациентов этой подгруппы, которым выполнялась расширенная ТЛАЭ. Однако, повышения этой точности не отмечалось при сопоставления этих показателей по уровню ПСА или местной распространенности (стадия T).

Кроме того, группа суперрасширенной ТЛАЭ отдельно проанализирована с точки зрения сопоставимости критериев высокого риска прогрессирования РПЖ. Выявлено, что на безрецидивную выживаемость расширение краниального уровня ТЛАЭ влияло только в группе низкодифференцированных опухолей (сумма Глисона 8 и больше > сумма Глисона менее 8, $p=0,007$). В то же время, уровень ПСА и местная распространенность (T3a-b против T2) не влияли на пятилетнюю БРВ в зависимости от объема лимфоудиссекции ($p>0,5$ в обоих случаях).

Исходя из полученных данных, можно предположить, что для того, чтобы получить схожие показатели точного стадирования (и, соответственно, назначения адъювантной терапии и онкологические результаты) при более агрессивном (сумма Глисона 8 и больше) и менее агрессивном (сумма Глисона 6-7) РПЖ подгруппы высокого риска, необходимо учитывать дифференцировку опухоли как критерий определения объема ТЛАЭ.

3.2.7.5. Группа комплексного лечения.

Длительность наблюдения колебалась в пределах 15,0-79,0 месяцев, средняя продолжительность наблюдения составила $44,78 \pm 16,49$ месяца. За данный промежуток времени у 20 из 36 (55,56%) пациентов выявлено стойкое повышение ПСА в послеоперационном периоде и диагностирован БХР (рис. 51А). Средняя продолжительность наблюдения до наступления рецидива составила $21,85 \pm 19,12$ месяцев, при этом медиана БРВ= $16,33 \pm 3,18$ месяца (СИ 95%: 15,5-24,95). За данный период наблюдения умер 1 пациент от сопутствующей патологии (ОНМК по ишемическому типу), и 1 пациент выбыл из-под наблюдения (рис. 51В). В целом, по исследуемой группе больных 5-летняя общая выживаемость составила 97,14%, 5-летняя скорректированная выживаемость – 100,0%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость – 42,86%.

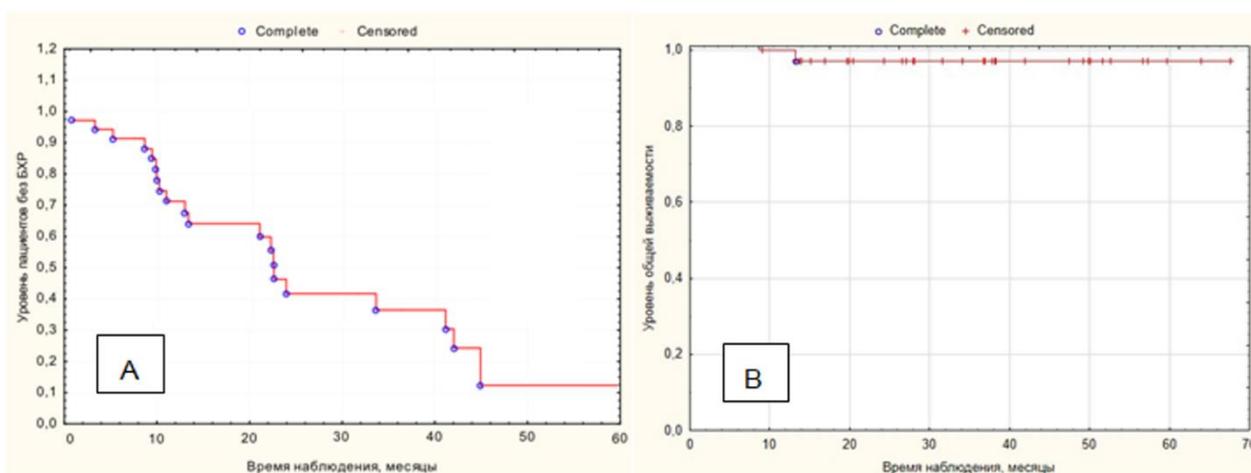


Рисунок 51. Пятилетняя безрецидивная (А) и общая (В) выживаемость больных РПЖ в группе НХГТ.

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

Проведён анализ функциональных результатов после проведения РПЭ в общей группе (n=832), группе высокого риска (n=282) и (отдельно) в группах

пациентов, перенёвших неoadьювантную терапию (НХГТ и НГТ - по 36 пациентов, НХТ - 21 больной). Стоит отметить, что все пациенты группы высокого риска были подвергнуты РПЭ без нервосбережения, а также тазовой лимфаденэктомии, которая также может влиять на функциональные результаты.

Заполнение пациентами до начала терапии опросника МИЭФ-5 выявило наличие ЭД у 68,0% (n=566) из 832 больных общей группы, у 77,3% (n=218) больных в группе РПЭ у пациентов с высоким риском прогрессирования, у 83,3% (n=30) пациентов в группе НХГТ+РПЭ, у 86,1% (n=31) больных в группе неoadьювантной ГТ+РПЭ и у 85,7% (n=18) из получивших НХТ. При сравнении указанных групп статистически значимые различия в частоте ЭД отмечены только между пациентами общей группы и остальными подгруппами из имеющих РПЖ высокого риска прогрессирования ($p=0,0052$). Между больными РПЖ-ВР, получившими РПЭ и любой из вариантов неoadьювантной терапии, различия в частоте предоперационной ЭД не выявлено ($p=0,1$).

По данным повторного анкетирования в процессе лечения, после проведения неoadьювантной терапии в различных режимах отмечено наличие ЭД у такого же количества пациентов после проведения НХТ (n=18, 85,7%, $p=1$ при сравнении с результатом оценки до лечения) и увеличение частоты ЭД при НГТ (n=34, 94,4%, $p=0,03$) и НХГТ (n=35, 97,2%, $p=0,018$). При этом не отмечено различия в динамике развития эректильной дисфункции у пациентов, получивших НГТ и НХГТ ($p=0,26$). Таким образом, относительный риск отсутствия ЭД на фоне НХГТ по сравнению с НГТ составил 0,3 (95% ДИ 0,56-1,11), что может объясняться малым количеством больных в этих группах и новых случаев ЭД у пациентов, имеющих данное осложнение на фоне лечения ($p=0,429$).

После проведения всех запланированных этапов неoadьювантной противоопухолевой лекарственной терапии и/или выполнения РПЭ, в течение 4

недель после завершения всех этапов лечения у всех пациентов проведена оценка по шкале МИЭФ-5. В группах с неoadьювантной терапией у всех пациентов (НХТ, НХГТ, НГТ - 100%) выявлена ЭД.

Среди больных, которым была проведена только РПЭ, частота послеоперационной ЭД составила 88,3% в общей группе (735 больных, в том числе у 169 больных, не имевших эректильную дисфункцию до начала лечения) и 100% (все 282 пациента, в том числе 64 не имевших ЭД до лечения) ($p=0,014$). Таким образом, радикальное хирургическое лечение и его объем оказались самыми значимыми факторами, влияющими на сексуальную функцию у больных РПЖ в целом и раком предстательной железы высокого риска в частности. Взаимосвязь ЭД с этапом лечения в различных группах представлена в таблице 31.

По степени влияния на качество жизни пациентов, одной из основных проблем после оперативного лечения является недержание мочи. Стоит отметить, что до начала лечения ни у одного из 832 пациентов НМ не наблюдалось, тогда как затрудненное мочеиспускание (нарушение опорожнения мочевого пузыря, подтвержденное данными предоперационного обследования) отмечалось у 30,3% ($n=252$) больных в общей группе и у 36,2% ($n=102$) - в группе высокого риска ($p=0,63$).

Недержание мочи той или иной степени после проведенной РПЭ, согласно анализу результатов заполнения опросника ICIQ-SE пациентами, отмечали 123 (14,8%) пациентов в общей группе и 51 (18,1%) больной в группе высокого риска ($p=0,4$). В группах с проведением неoadьювантной терапии (суммарно ХГТ, ХТ и ГТ в неoadьювантном режиме были проведены 93 пациентам, после исключения четверых больных, которым хирургическое лечение проведено не было, в эту когорту отнесены 89 человек) частота НМ составила 19,1% (17 пациентов), по подгруппам - 18,2% (НХГТ, $n=6$), 19,0% (НХТ, $n=4$) и 20,0%

(НГТ, n=7). Статистически значимых различий при оценке частоты НМ между подгруппами с различными вариантами неoadьювантной терапии не было ($p>0,1$ для всех).

У всех пациентов отмечался стрессовый вариант недержания мочи. По результатам оценки PAD-теста после РПЭ выявлена следующая частота степеней недержания мочи: 1 степени после РПЭ отмечено у 60,2% (74 пациента), в группе РПЖ-ВР - 58,8% (30 пациентов), в группе с неoadьювантной терапией (НХГТ, НХТ, НГТ) – у 52,9% (9 больных) ($p=0,7$).

Частота недержания мочи 2 степени в общей группе составила 29,3% (36 случаев), в группе рака предстательной железы высокого риска – 31,4% (16 случаев), в группе с проведением медикаментозной терапии и РПЭ – 29,4% (5 случаев). Соответственно, в этих же группах НМ 3 степени отмечено у 10,5% (13 больных), 9,8% (n=5) и 17,7% (n=3) ($p>0,1$ для всех) (таб. 31).

Таблица 31. Вид лечения и отдаленные осложнения РПЭ.

Функциональное расстройство	Объем операции				
	РПЭ (общая группа) (n=832)	РПЭ-ВР (n=832)	НГТ+РПЭ (n=36)	НХТ+РПЭ (n=21)	НХГТ+РПЭ(n=36)
Эректильная дисфункция до начала лечения, n (%)	566 (68,0)	218 (77,3)	31 (86,1)	18 (85,7)	30 (83,3)
до РПЭ, n (%)	-	-	34 (94,4)	18 (85,7)	35 (97,2)
после РПЭ, n (%)	832 (100)	282 (100)	36 (100)	21 (100)	36 (100)
Недержание мочи (после РПЭ), всего (%)	123 (14,8)	51 (18,1)	7 (20,0)	4 (19,0)	6 (18,2)
1 степень, n (%)	74 (60,2)	30 (58,8)	4 (57,1)	2 (50,0)	3 (50,0)
2 степень, n (%)	36 (29,3)	16 (31,4)	2 (28,6)	1 (25,0)	2 (33,3)
3 степень, n (%)	13 (10,5)	5 (9,8)	1 (14,3)	1 (25,0)	1 (16,7)

Таким образом, лечение рака предстательной железы может сопровождаться различными функциональными нарушениями, такими как эректильная дисфункция и недержанием мочи. Не отмечено взаимосвязи частоты нарушений и их степени с риском прогрессирования заболевания и проведением неoadъювантной противоопухолевой терапии. Полученные результаты говорят о необходимости проведения реабилитационного лечения независимо от группы риска заболевания и варианта лечебного подхода (РПЭ, комбинированное лечение).

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

Всего за время наблюдения (медиана – 61 месяц) развитие БХР было отмечено у 179 (22,3%) пациентов.

В построении модели средствами логистической регрессии из представленных в таблице данных значимое влияние на прогнозирование БХР оказали группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (сT), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (сN), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции, наличие региональных метастазов (pN+).

Кроме того, критерием, оказавшим влияние на вероятность развития БХР, оказался один количественный признак - время между биопсией и началом лечения, взаимосвязь которого оценена отдельно и представлена в таблице 32.

Таблица 32. Характеристики времени между биопсией и началом лечения.

Показатель	Характеристики	Без рецидива (N=624)	С рецидивом (N=179)	p-value
Время между биопсией и началом лечения	M ± s.d	61,58 ± 35,55	82,17 ± 45,86	0,001
	min ÷ max	10 ÷ 179	12 ÷ 180	
	Me (LQ; UQ)	54 (36;76)	71 (41;118)	

Категориальные признаки и их взаимосвязь с рецидивом представлены в таблице 33. По полученным данным, анализ всех шести качественных признаков показал статистическую достоверность в прогнозировании БХР ($p < 0,001$).

Таблица 33. Частота случаев рецидива при различных значениях факторов риска.

Показатель	Выжившие		Умершие		Всего	p-value
	Абс.	%	Абс.	%		
CISUP						
CISUP : 1	413	87,69%	58	12,31%	471	$<0,001$
CISUP : 2	134	74,03%	47	25,97%	181	
CISUP : 3	49	64,47%	27	35,53%	76	
CISUP : 4	37	50,00%	37	50,00%	74	
CISUP : 5	3	23,08%	10	76,92%	13	
CISUP : Total	636	78,04%	179	21,96%	815	
CNODES						
CNODES : 0	629	80,13%	156	19,87%	785	$<0,001$
CNODES : 1	7	23,33%	23	76,67%	30	
CNODES : Total	636	78,04%	179	21,96%	815	
PSM						
PSM : 0	542	80,90%	128	19,10%	670	$<0,001$
PSM : 1	94	64,83%	51	35,17%	145	
PSM : Total	636	78,04%	179	21,96%	815	
L_PSA						
L_PSA_1: 0	532	93,33%	38	6,67%	570	$<0,001$
L_PSA_1: $\geq 0,09$	80	36,20%	141	63,80%	221	
L_PSA_1: Total	612	77,37%	179	22,63%	791	

G_CT						
G_CT: 0	559	83,43%	111	16,57%	670	<0,001
G_CT: 1	77	53,10%	68	46,90%	145	
G_CT: Total	636	78,04%	179	21,96%	815	
LP_LNODE						
LP_LNODE: 0	603	82,72%	126	17,28%	729	<0,001
LP_LNODE: 1	33	38,37%	53	61,63%	86	
LP_LNODE: Total	636	78,04%	179	21,96%	815	

Логистическая регрессионная модель основана на получении характеристик логистической функции Ψ для стандартного уравнения $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$.

Суть модели заключается в дальнейшей возможности прогнозирования рецидива после РПЭ в зависимости от степени выраженности конкретного набора предиктивных признаков (прогноз положительного эффекта дается при $y > 0,5$, отрицательного при $y \leq 0,5$) и степени влияния одного или группы предиктивных признаков (в том числе и в процентах), на вероятность наступления прогнозируемого события (рецидива после РПЭ).

Полученная нами логистическая функция определяется как $\Psi = A1 \cdot X1 + A2 \cdot X2 + A3 \cdot X3 + A4 \cdot X4 + A5 \cdot X5 + A4 \cdot X6 + A5 \cdot X7 + B$. Параметры логистической функции Ψ оптимальной модели даны в таблице 34.

Таблица 34. Комплекс модельных характеристик для оценки риска рецидива пациентов посредством логистической регрессии.

Параметры модели	Обозначение переменных	Величина коэффициентов $A1 - A5$	Ранг прогностической значимости
CISUP	X1	0,485	3

CNODES	X2	1,937	4
PSM	X3	0,789	7
L_PSA_1	X4	3,229	6
G_CT	X5	0,443	5
LP_LNODE	X6	0,880	2
T_BIOP_L	X7	0,015	1
Свободный член	B	-6,65	

Подставив коэффициенты из таблицы, получим Ψ для оценки риска пациентов с неметастатическим РПЖ после радикального хирургического лечения:

$$\Psi = 0,485 \cdot X1 + 1,937 \cdot X2 + 0,789 \cdot X3 + 3,229 \cdot X4 + 0,443 \cdot X5 + 0,880 \cdot X6 + 0,015 \cdot X7 - 6,65.$$

В полученной логистической регрессионной модели каждый из коэффициентов регрессии описывает размер вклада соответствующего фактора. Положительный коэффициент регрессии означает, что данный фактор увеличивает общий риск (то есть повышает вероятность анализируемого исхода) при его увеличении, в то время как отрицательный коэффициент означает, что этот фактор при увеличении его значения уменьшает риск. В нашем случае все коэффициенты были положительными. Величина коэффициентов регрессии определяет влияние на совокупный риск, а также в случае разномасштабных, то есть измеряемых в разных единицах переменных, выравнивает масштаб.

Прогностическая значимость модели - ещё один результат её построения. Она не принимает участия в расчете рисков, но показывает, в каком порядке каждый параметр стоит по значимости риска в данном комплексе показателей.

Мы имели достаточно высокую оценку качества полученной модели: хи-квадрат=284,3; $p < 0,001$; OR=28,45. Свойства полученной модели представлены в таблице 35.

Таблица 35. Основные свойства логистической регрессионной модели для оценки риска БХР.

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

Основываясь на результатах уравнения логистической регрессии, можно сказать, что комплексная оценка риска рецидива для конкретного пациента зависит от значений всех, входящих в данное уравнение показателей, т.е. неблагоприятные уровни одних параметров могут быть компенсированы «ресурсом» других.

Для расчёта риска БХР по регрессионной модели, необходимо по реальным данным (X_1 - X_7) рассчитать Ψ (ось абсцисс), а затем по логистической кривой $y = \exp(\psi) / (1 + \exp(\psi))$ определить вероятность риска рецидива (ось ординат) (рис. 52).

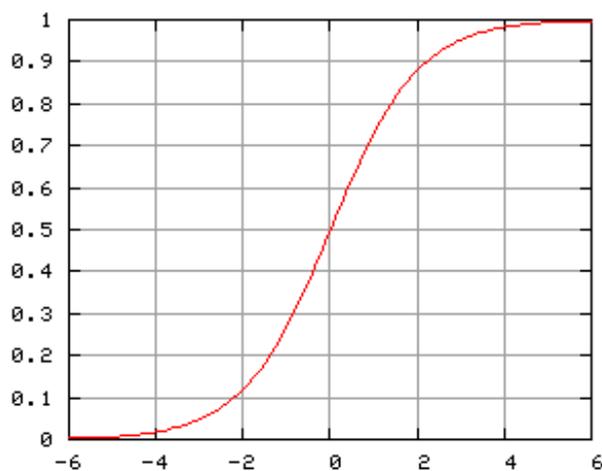


Рисунок 52. Логистическая кривая для оценки риска БХР.

Так как логистическая кривая стандартна, то можно использовать ключевые значения Ψ для оценки риска рецидива:

$\Psi < -2,94$ – риск менее 5%;

$\Psi < 0$ – риск менее 50%;

$\Psi > 0$ – риск более 50%;

$\Psi > 2,94$ – риск более 95%.

Данная модель была валидирована на нескольких внутренних когортах пациентов, сопоставимых по клиническим и лабораторным показателям когортах пациентов:

1. Группа стандартной валидации (выборка пациентов без дополнительных факторов);
2. Выборка пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК;
3. Выборка пациентов, у которых определялись генетические мутации;
4. Группа пациентов с проведением неоадьювантной химиогормональной терапии.

При проверке эффективности модели на аналогичной по клиническим и лабораторным характеристикам когорте из 45 пациентов, не оценивавшихся по другим показателям (без дополнительных факторов, «стандартная» валидация) чувствительность модели составила 75%, специфичность - 89,19%. При сравнении с основной выборкой, на которой строилась модель ($n = 803$), в валидационной когорте отмечена несколько более низкая чувствительность и более высокая специфичность - соответственно, 81,88% и 86,91% в основной группе. Тем не менее, статистически значимых различий отмечено не было ($p=0,3$).

При валидации модели в выборке пациентов с генетическими мутациями ($n = 17$) оценивалось наличие или отсутствие делеций генов RB1, PTEN,

взаимосвязь этих мутаций с вероятностью рецидива. Чувствительность формулы в прогнозировании рецидива составила 100%, специфичность – 81,82%. В выборке с генетическими мутациями наличие делеции гена RB1 было ассоциировано с большей вероятностью рецидива (OR 2,67). В то же время, вероятность рецидива повышало так же отсутствие делеции PTEN (OR 2,25). Такая разнонаправленная картина может быть связана с небольшим числом пациентов в выборке, из которых рецидив выявлен лишь у 6 пациентов.

Получение пороговых значений неблагоприятности (выше или ниже которых отмечена более высокая частота рецидива) отмечено по следующим микроРНК: mir21, mir26B, mir93, mir205, mir375. Всего в выборку пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК, включено 40 человек. При анализе каждой из микроРНК определялось абсолютное число, являющееся пороговым для большего или меньшего числа рецидивов. По каждой из показавших свое диагностическое значение получены следующие пороговые показатели микроРНК: mir21 > 26,391, mir26B > 30,8, mir93 <=29,334, mir205 <= 26,364, mir375 <=32,665 (табл. 36). При этом только mir205 показал достоверную разницу в частоте рецидивов (p=0,04494) (рис. 53). Чувствительность данной выборки составила 100%, специфичность – 91,67%, что оказалось наиболее высокими показателями среди всех валидационных когорт.

Таблица 36. Наличие ассоциаций между уровнем микроРНК и рецидивом.

Микро РНК	Без рецидива	С рецидивом	p-value	OR
MIR21 < 26,391 MIR21 > 26,391	11 (100,0) 25 (86,2)	0 (0,0) 4 (13,8)	0,19416	4,058824
MIR26B < 30,8 MIR26B > 30,8	14 (100,0) 22 (84,6)	0 (0,0) 4 (15,4)	0,12187	5,8
MIR93 > 29,334 MIR93 ≤ 29,334	11 (100,0) 25 (86,2)	0 (0,0) 4 (13,8)	0,19416	4,058824

MIR205 > 26,364	19 (100,0)	0 (0,0)	0,04494	10,02857
MIR205 ≤26,364	17 (80,9)	4 (19,1)		
MIR375 > 32,665	15 (100,0)	0 (0,0)	0,10247	6,488372
MIR375 ≤32,665	21 (84,0)	4 (16,0)		

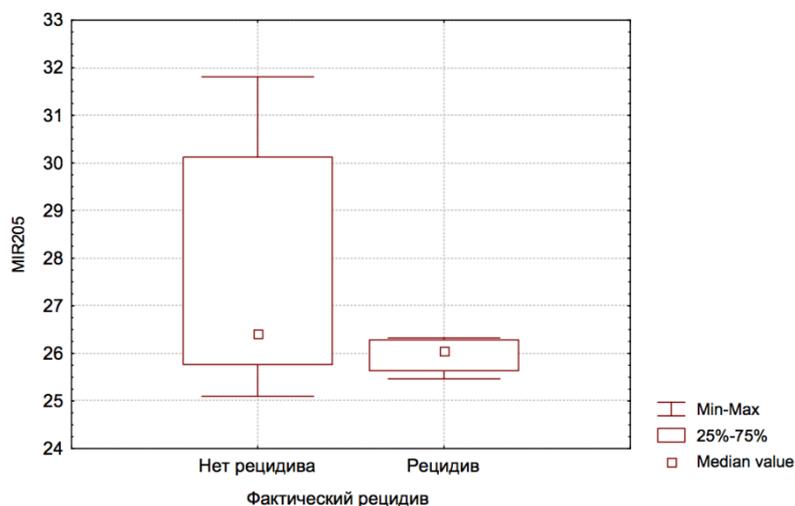


Рисунок 53. Взаимосвязь частоты рецидива и экспрессии микроРНК mir205.

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

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

Обобщенные данные по эффективности разработанной модели и валидации ее в различных когортах представлены в таблице 37. Наибольшая

чувствительность и специфичность полученной нами модели прогнозирования рецидива после радикального хирургического лечения показана в группе пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК-205.

Таблица 37. Чувствительность и специфичность модели при ее разработке и валидации.

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

3.4. Лечение пациентов с клиническим рецидивом после радикального лечения.

Всего СТЛАЭ выполнена 25 пациентам. Пациенты с адъювантной терапией (ГТ и/или ЛТ) после РПЭ были исключены из группы, однако 3 (12%) больным проводилась неадъювантная ГТ. У включенных в анализ больных при обследовании по поводу БХР выявлен клинический рецидив в регионарных и/или забрюшинных ЛУ; этим больным выполнена лапароскопическая спасительная ТЛАЭ. Средний возраст больных на момент выполнения СТЛАЭ составил $62,9 \pm 5,1$ года (от 44 до 72 лет), интерквартильный интервал: 55-64 лет, 95% ДИ: 60,1-63,0 года. Большинство пациентов были сохранны (группа риска по шкале ASA 0-1), у прооперированных с более высоким риском (ASA 2-3, выраженные нежелательные явления при проведении системной терапии,

нежелание получать ГТ) абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению не было.

Среди больных, подвергнутых спасительной лимфодиссекции, во всех случаях при первичной РПЭ лимфодиссекция была выполнена в расширенном объеме, среднее количество удаленных ЛУ на одного пациента составило 14,8 (от 9 до 23), у 56% (n=14) пациентов при сравнении с клиническими данными зарегистрировано повышение стадии, ПХК ни в одном случае выявлено не было. Средняя продолжительность наблюдения за оперированными пациентами составила 17 (от 6 до 38) месяцев. Среднее время до развития биохимического рецидива составило 7 месяцев (от 30 до 690 дней).

Среди пациентов с БХР клинический рецидив диагностирован через 12 месяцев (60-690 дней) после РПЭ по результату выполнения ПЭТ/КТ. Во всех случаях клинических данных за рецидив в ложе простаты и отдалённые метастазы не было. Предоперационные характеристики больных с выявленным клиническим рецидивом представлены в таблице 38.

Таблица 38. Предоперационные характеристики больных перед проведением СЛАЭ.

Характеристика	Значение
Возраст, лет, средн (диапазон)	62,9 (44-72)
Группа риска по шкале ASA, n	
0-I	14
II	10
III	1
Неoadьювантная терапия, n (%)	3 (12)

Стадия cTN, n (%)	
T2c	11 (44,0)
T3a	11 (44,0)
T3b	7 (28,0)
Стадия pTN, n (%)	
T2c	4 (16,0)
T3a	11 (44,0)
T3b	10 (40,0)
N0	8 (32,0)
N1	17 (68,0)
Сумма Глисона (p), n (%)	
6	6 (24,0)
7	10 (40,0)
8 и более	9 (36,0)
ПСА, нг/мл, средн (диапазон)	
до начала лечения	35,1 (8 - 114)
после РПЭ	0,11 (0 - 0,43)
Перед СТЛАЭ	2,7 (0,25 - 4,5)
Удаленные ЛУ, n, средн (диапазон)	15,5 (9 - 34)
Пораженные ЛУ, n, средн (диапазон)	2,5 (1 -9)

Характеристики результатов ПЭТ/КТ представлены ранее. Различия в результатах обследования, послуживших основанием для проведения спасительного хирургического лечения, представлены в таблице 39. Среднее количество очагов у одного пациента составило 2,4 (от 1 до 6). У большинства метастатические очаги (15 из 17, 88,2%) располагались в зоне расширенной ТЛАЭ (I-II уровень).

Таблица 39. Предоперационные характеристики очагов до спасительной операции.

Характеристика	Значение
Количество очагов у одного пациента, n, средн (диапазон)	2,4 (1 - 6)
Максимальный размер очагов, мм, средн (диапазон)	11,2 (8 - 15)
Локализация очагов, n (%)	
I уровень	5 (29,4)
II уровень	10 (58,8)
III уровень	0
IV уровень	1 (5,9)
V уровень	1 (5,9)
Сторона локализации очагов, n (%)	
справа	2 (28,6)
слева	2 (28,6)
двухстороннее	3 (42,9)

Длительность СТЛАЭ составила в среднем 115,7 минут и варьировала от 90 до 140 минут.

Во всех случаях СТЛАЭ оказалась выполнима с суперрасширенным варианте; краниальной границей в 14 операциях являлась бифуркация аорты, в 11 - нижняя брыжеечная артерия.

3.4.1. Безопасность спасительной лимфаденэктомии.

Ни в одном случае выполнения лапароскопической СТЛАЭ конверсии не потребовалось. Всего осложнения, ассоциированные с выполненной операцией, отмечены у 20 (80%) пациентов, при этом у 15 (60%) - осложнения только I степени; у 6 (24%) больных было более одного осложнения (сочетание I и II, II и III или I и III степени). Минимально инвазивный характер вмешательства

способствовал меньшей частоте ряда послеоперационных осложнений, ассоциированных с большей хирургической травмой, таких как раненая инфекция и парез кишечника (по одному пациенту). Осложнений, требующих повторного хирургического вмешательства под общей анестезией (Шв-IV степени) не отмечено.

Интраоперационно в двух случаях (8%) вследствие выраженного рубцово-спаечного процесса в области ранее перенесённой операции отмечено повреждение крупных сосудов, потребовавшее гемотрансфузии в периоперационном периоде. Средний объём кровопотери при выполнении СТЛАЭ составил 205 (50-1100) мл. Характеристика осложнений и меры их устранения представлены в таблице 40. По ряду осложнений группа пациентов после СТЛАЭ была неоднородна. Так, послеоперационное дренирование выполнялось 15 пациентам (60%), в связи с этим у этих пациентов чаще ($n=4$, 26,7%) развивались симптомные лимфокисты по сравнению с 10 пациентами (40%), у которых операция заканчивалась дренированием таза ($n=1$, 10%) ($p=0,003$). Частота бессимптомных лимфокист ($n=10$, 40%) была одинаковой при дренировании таза и без него - по 40% пациентов. В то же время, дренирование таза приводило к длительной лимфорее (≥ 5 дней) у 50% ($n=5$) пациентов - 20% от общего числа больных после СТЛАЭ.

Таблица 40. Частота осложнений при выполнении спасительной лимфаденэктомии.

Степень (по Clavien-Dindo)	Наименование (критерий)	Количество больных		Способ устранения
		n	%	
I	Лимфорее (≥ 5 дней)	5	20	Наблюдение
	Лимфокиста	10	40	//-//-//
	Инфекция	1	4	Длительные перевязки

	послеоперационной раны			
II	Кровопотеря (требующая трансфузии)	2	8	Гемотрансфузия
	Парез кишечника (≥ 5 дней)	1	4	Медикаментозная терапия
	Флеботромбоз нижних конечностей	2	8	
IIIa	Лимфокиста	5	20	Пункция, дренирование

Однофакторный анализ результатов лапароскопической спасительной ЛАЭ в суперрасширенном объеме показал, что выполнение или невыполнение дренирования таза, назначение НМГ, индекс массы тела, общее количество удаленных лимфоузлов не оказывают влияние на риск развития осложнений ($p > 0,05$ для всех). В то же время, количество удаленных метастатически пораженных лимфоузлов (>1 против 0-1) является значимым прогностическим фактором развития осложнений III и более степени ($p = 0,02$).

3.4.2. Эффективность спасительной лимфаденэктомии.

Общее количество удаленных ЛУ при выполнении СТЛАЭ в среднем составило 8,7 (от 4 до 16), количество пораженных – 3,6 (0-11). Ранние онкологические показатели представлены в таблице 41.

Таблица 41. Предоперационные характеристики пациентов с отмеченным регионарным клиническим прогрессированием.

Характеристика	Значение
Удаленные ЛУ, n, средн (диапазон)	8,7 (4 - 16)
Поражённые ЛУ, n, средн (диапазон)	3,6 (0 - 11)

Метастатически пораженные ЛУ были в удаленном материале у 21 (84%) пациентов. У одного пациента, несмотря на рост ПСА и наличие клинического прогрессирования в удаленном материале, опухолевой ткани выявлено не было. Интересно, что у этого пациента в последующем отмечалось стойкое снижение ПСА. Экстранодальное распространение опухоли морфологически определялось у 42,9% (n=9) из больных с определившимися метастазами.

При многофакторном анализе общей вероятности выявления метастатических лимфоузлов в зоне до бифуркации аорты, выявлена обратная корреляция с объемом ЛАЭ (расширенная или суперрасширенная) ($p=0,062$) и количеством удаленных лимфоузлов при первичной операции (<15 или ≥ 15) ($p=0,04$). Распределение зависимостей представлено на рисунке 54.

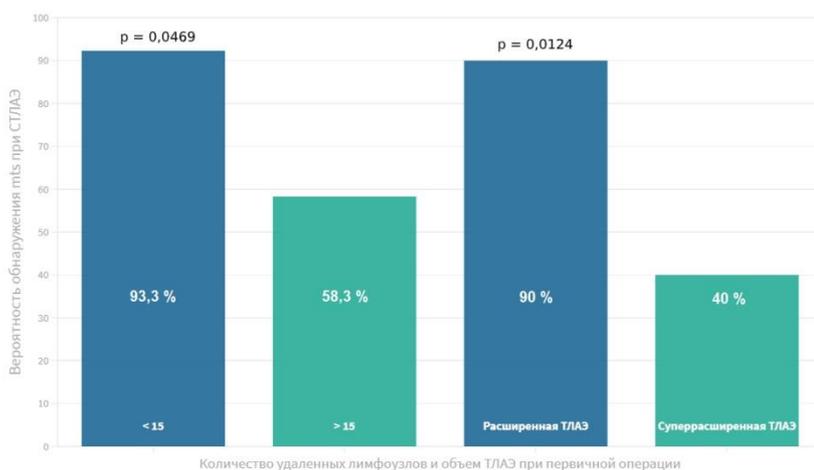


Рисунок 54. Вероятность выявления метастатических лимфоузлов при СТЛАЭ в зависимости от количества удаленных лимфоузлов и объема лимфодиссекции при первичной операции.

Из 21 пациента с морфологически подтверждённым метастатическим поражением ЛУ, только в зоне, предшествующей ТЛАЭ (до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов) изменения выявлены в 10 (47,6%) случаях. Ещё у 4 (19,1%) прогрессирование отмечено только за пределами предшествующей

операции и у 7 (33,3%) – как в не удаленных ЛУ таза, так и за его пределами. Во всех четырех случаях с отсутствием метастазов при сТЛАЭ во время первичной операции была выполнена суперрасширенная лимфодиссекция с удалением больше 15 (от 15 до 34) лимфоузлов.

Таким образом, по результату анализа клинических, патоморфологических и операционных (первичная и спасительная операции) данных пациентов, сформирован алгоритм отбора больных на выполнение сТЛАЭ после радикального хирургического лечения при первичном РПЖ высокого риска (рис. 55).



Рисунок 55. Алгоритм определения необходимости выполнения сТЛАЭ.

У большинства пациентов (n=18, 85,7%) с клиническим рецидивом наличие его было подтверждено морфологически, однако только у 14,3% (3 пациента) результаты ПЭТ/КТ полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов.

Полное совпадение морфологических результатов с данными ПЭТ/КТ по стороне поражения отмечено в 42,9% (n=9) случаев, у такого же количества выявлено полное совпадение при сравнении с клиническим обследованием ЛУ. Частичное совпадение отмечено в 42,9% и 28,6% случаев при сравнении соответственно стороны и зоны поражения. У 14,3% и 28,6% клинически неверно были определены сторона и зона локализации очагов (расхождение результатов). В целом, полностью точно определено расположение метастатического очага только у одного пациента. Морфологическая характеристика изменений, выявленных при спасительной ЛАЭ, приведена в таблице 42.

Таблица 42. Морфологические показатели при спасительной лимфаденэктомии.

Характеристика	Значение
Количество удаленных ЛУ, n, средн (диапазон)	8,7 (4 – 16)
Количество поражённых ЛУ, n, средн (диапазон)	3,6 (0 – 11)
Максимальный размер очагов, мм, средн (диапазон)	12,7 (8 – 15)
Изменение степени дифференцировки (сравнение гистологии ЛУ при СЛАЭ с первичной операцией), n	3
увеличение суммы Глисона	2
уменьшение суммы Глисона	1

Динамика ПСА через один месяц после выполнения СТЛАЭ отражена на рисунке 56. Результаты анализа в нашей работе показали ответ в виде снижения ПСА на 50% и более у 9 (42,9%) пациентов с гистологически подтверждённым поражением ЛУ, что соответствовало 36% из общего числа больных после СТЛАЭ; полный ответ по ПСА (снижение <0,2 нг/мл) отмечен у трех пациентов.

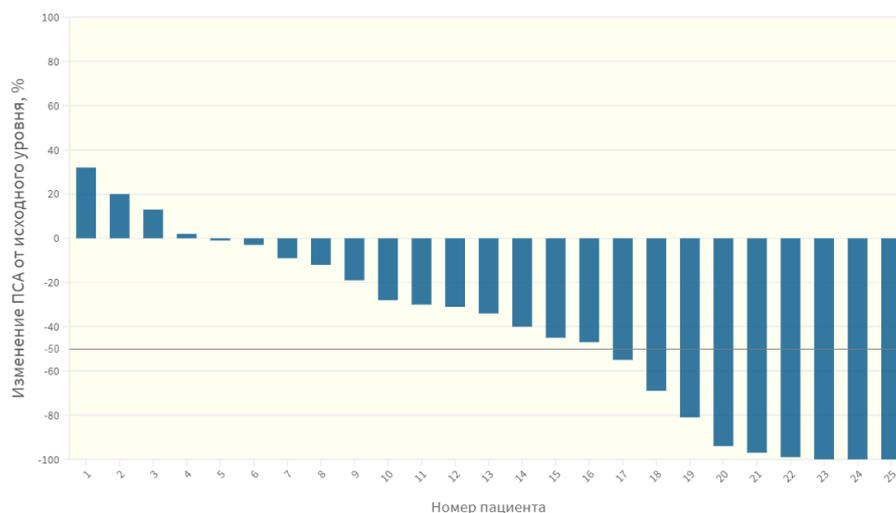


Рисунок 56. Динамика ПСА через один месяц после выполнения СТЛАЭ.

Ещё у трех больных показатели оставались стабильны 12 и более месяцев (рис. 57).

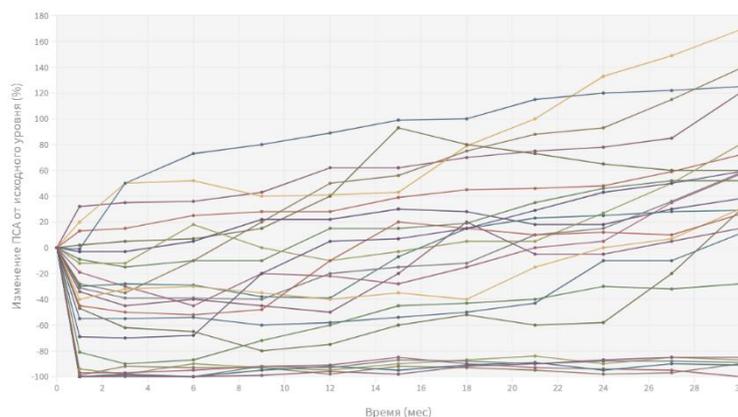


Рисунок 57. Динамика ПСА в течение периода наблюдения после СТЛАЭ у отдельных пациентов.

Снижение ПСА после выполнения СЛАЭ составило -182,4%; среднее значение до операции – 3,67 нг/мл, через 1 месяц после – 1,74 нг/мл ($p=0,03$). Продолжительность полной ремиссии составила от 6 до 14 месяцев (в среднем – 8 месяцев). За время наблюдения развитие отдаленных метастазов не отмечено

ни у одного больного.

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

На момент анализа результатов 57,1% после СЛАЭ получили (после повторного обследования с 11С-ПЭТ/КТ) дополнительное лечение. Основным прогностическим критерием неэффективности СТЛАЭ и прогрессирования оказалось экстранодальное распространение опухоли (7 пациентов, 100% пациентов из этой когорты) по данным томографии и/или патоморфологического исследования ($p=0,001$); количество (три и более) лимфоузлов с метастазами.

При средней продолжительности наблюдения в течение 30,5 месяцев (2,5 года), развитие рецидива отмечено у 20 (80%) больных.

Медиана безрецидивной выживаемости составила 6 месяцев. Динамика развития прогрессирования (рост ПСА) у пациентов со стабилизацией ($n=9$) или объективным ответом ($n=9$) после СЛАЭ отражена на рисунке 58.

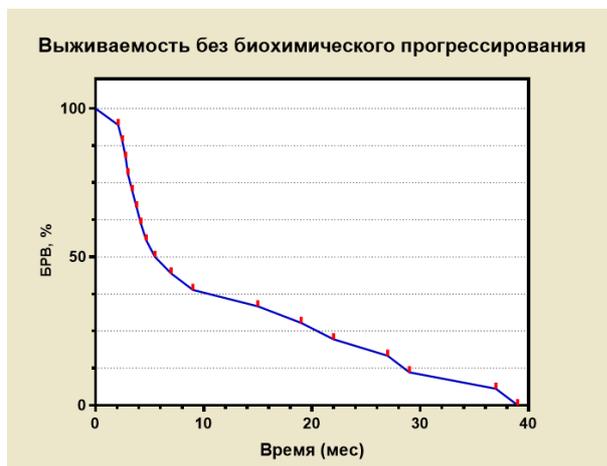


Рисунок 58. Выживаемость без биохимического прогрессирования у больных после СЛАЭ.

За указанный период наблюдения у 7 (28%) больных зарегистрирован

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

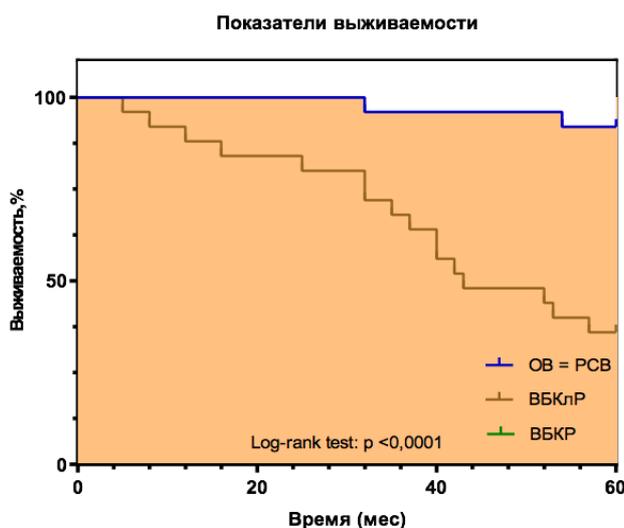


Рисунок 59. Показатели выживаемости после СТЛАЭ.

3.5. Алгоритм стратификации, первичного лечения, наблюдения, последующего лечения пациентов с РПЖ высокого и очень высокого риска.

3.5.1. Алгоритм при первичном процессе.

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

обследования и лечения больных с РПЖ высокого риска (рисунок 60). В указанном алгоритме параметрами, определяющими тактику, выделены количество факторов риска (в том числе обозначен местнораспространенный и регионарнораспространенный процесс как наиболее значимый фактор прогрессирования), оценка экспрессии микроРНК и гетерозиготности PTEN, RB1, служащими дополнительными прогностическими критериями агрессивности опухоли, и, в связи с этим, основанием для проведения НХГТ.

Как показано ранее, наличие более одного неблагоприятного критерия является фактором риска множественных метастазов в регионарные лимфоузлы и основанием для выполнения ТЛАЭ в суперрасширенном объеме. Анализ операционного материала после РПЭ проведен, помимо оценки стандартных показателей (распространенность, дифференцировка опухоли, состояние хирургического края), с определением выраженности патоморфоза и изменений генетических показателей - экспрессии Ki-67, p16, ERG, PTEN, полиморфизма гена HSD3B1. В зависимости от этих результатов, характеризующих агрессивность опухоли и вероятность прогрессирования, определены показания к проведению адъювантной терапии.

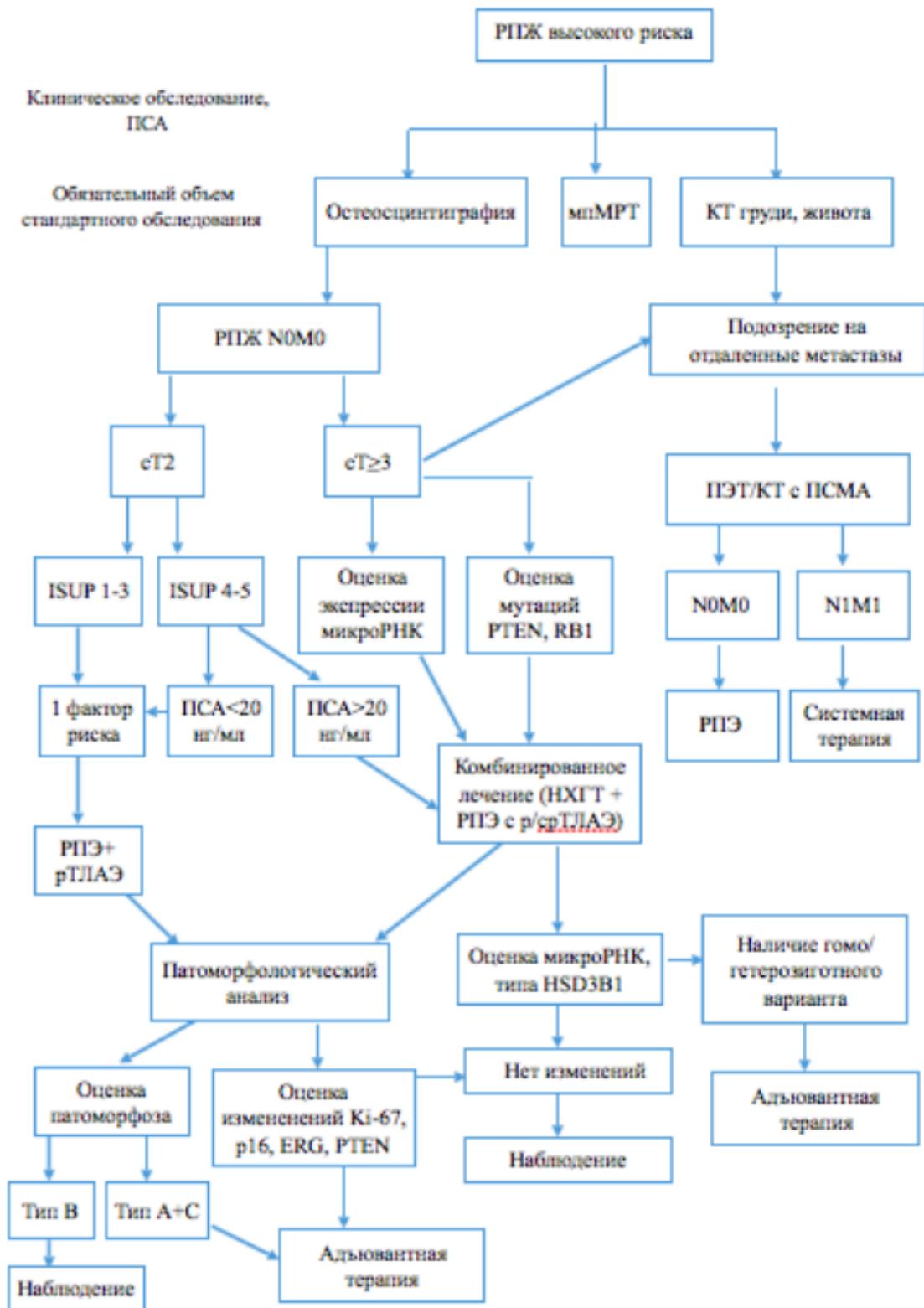


Рисунок 60. Алгоритм обследования лечения пациентов с РПЖ высокого риска.

Следующим этапом определена тактика в отношении к пациентам с БХР после радикального лечения. Полученные нами данные позволяют рекомендовать ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{11}C -холином при развитии БХР с целью определения дальнейшей тактики. Анализ результатов выполнения СТЛАЭ показал ее эффективность в виде уменьшения ПСА и возможности наблюдения за пациентами после спасительного лечения без назначения системной терапии. В случае выявления накопления РФП в ложе простаты (после первично выполненной РПЭ) и множественных метастатических очагов, показано проведение стандартного лечения - соответственно, ЛТ и ГТ. Тактика при выявлении менее 3 очагов не может быть скорректирована нашими результатами ввиду немногочисленности группы пациентов с такими характеристиками распространенности и недостаточной длительности наблюдения.

3.5.2. Алгоритм при прогрессировании после радикального лечения первичного очага.

Причиной роста ПСА после проведенного радикального хирургического лечения может быть биохимический или клинический рецидив. Последний, в свою очередь, по локализации выявленных очагов разделяется на локальный рецидив (в ложе удаленной простаты), регионарный (в зонах расположения тазовых лимфоузлов) и прогрессирование с наличием отдаленных метастатических очагов.

Учитывая полученные нами данные по обследованию (глава 3.1.3.2.) и лечению (глава 3.4.2.) пациентов с прогрессированием после радикальной простатэктомии, а также данные литературы, нами представлен алгоритм тактикой при рецидиве РПЖ (рис. 61).



Рисунок 61. Алгоритм при прогрессировании после радикального лечения первичного очага.

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

Глава 4. Заключение и обсуждение результатов.

Рак предстательной железы остается одним из наиболее распространенных заболеваний, в ряде случаев имеющих признаки процесса с высокой летальностью. Анализ базы данных SEER показал снижение частоты местной распространённости РПЖ и степени злокачественности за последние десятилетия [301], что связано с распространённостью скрининга на основе ПСА. Schroder F.H. и соавт. показали снижение числа пациентов с РПЖ с суммой Глисона более 7 с 10,6% в нескринированной когорте до 6,1% в группе

скрининга [294]. В том же исследовании EORTC показано снижение частоты встречаемости местнораспространённого процесса с 15,7% до 8,6% при проведении скрининга. В то же время, в исследовании PLCO показано, что различия среди скринированных и нескринированных пациентов незначительны по количеству больных с суммой Глисона 8 и более (32% и 37,7%, соответственно) и стадии T3 и выше (3,5% и 4,5%, соответственно). Исследование не показало преимуществ скрининга в уменьшении агрессивного РПЖ [265]. С другой стороны, Ванегі J.S. и соавт. показали рост РПЖ-ВР после появления данных о нецелесообразности скрининга, основанном на ПСА – на 25% [33]. Наши данные не отличаются от результатов других авторов, в которых упоминается о частоте клинического гипостадирования в среднем в 20-30% клинически локализованных форм [93].

Несмотря на давнее изучение вопросов, касающихся РПЖ высокого риска, до сих пор нет единого мнения в трактовке определения. В основном, разногласия касаются местной распространенности [232]. Две основные трактовки группы высокого риска прогрессирования относят к такой либо поражению обеих долей (критерии EAU), либо процесс, выходящий за пределы капсулы (критерии NCCN). В этой работе были проанализированы онкологические результаты обоих вариантов трактовки высокого риска. Всего в анализ включено 832 пациентов, по результатам обследования которых 408 (49,0%) прооперированных пациентов были отнесены к группе высокого риска по критериям Европейской Ассоциации Урологов (ВР-EAU), в то время как согласно критериям NCCN в группу высокого риска (ВР-NCCN) включены 282 (33,9%) пациента. Учитывая большее соответствие критериев NCCN-ВР истинному течению заболевания, в нашей работе мы придерживались того, что одним из критериев высокого риска должна являться местная распространенность.

Как уже отмечалось выше, частота выявления РПЖ-ВР выше при сочетании нескольких факторов риска. У пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска по критериям NCCN частота локализованного процесса составляет соответственно 45, 23 и 9% [53]. Nguyen P.L. с соавторами показали, что частота ПХК повышается в 2,3 и 5,4 раза при выявлении двух и трёх факторов риска по сравнению с только одним критерием, а при добавлении к общепризнанным критериям скорости прироста ПСА более 2,0 нг/мл/год превышение составляет 13,6 раз [243]. В нашей работе, посвящённой анализу результатов лечения пациентов с РПЖ-ВР, больные этой группы при оценке по критериям NCCN и EAU составили 30,7%, что несколько выше процента этих больных в общей группе РПЖ в современных сериях. Возможно, это связано с меньшей интенсивностью скрининга в нашей стране и дефектами морфологического исследования. В целом, распределение в зависимости от количества факторов риска в группе РПЖ-ВР было следующим: 196 (69,5%) пациентов имели 1 фактор высокого риска, 67 (23,8%) – 2 фактора и 19 (6,7%) – 3 фактора.

Одним из перспективных лабораторных показателей, определяющих как факт наличия РПЖ, так и предполагаемую агрессивность процесса, является экспрессия микроРНК из простат-специфической фракции мембранных нановезикул плазмы [223], [252]. По полученным нами данным, в отношении наличия РПЖ чувствительность различных микроРНК варьировала в пределах 42-75% (максимальная - при определении miR-141), а специфичность достигала 93,3% (miR-145). Эти же две микроРНК имели максимальное отрицательное предиктивное значение, а miR-145 - самое высокое положительное предиктивное значение (88,9%). Разработанный метод может быть успешно применен на этапе выбора диагностической тактики для пациентов. Кроме того, показана корреляция экспрессии микроРНК с группой риска РПЖ, продемонстрировав способность отличить высокую группу риска от группы промежуточного и низкого риска с точностью до 72-76%. Наиболее высокую точность в

прогнозировании вероятности БХР после РПЭ в нашей работе показало определение экспрессии микроРНК-205 (биопсийный материал), причем в качестве единственного предиктора или в составе прогностической модели. Кроме того, установлена статистически значимая корреляция между относительным уровнем $\Delta\Delta Ct$ микроРНК-126 и частотой позитивного хирургического края ($p < 0,05$).

Еще одним маркером агрессивности (в частности, местной распространенности) РПЖ в нашей работе показана делеция PTEN - в 13 (25,0%) случаях в послеоперационном материале, и RB1 - в 6 (11,5%) случаях. Гетерозиготные делеции генов PTEN и RB1 ассоциированы с наличием экстракапсулярной инвазии ($p = 0,0298$ и $p = 0,0024$, соответственно). В свою очередь, делеции гена RB1 также связана с наличием крибриформного роста ($p = 0,0092$).

Ограничением использования таких маркеров как РСА3, %свПСА и ИЗП является их недостаточная специфичность (до 65%) в отношении выявления РПЖ высокого риска. Проведенный ROC-анализ для них показал прогностическую ценность положительного результата 58,14% (95% ДИ 42,13-72,99%), прогностическая ценность отрицательного результата- 83,33% (95% ДИ 35,88-99,58%). В целом, по полученным нами данным, это говорит о возможности выявления РПЖ, однако недостаточном потенциале для выделения из этой группы агрессивного процесса.

Одним из факторов, не включенных как основной прогностический в современные рекомендации, но влияющий (согласно современным данным) на риск прогрессирования, являются генетические мутации. По нашим данным, делеция гена PTEN встречается на 13% чаще при наличии местнораспространенного процесса по сравнению с общей группой - 38,1% против 25%. В отличии данных Lotan T.L. и соавторов, в нашей работе статистически значимой разницы между группами PTENmut и PTENwt в частоте

увеличения градации до клинически значимого рака по сумме баллов по шкале Глисона ($ISUP \geq 2$) не выявлено.

Мультипараметрическая МРТ как исследование, показывающее наличие клинически значимых очагов, в последнее время вошло в повседневную практику [209, 307]. При этом критерии местной распространенности и, соответственно, высокого риска (экстрапростатическое распространение, поражение семенных пузырьков) заподозрено у 124 (14,9%) из всех включенных в анализ пациентов. Методика выполнения трансректальной трепанбиопсии предстательной железы с использованием методики когнитивного совмещения мпМРТ и ТРУЗИ с эластографией показала суммарный ложноположительный результат 15%. Общая чувствительность в выявлении опухолевого очага составила 69%, клинически значимый рак выявлен в 71% всех столбиков с обнаруженным РПЖ.

ПЭТ/КТ с ПСМА сегодня - стандартный метод обследования при БХР после радикального лечения [197]. В то же время, при стадировании первичной опухоли это исследование не является общепризнанным [212]. В нашей работе ПЭТ/КТ выполнялась 32 пациентам с РПЖ-ВР и подозрением на возможный распространенный процесс. По полученным данным, подозрение на распространенный процесс по ПЭТ/КТ и наличие метастатического поражения коррелировало с низкодифференцированным процессом и уровнем ПСА. При проведении РПЭ с ТЛАЭ у 71,4% по данным патоморфологического исследования подтверждены метастазы в ЛУ, заподозренные на ПЭТ/КТ. В результате обследования у 24 пациентов (75%) был выявлен локализованный или местнораспространенный РПЖ без метастатических очагов. Остальным 8 больным (25%) вследствие выявленного метастатического опухолевого процесса тактика лечения была изменена на проведение системного лечения. Эти данные делают целесообразным рекомендовать выполнение ПЭТ/КТ у больных РПЖ высокого риска и имеющих несколько неблагоприятных признаков.

Наши результаты выполнения ПЭТ/КТ при БХР подтвердили данные литературы о целесообразности такого обследования. В то же время, только у четырех (16%) пациентов результаты ПЭТ/КТ полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов, что говорит о том что этот метод является пациент-специфическим, но не специфичным по отношению к выявляемым при лучевой диагностике очагам. Стало быть, при принятии решения о выполнении СТЛАЭ удалять необходимо все лимфоузлы, в том числе и не подозрительные на пораженные при лучевой диагностике.

Время до выполнения хирургического лечения при онкологических заболеваниях всегда было предметом активного обсуждения. Изменившаяся в последнее время концепция в отношении локализованных форм РПЖ позволила пересмотреть подходы не только к неагрессивным вариантам, но и к РПЖ высокого риска [40]. Тем не менее, вопрос о влиянии интервала времени до начала лечения РПЖ на онкологические результаты чрезвычайно актуален. При анализе наших данных больных РПЖ в общей группе, интервал времени от момента выполнения биопсии и получения гистологического заключения на проведения хирургического вмешательства должен составлять не более 3 месяцев. В случае превышения этого срока отмечается повышение частоты положительного хирургического края (по сравнению с теми, кто был прооперирован в первые 30 суток после постановки диагноза). Кроме того, выполнение РПЭ в срок более 90 суток приводит к снижению безрецидивной выживаемости. При этом не отмечено различий в онкологических результатах между теми, кто был прооперирован в течение 30 суток после выполнения биопсии и пролеченными в срок 1-3 месяца. Таким образом, в случае РПЖ высокого риска интервал времени до 3 месяцев можно считать безопасным в отношении выявления менее благоприятных патоморфологических характеристик и выживаемости без БХР. По полученным нами данным, более

выраженная местная распространенность процесса негативно влияет на онкологические результаты при увеличении ИВ до начала лечения. Среди получивших лечение от момента установки диагноза в срок менее 30 суток, от 30 до 90 суток и в интервал времени более 90 суток, статистически значимые различия отмечены у пациентов с интервалом времени до начала лечения более 90 суток только в группе пациентов с местнораспространенным процессом (сТ3а) (p -value = 0,013).

Полученные в последнее время результаты лечения РПЖ-ВР показали эффективность хирургического вмешательства, в том числе при длительном наблюдении [80]. Сегодня многие рассматривают возможность выполнения РПЭ не только при локализованном, но и при местнораспространенном процессе [277]. Нами проведено сравнение результатов хирургического лечения среди больных РПЖ высокого риска (282 пациента при оценке по критериям NCCN) с данными, полученными при выполнении операции в общей группе, где большинство пациентов были отнесены к хорошему и промежуточному прогнозу (832 пациента). Группы отличались только по длительности операции ($p=0,04$); частота интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не отличалась ($p>0,4$ для всех показателей). Сравнение патоморфологических показателей между этими же группами показало более частое наличие в группе высокого риска положительного хирургического края – 24,8% по сравнению с 17,4% ($p=0,004$), большее количество удаленных лимфоузлов – среднее значение 13,75 против 12,14 ($p=0,0026$). При этом количество метастатически пораженных ЛУ в группе РПЖ-О и РПЖ-ВР было одинаковым ($p<0,45$). Кроме того, нами выявлено, что у 10% больных по результатам патоморфологического исследования клиническая оценка местной распространенности оказалась заниженной, а итоговый более агрессивный процесс (перераспределение от суммы баллов по Глисону 6-7 к 8 и выше) — еще у 6,1%. В целом, неблагоприятные морфологические критерии после операции имели 20,8%

пациентов, отнесенных до начала лечения к группе низкого или промежуточного риска. Примерно такое же количество пациентов (18,3%), отнесенных изначально к РПЖ-ВР, по результатам РПЭ отнесенных к группе низкого/промежуточного риска. Эти данные говорят о проблемах клинического стадирования и ошибочной лечебной тактике, которая может быть с этим связана. В настоящее время РПЭ с ТЛАЭ в группе высокого риска является не только эффективным методом лечения, но и оптимальным инструментом стадирования заболевания.

Тем не менее, по современным рекомендациям, у больных РПЖ-ВР в первую очередь необходимо ориентироваться на комбинированный подход. Одним из вариантов проведения лечения, сочетающего локальное и системное воздействие, является неoadъювантная терапия с последующей РПЭ. Такой подход показал свою безопасность и, по ряду показателей, эффективность. Так, в нашей группе из 36 пациентов полный объем неoadъювантного химиогормонального лечения проведен у 34 (87,2%) пациентов. Наиболее частым осложнением проведения НХГТ оказались гематологические НЯ, которые в тяжелой (3-4) степени выявлены у 8 (20,5%) пациентов и явились основной причиной увеличения интервала между введениями доцетаксела и/или редукция дозы.

В современной онкоурологии основными объективными критериями оценки эффективности комбинированного лечения РПЖ с неoadъювантной терапией считаются динамика ПСА, изменение объема органа и массивности его поражения [104, 245]. При сравнении нами результатов применения НХТ и НХГТ с пациентами, получившими только хирургическое лечение, выявлено уменьшение объема простаты (в среднем на 10% от исходного), а также снижение уровня ПСА и, в ряде случаев, улучшением безрецидивной и скорректированной выживаемости. При этом оба варианта комбинированного лечения были относительно безопасными. Это совпадает с имеющимися

результатами современных исследований, которые ставили своей целью оценить эффективность и безопасность химиотерапии [293].

Полученные нами результаты, как и данные литературы, показали высокую частоту ответа по этому показателю; снижение уровня ПСА на 50% и более отмечено нами 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.

Помимо объёма простаты, критерием эффективности неoadьювантной терапии является изменение объёма опухолевой ткани, показанное в ряде исследований и одном метаанализе (наряду с динамикой ПСА и уменьшением частоты ПХК) [123]. Такой метод оценки эффективности медикаментозной терапии остается спорным, хотя эти изменения и совпадают с уменьшением патоморфологической стадии по сравнению с клинической. Мы провели косвенное сравнение влияния НХТ на объем поражения (клинически определялся по количеству и локализации биоптатов с опухолевой тканью) и получили противоречивые данные - с одной стороны, не отмечено уменьшения стадии при проведении монотерапии доцетакселом до РПЭ. С другой стороны, комбинация препарата из группы таксанов с агонистом/антагонистом ЛГРГ привела к уменьшению объёма опухоли и, как следствие, снижению частоты положительного хирургического края. Стоит отметить, что в нашем исследовании в подгруппе с монотерапией доцетакселом группы были несопоставимы по местной распространённости (стадия Т) и отсутствие разницы в объёме опухолевой ткани при РПЭ и в группе комбинированного лечения косвенно может свидетельствовать об эффективности НХТ.

Отдельно безопасность (в том числе и новых режимах) анализировалась во многих исследованиях. Так, в последних из проведённых на момент анализа наших результатов было показано, что неoadьювантная ГТ (в том числе и с

препаратами из группы новых антиандрогенов) не повышает сложность операции и частоту интраоперационных осложнений. Оценка результатов лечения 64 пациентов, получивших до РПЭ терапию агонистом ЛГРГ с абиратерона ацетатом, преднизолоном ± апалутамидом не показала повышения частоты периоперационных осложнений по сравнению с теми, кому была выполнена только радикальная простатэктомия (n=63) [160]. В нашем исследовании при операции после терапии доцетакселом и при простатэктомии без предварительного лечения были сопоставимы как общая частота осложнений, так и grade 3 и более по классификации Clavien-Dindo. Улучшение РСВ, продемонстрированное в нашей работе, продемонстрировало целесообразность такого подхода у пациентов с РПЖ высокого риска. Тем не менее, в более современных работах по изучению эффективности ХТ используются схемы с введением 70 и 75 мг/м² 1 раз в 3 недели. Это привело к разработке нового проспективного протокола по изучению безопасности и эффективности комбинации гормональной терапии и химиотерапии в лечении больных РПЖ высокого и очень высокого риска. Возможно, стандартизация схемы приведет к истинному пониманию эффективности и целесообразности неoadьювантной терапии.

Важным моментом в изучении течения заболевания высокого риска (как у больных, получивших хирургическое лечение, так и у тех, кому проводилась неoadьювантная терапия) является использование имеющихся признаков риска прогрессирования и выявления новых. Из классических предикторов наиболее распространено использование пред- и послеоперационного уровня ПСА, степени дифференцировки опухоли, статус регионарных лимфатических узлов, состояние хирургического края [35]. Сегодня предложен целый ряд прогностических моделей, позволяющих рассчитать риск рецидива РПЖ после хирургического лечения. Однако, прогностическая ценность самых точных моделей, основанных на результатах обследования до операции, не превышает

74–76%, при использовании послеоперационных характеристик опухолевого процесса данный показатель возрастает дополнительно на 5–14% [174]. В связи с этим, необходим поиск новых маркеров, использование которых позволит повысить диагностическую ценность прогностических моделей. По данным литературы, к таким можно отнести иммуногистохимические и молекулярно-генетические критерии (экспрессия Ki-67, p16, PTEN и т.д.) [247, 278, 300], новые подходы в лучевой диагностике (например, мультипараметрическая МРТ) [83], локорегионарные изменения при проведении системной терапии. Так, при оценке влияния лечебного патоморфоза после неoadъювантной терапии в операционном материале по шкале ABC между группами более благоприятного (группа B) и менее благоприятного (группа A+C) прогноза выявлена достоверная разница между временем до наступления рецидива заболевания ($p=0,0213$): в группе A+C 12,79±9,23 месяца против 23,023±12,61 месяца группы B, что превышает общую медиану БРВ для всей группы НХГТ на 10,2 месяца. Медиана БРВ для пациентов в группе отсутствия критериев патоморфоза составила 29,2 месяцев, в группе монотерапии (РПЭ) составила 24,2 месяца, тогда как за период наблюдения среди пациентов, имеющих патоморфологический ответ после неoadъювантной ХГТ+РПЭ, за период наблюдения медиана БРВ не достигнута ($p=0,034$).

Еще одним потенциальным критерием отбора больных для проведения неoadъювантного лечения является оценка экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса в биопсийном материале и после проведенного предоперационного лечения выявило ряд тканевых (p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы) и молекулярно-генетических/эпигенетических (c-myc, ERG, PTEN) биомаркеров, способных оценить эффективность комбинированного лечения, агрессивность заболевания и вероятность прогрессирования. Ранее эти изменения оценивались в ряде публикаций, в том числе и при местнораспространенном заболевании

[136]. Нами показано статистически значимое снижение индекса пролиферативной активности Ki-67 у 80% пациентов по сравнению с данными анализа биопсийного материала - с $19,3 \pm 6,78$ до $2,83 \pm 2,16$ (CI 95%: 1.96-11.03, $p=0,009$).

Группа маркеров ERG, экспрессия которых ассоциирована с ответом на лечение РПЖ, показала существенные различия в ВВП (11-26) месяцев ($p=0,003$) [192]. Потеря гена PTEN - наиболее часто выявляемое событие, определяется в приблизительно 60% случаев локализованного РПЖ; у этих пациентов чаще отмечается прогрессирование до метастатических форм [262]. В полученных нами результатах (оценка мутаций в группе из 35 пациентов с верифицированным РПЖ), гетерозиготные делеции генов PTEN и RB1 ассоциированы с наличием экстракапсулярной инвазии ($p=0,0298$ и $p=0,0024$, соответственно). В свою очередь, делеции гена RB1 также связаны с наличием крибриформного роста ($p=0,0092$). Аналогичным образом проявило себя в нашей работе и наличие полиморфизма гена HSD3B1. Таким образом, пациенты с наличием этих изменений имеют высокий риск прогрессирования после РПЭ в качестве монотерапии и потенциально нуждаются в более агрессивном лечении. В зависимости от этих результатов, характеризующих агрессивность опухоли и вероятность прогрессирования, определены показания к проведению адьювантной терапии.

Касательно группы пациентов, получивших ХГТ в неоадьювантном режиме с последующей РПЭ, проведен анализ поиска маркеров, способных служить предикторами биохимического рецидива после комплексного лечения. По полученным нами данным, таким предиктором в 13,95% может являться белка сМУС, а уровень экспрессии микроРНК-106b способен предсказать уровень общей выживаемости в 19,2% ($p<0,05$). Таким образом, оценка данных показателей может служить критерием отбора больных РПЖ-ВР для проведения НХГТ и РПЭ.

Для полной оценки эффективности радикального хирургического лечения необходимо учитывать не только онкологические, но и функциональные результаты - частоту недержания мочи и эректильной дисфункции. Проведён анализ функциональных результатов после проведения РПЭ в общей группе (n=832), группе высокого риска (n=282) и (отдельно) в группах пациентов, перенёвших неoadъювантную терапию. По полученным нами данным, наибольшее влияние на эректильную функцию и удержание мочи оказало влияние оперативное вмешательство (ЭД у большинства пациентов в группе высокого риска прогрессирования при выполнении РПЭ+ТЛАЭ). В процессе системной терапии. Таким образом, пациентам, желающим сохранить сексуальную функцию в процессе неoadъювантной терапии, целесообразно (с учетом равнозначных онкологических результатов при непрямом сравнении) назначить режим НХТ, так как терапия доцетакселом не влияет значимо на качество эрекции до начала лечения (ЭД у 18 пациентов (85,7%) до начала лечения и такого же количества - после химиотерапии, $p=0,4$). В то же время, назначение только гормональной терапии или в дополнение к доцетакселу приводило к прогрессированию ЭД

Важным этапом радикальности хирургического вмешательства является тазовая лимфаденэктомия. При этом, анализ удаленной лимфатической ткани по зонам ее локализации показал, что наибольшая плотность метастатических лимфоузлов (наибольшее количество метастазов при наименьшем общем количестве удаленных ЛУ) отмечается в клетчатке внутренних подвздошных сосудов. В то же время, пресакральная область и бифуркация аорты являются теми локализациями, в которых метастатические очаги располагаются только при наличии низкодифференцированного (grade group 4-5) - в нашем исследовании такая закономерность отмечена в 100% случаев РПЖ высокого риска и суммой Глисона 8-10. Таким образом, соблюдение рекомендаций о выполнении ТЛАЭ в расширенном объеме (pТЛАЭ) является обязательным при

РПЖ-ВР. В то же время, в случае онкологического процесса высокого риска прогрессирования необходимо расширение объема до суперрасширенного варианта.

На основании клинических, патоморфологических и лабораторных данных средствами логистической регрессии нами построена оригинальная статистическая модель прогнозирования вероятности рецидива заболевания. Из проанализированных и представленных данных, значимое влияние на прогнозирование БХР оказали группа градации ISUP, клиническая оценка местной распространённости (сT), клинически определяемое поражение лимфатических узлов (сN), позитивный хирургический край, уровень ПСА через 1 месяц после операции, наличие региональных метастазов (pN+). Кроме того, критерием, оказавшим влияние на вероятность развития БХР, оказался один количественный признак - время между биопсией и началом лечения. Чувствительность модели составила 86,6%, специфичность – 81,5%, прогностичность отрицательного результата – 95,3%, а диагностическая точность – 82,7%. Мы имели достаточно высокую оценку качества полученной модели: хи-квадрат=284,3; $p < 0,001$; OR=28,45. Таким образом, по основным характеристикам полученная нами модель превосходит большинство активно используемых моделей прогнозирования БХР.

При проверке эффективности модели на аналогичной по клиническим и лабораторным характеристикам когорте из 45 пациентов, не оценивавшихся по другим показателям (без дополнительных факторов, «стандартная» валидация) чувствительность модели составила 75%, специфичность - 89,19%. При сравнении с основной выборкой, на которой строилась модель, в валидационной когорте отмечена несколько более низкая чувствительность и более высокая специфичность - соответственно, 81,88% и 86,91% в основной группе. Тем не менее, статистически значимых различий отмечено не было ($p=0,3$).

При валидации модели в выборке пациентов с генетическими мутациями (n=17). При этом чувствительность формулы в прогнозировании рецидива составила 100%, специфичность – 81,82%. В выборке с генетическими мутациями наличие делеции гена RB1 было ассоциировано с большей вероятностью рецидива (OR 2,67). В то же время, вероятность рецидива повышало так же отсутствие делеции PTEN (OR 2,25).

Дополнительно, модель оценена на выборке пациентов, у которых определялась экспрессия микроРНК (40 человек). При этом только mir205 показал достоверную разницу в частоте рецидивов (p=0,04494). Чувствительность данной выборки составила 100%, специфичность – 91,67%, что оказалось наиболее высокими показателями среди всех валидационных когорт.

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

Комплексный анализ результатов клинического стадирования, морфологического исследования биопсийного материала, лучевой диагностики (мпМРТ, КТ, ПЭТ/КТ), лабораторных исследований биопсийного (анализ на микроРНК, генетический анализ) и послеоперационного (патоморфологический анализ с оценкой степени патоморфоза, ИГХ, генетический анализ) материала в соотношении с результатами наблюдения позволил сформировать алгоритм обследования и лечения больных с РПЖ высокого риска. В указанном алгоритме параметрами, определяющими тактику, выделены количество факторов риска (в том числе обозначен местнораспространенный и регионарнораспространенный процесс как наиболее значимый фактор прогрессирования), оценка экспрессии

микроРНК и гетерозиготности PTEN, RB1, служащими дополнительными прогностическими критериями агрессивности опухоли и, в связи с этим, основанием для проведения НХГТ.

Несмотря на совершенствование методик лечения, частота локорегионарных рецидивов при РПЭ остаётся высокой. Особенно это актуально при лечении больных, относящихся к группе высокого и очень высокого риска. Так, Nini A. и соавт. в недавнем анализе результатов лечения 370 пациентов в стадии pN1 при средней длительности наблюдения 76,7 месяцев выявили развитие локорегионарного рецидива (в ложе простаты и/или регионарных ЛУ) в 56 случаев (15,1%); распределение зон локального поражения составило 1:1 (по 28 человек). Анализ факторов риска показал, что ПХК (для рецидива в ложе) и сумма Глисона (для регионарного рецидива) явились основными факторами риска их развития [244]. В нашей работе не оценивалась общая частота рецидивов в тазовых и парааортальных ЛУ после всех выполненных РПЭ. Кроме того, все оперированные нами пациенты изначально относились к группе высокого риска (pT2c-3b), что требовало изначально выполнения расширенной ТЛАЭ. По нашему мнению, определение взаимосвязи объема лимфодиссекции при РПЭ и частоты развития рецидивов в ЛУ зоны диссекции и выше нее важно для понимания роли и определения уровня ЛАЭ как в первичном, так и в спасительном варианте.

Внедрение в последние годы новых технологий привело к новым возможностям в выявлении очагов рецидива и метастазов РПЖ и открыло перспективы в выявлении таких пациентов, которых в современной онкологии расценивают как имеющих не только биохимические проявления РПЖ, но и клинические данные за наличие очагового процесса. Так, если КТ и МРТ обладают ограниченным потенциалом в выявлении ранних рецидивов в регионарных ЛУ, то внедрение новых методов функциональной диагностики способствует выявлению рецидивов в ранее не определявшихся изменёнными

зонах. Несколько исследовательских групп показали эффективность ПЭТ/КТ в выявлении микрометастазов в регионарных лимфоузлах у пациентов с БХР и рецидивом в ЛУ после РПЭ. Новые методы диагностики - МРТ с использованием усиления лимфотропными наночастицами [41] и ПЭТ/КТ с трейсером ^{68}Ga -ПСМА показали свою ценность.

Тем не менее, более современные методы исследования на сегодняшний день не везде доступны и имеют большую стоимость. Поэтому, в нашей работе пациентам с БХР для выявления изолированного поражения тазовых, абдоминальных ЛУ и отбора пациентов для хирургического лечения мы использовали не самый современный на сегодняшний день метод – ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином. Несмотря на то, что это явилось существенным ограничением нашего исследования, мы оценили точность метода, сравнив у каждого пациента в отдельности стороны и зоны поражения ЛУ, определяемые клинически и морфологически. Полное совпадение данных до операции и по результатам ее выполнения отмечено всего у одного больного. По полученным нами данным, метод не позволяет достаточно эффективно оценить локализацию и сторону поражения. Таким образом, при выявлении показаний для СЛАЭ с помощью ^{11}C -ПЭТ/КТ, операцию необходимо выполнять с обеих сторон и в максимально расширенном варианте, то есть удалении остаточной ткани из зон, ранее подвергнутых вмешательству, и краниальнее – в суперрасширенном варианте. Кроме того, в этом аспекте важную роль играет тщательность изначально выполненной расширенной ТЛАЭ. В нашей работе из 17 клинически определявшихся очагов 10 локализовались в области внутренних подвздошных сосудов, то есть в зоне, удаление лимфатической ткани из которой потенциально должно входить в объем первичной операции.

Новые данные о генетической характеристике метастатического РПЖ (мРПЖ) предоставили научное обоснование циторедукции. Так, Hong M.К.Н. и соавт. показали ряд важных генетических изменений, происходящих при

распространении заболевания. Одной из ключевых находок авторов было то, что первичная опухоль простаты способна быть источником метастазов в различные зоны в разделённые по времени интервалы. У пациентов с множественными метастатическими очагами некоторые метастатические очаги могут иметь потенциал самостоятельного распространения в новые ниши [151]. Эти данные могут указывать на то, что, несмотря на распространённость заболевания, хирургическое удаление первичного очага может иметь влияние на течение процесса ограничением его метастатического потенциала. Тот же самый эффект может оказывать таргетное лечение олигометастазов. Ограничением опухолевой нагрузки, циторедуктивная простатэктомия может отсрочить или устранить необходимость системной терапии и её побочные эффекты.

Основываясь на результатах новых методов диагностики и описанных выше биологических теорий развития опухолевого процесса, "спасительная" ЛАЭ может рассматриваться как возможная опция в лечении таких больных [21]. В другой работе Meijer H.J. и соавт. показали эффективность селективной высокодозной ЛТ под контролем магнитно-резонансной лимфосцинтиграфии в облучении тазовых ЛУ [218]. В нашей работе показан контроль над заболеванием у 85,7% больных в виде снижения ПСА; средняя длительность ремиссии составила 7 месяцев.

В исследованиях, посвящённых в целом спасительной хирургии при прогрессировании после РПЭ, отмечается более благоприятное течение онкологического процесса при поражении только тазовых ЛУ и сумме Глисона менее 8. По нашим данным, ввиду небольшого количества оперированных пациентов, сложно сделать выводы о клинических и морфологических предикторах отсутствия ответа и прогрессирования после СЛАЭ, однако в 3 из 4 случаях отсутствия значимого снижения ПСА после хирургического лечения (прогрессирование или стабилизация) в удалённых ЛУ отмечалось экстранодальное распространение опухоли и/или снижение степени

дифференцировки опухоли.

Предложенная несколько лет назад модифицированная схема ТЛАЭ (так называемая суперрасширенная ТЛАЭ) совместила длительно существующий вариант расширенной лимфодиссекции (с включением клетчатки общих подвздошных сосудов) с дополнением его удалением пресакральных лимфоузлов. В проспективном исследовании авторы показали удаление при данном объеме 87% всех позитивных ЛУ, что достоверно больше чем 74% при выполнении "стандартной расширенной" ТЛАЭ [171]. В последних вмешательствах мы проводили удаление лимфоузлов именно в таком объёме, что увеличило общее количество удаляемых ЛУ, а также частоту pN+. Тем не менее, даже при полноценном выполнении ЛАЭ, нередко рецидивы заболевания в регионарных лимфоузлах.

Основываясь на полученных результатах обследования и лечения группы больных с рецидивом РПЖ после радикального хирургического лечения, нами был создан алгоритм, предлагающий возможность проведения «спасительного» хирургического лечения у хорошо отобранных пациентов с определяемым по ПЭТ/КТ изолированным поражением тазовых и/или забрюшинных лимфоузлов с учетом определенных ранее факторов риска (объем первичной лимфодиссекции и количество удаленных лимфоузлов в случае выполнения ТЛАЭ в суперрасширенном объеме).

Некоторым ограничением нашей работы можно считать то, что отдельные характеристики наших пациентов, получивших лечение в разное время, оценивались разными методами. Так, сегодня динамика изменения объема органа оценивается посредством МРТ с или без эндоректальной катушки, однако ТРУЗИ (использовавшееся у ряда пациентов) также показало свою эффективность.

Выводы:

1. Определение потери гетерозиготности генов PTEN и RB1 может служить перспективным прогностическим маркером у пациентов с РПЖ для определения тактики лечения. Наличие или отсутствие делеций генов PTEN и RB1 в послеоперационном материале полностью сопоставимо с наличием или отсутствием таковых в биопсийном материале.
2. Определение экспрессии микроРНК-205 (биопсийный материал) с высокой точностью способствует определению вероятности БХР после РПЭ в качестве единственного предиктора или в составе прогностической модели. Установлена статистически значимая корреляция между относительным уровнем $\Delta\Delta Ct$ микроРНК-126 и частотой позитивного хирургического края.
3. ПЭТ/КТ обладает ограниченной диагностической ценностью в определении распространенности при первичном РПЖ высокого риска (71,4% в отношении поражения регионарных лимфатических узлов и 68,7% - подтверждение местной распространенности) и при прогрессировании (патоморфологическое выявление не определяющихся очагов у 40% больных и полное соответствие данным ПЭТ/КТ – только у 16%). Для эффективного спасительного лечения операцию необходимо выполнять в максимально возможном объеме. Мультипараметрическая МРТ (с эластографией или без) обладает высокой диагностической ценностью и достаточно достоверно выявляет местную распространенность (ложноположительный результат – в 15% случаев), прогнозируя заболевание высокого риска.
4. Режимы неоадьювантной химиотерапии (доцетаксел 36 мг/м^2 еженедельно в течение 6 недель) и неоадьювантной химиогормональной терапии (доцетаксел 75 мг/м^2 1 раз в 3 недели и дегареликс по схеме 1 раз в 28 дней, в течение 6 месяцев) продемонстрировали приемлемый профиль токсичности, не влияя на сложность выполнения РПЭ и не изменяя характера периоперационных

осложнений. НХТ и НХГТ с последующей РПЭ приводят к улучшению онкологических показателей (в частности, РСВ) у ряда больных РПЖ-ВР. Наиболее выраженный эффект отмечается у пациентов с экспрессией микроРНК, мутациями PTEN и RB1, при низкодифференцированном процессе с высоким уровнем ПСА.

5. Проведение НГТ негативно влияет на эректильную функцию, тогда как дополнение неoadъювантного режима химиотерапией не приводит к усугублению функциональных нарушений. Полученные результаты говорят о необходимости проведения реабилитационного лечения независимо от группы риска заболевания и варианта лечебного подхода (РПЭ, комбинированное лечение) и решении вопроса о выборе режима системной терапии у пациентов, желающих сохранить сексуальную активность.
6. Наличие лечебного патоморфоза в операционном материале одной из групп (по шкале ABC) после НХГТ не определяет риск наступления рецидива. Предложенное изменение, заключающееся в разделении операционного материала на группы более благоприятного (группа А+С) и менее благоприятного прогноза (группа В) выявило достоверную разницу между временем до наступления рецидива заболевания ($p=0,0213$): в группе А+С $12,79\pm 9,23$ месяца против $23,023\pm 12,61$ месяца группы В.
7. Радикальная простатэктомия в группе РПЖ высокого риска является эффективным методом лечения, при котором БРВ, РСВ и ОВ в течение 5 лет наблюдения достигли, соответственно, 54,8%, 87,0% и 83,7% ($p<0,001$ для всех параметров при сравнении с общей группой). Лечение рака предстательной железы может сопровождаться различными функциональными нарушениями, такими как эректильная дисфункция и недержанием мочи. Не отмечено взаимосвязи частоты и степени недержания мочи с риском прогрессирования заболевания, тогда как объем хирургического вмешательства, направленный на

улучшение онкологических результатов, негативно влияет на эректильную функцию у больных РПЖ-ВР.

8. Получена взаимосвязь радиологических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических показателей, влияющих на выбор тактики лечения и позволяющих решить вопрос назначения неoadъювантной и адъювантной терапии.
9. Выполнение тазовой лимфаденэктомии в расширенном объеме (pТЛАЭ) является достаточным для достижения оптимальных онкологических результатов при РПЖ-ВР. Расширение объема диссекции с удалением лимфатической ткани из всех возможных зон метастазирования (суперрасширенная ТЛАЭ) несет преимущества в виде увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с низкодифференцированным (сумма Глисона 8-10) процессом. Предиктором осложнений любой степени после ЛАЭ по поводу первичного РПЖ являются объем лимфодиссекции (расширенный по сравнению с суперрасширенным) и количество удаленных метастатически пораженных ЛУ (>1 по сравнению с 0-1 метастазами). Предикторов осложнений 3 и более степени не выявлено.
10. Различия ассоциаций в критериях отнесения к группе высокого риска прогрессирования не отражаются на ранних (частота ПХК, pN+) и отдаленных (ВБП, РСВ, ОВ) онкологических результатах лечения. Оценка по критериям NCCN позволяет лучше прогнозировать ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.
11. Разработанный алгоритм диагностики и лечения РПЖ позволяет с высокой достоверностью выявить заболевание с истинно высоким риском прогрессирования и назначить соответствующее (РПЭ, комбинированная терапия) лечение.

12. Средствами логистического регрессионного анализа получена модель оценки риска рецидива пациентов с нематастатическим РПЖ после радикального хирургического лечения, имеющая достаточно высокие оценки качества (чувствительность 86,6%, специфичность 81,5%). Модель успешно проверена на экзаменационной выборке из 123 пациентов, данные которых не использовались при анализе.
13. Проведение неоадьювантной терапии не влияет на эффективность прогностической модели, в связи с этим способом прогноза течения заболевания после НХТГ/НГТ является оценка экспрессии микроРНК-375. Определение ее уровня в биопсийном материале служит предиктором эффективности неоадьювантной терапии. Предиктором биохимического рецидива после комплексного лечения в 13,95% является белка сМУС, а уровень экспрессии микроРНК-106b прогнозирует уровень общей выживаемости в 19,2% ($p < 0,05$).
14. СЛАЭ в области, уже подвергнутой операции, потенциально является сложной процедурой. Ее выполнение лапароскопически не ведёт к повышению частоты осложнений и приводит к увеличению интервала времени до назначения системной терапии. При выполнении спасительной лимфодиссекции после расширенной тазовой лимфаденэктомии СЛАЭ у пациентов с изолированным поражением ЛУ приводит к длительной ремиссии, увеличению продолжительности времени до назначения следующей линии лечения. Методы диагностики не позволяют определить точную локализацию рецидива, поэтому объем вмешательства должен сводиться к максимально краниальному двухстороннему удалению лимфоузлов.
15. Вероятность выявления метастазов при выполнении СЛАЭ по поводу клинического рецидива в тазовых и забрюшенных лимфоузлах зависит от объема выполнения лимфодиссекции при первичной операции; при выполнении первичной ЛАЭ в суперрасширенном объеме и удалении >15

лимфоузлов, вероятность выявления метастатических очагов с краниальным уровнем СЛАЭ бифуркация аорты/нижняя брыжеечная артерия ниже, чем при диссекции до бифуркации общих подвздошных сосудов и удалении ≤ 15 лимфоузлов ($p=0,04$ для количественного показателя и $p=0,062$ – для качественного). Алгоритм принятия решения относительно возможности выполнения СТЛАЭ, основанный на объеме первичной лимфодиссекции и количества удалённых лимфоузлов, позволяет отобрать пациентов с возможной максимальной эффективностью от спасительной операции.

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

Практические рекомендации:

1. При выявлении РПЖ высокого риска целесообразно предоперационно определять экспрессию микроРНК-205 или генетические мутации (биопсийном материал) для оценки вероятности БХР после РПЭ в качестве единственного предиктора или в составе прогностической модели.
2. При сомнении относительно возможности радикального хирургического (РПЭ) или комплексного (НХТ/НХГТ + РПЭ) лечения вследствие высокого риска наличия отдаленных метастазов, рекомендуется выполнение данным пациентам ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА.
3. Хирургическое лечение больных РПЖ высокого риска является эффективным в качестве единственного метода у ряда пациентов. Учитывая то, что значительному количеству больных после проведённой РПЭ могут потребоваться дополнительные методы лекарственной или лучевой терапии,

обсуждение тактики следует проводить с пациентом и в рамках мультидисциплинарной команды.

4. Для выбора оптимального подхода в лечении больных РПЖ целесообразно пользоваться критериями NCCN как лучше прогнозирующими ранние онкологические результаты и, в соответствии с ними, позволяющими назначить лечение, действительно соответствующее агрессивности заболевания.
5. При проведении хирургического лечения по поводу РПЖ высокого риска, необходимо выполнение расширенной лимфодиссекции. При наличии низкодифференцированного процесса (сумма Глисона 8 и более) необходимо обсуждать с пациентом выполнение суперрасширенной лимфодиссекции - с учетом потенциальной пользы (улучшение БРВ, уменьшение вероятности рецидива в тазовых лимфоузлах и необходимости выполнения спасительной ТЛАЭ) и риска (выше частота нежелательных явлений, связанных с ТЛАЭ - лимфоррея, лимфоцеле).
6. Учитывая различные варианты лечебной тактики в отношении РПЖ высокого риска, необходимо обсуждать с пациентами возможность проведения комплексного подхода (неoadьювантная терапия) и вероятность проведения адьювантного лечения, учетом возможных нежелательных явлений и потенциального эффекта. Не рекомендуется использование неoadьювантного лекарственного лечения у пациентов, не имеющих высокий риск прогрессирования.
7. Для принятия решения относительно проведения комплексного лечения РПЖ-ВР целесообразно оценивать уровень микроРНК-375 в биопсийном материале и обсуждать с пациентом проведение НХГТ в случае ее гиперэкспрессии.
8. После проведенного комплексного лечения для прогнозирования риска наступления рецидива целесообразно проводить оценку лечебного

патоморфоза в операционном материале с выделением групп более благоприятного и менее благоприятного прогноза.

9. Для определения вероятности развития БХР при лечении РПЖ хирургическим методом, целесообразно использовать полученную нами на основе логистической регрессии прогностическую модель (стр. 244).
10. Для повышения вероятности прогнозирования биохимического рецидива и общей выживаемости после комплексного лечения рекомендуется определять экспрессию белка сМУС и уровень экспрессии микроРНК-106b.
11. С целью определения тактики у больных с РПЖ высокого риска, рекомендуется использовать разработанный алгоритм обследования и лечения, включающий в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.
12. При развитии биохимического рецидива после РПЭ целесообразно примерять ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА или ^{11}C -холином как методов с наиболее высокой диагностической ценностью в оценке наличия клинических очагов, их распространённости и обсуждения с пациентом возможностей спасительного лечения.
13. При планировании тактики лечения у больных с наличием биохимического рецидива целесообразно проведение ПЭТ-КТ с применением $^{11}\text{-C}$ холина или ^{68}Ga -ПСМА с целью подтверждения тазовых и внетазовых лимфатических узлов, исключения наличия других метастатических очагов.
14. При прогрессировании после радикального лечения первичного очага целесообразно использовать алгоритм.
15. Время от момента выполнения биопсии до радикального хирургического лечения РПЖ не должно превышать 3 месяца, особенно в группе высокого риска прогрессирования.

Перспективы разработки данной темы.

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

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

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

При прогрессировании заболевания важную роль играют современные методы лучевой диагностики, такие как ПЭТ/КТ с ПСМА. Тем не менее, роль хирургического лечения в удалении выявленных рецидивных очагов, несмотря на его эффективность и безопасность, оставляет желать лучшего. В связи с этим,

возлагаются надежды на разработки новых технологий, которые, возможно, позволят более точно выявлять и прецизионно удалять пораженные очаги, благоприятно влияя на онкологические результаты.

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

Список сокращений

АДТ – андрогендепривационная терапия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БРВ – безрецидивная выживаемость

БХР – биохимический рецидив

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВГН – верхняя граница нормы

ВДП – время до прогрессирования

ВНВ – внеклеточные нановезикулы

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВР-EAU – высокий риск по критериям Европейской ассоциации урологов

ВР-NCCN – высокий риск по критериям Национальной комплексной онкологической сети

ГТ – гормональная терапия

ДИ – доверительный интервал

ДКУ – динамическое контрастное усиление

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВ – интервал времени

ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИЗП – индекс здоровья простаты
ИМТ – индекс массы тела
КРРПЖ – Кастрационно-рефрактерный рак предстательной железы
КТ – компьютерная томография
ЛАЭ – лимфаденэктомия
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон
ЛТ – лучевая терапия
ЛУ – лимфатические узлы
мпМРТ – мультипараметрическая магнитно-резонансная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МЧ – микрочастицы
НГТ – неоадьювантная гормональная терапия
НМ – недержание мочи
НМГ - низкомолекулярные гепарины
НХГТ – неоадьювантная химиогормональная терапия
НХТ – неоадьювантная химиотерапия
НЯ – нежелательное явление
ОВ – общая выживаемость
ОР – отношение рисков
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСВ – опухолево-специфическая выживаемость
ОСГ – остеосцинтиграфия
ОШ – отношение шансов
ПЖ – предстательная железа
ППО - полный патологический ответ

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простатический специфический антиген

ПСМА (PSMA) – простатический специфический мембранный антиген

ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная компьютерная томография

ПХК – позитивный хирургический край

РАРП – робот-ассистированная радикальная простатэктомия

РНК – рибонуклеиновая кислота

РПЖ – рак предстательной железы

РПЖ-ВР – рак предстательной железы высокого риска

РПЭ – радикальная простатэктомия

РСВ – раково-специфическая выживаемость

РТЛАЭ – расширенная тазовая лимфаденэктомия

СЛАЭ – сальважная (спасительная) лимфаденэктомия

СНЯ - серьезные нежелательные явления

СТЛАЭ – спасительная тазовая лимфаденэктомия

ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДГ - флюордеоксиглюкоза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГТ – химиогормонотерапия

ХТ – химиотерапия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭД – эректильная дисфункция

AUA - American Urological Association – Американская ассоциация урологов

AUC – Area Under Curve (площадь под характеристической кривой, отражающая чувствительность и специфичность метода)

CAPRA – Cancer of the Prostate Risk Assessment (шкала для оценки риска прогрессирования у больных РПЖ. Калькулятор риска на основе комплексного использования данных о возрасте больного, уровне ПСА и сумме Глисона)

CNV - copy number variations - количества копий гена

EAU – European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов

ECOG – The Eastern Cooperative Oncology Group – восточная объединенная онкологическая группа

EpCAM - epithelial cell adhesion molecule - молекулы эпителиальной клеточной адгезии

GGG - Gleason Grade Group – группы дифференцировки по Глисона

ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form – международного индекса оценки удержания, разработанного и рекомендованного Международной консультацией по недержанию мочи

ИИЭФ-5 (International Index of Erectile Function) - Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)

IPSS - International prostate syndrome system - Международная шкала оценки симптомов нижних мочевых путей

ISUP – International Society of Urological Pathology (Международное Общество Урологических Патологов)

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

NCCN – National Comprehensive Cancer Network – Национальная комплексная онкологическая сеть

NCDB - National Cancer Database – Национальная онкологическая база данных

PCCTC - The Prostate Cancer Clinical Trials Consortium - консорциум по клиническим исследованиям при раке простаты

QoL – Quality of Life – индекс оценки качества жизни международный индекс эректильной функции

SD – стандартное отклонение

18F-ФДГ – 18-фтордезоксиглюкоза

18F-NaF – 18F-фторид натрия

68Ga-ПСМА – 68-Галий - простат-специфический мембранный антиген

99mTc-ПСМА – 99m Технеций - простат-специфический мембранный антиген

HIFU – высокоинтенсивный фокусированный ультразвук

WGGS – Weighted Gleason Grade Group – взвешенные группы дифференцировки по Глиссону

Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Аксель ЕМ, Матвеев ВБ // Онкоурология. - 2019;15(2):15-24.
2. Алексеев Б.Я. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза / Алексеев БЯ, Крашенинников АА, Ньюшко КМ, Воробьев НВ, Каприн АД. // Онкоурология. - 2020;16(4):99-111.
3. Алексеев Б.Я. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы / Алексеев БЯ, Ньюшко КМ, Воробьев НВ, и др. // Онкоурология. - 2012:77-82.
4. Алексеев Б.Я. Рак предстательной железы высокого риска стадии cT2c: действительно значимый фактор прогноза? / Алексеев БЯ, Ньюшко КМ, Крашенинников АА, Калпинский АС, Воробьев НВ, Каприн АД. // Исследование и практика в медицине. 2017;4(S2):18.

5. Алексеев БЯ. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы: специальность 14.00.14 «Онкология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Алексеев БЯ. / - Москва, 2006. - 259 с. – Место защиты: ФГУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт».
6. Бабиченко И.И. Новые Методы Иммуногистохимической Диагностики Опухолевого Роста. / Бабиченко ИИ, Ковязин ВА. // Москва: Учеб. Пособие. РУДН; 2008. - с. 109.
7. Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы. / Ефремов ГД / Экспериментальная и клиническая урология. 2011;1:50-55.
8. Иванцов А.О. Морфологические и иммуногистохимические особенности опухолей человека с мутацией рецептора эпидермального фактора роста: специальность 14.03.02 «Патологическая анатомия» и 14.01.12 «Онкология»: Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иванцов АО. // Санкт-Петербург, 2011. - с. 106. – Место защиты: ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
9. Каприн А.Д. Организационные проблемы раннего выявления рака предстательной железы при диспансеризации мужского населения России. / Каприн АД, Костин АА, Старинский ВВ, Самсонов ЮВ // Research'n Practical Medicine Journal. 2017;S2:55.
10. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). / Мерабишвили ВМ, под ред. проф. Беляева АМ // - Санкт-Петербург: Экспресс-информация. Выпуск четвертый. Пособие для врачей; 2018. – 444 с.
11. Мерабишвили В.М. Выживаемость Онкологических Больных. Выпуск Второй, Часть II. / Мерабишвили В.М, под ред. Щербука ЮА // - Санкт-

Петербург: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»; 2011. – 408 с.

12. Ньюшко К.М. Номограммы для прогнозирования вероятности развития биохимического рецидива у больных раком предстательной железы после проведенного хирургического лечения. / Ньюшко К.М., Перепухов В.М., Гаврилова В.Д., Алексеев Б.Я. // Онкоурология. 2021;17(4):100-110.

13. Ракул С.А. Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы). / Ракул СА, Камилова ТА, Голота АС, Щербак СГ. // Онкоурология. 2018;13(4):111-121.

14. Раснер П.И. Сравнительный анализ функциональных результатов радикальной позадилонной и робот-ассистированной простатэктомии у больных локализованным раком предстательной железы / Раснер П.И., Котенко Д.В., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. // Экспериментальная и клиническая урология – 2014. - №4 - стр. 26-31.

15. Харченко П.В. Диагностика локализованного рака предстательной железы: специальность 14.00.40 «Урология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Харченко П.В. / Санкт-Петербург, 2003 - 165 с. – Место защиты: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Военно-медицинская академия".

16. Черняев В.А. Факторы прогноза биохимического рецидива локализованного и местно-распространенного рака простаты после радикальной простатэктомии. / Черняев ВА, Матвеев ВБ, Волкова МИ, Никифорова ЗН, Шевченко ВЕ. // Онкоурология. 2012;8(4):58-64.

17. Шайкина А.С. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях. / Шайкина АС, Рыжавский БЯ, Беков СВ, и др. // Дальневосточный медицинский журнал. 2011;1:34-37.

18. Шкурников М.Ю. Экспрессия циркулирующих микроРНК в связи с лимфогенным метастазированием рака предстательной железы. / Шкурников МЮ, Макарова ЮА, Князев ЕН, и др. // Онкоурология. 2018;14(1):87-93.
19. Aas K. Ten-year Mortality in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer in Norway. / Aas K, Axcrona K, Kvåle R, et al. // Urology. 2017;110:140-147. doi:10.1016/j.urology.2017.07.048
20. Abd Elmageed ZY. Neoplastic Reprogramming of Patient-Derived Adipose Stem Cells by Prostate Cancer Cell-Associated Exosomes. / Abd Elmageed ZY, Yang Y, Thomas R, et al. // Stem Cells. 2014;32(4):983-997. doi:10.1002/stem.1619
21. Abdollah F. Contemporary Role of Salvage Lymphadenectomy in Patients with Recurrence Following Radical Prostatectomy. / Abdollah F, Briganti A, Montorsi F, et al // Eur Urol. 2015;67(5):839-849. doi:10.1016/j.eururo.2014.03.019
22. Abdollah F. More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer. / Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, et al. // Eur Urol. 2015;67(2):212-219. doi:10.1016/j.eururo.2014.05.011
23. Abrams P. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. / Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, et al. // NeuroUrol Urodyn. 2018;37(7):2271-2272. doi:10.1002/nau.23551
24. Abuzallouf S. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. / Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H.// Journal of Urology. 2004;171(6 Part 1):2122-2127. doi:10.1097/01.ju.0000123981.03084.06
25. Afshar-Oromieh A. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. / Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(2):197-209. doi:10.1007/s00259-014-2949-6.

26. Afshar-Oromieh A. PET/MRI with a ⁶⁸Ga-PSMA ligand for the detection of prostate cancer. / Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Hadaschik B, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(10):1629-1630. doi:10.1007/s00259-013-2489-5
27. Ahmed HU. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. / Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. // *The Lancet*. 2017;389(10071):815-822. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1
28. Andriole GL. The Impact of Positron Emission Tomography with ¹⁸F-Fluciclovine on the Treatment of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Results from the LOCATE Trial. / Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, et al. // *Journal of Urology*. 2019;201(2):322-331. doi:10.1016/j.juro.2018.08.050
29. Asker H. An update on the current status and future prospects of erectile dysfunction following radical prostatectomy / Asker H., Yilmaz-Oral D., Oztekin C.V., Gur S // *Prostate* 2022; - 82(12) - 1135-1161. doi:10.1002/pros.24366
30. Auchus RJ. Overview of Dehydroepiandrosterone Biosynthesis. / Auchus RJ // *Semin Reprod Med*. 2004;22(04):281-288. DOI: 10.1055/s-2004-861545
31. Bandini M. Radical prostatectomy or radiotherapy reduce prostate cancer mortality in elderly patients: a population-based propensity score adjusted analysis. / Bandini M, Pompe RS, Marchioni M, et al. // *World J Urol*. 2018;36(1):7-13. doi:10.1007/s00345-017-2102-9
32. Bandini M. Contemporary Trends and Survival Outcomes After Aborted Radical Prostatectomy in Lymph Node Metastatic Prostate Cancer Patients. / Bandini M, Preisser F, Nazzani S, et al // *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):381-388. doi:10.1016/j.euf.2018.01.009
33. Banerji JS. Prostate Needle Biopsy Outcomes in the Era of the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation against Prostate Specific Antigen Based Screening. / Banerji JS, Wolff EM, Massman JD, Odem-Davis K, Porter CR, Corman JM. // *Journal of Urology*. 2016;195(1):66-73. doi:10.1016/j.juro.2015.07.099

34. Barr RG. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. / Barr RG, Cosgrove D, Brock M, et al // *Ultrasound Med Biol*. 2017;43(1):27-48. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.020
35. Bartkowiak D. The impact of prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy on the efficacy of salvage radiotherapy in patients with primary N0 prostate cancer. / Bartkowiak D, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Wiegel T // *BJU Int*. 2019;124(5):785-791. DOI: 10.1111/bju.14851
36. Bastian PJ. High-Risk Prostate Cancer: From Definition to Contemporary Management. / Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A, et al // *Eur Urol*. 2012;61(6):1096-1106. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.031
37. Bayne CE. Treatment of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer: Current Concepts and Future Perspectives. / Bayne CE, Williams SB, Cooperberg MR, et al. // *Eur Urol*. 2016;69(5):775-787. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.036
38. Beer AJ. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer. / Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Schwaiger M, Krause BJ // *Lancet Oncol*. 2011;12(2):181-191. doi:10.1016/S1470-2045(10)70103-0
39. Beksac AT. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Features Identify Aggressive Prostate Cancer at the Phenotypic and Transcriptomic Level. / Beksac AT, Cumarasamy S, Falagarío U, et al. // *Journal of Urology*. 2018;200(6):1241-1249. doi:10.1016/j.juro.2018.06.041
40. Berg S. Comparative Effectiveness of Radical Prostatectomy Versus External Beam Radiation Therapy Plus Brachytherapy in Patients with High-risk Localized Prostate Cancer. / Berg S, Cole AP, Krimphove MJ, et al. // *Eur Urol*. 2019;75(4):552-555. doi:10.1016/j.eururo.2018.10.032
41. Birkhäuser FD. Combined Ultrasmall Superparamagnetic Particles of Iron Oxide–Enhanced and Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Facilitates Detection of Metastases in Normal-sized Pelvic Lymph Nodes of Patients with

Bladder and Prostate Cancer. / Birkhäuser FD, Studer UE, Froehlich JM, et al. // *Eur Urol.* 2013;64(6):953-960. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.07.032

42. Bismar TA. ERG protein expression reflects hormonal treatment response and is associated with Gleason score and prostate cancer specific mortality. / Bismar TA, Dolph M, Teng LH, Liu S, Donnelly B. // *Eur J Cancer.* 2012;48(4):538-546. doi:10.1016/j.ejca.2012.01.001

43. Bloom K.D. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. / Bloom K.D., Richie J.P., Schultz D., Renshaw A., Saegaert T., D'amico A.V. // *Urology.* 2004;63(2):333-336. DOI: 10.1016/j.urology.2003.09.042

44. Bluemel C. 68Ga-PSMA-PET/CT in Patients With Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative 18F-Choline-PET/CT. / Bluemel C, Krebs M, Polat B, et al. // *Clin Nucl Med.* 2016;41(7):515-521. doi:10.1097/RLU.0000000000001197

45. Boeri L. The role of salvage lymph node dissection in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: A single center experience. / Boeri L, Sharma V, Nehra A, Kwon E, Karnes RJ // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2020;38(2):38.e9-38.e16. doi:10.1016/j.urolonc.2019.09.016

46. Boorjian SA. Long-Term Risk of Clinical Progression After Biochemical Recurrence Following Radical Prostatectomy: The Impact of Time from Surgery to Recurrence. / Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. // *Eur Urol.* 2011;59(6):893-899. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.026

47. Borofsky S. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. / Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. // *Radiology.* 2018;286(1):186-195. DOI: 10.1148/radiol.2017152877

48. Boscolo-Berto R. The underestimated posterior lymphatic drainage of the prostate: An historical overview and preliminary anatomical study on cadaver. / Boscolo-Berto R, Siracusano S, Porzionato A, et al // *Prostate.* 2020;80(2):153-161. DOI: 10.1002/pros.23927

49. Bratan F. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. / Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. // *Eur Radiol.* 2013;23(7):2019-2029. DOI: 10.1007/s00330-013-2795-0
50. Braun K. A Four-kallikrein Panel Predicts High-grade Cancer on Biopsy: Independent Validation in a Community Cohort. / Braun K, Sjoberg DD, Vickers AJ, Lilja H, Bjartell AS. // *Eur Urol.* 2016;69(3):505-511. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.028
51. Bravi CA. Assessing the Best Surgical Template at Salvage Pelvic Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: When Can Bilateral Dissection be Omitted? Results from a Multi-institutional Series. / Bravi CA, Fossati N, Gandaglia G, et al. // *Eur Urol.* 2020;78(6):779-782. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.06.047
52. Brett SI. Immunoaffinity based methods are superior to kits for purification of prostate derived extracellular vesicles from plasma samples. / Brett SI, Lucien F, Guo C, et al. // *Prostate.* 2017;77(13):1335-1343. DOI: 10.1002/pros.23393
53. Briganti A. Identifying the Best Candidate for Radical Prostatectomy Among Patients with High-Risk Prostate Cancer. / Briganti A, Joniau S, Gontero P, et al. // *Eur Urol.* 2012;61(3):584-592. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.043
54. Briganti A. Prediction of Outcome Following Early Salvage Radiotherapy Among Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. / Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, et al. // *Eur Urol.* 2014;66(3):479-486. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.045
55. Briganti A. Combination of Adjuvant Hormonal and Radiation Therapy Significantly Prolongs Survival of Patients With pT2–4 pN+ Prostate Cancer: Results of a Matched Analysis. / Briganti A, Karnes RJ, Pozzo LF da, et al. // *Eur Urol.* 2011;59(5):832-840. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.024

56. Briganti A. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. / Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. // *Eur Urol.* 2012;61(3):480-487. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
57. Budiharto T. Prospective Evaluation of 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Nodal Staging of Prostate Cancer with a High Risk of Lymph Node Metastases. / Budiharto T., Joniau S., Lerut E., et al // *Eur Urol.* 2011;60(1):125-130. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.015
58. Cairns P. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. / Cairns P, Okami K, Halachmi S, et al // *Cancer Res.* 1997;57(22):4997-5000.
59. Carter H.B. Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. / Carter H.B., Helfand B., Mamawala M., et al // *Eur Urol.* 2019;75(5):743-749. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.021.
60. Cash H. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy. / Cash H, Maxeiner A, Stephan C, et al. // *World J Urol.* 2016;34(4):525-532. DOI: 10.1007/s00345-015-1671-8
61. Ceci F. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. / Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, et al // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(12):2222-2231. DOI: 10.1007/s00259-014-2872-x
62. Chakravarti A. Prognostic Value of p16 in Locally Advanced Prostate Cancer: A Study Based on Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9202. / Chakravarti A, DeSilvio M, Zhang M, et al // *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(21):3082-3089. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.4152.

63. Cheng L. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine. / Cheng L, Sun X, Scicluna BJ, Coleman BM, Hill AF // *Kidney Int.* 2014;86(2):433-444. DOI: 10.1038/ki.2013.502
64. Chun FKH. Initial Biopsy Outcome Prediction—Head-to-Head Comparison of a Logistic Regression-Based Nomogram versus Artificial Neural Network. / Chun FKH, Graefen M, Briganti A, et al // *Eur Urol.* 2007;51(5):1236-1243. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.07.021
65. Connell SP. A four-group urine risk classifier for predicting outcomes in patients with prostate cancer. / Connell SP, Yazbek-Hanna M, McCarthy F, et al // *BJU Int.* 2019;124(4):609-620. DOI: 10.1111/bju.14811
66. Cooperberg MR. Time Trends and Local Variation in Primary Treatment of Localized Prostate Cancer. / Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR // *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(7):1117-1123. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.0133
67. Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007. / Cooperberg MR, Cowan J, Broering JM, Carroll PR // *World J Urol.* 2008;26(3):211-218. DOI: 10.1007/s00345-008-0250-7
68. Cooperberg MR. The CAPRA-S score: a straightforward tool for improved prediction of outcomes af-ter radical prostatectomy. / Cooperberg MR, Hilton JF, Carroll PR // *Cancer.* 2011;117(22):5039-5046. DOI: 10.1002/cncr.26169
69. Cornford P. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. / Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, et al // *Eur Urol.* 2021;79(2):263-282. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046
70. Cornud F. Extraprostatic Spread of Clinically Localized Prostate Cancer: Factors Predictive of pT3 Tumor and of Positive Endorectal MR Imaging Examination Results. / Cornud F, Flam T, Chauveinc L, et al // *Radiology.* 2002;224(1):203-210. DOI: 10.1148/radiol.2241011001

71. Cowen D. Ki-67 staining is an independent correlate of biochemical failure in prostate cancer treated with radiotherapy. / Cowen D, Troncoso P, Khoo VS, et al // Clin Cancer Res. 2002;8(5):1148-1154.
72. Cucchiara V. Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. / Cucchiara V, Cooperberg MR, Dall'era M, et al // Eur Urol. 2018;73(4):572-582. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.10.036
73. D'Amico A. Combination of the preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. / D'Amico A v, Whittington R, Malkowicz SB, et al. // Urology. 2000;55(4):572-577. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)00479-3
74. D'Amico A. Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy, External Beam Radiation Therapy, or Interstitial Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer. / D'Amico A // JAMA. 1998;280(11):969. 10.1001/jama.280.11.969
75. D'Amico A. Preoperative PSA Velocity and the Risk of Death from Prostate Cancer after Radical Prostatectomy. / D'Amico A v., Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. // New England Journal of Medicine. 2004;351(2):125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa032975
76. D'Amico A. Clinical Utility of the Percentage of Positive Prostate Biopsies in Defining Biochemical Outcome After Radical Prostatectomy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. / D'Amico A v., Whittington R, Malkowicz SB, et al // Journal of Clinical Oncology. 2000;18(6):1164-1172. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.6.1164
77. Dai J. The value of transperineal apical prostate biopsy in predicting urethral/apical margin status after radical prostatectomy. / Dai J, Zhang X, Zhao J, et al // Medicine. 2019;98(43):e17633. DOI: 10.1097/MD.00000000000017633
78. de Man K. Impact of 18F-PSMA-11 PET/CT on Management of Biochemical Recurrence and High-Risk Prostate Cancer Staging. / de Man K, Piron S, van Laeken

N, et al // Mol Imaging Biol. Published online April 11, 2022. DOI: 10.1007/s11307-022-01724-2

79. de Rooij M. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. / de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM // Eur Urol. 2016;70(2):233-245. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.029

80. Dell'Oglio P. Very long-term survival patterns of young patients treated with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. / Dell'Oglio P, Karnes RJ, Joniau S, et al // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016;34(5):234.e13-234.e19. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.11.018

81. Den RB. Decipher correlation patterns post prostatectomy: initial experience from 2 342 prospective patients. / Den RB, Santiago-Jimenez M, Alter J, et al. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(4):374-379. DOI: 10.1038/pcan.2016.38

82. di Lorenzo G, Buonerba C. Oligometastatic Prostate Cancer: Is it Only a Matter of Perspective? / di Lorenzo G, Buonerba C. // Eur Urol. 2019;75(5):705-706. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.010

83. di Trapani E. A novel nomogram predicting lymph node invasion among patients with prostate cancer: The importance of extracapsular extension at multiparametric magnetic resonance imaging. / di Trapani E, Luzzago S, Peveri G, et al // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2021;39(7):431.e15-431.e22. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.11.040

84. Diamand R. Timing and delay of radical prostatectomy do not lead to adverse oncologic outcomes: results from a large European cohort at the times of COVID-19 pandemic. / Diamand R, Ploussard G, Roumiguié M, et al. // World J Urol. 2021;39(6):1789-1796. DOI: 10.1007/s00345-020-03402-w

85. Dindo D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. / Dindo D, Demartines

- N, Clavien PA. // Ann Surg. 2004;240(2):205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
86. Donovan MJ. A molecular signature of PCA3 and ERG exosomal RNA from non-DRE urine is predictive of initial prostate biopsy result. / Donovan MJ, Noerholm M, Bentink S, et al. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2015;18(4):370-375. DOI: 10.1038/pcan.2015.40
87. Dorin RP. Outcomes after radical prostatectomy for patients with clinical stages T1-T2 prostate cancer with pathologically positive lymph nodes in the prostate-specific antigen era. / Dorin RP, Lieskovsky G, Fairey AS, Cai J, Daneshmand S // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2013;31(8):1441-1447. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.03.006
88. Duijvesz D. Immuno-based detection of extracellular vesicles in urine as diagnostic marker for prostate cancer. / Duijvesz D, Versluis CYL, van der Fels CAM, et al // Int J Cancer. 2015;137(12):2869-2878. DOI: 10.1002/ijc.29664
89. Eastham JA. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. / Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al // Journal of Clinical Oncology. 2020;38(26):3042-3050. DOI: 10.1200/JCO.20.00315
90. Efstathiou E. Morphologic Characterization of Preoperatively Treated Prostate Cancer: Toward a Post-Therapy Histologic Classification. / Efstathiou E, Abrahams NA, Tibbs RF, et al. // Eur Urol. 2010;57(6):1030-1038. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.10.020
91. Eggener S. Nodal Metastases at Radical Prostatectomy: More Aggressive Disease Warrants Consideration of Multimodal Treatment. / Eggener S. // Eur Urol. 2018;73(6):897-898. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.030
92. Eisenhauer EA. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). / Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al // Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026

93. el Hajj A. Analysis of outcomes after radical prostatectomy in patients eligible for active surveillance (PRIAS). / el Hajj A, Ploussard G, de la Taille A, et al // *BJU Int.* 2013;111(1):53-59. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11276.x
94. Eldred-Evans D. Added value of diffusion-weighted images and dynamic contrast enhancement in multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer in the PICTURE trial. / Eldred-Evans D, Neves JB, Simmons LAM, et al. // *BJU Int.* 2020;125(3):391-398. DOI: 10.1111/bju.14953
95. Emmett L. Treatment Outcomes from 68 Ga-PSMA PET/CT–Informed Salvage Radiation Treatment in Men with Rising PSA After Radical Prostatectomy: Prognostic Value of a Negative PSMA PET. / Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al // *Journal of Nuclear Medicine.* 2017;58(12):1972-1976. DOI: 10.2967/jnumed.117.196683
96. Engel J. Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node–Positive Patients with Prostate Cancer. / Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. // *Eur Urol.* 2010;57(5):754-761. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.034
97. Enokida H. Oncological outcome of neoadjuvant low-dose estramustine plus LHRH agonist/antagonist followed by extended radical prostatectomy for Japanese patients with high-risk localized prostate cancer: a prospective single-arm study. / Enokida H, Yamada Y, Tatarano S, et al // *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(1):66-72. DOI: 10.1093/jjco/hyz138
98. Epstein JI. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. / Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL // *American Journal of Surgical Pathology.* 2005;29(9):1228-1242. DOI: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1
99. Epstein JI. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. / Epstein JI,

- Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. // *American Journal of Surgical Pathology*. 2016;40(2):244-252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530
100. Evangelista L. Utility of Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Lymph Node Involvement Identification in Intermediate- to High-risk Prostate Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. / Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F // *Eur Urol*. 2013;63(6):1040-1048. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.09.039
101. Faiena I. Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review). / Faiena I, Singer EA, Pumill C, Kim IY // *Int J Oncol*. 2014;45(6):2193-2198. DOI: 10.3892/ijo.2014.2656
102. Falzarano SM. Clinicopathologic features and outcomes of anterior-dominant prostate cancer: implications for diagnosis and treatment. / Falzarano SM, Nyame YA, McKenney JK, et al. // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020;23(3):435-440. DOI: 10.1038/s41391-019-0199-1
103. Fang L. TMPRSS2-ERG promotes the initiation of prostate cancer by suppressing oncogene-induced senescence. / Fang L, Li D, Yin J, et al. // *Cancer Gene Ther*. 2022;29(10):1463-1476. doi:10.1038/s41417-022-00454-5.
104. Febbo PG. Neoadjuvant Docetaxel before Radical Prostatectomy in Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer. / Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al // *Clinical Cancer Research*. 2005;11(14):5233-5240. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0299
105. Filella X. Value of PHI and PHID in the detection of intermediate- and high-risk prostate cancer. / Filella X, Foj L, Wijngaard R, Luque P. // *Clinica Chimica Acta*. 2022;531:277-282. DOI: 10.1016/j.cca.2022.04.992
106. Filella X. miRNAs as novel biomarkers in the management of prostate cancer. / Filella X, Foj L. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2017;55(5). DOI: 10.1515/cclm-2015-1073

107. Filella X. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. / Filella X, Foj L. // *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1784. DOI: 10.3390/ijms17111784
108. Filippou P. Immediate Versus Delayed Radical Prostatectomy: Updated Outcomes Following Active Surveillance of Prostate Cancer. / Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR // *Eur Urol.* 2015;68(3):458-463. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.011
109. Flammia RS. Contemporary seminal vesicle invasion rates in NCCN high-risk prostate cancer patients. / Flammia RS, Hoeh B, Sorce G, et al // *Prostate.* 2022;82(10):1051-1059. DOI: 10.1002/pros.24350
110. Fossati N. More Extensive Lymph Node Dissection at Radical Prostatectomy is Associated with Improved Outcomes with Salvage Radiotherapy for Rising Prostate-specific Antigen After Surgery: A Long-term, Multi-institutional Analysis. / Fossati N, Parker WP, Karnes RJ, et al // *Eur Urol.* 2018;74(2):134-137. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.02.024
111. Fossati N. Evaluating the effect of time from prostate cancer diagnosis to radical prostatectomy on cancer control: Can surgery be postponed safely? / Fossati N, Rossi MS, Cucchiara V, et al // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2017;35(4):150.e9-150.e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.11.010
112. Fossati N. Identifying the Optimal Candidate for Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer: Results from a Large, Multi-institutional Analysis. / Fossati N, Suardi N, Gandaglia G, et al // *Eur Urol.* 2019;75(1):176-183. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.009
113. Fossati N. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. / Fossati N, Willemse PPM, van den Broeck T, et al // *Eur Urol.* 2017;72(1):84-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003

114. Franklin A. Prognostic significance of morphological patterns of Gleason grade 5 prostatic adenocarcinoma diagnosed on needle biopsy. / Franklin A, Delahunt B, Egevad L, et al // *Pathology*. 2021;53(2):199-204. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.10.009
115. Freedland SJ. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. / Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC, et al. // *Cancer*. 2004;100(8):1633-1638. DOI: 10.1002/cncr.20122
116. Fuccio C. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. / Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. // *Eur J Radiol*. 2012;81(8):e893-e896. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.027
117. Fuccio C. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. / Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al // *Ann Nucl Med*. 2010;24(6):485-492. DOI: 10.1007/s12149-010-0390-x
118. Gabriele D. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. / Gabriele D, Collura D, Oderda M, et al. // *World J Urol*. 2016;34(4):517-523. DOI: 10.1007/s00345-015-1669-2
119. Gabriele D. Beyond D'Amico risk classes for predicting recurrence after external beam radiotherapy for prostate cancer: the Candiolo classifier. / Gabriele D., Jereczek-Fossa B.A., Krenkli M., et al. // *Radiation Oncology*. 2016;11(1):23. DOI: 10.1186/s13014-016-0599-5
120. Gallo A. The Majority of MicroRNAs Detectable in Serum and Saliva Is Concentrated in Exosomes. Afarinkia K, ed. / Gallo A, Tandon M, Alevizos I, Illei GG // *PLoS One*. 2012;7(3):e30679. DOI: 10.1371/journal.pone.0030679
121. Gancarczyk K.J. Using the percentage of biopsy cores positive for cancer, pretreatment PSA, and highest biopsy Gleason sum to predict pathologic stage after

- radical prostatectomy: the center for prostate disease research nomograms. / Gancarczyk K.J., Wu H., McLeod D.G., et al // Urology. 2003;61(3):589-595 DOI: 10.1016/s0090-4295(02)02287-2
122. Gandaglia G. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. / Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al // Eur Urol. 2015;68(2):325-334. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.020
123. Ge Q. Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Ge Q., Xu H., Yue D., et al. // Frontiers in Oncology. 2022; Vol.12: Article 906370 DOI: 10.3389/fonc.2022.906370
124. Giacalone NJ. Prostate-Specific Antigen Failure and Risk of Death Within Comorbidity Subgroups Among Men With Unfavorable-Risk Prostate Cancer Treated in a Randomized Trial. / Giacalone NJ, Wu J, Chen MH, et al // Journal of Clinical Oncology. 2016;34(31):3781-3786. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.4530
125. Giglio S. A preliminary study of micro-RNAs as minimally invasive biomarkers for the diagnosis of prostate cancer patients. / Giglio S, de Nunzio C, Cirombella R, et al // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2021;40(1):79. DOI: 10.1186/s13046-021-01875-0
126. Gillessen S. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. / Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al // Eur Urol. 2018;73(2):178-211. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.06.002
127. Ginsburg K. Should all prostate needle biopsy Gleason score 4 + 4 = 8 prostate cancers be high risk? Implications for shared decision-making and patient counselling. / Ginsburg K, Cole AI, Silverman ME, et al. // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;38(3):78.e1-78.e6. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.11.002
128. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. / Gleason DF. // Cancer Chemother Rep. 1966;50(3):125-128.

129. Glicksman R. A Phase 1 Pilot Study of Preoperative Radiation Therapy for Prostate Cancer: Long-Term Toxicity and Oncologic Outcomes. / Glicksman R, Sanmamed N, Thoms J, et al. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2019;104(1):61-66. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.12.054
130. Goldberg H. Defining high-risk prostate cancer. / Goldberg H, Baniel J, Yossepowitch O. // Curr Opin Urol. 2013;23(4):337-341. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328361dba6
131. Graham LS. Targeting backdoor androgen synthesis through AKR1C3 inhibition: A presurgical hormonal ablative neoadjuvant trial in high-risk localized prostate cancer. / Graham LS, True LD, Gulati R, et al. // Prostate. 2021;81(7):418-426. DOI: 10.1002/pros.24118
132. Groeben C. High volume is the key for improving in-hospital outcomes after radical prostatectomy: a total population analysis in Germany from 2006 to 2013. / Groeben C, Koch R, Baunacke M, Wirth MP, Huber J. // World J Urol. 2017;35(7):1045-1053. DOI: 10.1007/s00345-016-1982-4
133. Guillonneau B. Laparoscopic Radical Prostatectomy: Technical and Early Oncological Assessment of 40 Operations. / Guillonneau B, Cathelineau X, Barret E, Rozet F, Vallancien G. // Eur Urol. 1999;36(1):14-20. DOI: 10.1159/000019921
134. Gupta N. Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer. / Gupta N, Bivalacqua TJ, Han M, et al // BJU Int. 2019;124(2):268-274. DOI: 10.1111/bju.14659
135. Ham WS. New Prostate Cancer Grading System Predicts Long-term Survival Following Surgery for Gleason Score 8–10 Prostate Cancer. / Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, et al. // Eur Urol. 2017;71(6):907-912. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.11.006
136. Hamid AA. Compound Genomic Alterations of TP53, PTEN, and RB1 Tumor Suppressors in Localized and Metastatic Prostate Cancer. / Hamid AA, Gray KP, Shaw G, et al. // Eur Urol. 2019;76(1):89-97. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.11.045

137. Hanske J. Salvage lymph node dissection in hormone-naïve men: How effective is surgery? / Hanske J, Ostholt J, Roghmann F, et al. // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019;37(11):812.e17-812.e24. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.06.023
138. Hasson HM. A modified instrument and method for laparoscopy. / Hasson HM. // *Am J Obstet Gynecol*. 1971;110(6):886-887. DOI: 10.1016/0002-9378(71)90593-x
139. Hawksworth D. Overexpression of C-MYC oncogene in prostate cancer predicts biochemical recurrence. / Hawksworth D, Ravindranath L, Chen Y, et al // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010;13(4):311-315. DOI: 10.1038/pcan.2010.31
140. Heidenreich A. Cytoreductive Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer and Low Volume Skeletal Metastases: Results of a Feasibility and Case-Control Study. / Heidenreich A, Pfister D, Porres D. // *Journal of Urology*. 2015;193(3):832-838. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089
141. Heidenreich A. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. / Heidenreich A, Varga Z, von Knobloch R. // *J Urol*. 2002;167(4):1681-1686.
142. Hellman S. Oligometastases. / Hellman S, Weichselbaum RR // *Journal of Clinical Oncology*. 1995;13(1):8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
143. Hendriks RJ. Comparative analysis of prostate cancer specific biomarkers PCA3 and ERG in whole urine, urinary sediments and exosomes. / Hendriks RJ, Dijkstra S, Jannink SA, et al // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(3):483-492. DOI: 10.1515/cclm-2015-0599
144. Hendriks RJ. A urinary biomarker-based risk score correlates with multiparametric MRI for prostate cancer detection. / Hendriks RJ, van der Leest MMG, Dijkstra S, et al // *Prostate*. 2017;77(14):1401-1407. DOI: 10.1002/pros.23401

145. Herden J. TNM-Klassifikation des lokalisierten Prostatakarzinoms. / Herden J, Heidenreich A, Weißbach L. // Urologe. 2016;55(12):1564-1572. DOI: 10.1007/s00120-016-0264-5
146. Herlemann A. Postoperative upgrading of prostate cancer in men ≥ 75 years: a propensity score-matched analysis. / Herlemann A, Buchner A, Kretschmer A, et al. // World J Urol. 2017;35(10):1517-1524. DOI: 10.1007/s00345-017-2045-1
147. Herlemann A. ^{68}Ga -PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. / Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al // Eur Urol. 2016;70(4):553-557. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.051
148. Hieronymus H. Copy number alteration burden predicts prostate cancer relapse. / Hieronymus H, Schultz N, Gopalan A, et al // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014;111(30):11139-11144. DOI: 10.1073/pnas.1411446111
149. Hiester A. Oncological outcome of patients treated with spot-specific salvage lymphnode dissection (sLND) for positron-emission tomography (PET)-positive prostate cancer (PCa) relapse. / Hiester A, Nini A, Niegisch G, et al // World J Urol. 2019;37(10):2081-2090. DOI: 10.1007/s00345-019-02633-w
150. Hijazi S. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ^{68}Ga -PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. / Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. // Prostate. 2015;75(16):1934-1940. DOI: 10.1002/pros.23091
151. Hong MKH. Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer. / Hong MKH, Macintyre G, Wedge DC, et al // Nat Commun. 2015;6(1):6605. DOI: 10.1038/ncomms7605
152. Houlahan KE. Molecular Hallmarks of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Visibility in Prostate Cancer. / Houlahan KE, Salmasi A, Sadun TY, et al. // Eur Urol. 2019;76(1):18-23. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.036

153. Hruby S. Fluorescence Guided Targeted Pelvic Lymph Node Dissection for Intermediate and High Risk Prostate Cancer. / Hruby S, Englberger C, Lusuardi L, et al // Journal of Urology. 2015;194(2):357-363. DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.127
154. Hsu CY. Outcome of Surgery for Clinical Unilateral T3a Prostate Cancer: A Single-Institution Experience. / Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, van Poppel H // Eur Urol. 2007;51(1):121-129. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.024
155. Hu Y. A meta-analysis and The Cancer Genome Atlas data of prostate cancer risk and prognosis using epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) expression. / Hu Y, Wu Q, Gao J, Zhang Y, Wang Y. // BMC Urol. 2019;19(1):67. doi:10.1186/s12894-019-0499-8
156. Huang KC. SPINK1 expression in relation to PTEN and ERG in matched primary and lymph node metastatic prostate cancer: Implications for biomarker development. / Huang KC, Bégin LR, Palanisamy N, Donnelly B, Bismar TA // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016;34(5):235.e1-235.e10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.11.015
157. Huang X. Exosomal miR-1290 and miR-375 as Prognostic Markers in Castration-resistant Prostate Cancer. / Huang X, Yuan T, Liang M, et al // Eur Urol. 2015;67(1):33-41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.035
158. Humke C. Concordance between Preoperative mpMRI and Pathological Stage and Its Influence on Nerve-Sparing Surgery in Patients with High-Risk Prostate Cancer. / Humke C, Hoeh B, Preisser F, et al. // Current Oncology. 2022;29(4):2385-2394. DOI: 10.3390/curroncol29040193
159. Hwang WL. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. / Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, et al. // JAMA Oncol. 2018;4(5):e175230. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5230
160. Ilario E.N. Perioperative Morbidity of Radical Prostatectomy After Intensive Neoadjuvant Androgen Blockade in Men With High-Risk Prostate Cancer: Results of

Phase II Trial Compared to a Control Group. / Ilario E.N., Bastos D.A., Guglielmetti G.B., et al. // *Clinical Genitourinary Cancer* 2023; 21(1): 43-54. Doi: 10.1016/j.clgc.2022.10.009.

161. Iwamoto H. Prognosis of patients with prostate cancer and middle range prostate - specific antigen levels of 20 – 100 ng / mL. / Iwamoto H, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A // *International braz j urol.* 2019;45(1):61-67. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0143

162. Izumi K. The relationship between prostate-specific antigen and TNM classification or Gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. / Izumi K, Ikeda H, Maolake A, et al // *Prostate.* 2015;75(10):1034-1042. DOI: 10.1002/pros.22985

163. James ND. Docetaxel for Nonmetastatic Prostate Cancer: Long-Term Survival Outcomes in the STAMPEDE Randomized Controlled Trial. / James ND, Ingleby FC, Clarke NW, et al. // *JNCI Cancer Spectr.* 2022;6(4). doi:10.1093/jncics/pkac043

164. Jang TL. Comparative effectiveness of radical prostatectomy with adjuvant radiotherapy versus radiotherapy plus androgen deprivation therapy for men with advanced prostate cancer. / Jang TL, Patel N, Faiena I, et al. // *Cancer.* 2018;124(20):4010-4022. DOI: 10.1002/cncr.31726

165. Jegadeesh N. The role of adjuvant radiotherapy in pathologically lymph node-positive prostate cancer. / Jegadeesh N, Liu Y, Zhang C, et al. // *Cancer.* 2017;123(3):512-520. DOI: 10.1002/cncr.30373

166. Jeschke S. Visualisation of the Lymph Node Pathway in Real Time by Laparoscopic Radioisotope- and Fluorescence-guided Sentinel Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Staging. / Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G. // *Urology.* 2012;80(5):1080-1087. DOI: 10.1016/j.urology.2012.05.050

167. Jiang T. [P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma]. / Jiang T, Jiang H, Song XS, Li XC, Li QL. // *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2005;11(6):448-451, 454.
168. Johnston EW. Multiparametric whole-body 3.0-T MRI in newly diagnosed intermediate- and high-risk prostate cancer: diagnostic accuracy and interobserver agreement for nodal and metastatic staging. / Johnston EW, Latifoltojar A, Sidhu HS, et al // *Eur Radiol*. 2019;29(6):3159-3169. DOI: 10.1007/s00330-018-5813-4
169. Joniau S. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: Long-term outcomes and outcome predictors. / Joniau S, Hsu CY, Gontero P, Spahn M, van Poppel H // *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(3):164-171. DOI: 10.3109/00365599.2011.637956
170. Joniau S. Results of surgery for high-risk prostate cancer. / Joniau S, Tosco L, Briganti A, et al. // *Curr Opin Urol*. 2013;23(4):342-348. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3283620f60
171. Joniau S. Mapping of Pelvic Lymph Node Metastases in Prostate Cancer. / Joniau S, van den Bergh L, Lerut E, et al // *Eur Urol*. 2013;63(3):450-458. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.06.057
172. Kamoi K. The Utility of Transrectal Real-Time Elastography in the Diagnosis of Prostate Cancer. / Kamoi K, Okihara K, Ochiai A, et al. // *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(7):1025-1032. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.12.002
173. Kasivisvanathan V. A multicentre randomised controlled trial assessing whether MRI-targeted biopsy is non-inferior to standard transrectal ultrasound guided biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer in men without prior biopsy: a study protocol. / Kasivisvanathan V, Jichi F, Klotz L, et al // *BMJ Open*. 2017;7(10):e017863. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017863
174. Kattan MW. A Preoperative Nomogram for Disease Recurrence Following Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. / Kattan MW, Eastham JA, Stapleton

- AMF, Wheeler TM, Scardino PT // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(10):766-771. doi:10.1093/jnci/90.10.766
175. Kattan MW. Counseling Men With Prostate Cancer: A Nomogram for Predicting the Presence of Small, Moderately Differentiated, Confined Tumors. / Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al // Journal of Urology. 2003;170(5):1792-1797. DOI: 10.1097/01.ju.0000091806.70171.41
176. Kattan MW. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. / Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, et al. // Cancer. 2009;115(5):1005-1010. DOI: 10.1002/cncr.24083
177. Kattan MW. Postoperative Nomogram for Disease Recurrence After Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. / Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. // Journal of Clinical Oncology. 1999;17(5):1499-1499. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1499
178. Kaufmann S. Simultaneous whole-body PET/MRI with integrated multiparametric MRI for primary staging of high-risk prostate cancer. / Kaufmann S, Kruck S, Gatidis S, et al. // World J Urol. 2020;38(10):2513-2521. DOI: 10.1007/s00345-019-03066-1
179. Kaufmann S. Prostate cancer detection in patients with prior negative biopsy undergoing cognitive-, robotic- or in-bore MRI target biopsy. / Kaufmann S, Russo GI, Bamberg F, et al. // World J Urol. 2018;36(5):761-768. DOI: 10.1007/s00345-018-2189-7
180. Kelly SP. Past, Current, and Future Incidence Rates and Burden of Metastatic Prostate Cancer in the United States. / Kelly SP, Anderson WF, Rosenberg PS, Cook MB. // Eur Urol Focus. 2018;4(1):121-127. DOI: 10.1016/j.euf.2017.10.014
181. Khan MA. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. / Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, et al. // Journal of Urology. 2004;172(5):1835-1839. DOI: 10.1097/01.ju.0000140277.08623.13
182. Kır G. Significance and outcome of nuclear anaplasia and mitotic index in prostatic adenocarcinomas. / Kır G, Sarbay BC, Gumus E. // Urologic Oncology:

Seminars and Original Investigations. 2016;34(10):430.e9-430.e16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.04.017

183. Kishan AU. Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, or External Beam Radiotherapy With Brachytherapy Boost and Disease Progression and Mortality in Patients With Gleason Score 9-10 Prostate Cancer. / Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. // JAMA. 2018;319(9):896. DOI: 10.1001/jama.2018.0587

184. Klein EA. A 17-gene Assay to Predict Prostate Cancer Aggressiveness in the Context of Gleason Grade Heterogeneity, Tumor Multifocality, and Biopsy Undersampling. / Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, et al // Eur Urol. 2014;66(3):550-560. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.05.004

185. Kollermann J. Nondetected Tumor (pT0) after Prolonged, Neoadjuvant Treatment of Localized Prostatic Carcinoma. / Kollermann J, Feek U, Muller H, et al // Eur Urol. 2000;38(6):714-720. DOI: 10.1159/000020367

186. Kollermann J. Prognosis of Stage pT0 after Prolonged Neoadjuvant Endocrine Therapy of Prostate Cancer: A Matched-Pair Analysis. / Kollermann J. // Eur Urol. 2004;45(1):42-45. DOI: 10.1016/j.eururo.2003.06.001

187. Kordan Y. Pathological Stage T2 Subgroups to Predict Biochemical Recurrence After Prostatectomy. / Kordan Y, Chang SS, Salem S, et al. // Journal of Urology. 2009;182(5):2291-2295. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.020

188. Kott O. Development of a Deep Learning Algorithm for the Histopathologic Diagnosis and Gleason Grading of Prostate Cancer Biopsies: A Pilot Study. / Kott O, Linsley D, Amin A, et al. // Eur Urol Focus. 2021;7(2):347-351 DOI: 10.1016/j.euf.2019.11.003

189. Kudahetti SC. Immunohistochemistry for p16, but not Rb or p21, is an independent predictor of prognosis in conservatively treated, clinically localised prostate cancer. / Kudahetti SC, Fisher G, Ambroisine L, et al // Pathology. 2010;42(6):519-523. DOI: 10.3109/00313025.2010.508788

190. Kumar S. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. / Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 2006(4):CD006019. doi:10.1002/14651858.CD006019.pub2
191. Kuriyama M. Serum Prostate-Specific Antigen Values for the Prediction of Clinical Stage and Prognosis in Patients with Prostate Cancer: An Analysis of 749 Cases. / Kuriyama M, Obata K, Miyagawa Y, et al. // International Journal of Urology. 1996;3(6):462-467. DOI: 10.1111/j.1442-2042.1996.tb00577.x
192. Kürönya Z. ERG expression can predict the outcome of docetaxel combined with androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. / Kürönya Z, Sükösd F, Varga L, et al. // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2019;37(4):289.e1-289.e9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2018.12.007
193. Lalonde E. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. / Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J, et al // Lancet Oncol. 2014;15(13):1521-1532. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71021-6
194. Lam TBL. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). / Lam TBL, MacLennan S, Willemse PPM, et al. // Eur Urol. 2019;76(6):790-813. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.020
195. Laukhtina E. Oncologic impact of delaying radical prostatectomy in men with intermediate- and high-risk prostate cancer: a systematic review. / Laukhtina E, Sari Motlagh R, Mori K, et al // World J Urol. 2021;39(11):4085-4099. DOI: 10.1007/s00345-021-03703-8
196. Lebacle C. Integration of MRI to clinical nomogram for predicting pathological stage before radical prostatectomy. / Lebacle C, Roudot-Thoraval F, Moktefi A, Bouanane M, de La Taille A, Salomon L. Integration of MRI to clinical nomogram for

predicting pathological stage before radical prostatectomy. *World J Urol.* 2017;35(9):1409-1415. // *World J Urol.* 2017;35(9):1409-1415. DOI: 10.1007/s00345-016-1981-5

197. Lescay H. Pelvic lymph node dissection at robot-assisted radical prostatectomy: Assessing utilization and nodal metastases within a statewide quality improvement consortium. / Lescay H, Abdollah F, Cher ML, et al. // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2020;38(4):198-203. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.09.026

198. Lestingi JFP. Extended Versus Limited Pelvic Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-risk Prostate Cancer: Early Oncological Outcomes from a Randomized Phase 3 Trial. / Lestingi JFP, Guglielmetti GB, Trinh QD, et al. // *Eur Urol.* 2021;79(5):595-604. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.11.040

199. Leyten GHJM. Prospective Multicentre Evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG Gene Fusions as Diagnostic and Prognostic Urinary Biomarkers for Prostate Cancer. / Leyten GHJM, Hessels D, Jannink SA, et al. // *Eur Urol.* 2014;65(3):534-542. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.014

200. Leyten GHJM. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. / Leyten GHJM, Hessels D, Smit FP, et al. // *Clinical Cancer Research.* 2015;21(13):3061-3070. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3334

201. Lin DW. Veterans Affairs Cooperative Studies Program Study #553: Chemotherapy After Prostatectomy for High-risk Prostate Carcinoma: A Phase III Randomized Study. / Lin DW, Shih MC, Aronson W, et al // *Eur Urol.* 2020;77(5):563-572. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.12.020

202. Loeb S. Knowledge and practice regarding prostate cancer germline testing among urologists: Gaps to address for optimal implementation. / Loeb S, Byrne N, Walter D, et al // *Cancer Treat Res Commun.* 2020;25:100212. DOI: 10.1016/j.ctarc.2020.100212

203. Lotan TL. PTEN loss is associated with upgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy. / Lotan TL, Carvalho FL, Peskoe SB, et al. // *Modern Pathology*. 2015;28(1):128-137. DOI: 10.1038/modpathol.2014.85
204. Luiting HB. Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and location of recurrence after radical prostatectomy: an overview of the current literature. / Luiting HB, van Leeuwen PJ, Busstra MB, et al. // *BJU Int*. 2020;125(2):206-214. DOI: 10.1111/bju.14944
205. Magi-Galluzzi C. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer. / Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA / Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, Dreicer R, Klein EA // *Cancer*. 2007;110(6):1248-1254. DOI: 10.1002/cncr.22897
206. Mahal BA. Clinical and Genomic Characterization of Low-Prostate-specific Antigen, High-grade Prostate Cancer. / Mahal BA, Yang DD, Wang NQ, et al. // *Eur Urol*. 2018;74(2):146-154. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.043
207. Mandel P. Association between Lymph Node Counts and Oncological Outcomes in Lymph Node Positive Prostate Cancer. / Mandel P, Kriegmair MC, Bogdan K, et al // *Eur Urol Focus*. 2017;3(2-3):248-255. DOI: 10.1016/j.euf.2016.02.018
208. Mandel P. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. / Mandel P, Rosenbaum C, Pompe RS, et al. // *World J Urol*. 2017;35(12):1833-1839. DOI: 10.1007/s00345-017-2079-4
209. Mannaerts CK. Multiparametric Ultrasound for Prostate Cancer Detection and Localization: Correlation of B-mode, Shear Wave Elastography and Contrast Enhanced Ultrasound with Radical Prostatectomy Specimens. / Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, et al. // *Journal of Urology*. 2019;202(6):1166-1173. 0000415 DOI: 10.1097/JU.0000000000000415

210. Markowski MC. PSA Doubling Time and Absolute PSA Predict Metastasis-free Survival in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. / Markowski MC, Chen Y, Feng Z, et al. // Clin Genitourin Cancer. 2019;17(6):470-475.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.08.002
211. Mattei A. The Template of the Primary Lymphatic Landing Sites of the Prostate Should Be Revisited: Results of a Multimodality Mapping Study. / Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al // Eur Urol. 2008;53(1):118-125. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.07.035
212. Maurer T. Diagnostic Efficacy of 68 Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. / Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. // Journal of Urology. 2016;195(5):1436-1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025
213. McKay RR. Outcomes of Post-Neoadjuvant Intense Hormone Therapy and Surgery for High Risk Localized Prostate Cancer: Results of a Pooled Analysis of Contemporary Clinical Trials. / McKay RR, Berchuck J, Kwak L, et al. // Journal of Urology. 2021;205(6):1689-1697. DOI: 10.1097/JU.0000000000001632
214. McKay RR. Rationale for and Review of Neoadjuvant Therapy Prior to Radical Prostatectomy for Patients with High-Risk Prostate Cancer. / McKay RR, Choueiri TK, Taplin ME. // Drugs. 2013;73(13):1417-1430. DOI: 10.1007/s40265-013-0107-2
215. McKiernan J. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2–10 ng/ml at Initial Biopsy. / McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, et al. // Eur Urol. 2018;74(6):731-738. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.08.019
216. Meijer D. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA

- PET/CT Imaging. / Meijer D, Donswijk ML, Bodar YJL, et al. // *Journal of Nuclear Medicine*. 2021;62(7):961-967. DOI: 10.2967/jnumed.120.252528
217. Meijer D. Predicting early outcomes in patients with intermediate- and high-risk prostate cancer using prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and magnetic resonance imaging. / Meijer D, Leeuwen PJ, Donswijk ML, et al. // *BJU Int*. 2022;129(1):54-62. DOI: 10.1111/bju.15492
218. Meijer HJM. Magnetic Resonance Lymphography–Guided Selective High-Dose Lymph Node Irradiation in Prostate Cancer. / Meijer HJM, Debats OA, Kunze-Busch M, et al // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012;82(1):175-183. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.023
219. Messing EM. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. / Messing EM, Manola J, Yao J, et al. // *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-479. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70700-8
220. Meyer CP. Tumor volume improves the long-term prediction of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer with positive surgical margins. / Meyer CP, Hansen J, Boehm K, et al. // *World J Urol*. 2017;35(2):199-206. DOI: 10.1007/s00345-016-1861-z
221. Mihelich B.L. Elevated Serum MicroRNA Levels Associate with Absence of High-Grade Prostate Cancer in a Retrospective Cohort. / Mihelich B.L., Maranville J.C., Nolley R., Peehl D.M., Nonn L. // *PLoS One*. 2015;10(4):e0124245. DOI: 10.1371/journal.pone.0124245
222. Mitchell CR. Operational Characteristics of 11 C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Prostate Cancer with Biochemical Recurrence After Initial Treatment. / Mitchell CR, Lowe VJ, Rangel LJ, Hung JC, Kwon ED, Karnes RJ // *Journal of Urology*. 2013;189(4):1308-1313. DOI: 10.1016/j.juro.2012.10.069

223. Mitchell P.S. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. / Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M., et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(30):10513-10518. DOI: 10.1073/pnas.0804549105
224. Mitropoulos D. Validation of the Clavien–Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel. / Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, et al. // Eur Urol Focus. 2018;4(4):608-613. DOI: 10.1016/j.euf.2017.02.014
225. Moghanaki D. Elective irradiation of pelvic lymph nodes during postprostatectomy salvage radiotherapy. / Moghanaki D, Koontz BF, Karlin JD, et al. // Cancer. 2013;119(1):52-60. DOI: 10.1002/cncr.27712
226. Mohler JL. Prostate Cancer, Version 1.2016. / Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2016;14(1):19-30. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0004
227. Moltzahn F. Microfluidic-Based Multiplex qRT-PCR Identifies Diagnostic and Prognostic microRNA Signatures in the Sera of Prostate Cancer Patients. / Moltzahn F., Olshen A.B., Baehner L., et al // Cancer Res. 2011;71(2):550-560. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1229
228. Morigi JJ. Prospective Comparison of 18 F-Fluoromethylcholine Versus 68 Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. / Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. // Journal of Nuclear Medicine. 2015;56(8):1185-1190. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382
229. Moris L. Impact of Lymph Node Burden on Survival of High-risk Prostate Cancer Patients Following Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection. / Moris L, van den Broeck T, Tosco L, et al. // Front Surg. 2016;3:65. doi:10.3389/fsurg.2016.00065.

230. Moris L. Evaluation of Oncological Outcomes and Data Quality in Studies Assessing Nerve-sparing Versus Non-Nerve-sparing Radical Prostatectomy in Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review / Moris L., Gandaglia G., Vilaseca A., Van den Broeck T., Briers E., De Santis M., et al. // *Eur Urol Focus* – 2022 - 8(3) - 690-700. DOI: 10.1016/j.euf.2021.05.009
231. Motterle G. The Role of Radical Prostatectomy and Lymph Node Dissection in Clinically Node Positive Patients. / Motterle G, Ahmed ME, Andrews JR, Karnes RJ. // *Front Oncol.* 2019;9:1395. doi:10.3389/fonc.2019.01395
232. Mottet N. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. / Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. // *Eur Urol.* 2021;79(2):243-262. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
233. Mungovan S.F. 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. DOI: 10.1038/s41585-021-00445-5
234. Muralidhar V. Combined External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy versus Radical Prostatectomy with Adjuvant Radiation Therapy for Gleason 9-10 Prostate Cancer. / Muralidhar V, Mahal BA, Butler S, et al. // *Journal of Urology.* 2019;202(5):973-978. DOI: 10.1097/JU.0000000000000352
235. Murphy C. A Novel System for Estimating Residual Disease and Pathologic Response to Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. / Murphy C, True L, Vakar-Lopez F, et al. // *Prostate.* 2016;76(14):1285-1292. DOI: 10.1002/pros.23215
236. Nam RK. Delay in surgical therapy for clinically localized prostate cancer and biochemical recurrence after radical prostatectomy. / Nam RK, Jewett MAS, Krahn MD, et al // *Can J Urol.* 2003;10(3):1891-1898.
237. Narita S, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. Short-term clinicopathological outcome of neoadjuvant chemohormonal therapy comprising complete androgen

blockade, followed by treatment with docetaxel and estramustine phosphate before radical prostatectomy in Japanese patients with high-risk localized prostate cancer. / Narita S, Tsuchiya N, Kumazawa T, et al. // World J Surg Oncol. 2012;10(1):1. doi:10.1186/1477-7819-10-1

238. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer (Version 3.2020). Текст : электронный // National Comprehensive Cancer Network: [сайт]. – 2020 - https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

239. Nemirovsky A. Surgery associated with increased survival compared to radiation in clinically localized Gleason 9–10 prostate cancer: a SEER analysis. / Nemirovsky A, Huang H, al Kibria GM, Naslund M, Siddiqui MM // World J Urol. 2021;39(2):415-423. DOI: 10.1007/s00345-020-03215-x

240. Nesbitt AL. Delay to radical prostatectomy: Who, why and does it matter? / Nesbitt AL, Smith PG, Antoniou S, Evans GA, Pridgeon SW // J Clin Urol. 2021;14(3):207-212. Doi: 10.1177/2051415820945933

241. Nguyen DP. A Specific Mapping Study Using Fluorescence Sentinel Lymph Node Detection in Patients with Intermediate- and High-risk Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection. / Nguyen DP, Huber PM, Metzger TA, Genitsch V, Schudel HH, Thalmann GN // Eur Urol. 2016;70(5):734-737. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.034

242. Nguyen LN. The Risks and Benefits of Cavernous Neurovascular Bundle Sparing during Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Nguyen LN, Head L, Witiuk K, et al // Journal of Urology. 2017;198(4):760-769. DOI: 10.1016/j.juro.2017.02.3344

243. Nguyen PL. Predicting Prostate Cancer Mortality Among Men With Intermediate to High-Risk Disease and Multiple Unfavorable Risk Factors. / Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, Moul JW, Sun L, D'Amico A v. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2009;73(3):659-664. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.009

244. Nini A. Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancer and Impact on Long-term Survival. / Nini A, Gandaglia G, Fossati N, et al. // *Eur Urol*. 2015;68(5):777-784. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.035
245. Oh WK. Neoadjuvant docetaxel followed by radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer: A preliminary report. / Oh WK, George DJ, Kaufman DS, et al. // *Semin Oncol*. 2001;28:40-44. DOI: 10.1016/s0093-7754(01)90153-8
246. Okotie OT. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. / Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. // *Urology*. 2007;70(6):1117-1120. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.019
247. Onal C. The effect of androgen deprivation therapy on 68Ga-PSMA tracer uptake in non-metastatic prostate cancer patients. / Onal C, Guler OC, Torun N, Reyhan M, Yapar AF. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):632-641. DOI: 10.1007/s00259-019-04581-4
248. Onol FF. Changing clinical trends in 10 000 robot-assisted laparoscopic prostatectomy patients and impact of the 2012 US Preventive Services Task Force's statement against PSA screening. / Onol FF, P. Ganapathi H, Rogers T, et al. // *BJU Int*. 2019;124(6):1014-1021. DOI: 10.1111/bju.14866
249. Ost P. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. / Ost P, Decaestecker K, Lambert B, et al // *Prostate*. 2014;74(3):297-305. DOI: 10.1002/pros.22750
250. Ost P. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. / Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(5):446-453 DOI: 10.1200/JCO.2017.75.4853
251. Paller CJ. Germline Genetic Testing in Advanced Prostate Cancer; Practices and Barriers: Survey Results from the Germline Genetics Working Group of the Prostate

- Cancer Clinical Trials Consortium. / Paller CJ, Antonarakis ES, Beer TM, et al. // Clin Genitourin Cancer. 2019;17(4):275-282.e1. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.04.013
252. Panigrahi GK. Exosomal microRNA profiling to identify hypoxia-related biomarkers in prostate cancer. / Panigrahi GK, Ramteke A, Birks D, et al. // Oncotarget. 2018;9(17):13894-13910. DOI: 10.18632/oncotarget.24532
253. Parekh D. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. / Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, et al. // Eur Urol. 2015;68(3):464-470. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.021
254. Parker WP. Patterns of Recurrence After Postprostatectomy Fossa Radiation Therapy Identified by C-11 Choline Positron Emission Tomography/Computed Tomography. / Parker WP, Evans JD, Stish BJ, et al. // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2017;97(3):526-535. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.014
255. Partin AW. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. / Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. // JAMA. 1997;277(18):1445-1451.
256. Partin AW. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. / Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. // Urol Clin North Am. 1993;20(4):713-725.
257. Passoni NM. Head-to-head comparison of lymph node density and number of positive lymph nodes in stratifying the outcome of patients with lymph node-positive prostate cancer submitted to radical prostatectomy and extended lymph node dissection. / Passoni NM, Abdollah F, Suardi N, et al // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2014;32(1):29.e21-29.e28. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.10.009

258. Patel P. The effect of time from biopsy to radical prostatectomy on adverse pathologic outcomes. / Patel P, Sun R, Shiff B, Trpkov K, Gotto G. // *Res Rep Urol*. 2019;Volume 11:53-60. DOI: 10.2147/RRU.S187950
259. Patt D. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. / Patt D, Gordan L, Diaz M, et al. // *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;(4):1059-1071. DOI: 10.1200/CCI.20.00134
260. Perera M. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga–Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. / Perera M, Papa N, Christidis D, et al. // *Eur Urol*. 2016;70(6):926-937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021
261. Pfister D. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with 68Ga-PSMA-HBED-CC than with 18F-Fluoroethylcholine PET/CT. / Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1410-1417. DOI: 10.1007/s00259-016-3366-9
262. Phin S. Genomic Rearrangements of PTEN in Prostate Cancer. / Phin S, Moore MW, Cotter PD. // *Front Oncol*. 2013;3:240. doi:10.3389/fonc.2013.00240
263. Pierorazio PM. Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30-year experience. / Pierorazio PM, Gorin MA, Ross AE, et al // *Prostate*. 2013;73(15):1673-1680. DOI: 10.1002/pros.22702
264. Pierorazio PM. Contemporaneous comparison of open vs minimally-invasive radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. / Pierorazio PM, Mullins JK, Eifler JB, et al. // *BJU Int*. 2013;112(6):751-757. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11757.x
265. Pinsky PF. Assessing contamination and compliance in the prostate component of the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. / Pinsky PF, Black A, Kramer BS, Miller A, Prorok PC, Berg C. // *Clinical Trials*. 2010;7(4):303-311. DOI: 10.1177/1740774510374091

266. Pond GR. The Prognostic Importance of Metastatic Site in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. / Pond GR, Sonpavde G, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Armstrong AJ // *Eur Urol*. 2014;65(1):3-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.024
267. Pound CR. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. / Pound CR. // *JAMA*. 1999;281(17):1591. DOI: 10.1001/jama.281.17.1591
268. Prayer-Galetti T. 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. / Prayer-Galetti T, Sacco E, Pagano F, et al. // *BJU Int*. 2007;100(2):274-280. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06760.x
269. Preisser F. Persistent Prostate-Specific Antigen After Radical Prostatectomy and Its Impact on Oncologic Outcomes. / Preisser F, Chun FKH, Pompe RS, et al. // *Eur Urol*. 2019;76(1):106-114. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.01.048
270. Preisser F. The Impact of Lymph Node Metastases Burden at Radical Prostatectomy. / Preisser F, Marchioni M, Nazzani S, et al. // *Eur Urol Focus*. 2019;5(3):399-406. DOI: 10.1016/j.euf.2017.12.009
271. Punnen S. How does robot-assisted radical prostatectomy (RARP) compare with open surgery in men with high-risk prostate cancer? / Punnen S, Meng M v., Cooperberg MR, Greene KL, Cowan JE, Carroll PR // *BJU Int*. 2013;112(4):E314-E320. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11493.x
272. Rais-Bahrami S. 18F-Fluciclovine PET/CT performance in biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review. / Rais-Bahrami S, Efstathiou JA, Turnbull CM, et al // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(4):997-1006 DOI: 10.1038/s41391-021-00382-9
273. Raja N. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. / Raja N, Russell CM, George AK. // *Transl Androl Urol*. 2018;7(S4):S436-S442. DOI: 10.21037/tau.2018.07.01

274. Ravi P. Neoadjuvant Novel Hormonal Therapy Followed by Prostatectomy versus Up-Front Prostatectomy for High-Risk Prostate Cancer: A Comparative Analysis. / Ravi P, Kwak L, Xie W, et al. // *Journal of Urology*. 2022;208(4):838-845. DOI: 10.1097/JU.0000000000002803
275. Reeves F. Is there a place for cytoreduction in metastatic prostate cancer? / Reeves F, Costello AJ. // *BJU Int*. 2016;118(1):14-15. DOI: 10.1111/bju.13323
276. Regan MM. Treatment-Free Survival: A Novel Outcome Measure of the Effects of Immune Checkpoint Inhibition—A Pooled Analysis of Patients With Advanced Melanoma. / Regan MM, Werner L, Rao S, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(35):3350-3358. DOI: 10.1200/JCO.19.00345
277. Reichard CA. Radical Prostatectomy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Feasibility, Safety, and Quality of Life Outcomes. / Reichard CA, Gregg JR, Achim MF, et al // *Eur Urol*. 2018;74(2):140-143. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.031
278. Rescigno P. Docetaxel Treatment in PTEN- and ERG-aberrant Metastatic Prostate Cancers. / Rescigno P, Lorente D, Dolling D, et al. // *Eur Urol Oncol*. 2018;1(1):71-77. DOI: 10.1016/j.euo.2018.02.006
279. Ribal MJ. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. / Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, et al. // *Eur Urol*. 2020;78(1):21-28. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.056
280. Richardsen E. Evaluation of the proliferation marker Ki-67 in a large prostatectomy cohort. Ahmed A, ed. / Richardsen E, Andersen S, Al-Saad S, et al. // *PLoS One*. 2017;12(11):e0186852. DOI: 10.1371/journal.pone.0186852
281. Roach M. Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on radiation therapy oncology group clinical trials. / Roach M, Lu J, Pilepich M v., et al // *International Journal of Radiation*

Oncology Biology Physics. 2000;47(3):609-615. DOI: 10.1016/s0360-3016(00)00578-2

282. Roach M. Predictive models in external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. / Roach M, Waldman F, Pollack A. // Cancer. 2009;115(S13):3112-3120. DOI: 10.1002/cncr.24348

283. Roach PJ. The Impact of 68 Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. / Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. // Journal of Nuclear Medicine. 2018;59(1):82-88. DOI: 10.2967/jnumed.117.197160

284. Robinson D. Prostate Cancer Death After Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Nationwide Population-based Observational Study. / Robinson D, Garmo H, Lissbrant IF, et al // Eur Urol. 2018;73(4):502-511. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.039

285. Roscigno M. Difference in Frequency and Distribution of Nodal Metastases Between Intermediate and High Risk Prostate Cancer Patients: Results of a Superextended Pelvic Lymph Node Dissection. / Roscigno M, Nicolai M, la Croce G, et al. // Front Surg. 2018;5:52. doi:10.3389/fsurg.2018.00052

286. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? / Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. // Eur Radiol. 2010;20(5):1254-1266. DOI: 10.1007/s00330-009-1647-4

287. Ruiz-Plazas X. Liquid Biopsy-Based Exo-oncomiRNAs Can Predict Prostate Cancer Aggressiveness. / Ruiz-Plazas X, Altuna-Coy A, Alves-Santiago M, et al. // Cancers (Basel). 2021;13(2):250. doi:10.3390/cancers13020250

288. Salido-Guadarrama A.I. Urinary microRNA-based signature improves accuracy of detection of clinically relevant prostate cancer within the prostate-specific antigen grey zone. / Salido-Guadarrama A.I., Morales-Montor J.G., Rangel-Escareño C., et al. // Mol Med Rep. 2016;13(6):4549-4560. DOI: 10.3892/mmr.2016.5095

289. Salomon L. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. / Salomon L., Anastasiadis A.G., Johnson C.W., et al. // *Urology*. 2003;62(2):304-309. DOI: 10.1016/s0090-4295(03)00373-x
290. Samsonov R. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. / Samsonov R, Shtam T, Burdakov V, et al. // *Prostate*. 2016;76(1):68-79. DOI: 10.1002/pros.23101
291. Sanda MG. Association Between Combined TMPRSS2:ERG and PCA3 RNA Urinary Testing and Detection of Aggressive Prostate Cancer. / Sanda MG, Feng Z, Howard DH, et al // *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1085-1093. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0177.
292. Sanli Y. Relationships between serum PSA levels, Gleason scores and results of 68Ga-PSMAPET/CT in patients with recurrent prostate cancer. / Sanli Y, Kuyumcu S, Sanli O, et al. // *Ann Nucl Med*. 2017;31(9):709-717. DOI: 10.1007/s12149-017-1207-y
293. Sasaki T. Neoadjuvant Chemohormonal Therapy before Radical Prostatectomy for Japanese Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer. / Sasaki T., Nishikawa K., Kato M., Masui S., Yoshio Y., Sugimura Y., Inoue T. // *Medical Sciences*. 2021; Vol 9. P.24-34. DOI: 10.3390/medsci9020024
294. Schröder FH. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. / Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al // *New England Journal of Medicine*. 2012;366(11):981-990. DOI: 10.1056/NEJMoa1113135
295. Schroeck FR. Race and prostate weight as independent predictors for biochemical recurrence after radical prostatectomy. / Schroeck FR, Sun L, Freedland SJ, Jayachandran J, Robertson CN, Moul JW. // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(4):371-376. DOI: 10.1038/pcan.2008.18
296. Schulman C.C. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0

- prostate cancer. European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. / Schulman C.C., Debruyne F.M.J., Forster G., Selvaggi F.P., Zlotta A.R., Witjes W.P.J // *Eur Urol.* 2000;38(6):706-713. DOI: 10.1159/000020366
297. Schumacher MC. Good Outcome for Patients with Few Lymph Node Metastases After Radical Retropubic Prostatectomy. / Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE // *Eur Urol.* 2008;54(2):344-352. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.05.023
298. Seisen T. Predicting the risk of harboring high-grade disease for patients diagnosed with prostate cancer scored as Gleason ≤ 6 on biopsy cores. / Seisen T, Roudot-Thoraval F, Bosset PO, et al // *World J Urol.* 2015;33(6):787-792. DOI: 10.1007/s00345-014-1348-8
299. Sella A. Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Poor-Prognosis Localized Prostate Cancer. / Sella A, Zisman A, Kovel S, Yarom N, Leibovici D, Lindner A. // *Urology.* 2008;71(2):323-327. DOI: 10.1016/j.urology.2007.08.060
300. Shahait M. Ki-67 expression predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy in the setting of positive surgical margins. / Shahait M, Nassif S, Tamim H, et al // *BMC Urol.* 2018;18(1):13. doi:10.1186/s12894-018-0330-y
301. Shao YH. Contemporary Risk Profile of Prostate Cancer in the United States. / Shao YH, Demissie K, Shih W, et al. // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2009;101(18):1280-1283. DOI: 10.1093/jnci/djp262
302. Sharma V. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Salvage Radiotherapy Outcomes After Radical Prostatectomy. / Sharma V, Nehra A, Colicchia M, et al. // *Eur Urol.* 2018;73(6):879-887. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.11.012
303. Shelley MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. / Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD // *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):9-17. DOI: 10.1016/j.ctrv.2008.08.002

304. Siegel R. Cancer statistics, 2019. / Siegel R, Miller K, Jemal A // *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551
305. Sighinolfi MC. External validation of a novel side-specific, multiparametric magnetic resonance imaging-based nomogram for the prediction of extracapsular extension of prostate cancer: preliminary outcomes on a series diagnosed with multiparametric magnetic resonance im. / Sighinolfi MC, Sandri M, Torricelli P, et al. // *BJU Int.* 2019;124(2):192-194. DOI: 10.1111/bju.14665
306. Sivaraman A. Older patients with low Charlson score and high-risk prostate cancer benefit from radical prostatectomy. / Sivaraman A, Ordaz Jurado G, Cathelineau X, et al // *World J Urol.* 2016;34(10):1367-1372. DOI: 10.1007/s00345-016-1784-8
307. Sonn GA. Prostate Magnetic Resonance Imaging Interpretation Varies Substantially Across Radiologists. / Sonn GA, Fan RE, Ghanouni P, et al. // *Eur Urol Focus.* 2019;5(4):592-599. DOI: 10.1016/j.euf.2017.11.010
308. Sonpavde G. Neoadjuvant systemic therapy for urological malignancies. / Sonpavde G, Sternberg CN // *BJU Int.* 2009;106(1):6-22. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09425.x
309. Sooriakumaran P. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. / Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, et al. // *Eur Urol.* 2016;69(5):788-794. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.023
310. Spratt DE. Patterns of Lymph Node Failure after Dose-escalated Radiotherapy: Implications for Extended Pelvic Lymph Node Coverage. / Spratt DE, Vargas HA, Zumsteg ZS, et al // *Eur Urol.* 2017;71(1):37-43. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.043
311. Stephenson A.J. Prostate Cancer–Specific Mortality After Radical Prostatectomy for Patients Treated in the Prostate-Specific Antigen Era. / Stephenson A.J., Kattan M.W., Eastham J.A., et al // *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(26):4300-4305. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.2501

312. Steuber T. Radical prostatectomy improves progression-free and cancer-specific survival in men with lymph node positive prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a confirmatory study. / Steuber T, Budäus L, Walz J, et al // *BJU Int.* 2011;107(11):1755-1761. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09730.x
313. Suardi N. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years. / Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. // *Eur Urol.* 2015;67(2):299-309. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011
314. Sun L. Obesity is a predictor in prostate cancer patients receiving prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy. / Sun L, Xu T, Yuan X, et al. // *Tumori Journal.* 2020;106(2):133-138. DOI: 10.1177/0300891619868281
315. Sundi D. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. / Sundi D, Wang VM, Pierorazio PM, et al // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(1):57-63. DOI: 10.1038/pcan.2013.46
316. Supiot S. OLIGOPELVIS – GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. / Supiot S, Rio E, Pecteau V, et al. // *BMC Cancer.* 2015;15(1):646. doi:10.1186/s12885-015-1579-0
317. Symmans W.F. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. / Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C., et al // *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(28):4414-4422. 10.1200/JCO.2007.10.6823
318. Tan N. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. / Tan N, Bavadian N, Calais J, et al. // *Journal of Urology.* 2019;202(2):231-240. DOI: 10.1097/JU.000000000000198

319. Teoh JYC. A Global Survey on the Impact of COVID-19 on Urological Services. / Teoh JYC, Ong WLK, Gonzalez-Padilla D, et al. // *Eur Urol.* 2020;78(2):265-275. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.025
320. Thalgott M. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. / Thalgott M, Horn T, Heck MM, et al. // *J Hematol Oncol.* 2014;7(1):20. doi:10.1186/1756-8722-7-20
321. Theiss M. Prognostic significance of capsular invasion and capsular penetration in patients with clinically localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. / Theiss M, Wirth MP, Manseck A, Frohmüller HGW // *Prostate.* 1995;27(1):13-17. DOI: 10.1002/pros.2990270104
322. Thompson IM. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. / Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. // *Journal of Urology.* 2009;181(3):956-962. DOI: 10.1016/j.juro.2008.11.032
323. Tilki D. Surgery vs Radiotherapy in the Management of Biopsy Gleason Score 9-10 Prostate Cancer and the Risk of Mortality. / Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. // *JAMA Oncol.* 2019;5(2):213-220. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4836
324. Tokuda Y. Prostate Cancer Topography and Patterns of Lymph Node Metastasis. / Tokuda Y., Carlino L.J., Gopalan A., et al. // *American Journal of Surgical Pathology.* 2010;34(12):1862-1867. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181fc679e
325. Tollefson MK. Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. / Tollefson MK, Karnes RJ, Kwon ED, et al. // *Mayo Clin Proc.* 2014;89(3):308-318. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.12.001
326. Tomlins SA. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. / Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. // *Eur Urol.* 2016;70(1):45-53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.039

327. Tosco L. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. / Tosco L, Laenen A, Briganti A, et al // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017;20(4):407-412. DOI: 10.1038/pcan.2017.29
328. Touijer KA. Indications for and anatomical extent of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: Practice patterns of uro-oncologists in North America. / Touijer KA, Ahallal Y, Guillonneau BD // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2013;31(8):1517-1521.e2. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.021
329. Touijer KA. Survival Outcomes of Men with Lymph Node-positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: A Comparative Analysis of Different Postoperative Management Strategies. / Touijer KA, Karnes RJ, Passoni N, et al // Eur Urol. 2018;73(6):890-896. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.09.027
330. Treglia G. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis. / Treglia G, Ceriani L, Sadeghi R, et al. // Clin Chem Lab Med. 2014;52(5):725-733. doi:10.1515/cclm-2013-0675
331. Trock BJ. Prostate Cancer–Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation in Men With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. / Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. // JAMA. 2008;299(23):2760-2769. doi:10.1001/jama.299.23.2760
332. Tsuzuki T. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. / Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI // Journal of Urology. 2005;173(2):450-453. DOI: 10.1097/01.ju.0000151370.82099.1a
333. Tutrone R. Clinical utility of the exosome based ExoDx Prostate(IntelliScore) EPI test in men presenting for initial Biopsy with a PSA 2–10 ng/mL. / Tutrone R,

Donovan MJ, Torkler P, et al. // Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(4):607-614. DOI: 10.1038/s41391-020-0237-z

334. Tyritzis SI. Hospital readmissions after limited vs. extended lymph node dissection during open and robot-assisted radical prostatectomy. / Tyritzis SI, Wilderäng U, Lantz AW, et al // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;38(1):5.e1-5.e8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.07.015

335. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.: [сайт]. – 2017. – URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf. – Режим доступа: для всех пользователей. – Текст: электронный.

336. Uemura H. United in Fight against prOstate cancer (UFO) registry: first results from a large, multi-centre, prospective, longitudinal cohort study of advanced prostate cancer in Asia. / Uemura H, Ye D, Kanesvaran R, et al. // BJU Int. 2020;125(4):541-552. DOI: 10.1111/bju.14980

337. Valentino A. Exosomal microRNAs in liquid biopsies: future biomarkers for prostate cancer. / Valentino A, Reclusa P, Sirera R, et al. // Clinical and Translational Oncology. 2017;19(6):651-657. DOI: 10.1007/s12094-016-1599-5

338. Vallet BB. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchidectomy. / Vallet BB. // Del Me J. 1944;16:18-20.

339. van Neste L. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker–Based Risk Score. / van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, et al. // Eur Urol. 2016;70(5):740-748. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.04.012

340. VanderWeele DJ. Genomic Heterogeneity Within Individual Prostate Cancer Foci Impacts Predictive Biomarkers of Targeted Therapy. / VanderWeele DJ, Finney R, Katayama K, et al // Eur Urol Focus. 2019;5(3):416-424. DOI: 10.1016/j.euf.2018.01.006

341. Vargas HA. Localizing sites of disease in patients with rising serum prostate-specific antigen up to 1 ng/ml following prostatectomy: How much information can conventional imaging provide? / Vargas HA, Martin-Malburet AG, Takeda T, et al // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2016;34(11):482.e5-482.e10. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.05.026
342. Velho PI. Clinical outcomes and genomic analysis in patients with very high-risk clinically localized prostate cancer treated by radical prostatectomy. / Velho PI, Lim D, Wang H, et al. // Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15_suppl):5067-5067. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5067
343. Verhagen PCMS. Does Local Treatment of the Prostate in Advanced and/or Lymph Node Metastatic Disease Improve Efficacy of Androgen-Deprivation Therapy? A Systematic Review. / Verhagen PCMS, Schröder FH, Collette L, Bangma CH. // Eur Urol. 2010;58(2):261-269. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.05.027
344. Vickers AJ. Systematic Review of Pretreatment Prostate-Specific Antigen Velocity and Doubling Time As Predictors for Prostate Cancer. / Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. // Journal of Clinical Oncology. 2009;27(3):398-403. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1685
345. von Minckwitz G. Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis After Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. / von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al // Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15):1796-1804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595
346. Waingankar N. Weighted Gleason Grade Group (WG GG): A new prostate cancer biopsy reporting system with prognostic potential. / Waingankar N, Martini A, Griffiths L, et al. // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2020;38(3):78.e15-78.e21. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.10.009
347. Wallis CJD. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. / Wallis CJD, Catto JWF, Finelli A, et al. // Eur Urol. 2020;78(5):731-742. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.030

348. Walsh PC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. / Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC // *Prostate*. 1983;4(5):473-485. DOI: 10.1002/pros.2990040506
349. Wang Y. PTEN genomic deletion defines favorable prognostic biomarkers in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. / Wang Y, Dai B. // *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5430-5437.
350. Washino S. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. / Washino S, Okochi T, Saito K, et al. // *BJU Int*. 2017;119(2):225-233 DOI: 10.1111/bju.13465
351. Weckermann D. Sentinel Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: Experience With More Than 1,000 Patients. / Weckermann D, Dorn R, Trefz M, Wagner T, Wawroschek F, Harzmann R // *Journal of Urology*. 2007;177(3):916-920. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.074
352. Westerman ME. Impact of time from biopsy to surgery on complications, functional and oncologic outcomes following radical prostatectomy. / Westerman ME, Sharma V, Bailey GC, et al // *International braz j urol*. 2019;45(3):468-477. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0196
353. Williams SB. Discerning the survival advantage among patients with prostate cancer who undergo radical prostatectomy or radiotherapy: The limitations of cancer registry data. / Williams SB, Huo J, Chamie K, et al. // *Cancer*. 2017;123(9):1617-1624. DOI: 10.1002/cncr.30506
354. Winter A. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. / Winter A, Henke RP, Wawroschek F. // *BMC Urol*. 2015;15(1):10. doi:10.1186/s12894-015-0004-y

355. Wojtarowicz M. Assessment of the Impact of Pentafecta Parameters Affecting the Quality of Life of Patients Undergoing Laparoscopic Radical Prostatectomy / Wojtarowicz M., Przepiera A., Lemiński A., Gołąb A., Słojewski M. // *Int J Environ Res Public Health* 2023. - Vol.4; - 20(2) - 944. DOI: 10.3390/ijerph20020944
356. Xia L. Contemporary National Trends and Variations of Pelvic Lymph Node Dissection in Patients Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy. / Xia L, Chen B, Jones A, et al. // *Clin Genitourin Cancer*. 2021;19(4):309-315. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.01.005
357. Xia L. Surgical Delay and Pathological Outcomes for Clinically Localized High-Risk Prostate Cancer. / Xia L, Talwar R, Chelluri RR, Guzzo TJ, Lee DJ // *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):e2028320. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.28320
358. Xiao YT. Assessing the safety and feasibility of neoadjuvant hormone and radiation therapy followed by robot-assisted radical prostatectomy for treating locally advanced prostate cancer: protocol for an open-label, dose-escalation, single-centre, phase I clinical. / Xiao YT, Zhao X, Chang Y, et al. // *BMJ Open*. 2020;10(11):e038678. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038678
359. Yaxley JW. Reconsidering the role of pelvic lymph node dissection with radical prostatectomy for prostate cancer in an era of improving radiological staging techniques. / Yaxley JW, Dagher J, Delahunt B, Egevad L, Srigley J, Samarasinghe H. // *World J Urol*. 2018;36(1):15-20. DOI: 10.1007/s00345-017-2119-0
360. Yossepowitch O. Secondary Therapy, Metastatic Progression, and Cancer-Specific Mortality in Men with Clinically High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy. / Yossepowitch O., Eggener S.E., Serio A.M., et al. // *Eur Urol*. 2008;53(5):950-959. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.008
361. Yuh BE. Robotic Extended Pelvic Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. / Yuh BE, Ruel NH, Mejia R, Wilson CM, Wilson TG. // *Eur Urol*. 2012;61(5):1004-1010. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.048

362. Zanaty M. Does surgical delay for radical prostatectomy affect biochemical recurrence? A retrospective analysis from a Canadian cohort. / Zanaty M, Alnazari M, Ajib K, et al. // *World J Urol.* 2018;36(1):1-6. DOI: 10.1007/s00345-017-2105-6
363. Zareba P. Contemporary Patterns of Care and Outcomes of Men Found to Have Lymph Node Metastases at the Time of Radical Prostatectomy. / Zareba P, Eastham J, Scardino PT, Touijer K // *Journal of Urology.* 2017;198(5):1077-1084. DOI: 10.1016/j.juro.2017.06.062
364. Zedan AH. Circulating miRNAs in localized/locally advanced prostate cancer patients after radical prostatectomy and radiotherapy. / Zedan AH, Hansen TF, Assenholt J, Madsen JS, Osther PJS // *Prostate.* 2019;79(4):425-432. DOI: 10.1002/pros.23748
365. Zelefsky MJ. Metastasis After Radical Prostatectomy or External Beam Radiotherapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer: A Comparison of Clinical Cohorts Adjusted for Case Mix. / Zelefsky MJ, Eastham JA, Cronin AM, et al // *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(9):1508-1513. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2265
366. Zhou F. TMPRSS2-ERG activates NO-cGMP signaling in prostate cancer cells. / Zhou F, Gao S, Han D, et al // *Oncogene.* 2019;38(22):4397-4411. DOI: 10.1038/s41388-019-0730-9
367. Zumsteg ZS. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. / Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, et al. // *BJU Int.* 2017;120(5B):E87-E95. DOI: 10.1111/bju.13903

Список приложений

Приложение 1. Группы риска локализованного и местно-распространенного РПЖ согласно классификации Европейской ассоциации урологов (EAU) (на основании классификации D'Amico).

	Группа риска			
	Низкий	Промежуточный	Высокий	Крайне высокий
Характеристики заболевания	ПСА < 10 нг/мл и сумма Глисона <7 и клиническая стадия сT1- T2a	ПСА 10-20 нг/мл или сумма Глисона 7 или клиническая стадия сT2b	ПСА > 20 нг/мл или сумма Глисона 8- 10 или клиническая стадия сT2c	Любой уровень ПСА, любая сумма Глисона, клиническая стадия сT3-T4 или сN+
Распространенность опухоли	Локализованный			Местно-распространенный и лимфогенно-диссеминированный

Приложение 2. Группы риска локализованного и местно-распространенного РПЖ согласно классификации NCCN.

Группа риска						
Очень низкий	Низкий	Промежуточный благоприятный	Промежуточный неблагоприятный	Высокий	Очень высокий	Местно-распр.
ПСА < 10 нг/мл и сумма Глисона ≤6 (ISUP 1), и клиническая стадия cT1, и ≤3 позитивных биоптатов, и <50% опухоли в биоптате, и плотность ПСА <0,15 нг/мл/г	ПСА < 10 нг/мл, и сумма Глисона ≤6 (ISUP 1), и клиническая стадия cT1-2a	ПСА 10-20 нг/мл или сумма Глисона 7 (3+4), ISUP 2, или клиническая стадия cT2b-T2c И процент позитивных биоптатов <50%	ПСА 10-20 нг/мл или сумма Глисона 7 (3+4), ISUP 2, или клиническая стадия cT2b-T2c И процент позитивных биоптатов >50%	Клиническая стадия cT3a, или Глисон 7 (4+3), или 8 (4+4), ISUP 3-4, или ПСА > 20 нг/мл	cT3b-T4, или Глисон 9 (5+4), или 10 (5+5), ISUP 5, или > 4 биоптатов с паттерном 4 или 5	Любая T, N+, M0

Приложение 3. Классификация послеоперационных осложнений по Клавьен-Диндо (Clavien-Dindo).

Степень	Определение
1	Любые отклонения от нормы в послеоперационном периоде, которые не требуют проведения хирургического, эндоскопического и радиологического вмешательства. Проводилась только консервативная терапия – противорвотные, жаропонижающие, анальгезирующие и мочегонные средства, введение электролитов, физиотерапия, а также лечение раневой инфекции, развившейся в стационаре.

2	Осложнения, требующие расширения объема медикаментозной терапии, помимо средств, указанных при осложнениях 1 степени, а также переливания крови и парентерального питания
3	Осложнения, требующие хирургического, эндоскопического или радиологического вмешательства. Подразделяются на:
3a	Вмешательства, выполняемые без анестезии
3b	Вмешательства, выполняемые под общей анестезией
4	Опасные для жизни осложнения, требующие пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. Подразделяются на:
4a	Недостаточность функции одного органа, включая диализ
4b	Полиорганная недостаточность
5	Смерть от возникшего осложнения

Приложение 4. Оценка эректильной дисфункции по шкале МИЭФ-5.

1. Как Вы оцениваете степень Вашей уверенности в том, что Вы можете достичь и удержать эрекцию?		Очень низкая	Низкая	Средняя	Высокая	Очень высокая
		1	2	3	4	5
2. Когда при сексуальной стимуляции у Вас возникала эрекция, как часто она была достаточной для введения 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 сохранять эрекцию после введения 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 сохранять эрекцию до завершения полового акта?	Не пытался совершить половой акт	Чрезвычайно трудно	Очень трудно	Трудно	Немного затруднено	Нетрудно
	0	1	2	3	4	5
5. При попытках совершить половой акт часто Вы были удовлетворены ?	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 Вами общее количество баллов составляет **21** или меньше, у Вас есть признаки эректильной дисфункции. Вам необходимо поговорить об этом с Вашим врачом-урологом.