

**АЗЕРБАЙДЖАНСКАЯ РЕСПУБЛИКА**

*На правах рукописи*

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Специальность: 3224.01 – «онкология»

3234.01 – «урология»

Отрасль науки: Медицина

Соискатель: **Гулиев Фуад Адалет оглы**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора наук

**Баку – 2021**

Работа выполнена в Национальном Центре Онкологии  
Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики и в  
Университете Хаджеттепе (Турция)

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки, академик  
**Алиев Джамиль Азиз оглы**

профессор  
**Халук Озен**

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент  
**Газыев Абузер Юсиф оглы**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
**Матвеев Всеволод Борисович**

профессор  
**Берк Бургу**

профессор  
**Талха Муэззиноглы**

Разовый Диссертационный совет с регистрационным номером ВЕД  
2.06/2 в Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте  
Азербайджанской Республики созданный на базе Диссертационного  
совета ED 2.06 Азербайджанского медицинского университета

Председатель диссертационного совета:

\_\_\_\_\_ доктор медицинских наук, профессор  
**Хадыев Сурхай Исмаил оглы**

Ученый секретарь диссертационного совета:

\_\_\_\_\_ доктор медицинских наук, профессор  
**Джамалов Фариз Хидаят оглы**

Председатель научного семинара:

\_\_\_\_\_ доктор медицинских наук, профессор  
**Насиров Мамед Яхия оглы**

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных заболеваний и занимает ведущее место в общей онкологической статистике по смертности среди мужчин среднего и пожилого возраста. В большинстве случаев, заболевание затрагивает трудоспособную часть мужского населения, что говорит об актуальности вопроса своевременной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения.<sup>1</sup>

Данные эпидемиологических исследований, направленные на изучение частоты РПЖ, существенно варьируют в различных странах. В Европе в 2008 году было диагностировано 382000 новых случаев (22,2% от общего количества) РПЖ. Смертность от РПЖ, в свою очередь, составила 89000 (9,3%) и заняла третье место, уступая лишь раку легкого 255000 (26,6%) и колоректальному раку 110000 (11,5%).<sup>2</sup> На основании результатов Европейского канцер регистра (European Cancer Observatory (EUREG database), включившего в себя данные 26 стран, было продемонстрировано, что в странах Восточной и Южной Европы наблюдается положительная динамика в показателях выявляемости данного заболевания.<sup>3</sup>

Что касается ситуации в Азербайджанской Республике, то хотелось бы отметить, что по данным канцер регистра в структуре онкологической заболеваемости мужского населения отмечается неуклонный рост в показателях заболеваемости РПЖ. Так например, в 2009 году показатель заболеваемости составлял 2,9 на 100 000 мужского населения, в то время как в 2011, 2012 и 2013 годах данный

---

<sup>1</sup> Larsen S.B. Socioeconomic position and mortality among patients with prostate cancer: influence of mediating factors / S.B.Larsen, K.Brasso, J.Christensen [et al.] // Acta Oncol, -2017. №56(4). -p. 563-568

<sup>2</sup> Wong, M.C. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries / Martin C. S. Wong, William B. Goggins, Harry H. X. Wang [et al.] //European Urology, - 2016. Nov; 70, 5, - p. 862-874

<sup>3</sup> Zhou, C.K. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group / Cindy Ke Zhou, David P. Check, Joannie Lortet-Tieulent [et al.] //International Journal of Cancer, -2016. Mar; 138, 6 - p. 1388-1400.

показатель составил 3,9, 3,9 и 4,3 соответственно. Рост данного показателя, в первую очередь, ассоциируется с проведением постоянных просветительных работ среди населения и увеличением продолжительности жизни мужского населения в стране за последние 10 лет.<sup>4</sup>

Местно-распространенный РПЖ характеризуется агрессивной биологией опухоли, высокой вероятностью существования местных и отдаленных метастазов, наличием неблагоприятного прогноза заболевания.<sup>5</sup> Несмотря на достижения экспериментальной и клинической онкологии, усовершенствование методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ и т.д.), широкое использование простатического специфического антигена (ПСА) и его производных, проблема предоперационного прогнозирования стадии заболевания, в частности, определения ”границы” между локализованным и местно-распространенным РПЖ остается нерешенной.<sup>6</sup>

На сегодняшний день, в области онкоурологии, спорными остаются вопросы лечения местно-распространенного рака предстательной железы (РПЖ). Причиной для продолжающихся дебатов являются погрешности в клиническом стадировании и недостаток информации о преимуществах и целесообразности используемых методов лечения. В соответствии с руководствами Европейской Ассоциации Урологов (ЕАУ) основными методами лечения РПЖ являются РПЭ, ЛТ и ГТ. Наличие сопутствующих заболеваний, возраст пациента, предполагаемая продолжительность жизни, клиническая стадия заболевания и вероятность прогрессирования играют немаловажную роль в выборе оптимальной тактики лечения.<sup>7</sup>

---

<sup>4</sup> Алиев, Д.А. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008-2013 гг. / Д.А. Алиев, Ф.А. Гулиев, Ф.А. Марданлы [и др.] // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, - Bakı: - 2014. №2, - s. 32-38.

<sup>5</sup> Choyke P.L. The state of prostate MRI in 2013: into the breach. / P.L.Choyke, B.Turkbey // *Oncology (Williston Park)*, - 2013. №27(4). - p. 274-276

<sup>6</sup> Dell'atti L. Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. // *Journal Ultrasound*, - 2014. №17(1). -p. 47-51

<sup>7</sup> Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. / A.Heidenreich, P.J.Bastian, J.Bellmunt [et al.] // *Eur Urol*, -2014. №65(2), p. 467-479

Следует отметить, что наряду с растущим интересом к хирургическому методу лечения, в последние годы в руководствах по онкоурологии все чаще стали отмечать целесообразность проведения ЛТ в комбинации с гормонотерапией (ГТ).<sup>8</sup> Комбинирование лучевой и гормональной терапий привело к улучшению показателей канцер-специфической и общей выживаемости.<sup>9</sup>

Хирургическое лечение РПЖ преследуют две основные цели: полное излечение и местный контроль заболевания. Проблема целесообразности выполнения РПЭ пациентам с местно-распространенным РПЖ остается дискуссионной, а причиной тому служит низкая безрецидивная выживаемость без адъювантной терапии и высокая вероятность операционных осложнений. На протяжении долгого времени отношение к выполнению РПЭ при местно-распространенном процессе или у пациентов с высоким риском прогрессии было довольно скептическим, считалось неоправданным и нецелесообразным.<sup>10</sup>

С хирургической точки зрения, прогнозирование экстракапсулярного роста опухоли необходимо для определения объема хирургического вмешательства и информирования пациента о вероятных послеоперационных осложнениях.<sup>11</sup> На сегодняшний день, в целях определения оптимального объема проводимого хирургического вмешательства РПЖ и прогнозирования вероятности прогрессирования используют классификацию Д'Амико и номограмму Партина. Эти прогностические модели основаны на совокупности таких параметров как - клиническая

---

<sup>8</sup> Bekelman J.E. Effectiveness of androgen-deprivation therapy and radiotherapy for older men with locally advanced prostate cancer / J.E.Bekelma, N.Mitra, E.A.Handorf [et al.] // Journal Clin. Oncol, -2015. №33(7). p. 716-722

<sup>9</sup> Drouin S.J. Combined hormonotherapy with external beam radiotherapy in locally advanced prostate cancer: do side effects overlap the advantages? / S.J.Drouin, M.Rouprêt, A Bossi [et al.] // Prog Urol, - 2010. №20. -p.186-191

<sup>10</sup> Ischia J. Radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. / J.Ischia, M.Gleave // Int Journal Urol,- 2013. №20(3). - p. 290-300

<sup>11</sup> Ristau B.T., Cahn D., Uzzo R.G. et al. The role of radical prostatectomy in high-risk localized, node-positive and metastatic prostate cancer. / B.T.Ristau, D.Cahn, R.G.Uzzo [et al.] // Future Oncol, -2016. №12(5). - p. 687-699

стадия, предоперационный уровень ПСА и степень злокачественности опухоли по индексу Глисона на биоптатах.<sup>12</sup> Партин и коллеги были первыми, кто на основании предоперационных параметров предложили математическую модель, способную прогнозировать послеоперационную стадию заболевания. В последующие годы, предложенная математическая модель была подвергнута ряду изменений, доработок и внешних валидизаций.<sup>13</sup> Тем не менее, некоторые из исследований не смогли продемонстрировать и подтвердить высокую точность и возможность номограммы Партина в прогнозировании экстракапсулярной экстензии РПЖ. Помимо прогнозирования экстракапсулярной экстензии опухолевого процесса немало важной задачей, стоящей перед клиницистами является определение вероятности развития БхР после проведенного лечения.<sup>14</sup>

Несмотря на определенный прогресс, достигнутый в изучении круга вопросов, связанных с методикой ведения больных, отсутствие общепринятых клинических руководств по лечению местно-распространенного РПЖ или же пациентов с высоким риском, побудили нас сосредоточить внимание на данной проблеме и подтолкнули на проведение настоящего исследования.

**Цель работы.** Разработать методы, способствующие совершенствованию тактики и улучшению результатов лечения больных местно-распространенным раком предстательной железы.

### **Задачи исследования**

1. Оценить информативность предоперационных клинико-лабораторных параметров в прогнозировании стадии патологического процесса.

---

<sup>12</sup> Bhojani N. Partin tables cannot accurately predict the pathological stage at radical prostatectomy. / N. Bhojani, S.Ahyai, M.Graefen [et al.] // Eur Journal Surg Oncol, -2009. №35. - p. 123-128

<sup>13</sup> D'Amico A.V. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era./ A.V.D'Amico, R.Whittington, S.B.Malkowicz [et al.] // Journal Urol, -2001. №166.- p. 2185

<sup>14</sup> Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. / M.L.Blute, E.J.Bergstralh, A.W.Partin [et al.] // Journal Urol, -2000. №164. p.1591-1595

2. Разработать модель определения экстракапсулярной экстензии и провести сравнительную оценку с номограммой Партина.

3. Провести сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного методов лечения в зависимости от специфики групп больных.

4. С помощью методов многофакторного и регрессионного анализа оценить характер влияния учитываемых данных на прогноз заболевания.

5. Определить рациональную тактику лечения и оптимизировать объём лимфодиссекции у пациентов раком предстательной железы в разных группах наблюдения.

6. Провести многофакторный анализ осложнений и предоставить соответствующие рекомендации для проведения профилактических мероприятий по снижению осложнений и сохранению качества жизни.

### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные 438 пациентов с диагнозом РПЖ, получивших лечение на базе онкоурологического отделения Национального Центра Онкологии Азербайджанской Республики и кафедр урологии и лучевой терапии Университета Хаджетеппе (Турция) в период с июля 2001 по ноябрь 2015 гг.

Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с проводимым лечением. Первую (хирургическую) группу составили 296 пациентов, перенесших РПЭ. Тридцати пациентам в этой группе РПЭ была выполнена лапароскопическим методом. Всем пациентам в предоперационном периоде и до начала программы облучения проводились общеклинические обследования, позволяющие оценить общее состояние пациента и выработать оптимальный план лечения. Вторую (комбинированную) группу составили 142 пациента, получившие ЛТ в комбинации с ГТ. Всем пациентам этой группы облучение проводилось в условиях 3D-планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонных пучков 6-15 МэВ.

У всех пациентов, включая пациентов II группы, диагноз РПЖ (ацинарного типа) был верифицирован на начальных этапах лечения посредством гистологического исследования биоптатов. Забор биоптатов ПЖ проводился в соответствии с рекомендациями ЕАУ методом трансректальной биопсии под ультразвуковой навигацией. Градация степени дифференцировки опухоли на гистологическом исследовании проводилась по шкале Глисона

Предметом исследования стали непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного методов лечения. Были изучены характер и частота осложнений, безрецидивная и канцер-специфическая выживаемости, прогностические факторы риска БхР и клинической прогрессии после РПЭ. Были разработаны математические модели прогнозирования местно-распространения рака предстательной железы и прогрессирования биохимического рецидива после радикальной простатэктомии. На основании результатов по критериям безрецидивной и канцер-специфической выживаемости была проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и гормоно-лучевую терапию.

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось при помощи опросников EORTCQLQ-C30 и EORTCQLQ-PR25. Полученные данные обрабатывались в соответствии с рекомендациями Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC). Модуль QLQ-PR25 содержал три дополнительные симптоматические шкалы – мочевую (UR), кишечную (BW) и половую (SX) и осложнения, связанные с лечением (TR).

### **Основные положения выносимые на защиту**

1. Разработанная математическая модель в сравнении с номограммой Партина имеет статистически достоверные показатели расчета вероятности местной-распространенности РПЖ, что позволяет определить оптимальный объем хирургического вмешательства.



2. Разработанная математическая модель прогнозирования биохимического рецидива (БхР) после РПЭ позволяет выявить группу пациентов с наибольшей вероятностью роста ПСА в послеоперационном периоде.

3. Выбор наиболее рациональной тактики лечения в зависимости от группы риска прогрессирования РПЖ.

4. Расширенная тазовая лимфаденэктомия (ЛАЭ) статистически значимо увеличивает частоту выявления регионарных метастазов по сравнению с обтураторной (запирательной) ЛАЭ и повышает безрецидивную выживаемость, в частности, у больных с промежуточным риском РПЖ.

### **Научная новизна работы**

Новизна полученных результатов predetermined создана методологией, позволившей оптимизировать тактику комплексной терапии местно-распространенного РПЖ. Методология основана на комплексном анализе разнородных показателей (клинических, лабораторных и инструментальных данных) и обобщения полученных результатов. Данный подход позволит оптимизировать существующий алгоритм лечения больных местно-распространенным РПЖ, усовершенствовать хирургическую тактику и определить объем операций, позволяющих добиться оптимальных онкологических результатов. Полученные данные помогут определить эффективность проводимого лечения с последующим прогнозированием общей и безрецидивной выживаемости, посредством выявления патологоанатомических и гистологических особенностей опухоли и факторов, непосредственно влияющих на результаты лечения больных местно-распространенным РПЖ.

### **Практическая значимость работы**

Разработанная в результате исследования математическая модель прогнозирования экстракапсулярной экстензии позволяет определить стадию РПЖ на основании предоперационных клинических и патоморфологических данных, что непосредственно влияет на определение объема хирургического вмешательства и увеличивает процент резектабельности. Анализ прогностической значимости различных факторов позволяет нам

предоставить рекомендации по определению основных принципов комплексного подхода к отбору пациентов местно-распространенным РПЖ для каждого из видов лечения с последующей оценкой степени онкологического риска. Внедрение результатов исследования в практическую работу онкологов, урологов и лучевых терапевтов ограничит случаи гипо- и гипердиагностики РПЖ, следовательно, обеспечит увеличение резектабельности РПЖ и уменьшит частоту послеоперационных осложнений. На основании результатов исследования, возможно провести сравнительную оценку качества жизни и проанализировать пути ее улучшения при различных методах лечения.

Результаты исследования можно использовать при формировании учебно-методических пособий и в учебном процессе на кафедрах онкологии, урологии и лучевой терапии.

#### **Апробация работы**

Основные положения и результаты научных исследований были обсуждены на научно-практической конференции посвящённой восьмидесятилетию профессора Е.И.Ибрагимова (Баку, 2010 г.), на конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2010 г.), на VI съезде онкологов и радиологов стран СНГ (Душанбе, 2010 г.), на VI конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 5-7 октября 2011 г.), на научно-практической конференции посвящённой дню рождения общенационального лидера Г.А.Алива (Баку, 2012 г.), на VIII съезде онкологов и радиологов Евразии (Казань, 2014), на 11-ом конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2016 г.).

Апробация диссертация состоялась на межотделенческой конференции Национального центра онкологии (29 мая 2018 г, протокол № 1), на научном семинаре Разового Диссертационного совета с регистрационным номером ВЕД 2.06/2 созданным на базе Диссертационного совета ЕД 2.06 Азербайджанского медицинского университета (18 марта 2021 г., протокол № 1)

По материалам исследования опубликованы 43 печатные работы. Научные работы были опубликованы в Азербайджане

(19 статей и 4 тезисов), а также в зарубежных журналах (13 статей и 7 тезисов)

### **Внедрение в практику**

Научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику кафедры урологии Университета Хаджеттепе (Турция) и отделений онкоурологии и лучевой терапии Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, а также используются в учебном процессе Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А.Алиева.

Диссертационная работа выполнена в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики и в Университете Хаджеттепе (Турция)

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 354 страницах текста (614286 знаков) и состоит из введения (16599 знаков), обзора литературы (109527 знаков), 7 глав, содержащих материалы и методы исследования и их обсуждение (341900 знаков), заключения (51890 знаков), выводов и практических рекомендаций (4530 знаков), списка литературы (84315 знаков). Работа иллюстрирована 66 рисунками и 50 таблицами. Список литературы содержит 350 библиографических источников, из них 41 работа отечественных авторов и 309 - зарубежных.

### **Материалы и методы исследования**

Материалом исследования послужили данные 438 пациентов с диагнозом РПЖ, получивших лечение на базе онкоурологического отделения Национального Центра Онкологии МЗ Азербайджанской Республики и кафедр урологии и радиотерапии Университета Хаджеттепе (Турция) в период с июля 2001 по ноябрь 2015 гг.

Все пациенты были разделены на две группы в соответствии с проводимым лечением. Согласие пациента являлось основным фактором в выборе метода лечения и основывалось на предоставлении полной информации о диагнозе, терапевтическом и побочных эффектах лечения. Критерием исключения являлись наличие в анамнезе пациента предшествующей лучевой или

гормональной терапии, перенесенные хирургические операции на ПЖ, метастатические поражения ЛУ и костей скелета

Первую (хирургическую) группу составили 296 пациентов, перенесших РПЭ. Оперативное вмешательство было проведено 100 (33,8%) пациентам в возрасте 50-59, 154 (52%) – в возрасте 60-69 лет. Одиннадцать (3,7%) пациентов были не старше 50 лет (44-49). В 31 (10,5%) случае возраст больных превышал 70 лет.

Тридцати пациентам в этой группе РПЭ была выполнена лапароскопическим методом. Всем пациентам в предоперационном периоде проводились общеклинические обследования, позволяющие оценить общее состояние пациента и выработать оптимальный план лечения. Пациенты с периодом наблюдения менее 12 месяцев и с отсутствующими данными о наблюдении были исключены из исследования.

С целью прогнозирования клинической стадии заболевания, определения резектабельности злокачественного процесса и исключения метастатических поражений всем пациентам до проведения хирургического вмешательства наряду с пакетом лабораторных исследований проводились КТ или МРТ. Показаниями для проведения остеосцинтиграфии были уровень предоперационного ПСА  $\geq 20$  нг/мл или низкая степень дифференцировки опухоли.

Согласно классификации Д'Амико в хирургической группе 96 (32,4 %) больных вошли в низкую группу риска, 114 (38,5%) больных в промежуточную, а 86 (29,1%) больных в высокую группу риска

Вторую (комбинированную) группу составили 142 пациента, получившие ЛТ в комбинации с ГТ. В данной группе 16 (11,3%) пациентов были в возрасте 50-59 лет. В возрасте 60-69 и старше 70 лет на момент начала лечения находились 62 (43,7%) и 64 (45,1%) пациента соответственно.

Согласно классификации Д'Амико в комбинированной группе 27 (19,0%) больных вошли в низкую группу риска, 114 45 (31,7%) больных в промежуточную, а 70 (49,3%) больных в высокую группу риска

Пациентам с промежуточным и высоким риском ГТ была проведена за 3 месяца до ЛТ в объеме максимальной андрогенной блокады. Планируемая продолжительность ГТ составляла 24 месяца.

Всем пациентам этой группы облучение проводилось в условиях 3D- планирования на линейном ускорителе электронов Clinac 2300/CD (Varian Medical Systems, США) с энергией фотонных пучков 6-15 МэВ.

У всех пациентов, включая пациентов II группы, диагноз РПЖ (ацинарного типа) был верифицирован посредством гистологического исследования биоптатов. Забор биоптатов ПЖ проводился в соответствии с рекомендациями ЕАУ методом трансректальной биопсии под ультразвуковой навигацией. Градация степени дифференцировки опухоли на гистологическом исследовании проводилась по шкале Глисона.

Предметом исследования стали непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного методов лечения. Были изучены характер и частота осложнений, безрецидивная и канцер-специфическая выживаемости, прогностические факторы риска БхР и клинической прогрессии после РПЭ.

Наблюдение после оперативного лечения включало определение ПСА каждые 3 месяца в течение 2 лет, каждые 6 месяцев в течение последующих 2 лет и далее 1 раз в год.

Выживаемость до БхР определялась как время от оперативного вмешательства до роста уровня ПСА выше 0,2 нг/мл, подтвержденного не менее чем в двух последовательных анализах. У пациентов в группе комбинированного лечения диагноз биохимического прогрессирования выставлялся на основании повышения уровня ПСА на 2 нг/мл и выше после достижения минимального значения онкомаркера после проведенного лечения.

Пациентам с подозрением на развитие БхР или клиническое прогрессирование с целью выявления регионарных и отдаленных метастазов выполнялась КТ или МРТ органов малого таза и брюшинного пространства. Другим методом выбора радиологического исследования для определения

распространенности процесса была остеосцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография.

Пациентам в хирургической группе при наличии подозрительных участков при пальцевом или радиологических исследованиях выполнялась биопсия зоны УВА под контролем ТРУЗИ.

В группе комбинированного лечения 43 (30,3%) пациентам после 18 месяцев проведенного лечения была проведена повторная биопсия ПЖ.

В качестве первичной конечной точки исследования выступала канцер-специфическая выживаемость, в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РПЖ. Наблюдение считалось завершенным, если пациент умер до даты окончания наблюдения. Наблюдение считалось цензурируемым, если к моменту завершения наблюдения пациент был жив, выбыл из-под наблюдения или, если получить достоверную информацию о его дальнейшей судьбе не представлялось возможным. За начало наблюдения принимали дату начала лечения, датой завершения исследования считали 1 ноября 2015 г.

Осложнения раннего послеоперационного периода (30 суток со дня выполнения хирургического вмешательства) оценивались по классификации Клавьена-Диндо. В нашем исследовании в соответствии с классификацией Клавьен-Диндо все пациенты были распределены на пять групп. В 1-ю группу вошли пациенты с любыми послеоперационными осложнениями, не требующими хирургической или медикаментозной коррекции. Во 2-ю группу - пациенты, которым требовалось проведение медикаментозной коррекции, гемотрансфузии и парентерального питания. В 3-ю группу были включены пациенты, которым проводилось радиологическое, хирургическое или эндоскопическое вмешательство под местной (IIIa) или общей (IIIб) анестезией. Четвертую группу составили пациенты с жизнеугрожающими осложнениями, требующими неотложной помощи или интенсивной терапии с мультиорганной (IVa) или полиорганной (IVб) недостаточностью. В пятую группу включены пациенты, у

которых была констатирована смерть от осложнений.

В проведенном исследовании нами также была изучена частота развития катетер ассоциированных инфекций мочевых путей (КАИМП). Диагноз катетер ассоциированной бактериурии выставляется при условии выделения одного и более микроорганизмов в количестве, превышающем  $10^5$  КОЕ/мл, у пациентов с отсутствием симптоматики мочевой инфекции.

Пациентам в хирургической группе в зависимости от диагноза местного или системного рецидива проводилась ГТ или ЛТ операционной ложи. В группе комбинированного лечения пациентам с прогрессией заболевания были проведены курсы системной химиотерапии доксетакселом. Всем пациентам с костными метастазами в обеих группах проводилось лечение золедроновой кислотой каждые 28 дней

Оценка токсичности, возникшей в результате лучевой терапии, производилась по стандартам RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer) и CTCAE v.4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивалось при помощи опросников EORTC QLQ-C30 и EORTC QLQ-PR25. Полученные данные обрабатывались в соответствии с рекомендациями Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC).

Оценка по всем шкалам проводилась в баллах от 0 до 100 и вычислялась по формулам: для функциональных шкал, для симптомных шкал, для шкал общего здоровья.

Модуль QLQ-PR25 содержал три дополнительные симптоматические шкалы – мочевую (UR), кишечную (BW) и половую (SX) и осложнения, связанные с лечением (TR). Функция удержания мочи оценивалась при помощи краткого опросника Международной консультации по недержанию мочи (ICIQ-SF). Опрос пациентов проводился на 1, 3 и 12-ом послеоперационном месяцах.

Анализ результатов и построение диаграмм проводилось при использовании статистического программного пакета SPSS

18.0 для Windows. Продолжительность наблюдения оценивалась с первого дня лечения РПЖ до последнего дня наблюдения или смерти. Анализ без рецидивной и канцер-специфической выживаемости после проведенного лечения оценивался по методу Каплана-Майера, различия выживаемости определялись с помощью log-rank-теста. Для выявления прогностически значимых для выживаемости факторов использовался одно- и многофакторный регрессионный анализ Кокса.

С целью выявления значимых различий наблюдаемых количественных показателей в сравниваемых группах пациентов применен непараметрический метод – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни для независимых выборок. Для оценки взаимосвязи качественных признаков применен метод  $\chi^2$  Пирсона.

В целях анализа практической ценности прогноза была использована ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic). Статистически значимыми считали различия с уровнем значимости на 95% ( $p < 0,05$ ).

### **Результаты исследований**

Радикальная простатэктомия была выполнена 296 пациентам. На основании результатов патоморфологических исследований удаленных препаратов у 39 (13,2%) пациентов была выявлена стадия pT2a, в то время как у 13 (4,4%) и 156 (52,7%) больных опухолевый процесс находился на стадии pT2b и pT2c соответственно. Наличие экстракапсулярной экстензии было диагностировано у 56 (18,9%) пациентов, при этом стадия pT3b была выставлена 32 (10,8%) пациентам.

С целью прогнозирования вероятности распространенности опухолевого процесса нами были проведены вычисления площадей под операционными ROC-кривыми для предоперационных параметров. Проведенный статистический анализ для уровня ПСА составил  $0,658 \pm 0,033$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ 0,593-0,723). Полученный результат подчеркнул достоверную значимость данного маркера в прогнозировании местно-распространенности опухолевого процесса. В исследуемой группе при пороге предоперационного ПСА, соответствующего 9,4 нг/мл, чувствительность и



специфичность онкомаркера составили 51,1 % и 70,7 % соответственно.

В проведенном исследовании производные ПСА также продемонстрировали достоверные значения. Так, площади под операционными ROC-кривыми для плотности ПСА, свободной формы и отношения уровня свободного к уровню общего ПСА составили  $0,742 \pm 0,038$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ 0,667-0,816),  $0,595 \pm 0,044$  ( $p = 0,034$ ; 95% ДИ 0,508-0,682) и  $0,404 \pm 0,043$  ( $p = 0,032$ ; 95% ДИ 0,319-0,488) соответственно.

Основываясь на анализе полученных результатов, мы пришли к заключению, что пальцевое ректальное исследование (ПРИ) в полной степени не отражает, а в некоторых случаях и недооценивает распространенность опухолевого процесса. Тем не менее, несмотря на определенную диагностическую ограниченность, проведение данного метода исследования необходимо при первичном осмотре пациента. В исследуемой когорте пациентов расхождение клинического и патоморфологического стадирования составило 28,9%.

Другим немаловажным предоперационным прогностическим параметром является степень дифференцировки опухоли на биоптате. В целях изучения прогностической ценности данного параметра в прогнозировании патологической стадии заболевания нами было проведено вычисление площади под операционной ROC-кривой. Полученный результат составил  $0,663 \pm 0,036$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ 0,592-0,734), что свидетельствовало о достоверной значимости индекса Глисона в прогнозировании стадии заболевания.

Помимо общепринятых прогностических факторов, нами было проведено изучение прогностической ценности в определении местной распространенности процесса таких предоперационных параметров, как - количество положительных столбиков, поражение столбика опухолью, выраженное в процентах и количество столбиков с  $>50\%$  поражением в биопсионном материале предстательной железы.

С целью выявления взаимосвязи данных параметров с послеоперационной стадией нами был проведен соответствующий

корреляционный анализ. Проведенный однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал достоверные значения для количества положительных столбиков, максимального поражения столбиков, выраженного в процентах и количества столбиков с поражением >50%. Площадь под операционной ROC-кривой для максимального поражения столбика составила  $0,774 \pm 0,044$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ 0,689-0,859). Аналогичные показатели для количества положительных столбиков и столбиков с поражением >50% составили  $0,724 \pm 0,049$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ 0,629-0,819) и  $0,771 \pm 0,045$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ 0,682-0,860) соответственно.

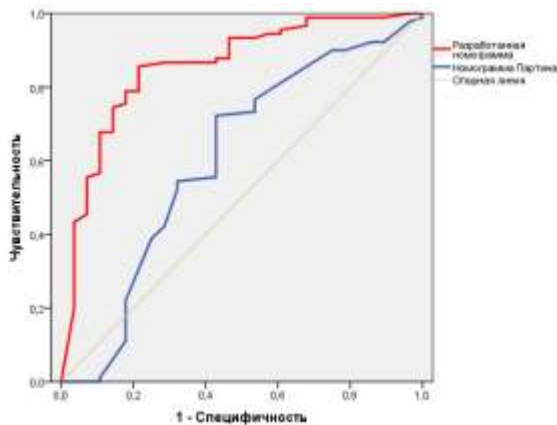
В целях улучшения диагностической точности и информативности МРТ нами был проведен сравнительный анализ прогностической значимости (информативности) различных определяемых признаков, характеризующих экстраорганные распространение РПЖ. Точность всех проанализированных признаков оказалась примерно сопоставимой, однако обращают на себя внимание различия в показателях диагностической чувствительности, специфичности и ценности прогностических значений. В частности, наиболее чувствительным МРТ-признаком местно-распространенного процесса явилась степень визуализации капсулы железы, составляющая 80,1%, однако ее специфичность составила всего 59,1%. Остальные МРТ-критерии экстраорганных экстензии злокачественного процесса обладали достаточно высокой специфичностью (>80%) при низкой чувствительности. Вышеуказанное свидетельствует о необходимости комплексного использования данных признаков.

Нами изучено прогностическое значение основных МРТ-критериев местно-распространенного РПЖ и клинических данных по результатам однофакторного и многофакторного анализа. В мультивариантную модель вошли 4 показателя, статистически значимо влиявших на риск наличия местно-распространенного РПЖ: наличие/отсутствие четкой визуализации капсулы ПЖ на T2-взвешенном изображении ( $p = 0,007$ ), выявление образования в ПЖ >1,3 см в наибольшем измерении ( $p = 0,001$ ), мультифокальность опухоли ( $p = 0,036$ ) и отношение визуализируемой опухоли к

семенным пузырькам ( $p=0,03$ ).

На основании полученных результатов была разработана математическая модель прогнозирования местной распространенности опухолевого процесса с использованием статистически значимых предоперационных показателей. Полный состав предикторов, позволяющий увеличить точность прогнозирования местной распространенности опухолевого процесса, явились: общий ПСА, плотность ПСА, МРТ оценка, индекс Глисона, количество позитивных столбиков, максимальное процентное содержание опухоли в столбике, количество столбиков с поражениями более 50%.

Проведена сравнительная оценка диагностических свойств номограммы Партина и разработанной нами математической модели путем построения ROC-кривых с определением площадей под ними. Статистическая значимость дискриминационных возможностей разработанной нами математической модели  $0,857\pm 0,042$  ( $p<0,001$ ; 95% ДИ  $0,774-0,940$ ) превосходит аналогичные показатели номограммы Партина  $0,606\pm 0,068$  ( $p=0,091$ ; 95% ДИ  $0,474-0,739$ ) (рис.1).



**Рисунок 1. ROC-кривые предсказательных возможностей номограмм**

Также следует отметить, что при вычислении вероятности

распространения опухолевого процесса за пределы капсулы нами было определено следующее: отметка, соответствующая 52%, имеет наиболее высокие показатели чувствительности и специфичности и составляют 78,9% и 82,1% соответственно.

В проведенном исследовании среднее время наблюдения в хирургической группе составило  $52,3 \pm 2,2$  (12-166) месяцев, а в группе комбинированного лечения  $54,7 \pm 3,0$  (12-144) месяцев. Статистический анализ не продемонстрировал достоверное различие ( $p=0,522$ ) между группами.

В нашем исследовании порогом БхР был принят уровень ПСА  $>0,2$  нг/мл при двух последовательных измерениях. В хирургической группе БхР был диагностирован у 52 (17,6%) из 295 пациентов, и у 41 (28,9%) из 142 пациентов в группе комбинированного лечения. Среднее время до развития БхР в хирургической группе составила  $24,8 \pm 2,8$  месяцев (95% ДИ: 19,296-30,281), а в группе комбинированного лечения этот показатель составил  $25,5 \pm 2,3$  месяцев (95% ДИ: 20,942-30,033). Статистический анализ не продемонстрировал достоверное различие ( $p=0,772$ ) между группами.

Основываясь на полученных результатах, нами была проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов, перенесших РПЭ и ЛТ в сочетании с ГТ, по критериям канцер-специфической и безрецидивной биохимической выживаемости.

В период наблюдения у 10 (19,2%) из 52 пациентов с БхР, перенесших РПЭ, была зафиксирована смертность в результате прогрессирования РПЖ. В свою очередь, смертность от РПЖ в группе ЛТ была отмечена у 17 (41,5%) из 41 пациентов. В целях определения влияния метода лечения на канцер-специфическую выживаемость нами использовался метод Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом (LogRank test). Согласно полученным нами данным метод проведенного лечения оказался независимым фактором, влияющим на канцер-специфическую выживаемость ( $p < 0,001$ ).

Пяти и 10-летняя канцер-специфическая выживаемость в хирургической группе составила 98% и 84% соответственно. Соответствующие показатели для группы комбинированного

лечения, в свою очередь, составили 85% и 72% соответственно.

Была проведена оценка зависимости безрецидивной биохимической и канцер-специфической выживаемости от метода проведенного лечения в соответствии с группами риска классификации Д'Амико.

В группе низкого риска БхР был диагностирован у 8 (8,3%) из 96 пациентов, перенесших РПЭ, и у 4 (14,8%) из 27 пациентов, получивших комбинированное лечение. Среднее время до развития БхР в хирургической группе составила  $43,5 \pm 7,2$  месяцев (95% ДИ: 29,313-57,687), а в группе комбинированного лечения этот показатель составил  $35,0 \pm 11,0$  месяцев (95% ДИ: 13,381-56,619). Статистический анализ не продемонстрировал достоверного различия ( $p=0,671$ ) между группами.

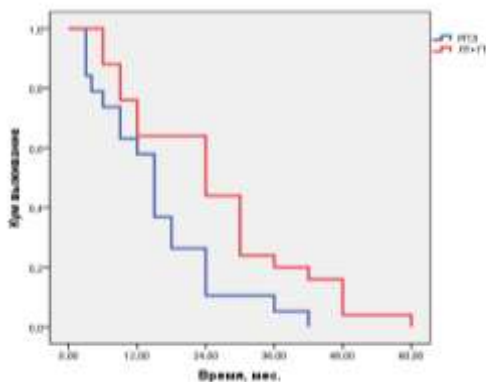
В хирургической группе 5- и 10-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 99% и 86% соответственно, в то время как соответствующие показатели для пациентов в группе комбинированного лечения составили 98% и 86% соответственно. Тем самым, полученные нами данные не продемонстрировали достоверную значимость проводимого лечения на канцер-специфическую выживаемость в группе пациентов с низким риском ( $p=0,581$ ).

Аналогичный анализ был также проведен для пациентов с промежуточным риском по классификации Д'Амико.

Согласно полученных нами данных в хирургической группе 5- и 10-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 98% и 82% соответственно, в то время как соответствующие показатели для пациентов в группе комбинированного лечения составили 94% и 78% соответственно. Полученные данные для пациентов промежуточного риска не продемонстрировали достоверную значимость проводимого лечения на показатели безрецидивной биохимической и канцер-специфической выживаемости ( $p=0,834$  и  $p=0,417$ ).

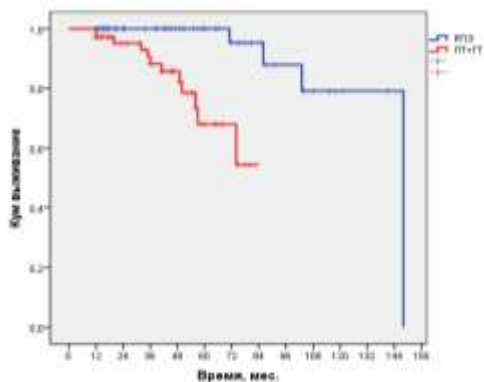
Также был проведен анализ, направленный на определение влияния метода лечения на безрецидивную биохимическую и канцер-специфическую выживаемость у пациентов с высоким риском прогрессирования, путем использования метода Каплана-

Мейера с логарифмическим ранговым тестом (LogRanktest). Согласно полученным результатам, между группами наблюдалось статистически достоверное различие по критерию безрецидивной биохимической выживаемости ( $p=0,012$ ) (рис.2).



**Рисунок 2. Безрецидивная биохимическая выживаемость в группе высокого риска в зависимости от метода проведенного лечения**

Основываясь на полученных данных в хирургической и комбинированных группах 5-летняя канцер-специфическая выживаемость составила 97% и 66% соответственно ( $p<0,001$ ) (рис.3).



**Рисунок 3. Канцер-специфическая выживаемость в группе высокого риска в зависимости от метода проведенного лечения**

Этот факт в свою очередь, определяет преимущество

хирургического метода лечения над ЛТ.

График функции риска вероятности смертности от РПЖ наглядно демонстрирует отсутствие различия в первые 12 месяцев после проведенного лечения. При дальнейшем наблюдении в группе ЛТ отмечается резкое увеличение случаев смертности. Далее относительная стабилизация в этой группе наблюдается на протяжении 60 месяцев наблюдения. В свою очередь, в хирургической группе риск вероятности смертности увеличивается после 72 месяцев наблюдения. Таким образом, наши наблюдения о преимуществе РПЭ над ЛТ при лечении пациентов с высоким риском прогрессирования нашли полное подтверждение при изучении показателей канцер-специфической выживаемости у данной группы пациентов. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимые различия (LogRank test,  $\chi^2=14,581$ ;  $p<0,001$ ).

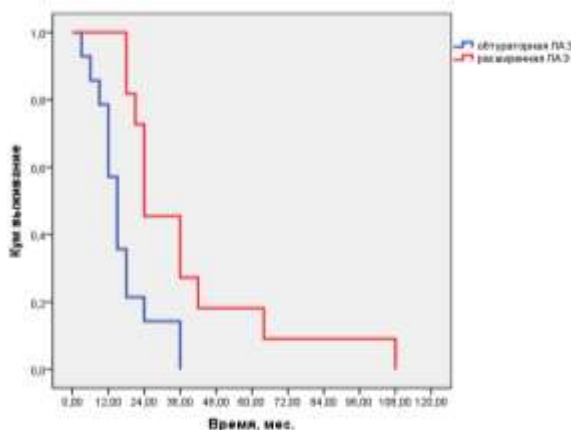
Полученные результаты продемонстрировали, что для пациентов низкого и промежуточного риска проведение хирургического и комбинированного методов лечения имеет сопоставимые результаты по критериям безрецидивной биохимической и канцер-специфической выживаемости. Благодаря этим данным представляется возможным проведение индивидуального подхода с обязательным информированием каждого пациента. В свою очередь, у пациентов с высоким риском прогрессирования хирургическое лечение продемонстрировало статистически значимое преимущество, выдвинув этот метод лечения на первый план, в частности для пациентов, не имеющих серьезных противопоказаний для проведения радикальной хирургии.

В исследуемой когорте 90 (93,7%) пациентам в группе низкого риска РПЭ проводилась без ЛАЭ. Удаление лимфатических узлов (ЛУ), ограниченное обтураторной ямкой, было выполнено 6 (6,3%) пациентам. Среднее количество удаленных ЛУ составило  $12,2\pm 1,4$  (9-17). Ни в одном из случаев гистологическое исследование не определило наличие метастатического поражения. Биохимический рецидив в данной группе был диагностирован у 8 (8,3%) из 96 пациентов.

В группе промежуточного риска обтураторная и расширенная ЛАЭ были выполнены 53 (46,5%) и 61 (53,5%)

пациентам соответственно. Среднее количество удаленных ЛУ при вышеуказанных объемах составило  $11,4 \pm 0,4$  (8-18) и  $25,3 \pm 0,7$  (20-51) соответственно. У 2 (3,8%) из 53 пациентов, перенесших РПЭ с обтурационной ЛАЭ, при гистологическом исследовании были выявлены метастатические ЛУ. Следует отметить, что метастатическое поражение в группе пациентов с расширенной ЛАЭ было также отмечено в 2 (3,3%) случаях.

В целях проведения сравнительной оценки влияния объемов выполненных ЛАЭ на безрецидивную биохимическую выживаемость, данные пациентов были подвергнуты статистическому анализу по методу Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом (LogRank test). Среднее время до развития БхР для пациентов с обтурационной ЛАЭ составило  $16,5 \pm 2,6$  месяцев (95% ДИ: 11,389-21,611). Данный показатель в группе с расширенной ЛАЭ, в свою очередь, составил  $37,7 \pm 8,1$  месяцев (95% ДИ: 21,786-53,668). Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами, продемонстрировала достоверное различие по Уилкоксоу (Wilcoxon) ( $p=0,003$ ) (рис.4).



**Рисунок 4. Сравнительная оценка безрецидивной биохимической выживаемости в зависимости от объема выполненной ЛАЭ в группе промежуточного риска**

Тем самым, пациентам группы промежуточного риска



рекомендуется проведение расширенной тазовой ЛАЭ, так как она в значительной степени продлевает время до развития БхР.

В нашем исследовании была проанализирована роль предоперационных факторов и построена математическая модель прогнозирования экстракапсулярной экстензии. С целью проведения валидизации разработанной модели нами была сформирована опытно-экспериментальная группа из 219 пациентов. Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от вероятности риска местной распространенности процесса.

Группу низкого риска составили 72 (32,9%) пациента с уровнем вероятности в пределах от 0% до 33%. В свою очередь, промежуточную и высокую группу составили 65 (29,7%) и 82 (37,4%) пациента с уровнем вероятности варьирующей в пределах 34-66% и 67-100% соответственно.

В опытно-экспериментальной группе у пациентов с низким, промежуточным и высоким риском БхР был диагностирован в 5 (6,9%), 15 (23,1%) и 15 (18,3%) случаях соответственно.

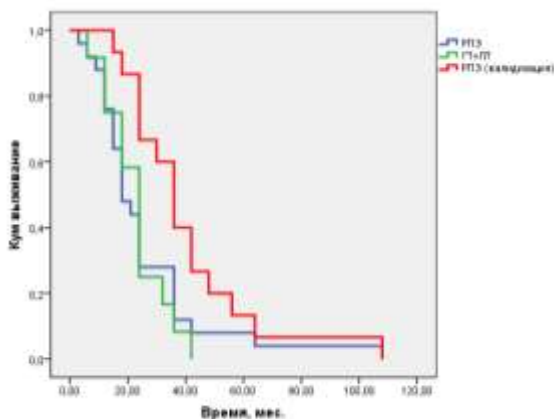
В группе низкого риска среднее время до развития БхР для пациентов экзаменационной когорты составило  $38,4 \pm 6,2$  месяцев (95% ДИ: 26,292-50,508). Следует отметить, что соответствующие показатели для пациентов в хирургической и комбинированной группах составили  $43,5 \pm 7,3$  месяцев (95% ДИ: 29,313-57,687) и  $35,0 \pm 11,1$  месяцев (95% ДИ: 13,381-56,619) соответственно. Статистический анализ не продемонстрировал достоверное различие ( $p=0,882$ ) между группами.

В группе промежуточного риска среднее время до развития БхР в опытно-экспериментальной группе составило  $40,2 \pm 6,0$  месяцев (95% ДИ: 28,446-51,954), в то время как для пациентов хирургической и комбинированной групп данный показатель составил  $25,8 \pm 4,3$  месяцев (95% ДИ: 17,338-34,342) и  $22,7 \pm 3,0$  месяцев (95% ДИ: 16,770-28,563) соответственно.

Результаты статистического исследования продемонстрировали достоверное различие ( $p=0,048$ ). Примечательно, что средние показатели в комбинированной группе оказались хуже, чем в экзаменационной группе у пациентов, несмотря на проводимую ГТ. Этот факт, в первую очередь, может быть связан с включением в опытно-экспериментальную группу

пациентов, перенесших РПЭ с расширенной тазовой ЛАЭ.

Среднее время до развития БхР в опытно-экспериментальной группе у пациентов с высоким риском прогрессии составило  $12,9 \pm 2,4$  месяцев (95% ДИ: 8,190-17,544). Соответствующие показатели для пациентов в хирургической и комбинированной группах составили  $15,5 \pm 2,5$  месяцев (95% ДИ: 10,623-20,430) и  $25,3 \pm 3,1$  месяцев (95% ДИ: 19,275-31,365) соответственно (Рис. 5).

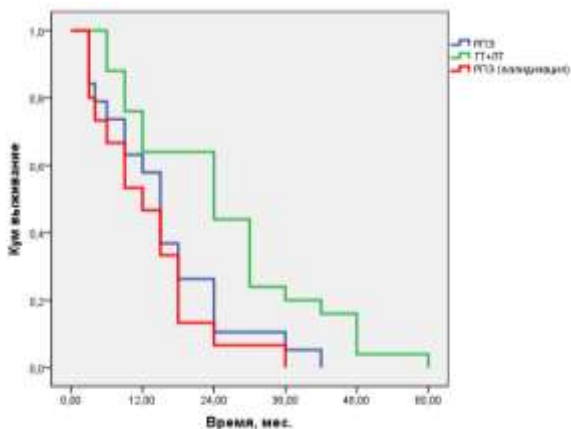


**Рисунок 5. Сравнительная оценка в группах промежуточного риска по критерию безрецидивной биохимической выживаемости.**

Статистический анализ, направленный на определение влияния метода лечения на безрецидивную биохимическую выживаемость у пациентов с высоким риском прогрессирования, продемонстрировал достоверную значимость ( $p=0,004$ ) (рис 6).

Подводя итоги полученных результатов можно отметить, что у пациентов с низким риском даже после проведения соответствующей стратификации и пересмотра классификации не наблюдалось значимого различия между методами лечения.

В свою очередь, у пациентов с промежуточным риском статистическая значимость полученного результата в очередной раз подтверждает целесообразность проведения расширенной тазовой ЛАЭ.



**Рисунок 6.** Сравнительная оценка в группах высокого риска по критерию безрецидивной биохимической выживаемости.

Статистическая значимость в группе высокого риска демонстрирует преимущество проведения комбинированного метода лечения над хирургическим методом по критерию безрецидивной биохимической выживаемости.

В опытно-экспериментальной группе у пациентов с низким риском прогрессии не отмечалось случаев констатации смерти от РПЖ. В группах промежуточного и высокого риска, в свою очередь, было зарегистрировано 1 и 4 случая соответственно. Учитывая недостаточное количество пациентов, необходимых для достоверного статистического анализа, нами не были проведены вычисления канцер-специфической выживаемости в экзаменационной группе.

В целях изучения факторов прогноза БхР после РПЭ нами были проанализированы пред- и послеоперационные параметры 295 пациентов, перенесших РПЭ. Сравнительная оценка пациентов с наличием и отсутствием БхР по возрастному фактору не продемонстрировала достоверное различие ( $p=0,165$ ). Нами также были проведены вычисления площадей под операционными ROC-кривыми в целях определения взаимосвязи между возрастом и БхР. Полученные данные составили  $0,550 \pm 0,041$  ( $p=0,258$ , 95% ДИ:  $0,469-0,631$ ). Основываясь на вышеуказанных вычислениях, можно

отметить, что возраст пациента не является статистически достоверным фактором в прогнозировании развития БхР в послеоперационном периоде.

Предоперационными параметрами, на основании которых клиницисты принимают решение о проведении того или иного метода лечения или же прогнозируют развитие БхР являются уровень предоперационного ПСА, клиническая стадия и индекс Глисона.

Площадь под операционными ROC-кривыми для общего ПСА составила  $0,619 \pm 0,043$  ( $p=0,007$ , 95% ДИ: 0,535-0,703). Полученный результат продемонстрировал клиническую ценность данного теста в прогнозировании БхР.

Сравнительный анализ в группах с уровнем ПСА до и более 10 нг/мл данных у пациентов с БхР после РПЭ показал достоверное различие по критерию  $\chi^2$  Пирсона. В группе пациентов с уровнем ПСА до 10 нг/мл развитие БхР наблюдалось у 28 (13,0%) больных из 201, а в группе с ПСА более 10 нг/мл – у 24 (25,5%) больных из 94 ( $\chi^2=5,94$ ;  $p=0,015$ ). Таким образом, была выявлена достоверная связь между уровнем ПСА и риском развития БхР.

Полученные данные о пациентах с БхР после РПЭ в обеих группах также были подвергнуты статистическому анализу по методу Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом (LogRanktest). Период до развития БхР в группе пациентов с уровнем ПСА до 10 нг/мл составили  $29,6 \pm 4,5$  месяцев (95% ДИ: 20,753-38,489). Эти показатели в группе с ПСА >10 нг/мл, в свою очередь, составили  $18,7 \pm 2,3$  месяцев (95% ДИ: 14,194-23,197). Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами, продемонстрировала достоверное различие по Уилкоксоу (Wilcoxon) ( $p=0,042$ ).

Клиническое стадирование является основным параметром в ряде прогностических моделей, направленных на вычисление риска развития БхР после хирургического лечения с использованием данных предоперационных обследований. В исследуемой нами группе на основании клинических результатов стадия cT1c была диагностирована у 116 (39,2%), в то время как

стадии T2a, T2b и T2c были определены у 41 (13,9%), 62 (21%) и 32 (10,8%) пациентов соответственно. Распространение опухолевого процесса за пределы капсулы предстательной железы и вовлечение семенных пузырьков отмечалось у 45 (15,3%) пациентов.

В нашем исследовании при проведении стратификации пациентов на группы риска в соответствии с классификацией Д'Амико было установлено, что число пациентов в группе низкого, промежуточного и высокого риска составило 96 (32,4%), 114 (38,5%) и 86 (29,1%) соответственно. При этом у 8 (8,3%) из 96 пациентов в группе с низким риском в последствии был диагностирован БхР. В группах промежуточного и высокого риска БхР наблюдался у 25 и 19 пациентов соответственно.

Время до развития БхР у пациентов с высоким риском по классификации Д'Амико составило  $15,5 \pm 2,5$  месяцев (95% ДИ: 10,623-20,430). В свою очередь, соответствующие показатели для групп низкого риска составили  $43,5 \pm 7,2$  месяцев (95% ДИ 29,313-57,687), а для пациентов в группе с промежуточным риском составили  $25,8 \pm 4,6$  месяцев (95% ДИ: 17,338-34,342). В результате проведенного анализа было установлено статистически достоверное различие между группами риска по классификации Д'Амико (LogRank  $p=0,004$ ).

Говоря о группах риска, следует отметить, что одним из важных предоперационных факторов, используемых в классификации Д'Амико, является индекс Глисона. В целях определения роли индекса Глисона в прогнозировании развития БхР нами было проведено вычисление площади под операционной ROC-кривой. Площадь под операционной ROC-кривой для индекса Глисона составила  $0,656 \pm 0,044$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ: 0,570-0,743). Проводя статистический анализ взаимосвязи индекса Глисона на биоптатах с развитием БхР, нами была получена достоверная значимая корреляция по Пирсону и Спирмену ( $p < 0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о значимой роли индекса Глисона, как одиночного фактора, так и в совокупности с другими предоперационными параметрами, в частности используемыми в классификации Д'Амико, при проведении прогнозирования БхР.

Другим вопросом, требующим изучения, является

определение значимости роли количества положительных столбиков на развитие БхР.

При проведении статистического анализа патогистологических результатов биоптатов было определено, что среднее количество положительных столбиков для групп с отсутствием и наличием БхР составляет  $3,61 \pm 0,19$  (1-10) и  $4,36 \pm 0,50$  (1-12) соответственно. В целях определения характера взаимосвязи между положительными столбиками и БхР нами был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции по Пирсону. Полученный показатель согласованности между двумя значениями также не продемонстрировал статистически закономерную взаимосвязь ( $p=0,122$ ).

В исследуемой группе, наряду с определением количества положительных биопсийных столбиков, нами была проведена оценка значимости процентного содержания опухоли на биоптатах.

Площадь под операционной ROC-кривой для процентного поражения столбика опухолью составила  $0,739 \pm 0,058$  ( $p=0,002$ , 95% ДИ: 0,626-0,852). Показатели чувствительности и специфичности при процентном поражении 55% составили 81,3% и 65% соответственно. Исходя из полученного результата, нами был установлен условный порог соответствующий 50% и подсчитаны количества биоптатов с процентным содержанием опухоли, превышающим этот порог.

Проведенный корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции по Пирсону определил статистически закономерную взаимосвязь между количеством биоптатов с процентным содержанием опухоли более 50% ( $p<0,01$ ).

Сравнительный анализ данных с БхР после РПЭ в группах с процентным содержанием опухоли более 50% по критерию  $\chi^2$  Пирсона также продемонстрировал достоверное различие. Так, в группе пациентов с развитием БхР содержание опухоли более 50% наблюдалось у 13 (81,3%) больных из 16, а в группе без БхР – у 62 (45,3%) больных из 137 ( $\chi^2=6,06$ ;  $p<0,02$ ).

Таким образом, на основании полученных результатов была определена высокая статистическая значимость следующих

предоперационных показателей: общий ПСА, свободная форма ПСА, соотношение свободного ПСА к общему ПСА, плотность ПСА, индекс Глисона, максимальное процентное содержание опухоли в столбике.

Патоморфологическое исследование ПЖ после РПЭ позволяет в полной степени определить гистологический тип опухоли, дифференциацию, патологическую стадию, а также состояние хирургических краев среза.

После проведенного хирургического лечения индекс Глисона на удаленных препаратах соответствовал 6 в 167 (56,6%) случаях. Индекс Глисона 3+4 и 4+3 был выявлен у 80 (27,1%) и 23 (7,8%) пациентов соответственно. В свою очередь, индекс Глисона  $\geq 8$  был диагностирован у 25 (8,5%) пациентов.

Для определения статистически значимой связи между индексом Глисона на удаленном препарате и вероятностью развития БхР в послеоперационном периоде нами были проведены вычисления площади под операционной ROC-кривой. Площадь под операционной ROC-кривой для индекса Глисона составила  $0,650 \pm 0,046$  ( $p=0,001$ ; 95% ДИ: 0,560-0,739).

Для определения влияния степени дифференцировки на время до развития БхР после РПЭ использовался метод Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом (LogRanktest). Несмотря на полученные статистически значимые результаты при проведении вычислений с использованием ROC-кривой ( $p=0,001$ ), определяющих связь между степенью дифференцировки и БхР, нами не было определено достоверное различие по Каплана-Мейеру между группами по критерию времени до развития БхР (по LogRank  $p=0,251$ ). Проведенный статистический анализ по Бреслоу (Generalized Wilcoxon) также не определил достоверное различие ( $p=0,247$ ).

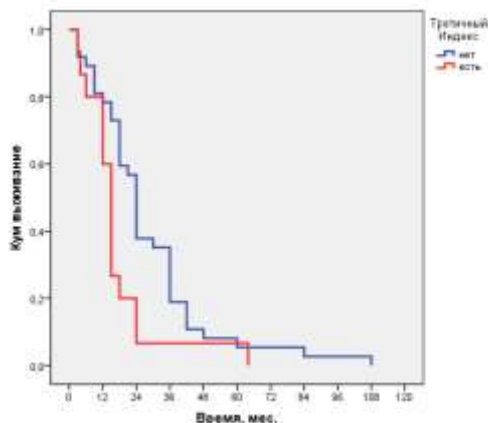
Для определения выживаемости до БхР в обеих группах нами был проведен статистический анализ с использованием метода Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом. Среднее время до развития БхР у пациентов с индексом Глисона 3+4 составило  $26,5 \pm 7,3$  месяцев (95% ДИ: 12,332-40,668). В свою очередь, соответствующий показатель для пациентов со степенью дифференцировки 4+3 составил  $27,1 \pm 6,3$  месяцев (95%

ДИ: 14,799-39,451).

Проведенный статистический анализ не определил достоверной значимости между подгруппами и составил по LogRank  $p=0,844$ , а по Бреслоу (Generalized Wilcoxon) этот показатель соответствовал  $p=0,929$ . На основании полученного результата можно сделать заключение, что время до развития БхР в обеих группах со статистической точки зрения не демонстрируют достоверных различий.

В нашем исследовании мы изучили частоту и прогностическую ценность третичного индекса Глисона в прогнозировании риска развития БхР после РПЭ.

В исследуемой группе третичный индекс Глисона  $\geq 4$  был фиксирован у 32 (10,8%) пациентов и занимал  $<5$  объема опухоли в удаленной железе. У остальных 263 (89,2%) пациентов не наблюдалось наличие третичного индекса Глисона. Развитие БхР было отмечено в 15 (46,9%) случаях. Среднее время до развития БхР в группе с отсутствием третичного индекса Глисона составили  $27,9 \pm 3,5$  месяцев (95% ДИ: 21,047-34,899). Этот показатель в группе с наличием третичного индекса Глисона, в свою очередь, составил  $16,9 \pm 3,7$  месяцев (95% ДИ: 9,664-24,203).



**Рисунок 7. Сравнительная оценка времени до БхР у пациентов с третичным индексом Глисона**

Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами,



определила достоверное различие по LogRank ( $p=0,021$ ).

В целях определения характера взаимосвязи между третичным индексом Глисона и риском развития БхР нами был проведен анализ с вычислением критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Полученный показатель согласованности между двумя значениями продемонстрировал статистически закономерную взаимосвязь ( $\chi^2=21,147$ ;  $p<0,001$ ).

С теоретической точки зрения известно, что положительный край хирургического среза может являться прогностическим фактором, тесно коррелирующим с БхР. В исследуемой группе у 67 (22,7%) пациентов патоморфологическое исследование выявило наличие опухоли на срезе. Биохимический рецидив был диагностирован у 30 (13,2%) из 228 пациентов с негативным краем хирургического среза, в то время как повышение уровня ПСА в послеоперационном периоде наблюдалось у 22 (32,8%) из 67 пациентов с положительным краем хирургического среза. Проведенный анализ взаимосвязи между двумя переменными определил достоверную значимость по Пирсону ( $\chi^2=13,810$ ;  $p<0,001$ ). Аналогичный анализ, проведенный в группах, продемонстрировал статистически достоверную корреляцию в группах низкого ( $\chi^2=7,392$ ;  $p=0,007$ ) и промежуточного ( $\chi^2=6,545$ ;  $p=0,011$ ) риска. В группе высокого риска, в свою очередь, показатель корреляции составил ( $\chi^2=0,655$ ;  $p=0,418$ ).

К другим факторам, способным сыграть значимую роль в развитии БхР можно отнести экстракапсулярную экстензию и инвазию в семенные пузырьки. В проведенном исследовании морфологически верифицированное распространение опухоли за пределы капсулы железы ассоциировано с повышением риска биохимического прогрессирования заболевания ( $\chi^2=30,321$ ;  $p<0,001$ ). В исследуемой группе у 13 (23,2%) из 56 пациентов с экстракапсулярной экстензией в послеоперационном периоде отмечалось развитие БхР. Инвазия в семенные пузырьки была диагностирована у 32 пациентов при патоморфологическом исследовании. В период послеоперационного наблюдения развитие БхР было диагностировано у 19 (59,4%) пациентов. На основании полученных данных с уверенностью можно отметить,

что вращение опухоли в семенные пузырьки у пациентов, включенных в исследование, ассоциируется с неблагоприятным риском развития БхР.

В целях определения статистически значимой связи между объемом опухоли (выраженного в процентах) и вероятностью развития БхР в послеоперационном периоде нами были проведены вычисления площади под операционной ROC-кривой, которые составили  $0,687 \pm 0,039$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ: 0,611-0,764). Полученный результат продемонстрировал клиническую значимость данного параметра в прогнозировании БхР. Объем опухоли у пациентов с наличием и отсутствием БхР составили  $28,5 \pm 2,9$  (1-90) и  $17,7 \pm 1,2$  (1-85) соответственно. Проведенный статистический анализ по Уилкоксоу продемонстрировал достоверную значимость между двумя переменными ( $p < 0,001$ ).

Другим параметром, часто выделяемым при патоморфологическом исследовании, является наличие периневральной инвазии в удаленном препарате.

В нашем исследовании наличие периневральной инвазии было диагностировано у 88 (29,8%) пациентов. Биохимический рецидив был диагностирован у 32 из 207 (15,5%) пациентов в группе с отсутствием периневральной инвазии, и у 20 (26,8%) из 88 в группе с наличием периневральной инвазии. Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами, не определила достоверное различие по LogRank ( $p = 0,782$ ).

Нами также был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции по Пирсону в целях определения характера взаимосвязи между периневральной инвазией и БхР. Полученный показатель согласованности между двумя значениями не продемонстрировал статистически закономерную взаимосвязь ( $\chi^2 = 2,247$ ;  $p = 0,134$ ).

В целях проведения статистической оценки взаимосвязи поражения ЛУ и риска развития БхР нами были проанализированы данные 147 пациентов, перенесших РПЭ с расширенной тазовой ЛАЭ.

В период наблюдения БхР был диагностирован у 10 (83,3%)

из 12 пациентов. Статистический анализ, направленный на определение корреляционной взаимосвязи между наличием метастатических ЛУ и БхР продемонстрировал статистически значимый результат по Пирсону ( $\chi^2=31,852$ ;  $p<0,001$ ).

Среднее время до развития БхР в группе с отсутствием метастатических ЛУ составило  $25,5\pm 4,8$  месяцев (95% ДИ: 16,043–34,957). Этот показатель в группе с наличием пораженных ЛУ, в свою очередь, составил  $20,0\pm 6,5$  месяцев (95% ДИ: 7,261–32,739). Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами, не определила достоверное различие по LogRank ( $p=0,424$ ).

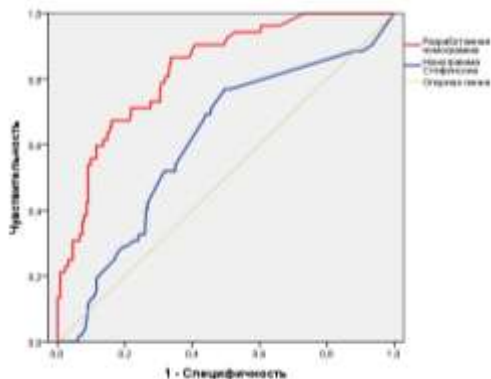
Таким образом, на основании полученных результатов такие послеоперационные показатели как индекс Глисона, третичный индекс Глисона, состояние края хирургического среза, послеоперационная стадия и объем опухоли продемонстрировали статистически достоверные значения в прогнозировании БхР.

В целях прогнозирования БхР, была построена математическая модель по формуле Байеса по комплексу независимых признаков. Основными факторами, используемыми в этих целях, являются предоперационный общий ПСА, индекс Глисона на биоптате, максимальное процентное содержание опухоли в столбике, индекс Глисона после операции, третичный индекс Глисона, состояние края хирургического среза, послеоперационная стадия и объем опухоли.

С целью сравнительной оценки диагностических свойств разработанной модели (номограммы) нами был использован метод построения ROC-кривых с определением площади под ними.

Дискриминационные возможности разработанной номограммы оказались статистически значимо выше  $0,829\pm 0,029$  ( $p<0,001$ ; 95% ДИ 0,772–0,886) в сравнении с номограммой Стефенсона  $0,610\pm 0,043$  ( $p=0,013$ ; 95% ДИ 0,526–0,694) (рис.8).

Несмотря на статистически достоверные показатели модели Стефенсона в прогнозировании БхР, площадь под кривой, характеризующая разработанную нами номограмму, представила высокие результаты, что подчеркивает целесообразность ее использования в клинической практике.



**Рисунок 8. ROC-кривые предсказательных возможностей номограмм**

В работе была проведена оценка частоты и характера осложнений после РПЭ и ЛТ. При проведении корреляционного анализа, определяющего взаимосвязь между стадией заболевания и частотой и характером осложнений, нами не была продемонстрирована статистически значимая разница ( $p > 0,05$ ).

В раннем послеоперационном периоде у 51 (17,2%) из 296 пациентов зарегистрировано 97 осложнений. Наличие одного осложнения было отмечено у 18 (35,3%) пациентов, двух осложнений - у 24 (47,1%) пациентов. У 9 (17,6%) пациентов наблюдалось развитие трех осложнений. Наиболее частым осложнением, наблюдаемым в раннем послеоперационном периоде у 21 (7,1%) пациента, была несостоятельность УВА. В данном исследовании зарегистрировано 8 (2,71%) случаев раневых инфекций. По нашему мнению основными причинами развития данного осложнения являются относительно высокий индекс массы тела и сопутствующий сахарный диабет второго типа.

У 11 (3,72%) пациентов наблюдались геморрагические осложнения, которые в 8 (2,71%) случаях проявлялись гематурией и в 3 (1,01%) случаях внепузырным кровотечением и формированием паравезикальной гематомы. В нашем исследовании контроль данного осложнения во всех случаях проводился консервативно.

У 1 (0,34%) пациента было диагностировано довольно редкое осложнение – обструкция дистальных отделов мочеточников вследствие отёка устьев мочеточников. Проявление клинических признаков этого осложнения было отмечено на 3-и сутки после операции. Несмотря на проведение интенсивной противовоспалительной терапии, учитывая рост уровня креатинина в крови и нарастание уретерогидронефроза, была выполнена двусторонняя чрескожная нефростомия. На 14-й послеоперационный день пациенту была выполнена 2-х сторонняя антеградная пиелография и отмечено полное восстановление естественного пассажа мочи. Нефростомические дренажи поочередно были удалены.

В раннем послеоперационном периоде у 2 (0,68%) пациентов была диагностирована пневмония.

У 3 (1,01%) пациентов от общего числа, после операции развилась острая коронарная недостаточность. Данное осложнение, по классификации Клавьен-Диндо, соответствовало IVa степени. У 2 (0,68%) пациентов в анамнезе отмечалась стенокардия, эти пациенты были прооперированы после оценки риска кардиальных осложнений и соответствующей терапии.

У 8 (2,7%) пациентов наблюдались осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Из осложнений со стороны центральной нервной системы в послеоперационном периоде у 2 (0,68%) пациентов отмечалось развитие геморрагического инсульта, подтвержденного радиологически.

Другим осложнением, требующим в ряде случаев увеличения продолжительности госпитализации, является лимфорея. Диагноз лимфоцеле выставлялся на основании наличия выделяемой лимфатической жидкости по дренажным трубкам на протяжении 7 дней после операции в объеме  $\geq 50$  мл/сутки. В исследуемой группе данное осложнение наблюдалось у 1 (1,7%) из 59 пациентов, перенесших обтураторную и у 16 (10,9%) из 147 пациентов, перенесших расширенную ЛАЭ.

К основным осложнениям в позднем послеоперационном периоде относят ЭД, недержание мочи и стриктуру УВА. Все

вышеупомянутые осложнения однозначно негативно влияют на КЖ пациентов и требуют адекватного вмешательства и коррекции.

В проведенном исследовании 47 (15,9%) пациентов обратились с жалобами на затрудненное мочеиспускание или ослабление напора струи мочи после РПЭ. В 21 (7,1%) случае проблема была решена путем проведения механического расширения участка уретровезикального анастомоза металлическими расширителями (бужами).

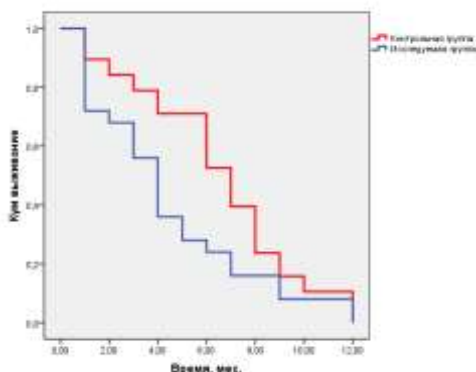
Следует отметить, что у 17 (65,4%) из 26 пациентов независимо от метода хирургического вмешательства после удаления уретрального катетера наблюдалось полное восстановление функции мочеиспускания. Однако, стриктуры анастомоза имеют тенденцию к рецидивированию и необходимости проведения повторного вмешательства. Трем пациентам была впоследствии проведена повторная оптическая уретротомия. В 4 случаях эта проблема была решена путем проведения послеоперационного уретрального бужирования зоны анастомоза. Данная процедура проводилась один раз в неделю на протяжении двух месяцев до достижения адекватного мочеиспускания.

У 8 (30,7%) пациентов после проведенного вмешательства наблюдалась легкая степень недержания мочи, связанная с физической нагрузкой. В свою очередь, в 1 (3,9%) случае после удаления катетера у пациента отмечалось полное недержание.

У 1 пациента в ходе выполнения трансуретральной резекции зоны УВА в режиме минимальной термической коагуляции было выявлено наличие шовного материала в зоне анастомоза.

Другим серьезным осложнением после РПЭ является недержание мочи. В целях изучения данной проблемы нами была проведена сравнительная оценка между предложенной нами техникой реконструкции шейки мочевого пузыря и реконструкцией по общепринятой классической методике. Основную группу составили 26 (38,8%) пациентов, в то время как в контрольную группу вошли 41 (61,2%) пациент. Среднее время наблюдения в исследуемой и контрольной группах составило  $26,8 \pm 4,1$  и  $48,4 \pm 5,6$  месяцев соответственно.

Полученные данные о пациентах в обеих группах были подвергнуты статистическому анализу по методу Каплана-Мейера с логарифмическим ранговым тестом. Среднее время до восстановления функции удержания мочи в исследуемой группе составило  $4,38 \pm 0,7$  (95% ДИ: 3,090-5,710) месяцев в сравнении с  $6,52 \pm 0,5$  (95% ДИ: 5,447-7,500) месяцами для пациентов в контрольной группе. Сравнительная оценка, проведенная между двумя группами, продемонстрировала достоверное различие по Уилкоксоу (Wilcoxon) ( $p=0,042$ ) (рис.9).



**Рисунок 9. Сравнительная оценка методов реконструкции шейки мочевого пузыря**

Статистически значимый результат подчеркивает эффективность предложенного нами метода реконструкции. Следует отметить, что в контрольной группе у 90,2% пациентов через 30 дней после оперативного вмешательства наблюдалось отсутствие полного контроля функции удержания мочи. В последующие 3, 6 и 12 месяцев наблюдения этот показатель составил 80,5%, 56,1% и 7,3% соответственно. В свою очередь, в исследуемой группе недержание мочи в вышеуказанных промежутках времени отмечалось в 73,1%, 57,7%, 26,9% и 3,8% соответственно. У 1 пациента в основной группе и у 3 пациентов в контрольной группе по истечению 12 месяцев не отмечалось восстановления функции удержания мочи.

Среднее время между РПЭ и операцией по имплантации

мужского слинга составило  $18,4 \pm 1,3$  месяцев. Количество используемых урологических прокладок в день в среднем -  $3,7 \pm 1,2$ . В предоперационном периоде урофлоуметрия и уродинамическое исследование определили среднее давление детрузора при максимальном течении (скорости) как  $32,3 \pm 4,2$  см  $H_2O$ , а среднее давление точки утечки как  $21,6 \pm 8,2$  см  $H_2O$ .

Ни в одном из случаев послеоперационные радиологические исследования не определили наличие значительного объема остаточной мочи. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов, перенесших операцию по имплантации мужского слинга, подтверждаем возможность регуляции компрессии уретры за счет введения раствора в силиконовый расширитель. Короткое время операции и минимальное пребывание в больнице являются другими преимуществами данного вмешательства. На наш взгляд проведение данного оперативного вмешательства при умеренном недержании мочи позволяет добиться обнадеживающих результатов и улучшения качества жизни пациентов.

С целью выбора оптимального метода лечения нами был проведен сравнительный анализ ранней и поздней токсичности в группе пациентов, получивших лучевую терапию. При этом оценивались как местные, так и общие реакции и осложнения.

Средняя концентрация гемоглобина на момент поступления в стационар составила в  $12,3 \pm 1,8$  мг/дл. Суммарно, в период лечения у 88 (61,9%) больных наблюдалась анемия той или иной степени. При этом у 62 (43,7%) больных развилась анемия I степени по RTOG Acute Toxicity Criteria, у 24 (16,9%) – II степени, и лишь у двух пациентов в период лечения развилась анемия III степени, больше связанная с почечной недостаточностью.

Среднее число лейкоцитов до начала лечения составило  $6,2 \cdot 10^9 \pm 2,8 \cdot 10^9$  /л. В результате лечения лейкопения I степени наблюдалась у 31 (21,8%) больных, II степени – в 12 (8,5%) случаях, III степени – у 3-х (2,1%) пациентов. Лейкопении IV степени не наблюдалось. У 96 (67,6%) больных содержание лейкоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.



С целью определения острой гематологической токсичности мы так же исследовали содержание тромбоцитов в периферической крови. Среднее число тромбоцитов до начала лечения составило  $297,6 \cdot 10^9 \pm 32,8 \cdot 10^9 / \text{л}$ . Всего у 38 (26,7%) больных наблюдалась тромбоцитопения той или иной степени. В результате лечения тромбоцитопения I степени наблюдалась у 29 (20,4%) больных, II степени – в 9 (6,3%) случаях. Тромбоцитопении III - IV степени не наблюдалось. У 104 (72,3%) больных содержание тромбоцитов в периферической крови не опускалось ниже нормальных показателей.

Также одной из часто встречающихся реакций была тошнота/рвота, которая в некоторых случаях значительно снижала КЖ пациентов, способствовала снижению веса, ухудшению общего состояния. Острая гастроинтестинальная токсичность I и II степени наблюдалась в 42 (29,6%) и 19 (13,4%) случаях соответственно. Не было зафиксировано ни одного случая III–IV степени тяжести.

Острые лучевые ректиты I, II и III степени наблюдались у 95 (66,9%), 32 (22,5%) и 8 (5,6%) пациентов соответственно. Реакции IV степени тяжести не встречались. Все лучевые реакции со стороны прямой кишки быстро купировались и не стали причиной перерывов в лечении.

Лечение острых лучевых циститов явилось наиболее сложной проблемой среди всех осложнений. Применялись длительные курсы стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов, обезболивающие, уросептики. Лучевые эпидермиты наблюдались значительно реже, в основном, у пациентов с ожирением и почти всегда локализовались в области складки – “жирового фартука”. Эпидермиты I и II степени наблюдались в 19 (13,4%) и 7 (4,9%) случаях соответственно.

С целью оценки поздней токсичности лечения были изучены лучевые осложнения со стороны слизистой прямой кишки и мочевого пузыря, сроки возникновения которых во всех группах мало отличались и составили в среднем 1,5 (0,75 – 2,5) года. Следует отметить, что в исследуемой группе у 1 (0,7%) пациента после 3 лет наблюдения был диагностирован рак мочевого пузыря на стадии

T1NxM0G1. Пациенту после проведенной трансуретральной резекции был проведен курс внутривезикулярной химиотерапии в соответствии с существующими руководствами.

Лучевая терапия в комбинации с ГТ была проведена 115 (81%) из 142 (100%) пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования РПЖ по классификации Д'Амико.

Снижение либидо было отмечено у 37 (32,2%) пациентов. Все 37 пациентов на момент начала терапии в опросниках КЖ отмечали нормальный уровень либидо. Важно отметить, что эту группу пациентов составили пациенты в возрастной группе до 66 лет. Данный фактор вызывал чувство тревожности и беспокойства и крайне негативно сказывался на КЖ. Целенаправленную медикаментозную коррекцию снижения полового влечения пациентов, к сожалению, проводить в полном объеме было крайне сложно. Пациентам преимущественно молодого возраста была предложена консультация психологов и сексопатологов.

Эректильная дисфункция, в свою очередь, также являлась одним из основных моментов, ухудшающих КЖ. Для точного количественного определения степени снижения эрекции использовалась шкала МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции). По степени выраженности ЭД, в соответствии с данной классификацией, была подразделена на 3 степени тяжести: легкой, средней и тяжелой.

В проведенном исследовании, ЭД, связанная с проводимым лечением, наблюдалась у 78 (67,8%) пациентов. Остальные 64 (32,2%) пациента на момент начала терапии по данным опросников уже имели жалобы на наличие ЭД. В группе пациентов, получающих комбинированное лечение, ЭД тяжелой степени наблюдалась у 23 (29,5%) пациентов, средней степени тяжести – у 37 (47,4%) пациентов. Легкой степени тяжести ЭД была диагностирована у 18 (23,1%) пациентов.

Пациентам группы комбинированного лечения, у которых наблюдалась тяжелая ЭД, коррекция проводилась регулярным приемом препарата тадалафил в дозировке 5 мг x 1 раз в сутки.

Эректильная дисфункция легкой и средней степени тяжести коррегировалась фитопрепаратами, представляющими собой биологически активные добавки.

В нашем исследовании гинекомастия была отмечена у 18 (15,6%) пациентов в возрасте до 55 лет. Пациенты жаловались только лишь на увеличение размеров и незначительные ноющие боли в молочных железах. Медикаментозная коррекция данного осложнения не проводилась. Спустя 2 месяца от момента начала терапии, пациенты не жаловались на наличие дискомфорта от увеличения и болей в молочных железах.

В нашем исследовании сердечно-сосудистые осложнения наблюдались у 21 (18,2%) пациентов в возрасте от 62 лет и старше. Проявлялись эти осложнения болями за грудиной, повышением артериального давления, аритмиями и в большинстве случаев имели клиническую картину стенокардии.

Печеночная недостаточность наблюдалась у 41 (35,6%) пациентов, которая проявлялась повышением ферментов трансаминаз, билирубина и снижением уровня альбумина. Ссылаясь на биохимические показатели, степень ее выраженности расценивалась как первая. Посредством инфузионной терапии в комбинации с гепатопротекторами в среднем через 1 неделю после начала терапии удавалось достичь нормализации уровня вышеперечисленных показателей. Курс лечения дополнялся введением 20%-го раствора альбумина. Далее с профилактической целью назначались пероральные гепатопротекторы.

В нашем исследовании с целью изучения КЖ пациентов, перенесших РПЭ или дистанционную ЛТ в сочетании с ГТ, была проведена сравнительная оценка результатов опросников.

Представленные результаты не продемонстрировали статистически достоверных различий по критериям предоперационного ПСА и клинической стадии. Также не отмечалось достоверного различия между группами при стратификации пациентов на группы риска в соответствии с классификацией Д'Амико.

Хотелось бы отметить, что у большинства пациентов уже с

момента выставления диагноза РПЖ отмечаются изменения в показателях КЖ, ассоциируемые с эмоциональными и психологическими факторами. Для получения репрезентативных и сопоставимых результатов и их применения в клинической практике нами были использованы стандартные инструменты оценки КЖ, основанные на субъективном восприятии, и дающие интегрально-цифровую характеристику физического, психологического и социального функционирования. Полученные результаты не продемонстрировали статистически достоверного различия между методами исследования после 1, 3 и 12 месяцев и составили  $p=0,349$ ,  $p=0,067$  и  $p=0,064$  соответственно. Применение радикальных противоопухолевых методов лечения может оставлять после себя стойкие последствия в виде нарушений функции органов и систем, приводящих к инвалидизации пациента, нарушениям процессов жизнедеятельности и адаптации в обществе, что в свою очередь может вызывать страдания, соизмеримые с наличием неизлеченного злокачественного новообразования.

На основании полученных результатов нами было определено статистически достоверное различие после первого месяца лечения ( $p=0,036$ ). В свою очередь, между исследуемыми группами после 3 и 12 месяцев лечения не определялось значимого различия ( $p=0,316$  и  $p=0,072$ ).

К ухудшению КЖ также может привести развитие БхР и прогрессирование заболевания.

Одним из основных преимуществ, проведенного исследования, является относительно длительный период наблюдения. Статистический анализ результатов опросника качества жизни EORTCQLQ-C30, в частности, по критериям общего здоровья, функциональных показателей и оценка симптомов на основании модуля QLQ-PR25 продемонстрировали удовлетворительные результаты, а основными неблагоприятными факторами, неблагоприятно влияющими на КЖ, признаны нарушения функции удержания мочи ( $p<0,001$ ) и прогрессирование заболевания ( $p<0,05$ ).

## **Выводы**

1. При местно-распространенном РПЖ уровень общего ПСА, его плотности, свободной формы и отношения уровня свободного к уровню общему составили  $0,658 \pm 0,033$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ  $0,593-0,723$ ),  $0,742 \pm 0,038$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ  $0,667-0,816$ ),  $0,595 \pm 0,044$  ( $p = 0,034$ ; 95% ДИ  $0,508-0,682$ ) и  $0,404 \pm 0,043$  ( $p = 0,032$ ; 95% ДИ  $0,319-0,488$ ) соответственно. Максимальное поражение биопсийного столбика, количество положительных столбиков и столбиков с поражением более 50% составили  $0,774 \pm 0,044$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ  $0,689-0,859$ ),  $0,724 \pm 0,049$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ  $0,629-0,819$ ) и  $0,771 \pm 0,045$  ( $p < 0,001$ , 95% ДИ  $0,682-0,860$ ), а для индекса Глисона -  $0,663 \pm 0,036$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ  $0,592-0,734$ ).

Установлено, что визуализация капсулы ПЖ ( $p = 0,007$ ), выявление образования в ней в наибольшем измерении  $> 1,3$  см ( $p = 0,001$ ), мультифокальность опухоли ( $p = 0,036$ ) и ее отношение к семенным пузырькам ( $p = 0,03$ ) являются МРТ предикторами наличия местно-распространенного РПЖ ( $p < 0,001$ ) [2, с.17-20], [8, с.18-25 ], [21, с.55-60]

2. Полученный результат оценки риска экстракапсулярной экстензии составил  $0,857 \pm 0,042$  ( $p < 0,001$ ; 95% ДИ  $0,774-0,940$ ), что в сравнении с аналогичным результатом номограммы Партина -  $0,606 \pm 0,068$  ( $p = 0,091$ ; 95% ДИ  $0,474-0,739$ ) продемонстрировал преимущество использования разработанной нами математической модели прогнозирования [36, с.65-71].

3. В общей когорте пациентов 5- и 10-летняя канцер-специфическая выживаемость в хирургической группе составила 98% и 84% соответственно, а в группе комбинированного лечения - 85% и 72% соответственно ( $p < 0,001$ ). При этом наибольшая значимость выявлена для пациентов высокого риска - 97% и 66% соответственно ( $p < 0,001$ ) [33, с.367-372], [42, с.19-25].

4. Была определена статистически достоверная взаимосвязь БхР с уровнем общего ПСА, свободной формой и его плотностью, которые составили  $0,619 \pm 0,043$  ( $p = 0,007$ , 95% ДИ:  $0,535-0,703$ ),  $0,636 \pm 0,062$  ( $p = 0,017$ , 95% ДИ:  $0,515-0,758$ ) и  $0,677 \pm 0,049$  ( $p = 0,002$ , 95% ДИ:  $0,581-0,773$ ) соответственно. Для индекса Глисона и объема опухоли в удаленном препарате соответствующие

показатели составили  $0,650 \pm 0,046$  ( $p=0,001$ ; 95% ДИ: 0,560-0,739) и  $0,687 \pm 0,039$  ( $p<0,001$ , 95% ДИ: 0,611-0,764).

Дискриминационные возможности разработанной номограммы прогнозирования БхР статистически значимо выше  $0,829 \pm 0,029$  ( $p<0,001$ ; 95% ДИ 0,772–0,886) в сравнении с номограммой Стефенсона  $0,610 \pm 0,043$  ( $p=0,013$ ; 95% ДИ 0,526–0,694) [30, с.39-44], [34, с.49-54].

5. Среднее время до развития БхР в хирургической, комбинированной и опытно-экспериментальной группах для пациентов с промежуточным риском составило  $25,8 \pm 4,3$  (95% ДИ: 17,338-34,342),  $22,7 \pm 3,0$  (95% ДИ: 16,770-28,563) и  $40,2 \pm 6,0$  (95% ДИ: 28,446-51,954) месяцев соответственно ( $p=0,048$ ). Факторами, влияющими на данное положение, являются тщательный отбор и рекомендации к проведению расширенной ЛАЭ у пациентов РПЖ промежуточной группы [12, с.44], [38, с.890-894].

6. Установлено, что среднее время до восстановления функции удержания мочи у больных, перенесших реконструкцию шейки мочевого пузыря по предложенной нами методике составило  $6,52 \pm 0,5$  (95% ДИ: 5,447-7,500) в сравнении с  $4,38 \pm 0,7$  (95% ДИ: 3,090-5,710) месяцами для пациентов с общепринятой реконструкцией по классической методике ( $p=0,042$ ), что подтверждается анализом результатов опросника качества жизни EORTCQLQ-C30 и модуля QLQ-PR25 ( $p<0,001$ ). [39, с.70-73], [40, с.59-62].

## **Практические рекомендации**

1. Использование разработанной математической модели прогнозирования экстракапсулярной экстензии в онкоурологии улучшит возможности прогнозирования местной распространенности рака предстательной железы и будет способствовать выбору оптимальной тактики лечения и соответствующему объему хирургического вмешательства.

2. Использование разработанной математической модели прогнозирования биохимического рецидива позволит построить

индивидуальный прогноз для конкретного пациента и выявить необходимость наиболее тщательного наблюдения.

3. Сопоставимые результаты хирургического и комбинированного методов лечения по критериям безрецидивной и канцер-специфической выживаемости у пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска обуславливает совместный выбор врача и пациента оптимальной тактики лечения.

4. У пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования РПЖ для улучшения показателей канцер-специфической выживаемости необходимо проведение расширенной тазовой лимфаденэктомии.

5. Разработанная техника реконструкции шейки мочевого пузыря позволяет восстановить функцию удержания мочи в более короткие сроки, что положительно отразится на качестве жизни данной категории пациентов в послеоперационном периоде.

### **Список опубликованных работ по диссертации:**

1. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н., Керимов, А.Х., Ализаде, А.М. Прогнозирование отдалённых результатов лечения больных с костными метастазами (КМ) рака предстательной железы (РПЖ.) // Материалы VI съезда онкологов и радиологов стран СНГ, - Душанбе: - 2010 г. - с. 239.
2. Гулиев, Ф.А. Скрининг рака предстательной железы: Современный взгляд и состояние проблемы в Азербайджане / Ф.А.Гулиев, Т.Н.Мусаев, А.М. Ализаде // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, - Bakı: - 2011. №1. - s.17-20.
3. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н. Первый опыт хирургического лечения местнораспространенного рака предстательной железы // Материалы 6-го конгресса РООУ, - Москва; - 2011. - с. 75-76.
4. Мусаев, Т.Н. Гормонотерапия больных диссеминированным раком предстательной железы / Т.Н.Мусаев, А.Х.Керимов, А.М.Ализаде, Ф.А.Гулиев [və d.] // *Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı*, - Bakı: - 2010, №1. - s. 99-104.
5. Мусаев, Т.Н., Керимов, А.Х., Гулиев, Ф.А., Ализаде, А.М., Аджалов, О.В. Оценка качества жизни (КЖ) больных с костными

- метастазами (КМ) рака предстательной железы (РПЖ) // Professor E.İ. İbrahimovun 80-illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları, - Bakı: - 2010, - s. 87-88.
6. Мусаев, Т.Н., Керимов, А.Х., Ализаде, А.М., Гулиев, Ф.А., Аджалов О.В. Лечение болевого синдрома у пациентов с генерализованным раком предстательной железы // Материалы V конгресса Российского общества онкоурологов, - Москва: - 2010 г. - с. 89.
  7. Мусаев, Т.Н. Эффективность золендроновой кислоты в профилактике костных метастазов у больных с местнораспространенным раком предстательной железы / Т.Н.Мусаев, Р.С.Зейналов, А.Х.Керимов, Ф.А.Гулиев [и др.] // Онкоурология, - Москва: - 2011. №1. - с. 62-66.
  8. Гулиев, Ф.А. Простатический специфический антиген и его молекулярные изоформы в диагностике рака предстательной железы // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: - 2012. №1. - s. 18-25
  9. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н., Аджалов, О.В. Эффективность и частота осложнений при различных схемах трансректальной биопсии предстательной железы // Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-təcrubi konfransın materialları, - Bakı: - 2012. - s.65-67.
  10. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н. Осложнения гормонотерапии у больных местнораспространенным раком предстательной железы (МРПЖ) // Ümummilli lider H.Ə.Əliyevin ad gününə həsr olunmuş elmi-təcrubi konfransın materialları, - Bakı: - 2012. - s. 61-65.
  11. Гулиев, Ф.А. Эпидемиология, этиопатогенез и профилактика рака предстательной железы// Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: - 2013. №1. - s. 17-23.
  12. Гулиев, Ф.А., Халилов, Э.Ш. Прогнозирование биохимического рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии на основании дооперационных данных // Akademik R.N. Rəhimovun 90 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransın materialları Bakı,- 2013.- s. 44.
  13. Алиев, Д.А. Эпидемиологические аспекты злокачественных



- новообразований в Азербайджанской Республике за 2008-2013 гг. / Д.А.Алиев, Ф.А.Марданлы, Ф.А. Гулиев [и др.] // Azərbaycan onkologiya və hematologiya jurnalı, - Bakı: -2014. №2. - s. 32-38.
- 14.Алиев, Д.А. Методы лечения местно-распространенного рака предстательной железы / Д.А.Алиев, Ф.А.Гулиев // Sağlamlıq jurnalı, - Bakı: - 2014. №5. - s.180-186.
- 15.Гулиев, Ф.А. Эндоскопическая хирургия стриктуры уретеровезикального анастомоза после радикальной простатэктомии // Səğhahiyyə jurnalı, - Bakı: -2015. №4 (44).- s. 22-26.
- 16.Гулиев, Ф.А. Осложнения комбинированного лечения больных местнораспространенным раком предстательной железы / Ф.А.Гулиев, Т.Н.Мусаев // Евразийский онкологический журнал, Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов Евразии, - Казань: - 2014.- с. 690.
- 17.Гулиев, Ф.А. Радикальная простатэктомия при раке предстательной железы / Ф.А.Гулиев, Х.Озен // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı: - 2015. №1. - s. 54-57.
- 18.Гулиев, Ф.А. Осложнения гормонотерапии у больных местнораспространенным раком предстательной железы и пути их коррекции / Ф.А.Гулиев, Т.Н.Мусаев, О.В.Аджалов, А.Т.Казымов // Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri jurnalı, -Bakı: - 2015. №2. - s. 145-149.
- 19.Гулиев, Ф.А. Лапароскопическая радикальная простатэктомия: реальность и перспективы/ Ф.А. Гулиев, Т.Н. Мусаев // Azərbaycan Tibb Jurnalı, - Bakı: - 2015. № 3. - s. 121-125.
- 20.Алиев, Д.А. Прогностическая классификация рисков наличия местно-распространенного рака предстательной железы / Д.А.Алиев, А.Р.Алиев, А.Т.Казымов, Ф.А.Гулиев // Sağlamlıq jurnalı, -Bakı: -2015. №3. - s. 21-29.
- 21.Казымов, А.Т. Оценка степени местной распространенности рака предстательной железы по данным магнитно-резонансной томографии и клинических прогностических факторов / А.Т.Казымов, И.Г.Исаев, А.М.Ализаде, Ф.А. Гулиев [и др.] // Онкоурология, - Москва: - 2015. №2. - с. 55-60.
- 22.Гулиев, Ф.А. Сравнительная характеристика основных классификаций риска прогрессирования заболевания после

- радикального лечения рака предстательной железы / Ф.А.Гулиев, А.Т.Казымов, А.Р.Алиев // Georgian Medical News, - Тбилиси: - 2015. № 5 (242). - с. 13-17.
23. Гулиев, Ф.А. Прогностическое значение перинеуральной инвазии в развитии биохимического рецидива после радикальной простатэктомии // Онкология и радиология Казахстана, - Астана: - 2015. №4. - с. 48-51
24. Guliyev, F.A. Urethral stricture is an unpleasant complication after prostate surgery: A critical review of current literature. / F.A. Guliyev, E. Sogutdelen, H. Haberal, B. Akdogan // Journal of Urological Surgery, - Ankara: - 2016. № 1. - p. 1-6
25. Гулиев, Ф.А. Сравнительная оценка ранних осложнений после радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы // Azərbaycan onkologiya jurnalı, - Bakı: -2016.- №2.- s. 21-26.
26. Гулиев, Ф.А. Частота и характер осложнений у больных, перенесших радикальную простатэктомию / Ф.А.Гулиев, З.Ш.Везирова, Т.Н.Мусаев, Э.Ш. Халилов // Белорусский Онкологический журнал, - Минск: - 2016. - №3. - с. 14-20.
27. Везирова, З.Ш. Антибактериальная терапия катетер-ассоциированной инфекции мочевых путей после радикальной простатэктомии / З.Ш.Везирова, Ф.А.Гулиев // Анестезиология и реаниматология, -Москва:- 2016. № 61.- с. 304-307.
28. Guliyev, F.A. Radical prostatectomy for locally advanced (cT4) prostate cancer // Clinical Oncology, - Tbilisi: - 2016. №4. - с. 54-57
29. Quliyev, F.Ə. Radikal prostatektomiyada genişləndirilmiş çanaq limfadenektomiyasının ağırlaşmaları // Sərrahiyə, - Bakı: - 2016. № 4. - с. 36-40
30. Гулиев, Ф.А. Прогностическое значение третичного индекса Глиссона в развитии биохимического рецидива после радикальной простатэктомии // Azərbaycan Tibb Jurnalı, - Bakı: - 2016. № 3.- s. 39-44
31. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н. Факторы прогноза положительного края хирургического среза после радикальной простатэктомии // Материалы 11-го конгресса РООУ, - Москва: - 2016.- с.38.

32. Гулиев, Ф.А., Мусаев, Т.Н. Роль третичного показателя Глисона в прогнозировании биохимического рецидива после радикальной простатэктомии // Материалы 11-го конгресса РООУ, -Москва: - 2016. - с.39.
33. Исаев, И.Г. Отдаленные результаты гормонолучевой терапии рака предстательной железы промежуточного и высокого риска / И.Г.Исаев, Ф.А.Гулиев, К.С.Акперов, З.Ш.Везирова // Евразийский онкологический журнал, - Минск: - 2017. №5. - с. 367-372
34. Гулиев, Ф.А. Прогностическое значение объема опухоли на развитие биохимического рецидива у пациентов со стадией pT2 / Ф.А.Гулиев, Б.Акдоган // Sağlamlıq jurnalı, - Bakı: - 2017. № 4. - s. 49-54.
35. Гулиев, Ф.А. Методы диагностики локального рецидива у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов, Ф.А.Новрузов // Sağlamlıq, - Bakı: - 2017. № 5. - s. 7-16.
36. Гулиев, Ф.А. Математическая модель прогнозирования экстракапсулярной экстензии у больных раком предстательной железы / Ф.А.Гулиев, Г.Д.Эфендиев, А.Т.Казымов [и др.] // Белорусский Онкологический журнал, - Минск: - 2017. № 4 (44). - с. 65-71.
37. Исаев, И.Г. Анализ частоты осложнений лучевой терапии у пациентов раком предстательной железы / И.Г.Исаев, Ф.А.Гулиев, К.С.Акперов, Н.Р.Алиева // Казанский медицинский журнал, - Казань: - 2017. № 5. - с. 680-688.
38. Гулиев, Ф.А. Предикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы // Казанский медицинский журнал, - Казань: - 2017. № 6. - с. 890-894
39. Гулиев, Ф.А. Оценка качества жизни, больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии / Ф.А.Гулиев, Э.Ш.Халилов, З.Ш. Везирова // Клиническая хирургия, - Киев: - 2017. № 8. - с. 70-73.
40. Гулиев, Ф.А. Модифицированная пластика шейки мочевого пузыря после радикальной простатэктомии у пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы // Səgahıyue, -

Вакі: - 2017. № 3.- s. 59-62

41. Гулиев, Ф.А. Использование ПЭТ/КТ с 18-фторэтилхолином в диагностике биохимического рецидива рака предстательной железы / Ф.А.Гулиев, Ф.Новрузов, Е.Мехти // Биомедицина, - Баку: - 2017. №4. -с.8-10.
42. Гулиев, Ф.А. Сравнительная оценка отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии при раке предстательной железы // Azərbaycan Tibb jurnalı, - Баку: - 2018. №2.- s.19-25
43. Guliyev, F.A. 225с-PSMA-617 treatment and follow up in advanced stage metastatic castration resistant prostate cancer First clinical experience from Azerbaijan / F.A.Guliyev, J.Aliyev, F.Novruzov, et al. // European journal of nuclear medicine and molecular imaging,-2019. 46. - p. s650-s651

## Список принятых сокращений

БхР	- биохимический рецидив
ГТ	- гормонотерапия
ЕАУ	- Европейская ассоциация урологов
КЖ	- качество жизни
КТ	- компьютерная томография
ЛАЭ	- лимфаденэктомия
ЛТ	- лучевая терапия
ЛУ	- лимфатические узлы
МИЭФ	- международный индекс эректильной функции
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МРРПЖ	- местно-распространенный рак предстательной железы
ПЖ	- предстательная железа
ПРИ	- пальцевое ректальное исследование
ПСА	- простатический специфический антиген
РПЖ	- рак предстательной железы
РПЭ	- радикальная простатэктомия
УВА	- уретровезикальный анастомоз
ЭД	- эректильная дисфункция

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_\_\_ на заседании разового Диссертационного совета с регистрационным номером ВЕД 2.06/2 в Высшей Аттестационной Комиссии при Президенте Азербайджанской Республики созданный на базе Диссертационного совета ED 2.06 Азербайджанского Медицинского Университета

Адрес: AZ 1022 г.Баку, ул. А.Гасымзаде 14.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского медицинского университета Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

Электронная версия диссертации и автореферата размещена на официальном сайте [aaa.gov.az](http://aaa.gov.az)

Автореферат разослан по \_\_\_\_\_ 2021 года.

Подписано в печать: 20.04.2021 г.

Формат бумаги: 60x84<sup>1/16</sup>

Объём: 79549

Тираж: 70 экз.