

На правах рукописи

Грицкевич Александр Анатольевич

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ  
ЛОКАЛИЗОВАННЫМ, МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ  
И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.23 — урология,

14.01.12 — онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

заведующий кафедрой урологии, онкологии,  
радиологии ФНМО МИ РУДН  
доктор медицинских наук, профессор

**Костин  
Андрей Александрович**

заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО КубГМУ  
доктор медицинских наук, профессор

**Медведев  
Владимир Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

заведующий кафедрой урологии  
и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО  
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

**Лоран  
Олег Борисович**

руководитель Научно-исследовательского центра урологии  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, главный  
научный сотрудник ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова  
доктор медицинских наук, профессор

**Петров  
Сергей Борисович**

профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ  
заведующий отделением онкоурологии Челябинского  
областного клинического центра онкологии и ядерной медицины  
доктор медицинских наук, профессор

**Карнаух  
Петр Алексеевич**

**Ведущая организация:** государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита диссертации состоится \_\_\_\_ 2019 г. в 13:00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д.212.203.01  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В настоящее время доля нелокализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) в РФ составляет 44%. При этом в РФ, как и во всем мире, наблюдается рост частоты выявления ранних форм РПЖ, что позволяет применять у большинства больных тот или иной вариант радикального лечения (Каприн А.Д. и соавт., 2017; Wong M.S. et al., 2016).

Несмотря на все достижения современной молекулярной биологии, на практике по-прежнему еще много открытых вопросов об инициации и агрессии РПЖ. Общеизвестен факт, что РПЖ является гетерогенным онкологическим процессом. У одних больных он имеет вялотекущее течение с минимальными клиническими и витальными проявлениями, у других РПЖ агрессивно манифестирует в запущенной форме и, несмотря на лечение, приводит к гибели в ближайшие годы (Горбань Н.А., Карякин А.О., 2010; Buhmeida A, et al., 2006).

РПЖ в большей степени — медленно растущая опухоль, и не во всех случаях он становится причиной гибели больных (Каприн А.Д. и соавт., 2018). В связи с этим одной из самых важных проблем клинициста остается выбор — какому больному необходимо агрессивное лечение из-за быстро прогрессирующего РПЖ, а какому можно выбрать щадящий вид лечения или наблюдение из-за медленно растущей и, соответственно, менее опасной для жизни, формы РПЖ. Суть этой проблемы – дефицит прогностически значимой информации о дальнейшем течении РПЖ с момента его выявления (Черняев А.А., 2013; Donovan J.L. et al., 2016; Hamdy F.C. et al., 2016).

В случае раннего РПЖ в настоящее время существуют равный выбор между радикальной простатэктомией (РПЭ) и дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), а также элективная возможность отсроченного лечения. Пока еще нельзя сказать, какова эволюция локализованного РПЖ с точки зрения качества жизни в долгосрочной перспективе, но уже появляются данные, позволяющие обосновывать выбор между отсроченным и активным лечением с расчетом баланса рисков и преимуществ (Albertsen P.C. et al., 2011). Результаты лечения раннего РПЖ демонстрируют статистически незначимые отличия между РПЭ и ДЛТ в опухолево-специфической выживаемости (ОСВ) и общей выживаемости (ОВ). Однако, побочные эффекты обоих видов лечения значимо отрицательно влияют на качество жизни. Большинство больных при активном наблюдении (АН) прогрессировали, но без ущерба для ОСВ и ОВ в сравнении с РПЭ и ДЛТ (Hamdy F.C. et al., 2016).

В течение последних нескольких десятилетий стратегические подходы к лечению РПЖ претерпели значительные изменения. С одной стороны, расширились показания к радикальным методам лечения более агрессивных форм РПЖ, включая мультимодальное лечение (Попков В.М., 2015; Schweizer M.T. et al., 2013; Rusthoven C.G. et al., 2014; Fossati N. et al., 2017). С другой стороны, с ростом понимания эволюции прогрессирования различных гетерогенных форм РПЖ в последнее время приобретают популярность различные виды отсроченной терапии (АН или выжидательная тактика). При этом начало лечения откладывается у больных как с клинически незначимыми, так и с нелокализованными формами

РПЖ (Hayes J.H., et al., 2013; Thomsen F.V. et al., 2014; Klotz L. et al., 2015; Mottet N. et al., 2017).

В последнее время при местно-распространенных и регионально-метастатических формах РПЖ демонстрируется высокая клиническая эффективность сочетания ДЛТ и андроген-депривационной терапии (АДТ). Однако, кроме местного инвазивного роста опухоли у больных могут быть региональные метастазы, которые не выявляются лучевыми методами диагностики. Для улучшения эффективности гормонолучевого лечения и назначения оптимальных сроков АДТ стратегию необходимо планировать с учетом ряда прогностических факторов (Карякин А.О., 2011; Volla M. et al., 2010; Fossa S.D. et al., 2014; Pisansky T.M. et al., 2015).

Учитывая высокую распространенность в РФ метастатических форм РПЖ, АДТ остается важнейшим и единственным актуальным видом их лечения. Несмотря на многочисленные исследования в области лекарственной терапии РПЖ, целый ряд важных вопросов, определяющих стратегию ведения больных, полностью не определен и является поводом для обсуждения (Бабаев Э.Р., 2012; Gravis G. et al., 2015; Cornford F. et al., 2017).

Сама АДТ может являться прогностически значимым фактором у больных РПЖ из-за комплекса метаболических осложнений, возникающих при ятрогенном остром андрогенном дефиците (Van Poppel H., Tombal B., 2011; Urushima H., et al., 2015). Преимущества АДТ следует соотносить с последствиями метаболических нарушений, возникающих у мужчин в процессе лечения. Мало что известно об оптимальной стратегии по смягчению негативных метаболических эффектов при АДТ, которые могут приводить к инсулинорезистентности, дислипидемии, инфарктам, острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) и, как следствие, преждевременной смерти (Zhao J. et al., 2014; O'Farrell S. et al., 2015; Mitsuzuka K., Arai Y., 2018).

Сравнение методов лечения различных форм РПЖ остается трудной задачей. Поэтому не вызывает удивления отсутствие консенсуса относительно выбора наиболее подходящего лечения (Алексеев Б.Я., 2006). Одним из способов определения успеха или неудачи начальной терапии может быть последующее лечение: адьювантная терапия у пациентов с высоким риском рецидива после начальной терапии или дополнительное лечение у больных с признаками рецидива или прогрессирования. Поскольку дополнительное лечение в любом случае означает, что начальная терапия потерпела неудачу, исследование состояний, при которых оно показано, может послужить способом прогноза эффективности начального лечения (Богомолов О.А., 2015; Berg V. et al., 2007; Walz J. et al., 2011).

При сравнении инициальных методов лечения должна быть оценена вероятность возникновения рецидива и тип возможного последующего лечения, поскольку любое дополнительное вмешательство может влиять на выживаемость и качество жизни (Карякин А.О., 2011; Yossepowitch O. et al., 2008; Wilt T.J. et al., 2012; Wallis C.J. et al., 2016).

Комплексная сравнительная оценка прогностических факторов рецидива и выживаемости при нескольких видах терапии РПЖ — достаточно трудная задача, особенно принимая во внимание эволюцию методов хирургического, лучевого,

гормонолучевого и самостоятельного гормонального лечения за последние десять лет. Довольно затруднительно полноценно оценить пользу и риски тактики отсроченного лечения (Горбань Н.А. и соавт., 2010; Albertsen P.C. et al., 2011; Donovan J.L. et al., 2016).

В настоящее время не существует четкой стратификации клинико-морфологических признаков для агрессивных и клинически незначимых форм РПЖ. В этом ключе имеют важное значение поиск предикторов потенциально опасных для жизни форм РПЖ и возможность различать агрессивные типы опухолей, что в настоящее время и является одной из важнейших направлений научного поиска в урологии и онкологии.

**Степень разработанности темы.** В последние десятилетия в целом ряде исследований были изучены основные виды самостоятельного лечения РПЖ. Многие работы были посвящены поиску прогностических факторов, но их авторы анализировали результаты лечения только изолированных популяций больных - либо с локализованными, либо с местно-распространенными формами РПЖ (Томкевич Б.А., 2005; Черняев В.А., 2013; Соколов Е.А., 2014). В других работах (Конорев В.А., 2008; Бабаев Э.Р., 2012; Маркова А.С., 2015; Gravis G., 2014) оценивали прогноз только у метастатических больных или с кастрационно-резистентной формой РПЖ (КРРПЖ). В ряде публикаций представлены результаты исследований, в которые включали несколько групп больных с различными стадиями РПЖ (Жернов А.А., 2008; Карякин А.О., 2011).

Ограниченное число публикаций посвящено комплексной оценке нескольких видов лечения РПЖ (Алексеев Б.Я., 2006; Walz J. et al., 2011). Единичны работы по сравнительному анализу основных видов лечения РПЖ: хирургического, лучевого, гормонального (Алексеев Б.Я., 2006; Berg V., 2007; Namdy F.C., 2016). Надо отметить, что в настоящее время значительно возрос интерес к тактикам отсроченного лечения, пока еще проводимым по элективным показаниям (Hayes J.H., et al., 2013; Thomsen F.V. et al., 2014; Klotz L. et al., 2015; Mottet N. et al., 2017).

До сих пор нет единого консенсуса о прогностической значимости метаболических осложнений АДТ у больных РПЖ. Противоречивы результаты исследований по влиянию АДТ на неспецифическую летальность (Van Poppel H., Tombal B., 2011; Zhao J. et al., 2014; Urushima H., et al., 2015; O'Farrell S. et al., 2015; Mitsuzuka K., Arai Y., 2018).

Предсказательная ценность математических моделей во многом зависит от применяемых методик обследования и характеристик больных, а также от достоверности морфологических заключений. В связи с этим многие номограммы и таблицы прогноза, разработанные на выборке больных локализованным РПЖ, не подтверждают свою работоспособность при их использовании на когортах больных местно-распространенным РПЖ (Heidenreich A. et al., 2005). Кроме того, в существующих прогностических моделях, как правило, используются только клинико-морфологические признаки, известные до начала лечения, а у больных, которым выполнена РПЭ, — данные патоморфологического исследования, и практически не используются характеристики течения опухолевого процесса после проведенного лечения или в процессе гормональной терапии (Велиев Е.И., 2003;

Bauer J.J., 1997; Gravis G., 2014). Высказанные в большинстве работ мнения не всегда однозначны, а иногда и попросту противоречивы.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы оценки эффективности основных вариантов лечения локализованного, местно-распространенного и генерализованного РПЖ. Однако не менее значимы для клинической урологии и онкологии возможность прогнозирования течения заболевания, а также влияния различных видов лечения и их осложнений на продолжительность жизни больных РПЖ. Малоизучены особенности метаболически значимых последствий различных режимов гормональной депривации и их влияния на выживаемость больных.

Все вышеизложенное определило выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения больных раком предстательной железы на основании разработки и внедрения алгоритмов персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики.

**Задачи исследования:**

1. Оценить отдаленные результаты лечения больных локализованным, местно-распространенным и метастатическим раком предстательной железы после простатэктомии и выявить предикторы течения рака предстательной железы.

2. Изучить частоту осложнений и летальность больных после радикальной простатэктомии.

3. Оценить отдаленные результаты лучевой терапии больных локализованным, местно-распространенным и регионарно-метастатическим раком предстательной железы и определить возможности математического прогнозирования течения заболевания.

4. Дать оценку отдаленным результатам лечения больных локализованным, местно-распространенным и метастатическим раком предстательной железы после андрогенной депривации и определить предикторы выживаемости.

5. Выявить спектр метаболических осложнений и изучить сердечно-сосудистую смертность больных при различных режимах андрогенной депривации, применяемых в лечении рака предстательной железы.

6. Оценить отдаленные результаты тактики отсроченного лечения и предикторы выживаемости у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы.

7. Разработать и внедрить алгоритмы персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики при различных видах лечения рака предстательной железы и оценить их эффективность.

**Научная новизна.** Разработана научная идея, существенно обогащающая концепцию прогноза течения и возможности профилактики рецидива РПЖ. Расширены и дополнены существующие представления о выборе оптимальной стратегии в лечении РПЖ.

Впервые в России на большой выборке больных локализованным, местно-распространенным и метастатическим РПЖ с длительным периодом наблюдения проведен интегральный анализ отдаленных результатов при различных видах лечения.

Получены приоритетные данные о возможности применения отсроченной тактики при локализованном и местно-распространенном РПЖ у пациентов с отягощенным соматическим статусом, что позволяет избежать чрезмерного лечения с сохранением исходного качества жизни.

Выявлена взаимосвязь и установлено влияние на выживаемость больных широкого спектра клинико-морфологических прогностических факторов (послеоперационная стадия, исходный уровень простатспецифического антигена (ПСА), объем предстательной железы, плотность ПСА, опухолевая периневральная (ПНИ) и ангиолимфатическая инвазия (АЛИ), морфологическая оценка опухоли по индексу Глисона (ИГ), позитивный протяженный и непротяженный край резекции, количественные и качественные характеристики регионарного и отдаленного метастазирования, длительность гормонотерапии, надир ПСА, уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) и наличие болевого синдрома).

Впервые при каждом виде лечения установлено прогностическое значение в отношении выживаемости больных РПЖ таких факторов, как возраст и интеркуррентные заболевания (в том числе ожирение), с использованием критериев индекса коморбидности Чарльсона (ИКЧ).

Впервые определен широкий спектр метаболически значимых осложнений АДТ. Изучены метаболические нарушения, возникающие при терапии аналогами рилизинг гормона лютеинизирующего гормона ( $\alpha$ -ЛГРГ), вследствие лекарственной максимальной андрогенной блокады (МАБ), хирургической кастрации (ХК), монотерапии антиандрогенами (АА). Оценены риски сердечно-сосудистых осложнений и смертности при различных схемах длительной гормональной терапии.

Впервые на большой выборке больных (на основании общей регрессионной модели различных видов лечения) получены независимые клинико-морфологические и неморбидные предикторы выживаемости больных. Определено прогностическое влияние вида проводимого лечения на продолжительность жизни больных. Разработаны модели, позволяющие прогнозировать течение РПЖ, с предложением выбора наиболее эффективного вида инициального лечения.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** На большом клинико-статистическом материале показана клиническая эффективность различных методов лечения локализованного, местно-распространенного и метастатического РПЖ и получены приоритетные данные о рациональном выборе стратегии ведения больных. Обоснованы риски нерадикального лечения и прогрессирования при основных видах лечения РПЖ (хирургический, лучевой метод), изучены осложнения лечебных мероприятий, которые могут приводить к гибели больных.

Полученные результаты существенно дополняют имеющиеся сведения об эффективности основных методов хирургического, гормонотерапевтического и самостоятельного гормонального лечения больных РПЖ, а также позволяют при локализованном РПЖ в определенных популяциях больных (высокодифференцированный рак, уровень ПСА менее 20 нг/мл, ИКЧ  $\geq 2$ ) рекомендовать выбор тактики отсроченного лечения.

Показан риск выбора режима АДТ для определенных популяций больных с исходно компрометированным сердечно-сосудистым статусом. Установлено, что у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе после ХК и МАБ повышается риск смертности от ССЗ (ОР=1,15 и ОР=1,13 соответственно). На примере нескольких режимов АДТ продемонстрировано формирование клинически значимых метаболических изменений при остром андрогенном дефиците, которые могут вызывать или усугублять имеющиеся интеркуррентные заболевания с риском для жизни больных.

Разработаны математические модели прогнозирования риска рецидива и прогрессирования РПЖ при хирургическом, лучевом, гормональном и отсроченном лечении.

Практическому здравоохранению предложены алгоритмы выбора оптимальной стратегии первичного лечения больных РПЖ при различных стадиях заболевания с использованием прогностических моделей. Их внедрение в клиническую практику позволяет предотвратить чрезмерное активное лечение (хирургическое, лучевое) при локализованных формах РПЖ за счет тактики отсроченного лечения, а также значительно (на 93,3%) снизить затраты на лечение больных РПЖ за счет выделения когорты пациентов, которым показана тактика неактивного лечения (экономия 206018,43 руб. на одного больного).

**Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование на базе кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии факультета непрерывного медицинского образования (ФНМО) Медицинского института (МИ) Российского университета дружбы народов (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Костин А.А.). Больные наблюдались и проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» г. Москвы (директор – академик РАН, проф. Ревинский А.Ш.), ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГКБ №57)» г. Москвы (гл. врач – Назарова И.А.), ГБУЗ «ГП №218» г. Москвы (гл. врач – Колесникова О.П.) и Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодара (гл. врач – к.м.н. Мурашко Р.А.) с 1995 по декабрь 2016 гг. Работа выполнена в период 2012-2018 гг. в рамках основного направления научно-исследовательской деятельности кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО МИ РУДН «Расширение возможностей оказания помощи онкоурологическим больным в условиях роста злокачественных заболеваний мочевыделительной системы».

В диссертационной работе были подвергнуты анализу ретроспективные данные 1127 больных с морфологически подтвержденным локализованным (T0-T2cNx-0M0), местно-распространенным (T3a-T4Nx-0M0) и метастатическим (ТлюбоеNx-1M1a-1c) РПЖ. Возраст больных варьировал от 41 до 89 лет (в среднем  $65,4 \pm 5,2$  года). В исследование были включены 447 (39,7%) больных с локализованным РПЖ, 399 (35,4%) – с местно-распространенным РПЖ и 281 (24,9%) – с метастатическим РПЖ. У 435 (38,6%) больных согласно ИГ опухоль определялась как  $\leq 6$  баллов, у 478 (42,4%) – как 7 баллов и у 198 (17,6%) – как 8-10 баллов. У 1,4% больных после РПЭ установлена стадия pT0. Хирургическое лечение (РПЭ) было выполнено 495 пациентам, АДТ – 305 больным [ХК (n=39); лекарственная кастрация (n=76), режим МАБ (n=132) и монотерапия АА (n=58)],

ДЛТ – 256 больным [ДЛТ в монорежиме (n=63); ДЛТ + адьювантная АДТ 3 месяца (n=71); ДЛТ + адьювантная АДТ 6 месяцев (n=55); ДЛТ + адьювантная АДТ 36 месяцев (n=67)], отсроченное лечение – 71 больным. Больные при отсроченном лечении представляли наиболее соматически отягощенную группу (ИКЧ в среднем составил  $1,04 \pm 0,97$ ).

В настоящей работе, как и при подобных исследованиях факторов прогноза онкологических заболеваний, использовалась редуцированный вариант шкалы ИКЧ. При формировании суммы ИКЧ исключены балльные критерии возраста (1 балл за каждую декаду жизни после 40 лет) и собственно наличия РПЖ (2 балла), поскольку в работе отдельно изучался возраст, как фактор прогноза, а все больные были с РПЖ.

На момент статистической обработки массива данных, при медиане наблюдения 49 мес (ИКР: 31-77 месяцев; вариация 1-213 мес) 704 (62,5%) больных были живы, в процессе специального лечения находились 251 (22,3%) больных. За время наблюдения всего погибло 423 (37,5%) больных: 189 (16,8%) – от КРРПЖ, 228 (20,2%) — от других причин. От осложнений лечения умерли 6 (0,5%) больных: 4 (0,3%) — в группе РПЭ и 2 (0,2%) в группе ДЛТ.

Для изучения характера метаболических осложнений и рисков сердечно-сосудистой смертности больных, получавших АДТ, выполнено наблюдательное двунаправленное исследование (n=252). Анализу подвергали данные участников ретроспективного исследования, а также результаты лечения 118 больных РПЖ, наблюдавшихся в обсервационном проспективном режиме. Проводили сравнительную оценку риска сердечно-сосудистых осложнений при четырех различных режимах АДТ: ХК (n=64), МАБ (n=61), терапия АА (n=55) и монотерапия а-ЛПРГ (n=72). Изучали взаимосвязь между схемой проводимой АДТ и сердечно-сосудистыми событиями (ССС), как не смертельными, так и фатальными. Болезни как факт свершившегося ССС включали следующие подтипы МКБ-10: ишемическую болезнь сердца (ИБС) (I20-I25), аритмию (I44-I49), сердечную недостаточность (СН, I50) и ОНМК (I60-I64, G45). Медиана наблюдения составила 30,4 мес (ИКР: 14-53; вариация 3-84 мес), в среднем –  $36 \pm 12,6$  мес.

Одновременно в обсервационном режиме проводили сравнительную оценку развития комплекса метаболических осложнений при АДТ в двух режимах: монотерапия а-ЛПРГ и лекарственная МАБ. Изучали состояние липидного обмена (ХС, ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП). ХС и ТГ (ммоль/л) в сыворотке определяли на автоанализаторе «Architect с8000» (США); ХС-ЛПВП (ммоль/л) определяли колориметрическим методом. ХС-ЛПНП вычисляли по формуле Fridwald W.: ХС-ЛПНП (ммоль/л) = ОХ - (ТГ/2,2 + ХС-ЛПВП). Уровень гликемии натощак определяли в плазме венозной крови на анализаторе «Architect с8000» (США) гексокиназным методом. Лабораторное исследование общего тестостерона и эстрадиола проводили на автоматическом иммунохимическом анализаторе Vitros 3600 (Johnson & Johnson's, США) методом усиленной хемилюминесценции.

Уровень общего ПСА определяли на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе ARCHITET i2000sr (ABBOTT). В качестве показателей изменений оценивали антропометрические параметры –

критерии метаболического синдрома (МС): массу и индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), их отношение (ОТ/ОБ). Массу тела измеряли в утреннее время натощак. ОТ и ОБ измеряли в положении стоя. Артериальное давление (АД) измеряли стрелочным сфигмоманометром в состоянии покоя на правой руке дважды с интервалом 2-3 мин. В анализ включали среднее из двух измерений. Определяли систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД). Антропометрические и лабораторные метаболические показатели оценивали до лечения и спустя 6 и 12 мес терапии.

Дизайн диссертационного исследования предусматривал два этапа. На первом этапе были изучены отдаленные результаты непосредственно каждого из четырех видов лечения РПЖ. С помощью подгруппового регрессионного анализа были выделены независимые клинико-морфологические и соматические предикторы широкого спектра выживаемости больных (выживаемость без ПСА - рецидива, выживаемость без местного рецидива, безметастатическая выживаемость, выживаемость без кастрационной резистентности, ОСВ и ОВ).

На втором этапе проводили объединенный многофакторный регрессионный математический анализ (МФА) ОСВ и ОВ четырех групп лечения. В одну регрессионную модель были включены общие для всех четырех групп лечения клинико-морфологические характеристики рака (стадии TNM, объема ПЖ, плотности ПСА, исходного уровня ПСА, степени дифференцировки рака и т.д.), параметры соматического статуса больного (индекс массы тела, ИКЧ), возраст больных, надир ПСА. Также, на основании общих факторов прогноза, проводили регрессионный анализ ОСВ и ОВ в зависимости от вида первичного лечения.

Получена математическая модель, демонстрирующая эффективность инициального лечения при различных стадиях и особенностях опухолевого процесса больных РПЖ. Исходя из полученных данных, для улучшения ОВ были разработаны алгоритмы выбора лечебной стратегии в разных популяциях больных РПЖ. Произведена оценка затрат на активное (хирургическое и лучевое) и отсроченное лечение больных популяции потенциально низкоагрессивного локализованного РПЖ с отягощенным соматическим статусом (ИКЧ  $\geq 2$ ).

Период наблюдения за пациентами определяли как время от включения больного в исследование до наступления смерти (завершенное наблюдение) или до даты последнего наблюдения перед окончанием исследования (декабрь 2016 г.) в случае, если больной оставался жив (цензурированное наблюдение). Датой включения пациента в исследование считали дату операции (для хирургической группы), дату окончания лучевой терапии (для группы ДЛТ), дату начала АД (для группы гормонального лечения) или дату начала наблюдения (для группы отсроченного лечения). Длительность безрецидивного периода определяли как время от включения больного в исследование до развития рецидива заболевания (завершенное наблюдение) или до даты последнего наблюдения перед окончанием исследования (цензурированное наблюдение).

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

1. Рак предстательной железы является гетерогенным заболеванием с различным потенциалом прогрессирования. Ранние формы заболевания характеризуются преимущественно торпидным течением с низким риском

опухолево-специфической летальности ( $p < 0,05$ ). Риск смерти от сопутствующих соматических заболеваний зачастую превышает риск смерти от РПЖ ( $p < 0,05$ ).

2. Неморбидными предикторами выживаемости ( $p < 0,05$ ) являются возраст ( $OR=1,32$ ) и соматический статус ( $OR=1,33$ ) больных РПЖ, что диктует необходимость учитывать эти критерии перед планированием активного лечения. Ожирение у больных РПЖ оказывает негативное влияние на выживаемость ( $p < 0,05$ ), но не является независимым предиктором.

3. При агрессивных формах РПЖ (нелокализованный, низкодифференцированный рак, высокий уровень ПСА) у соматически здоровых (индекс коморбидности Чарльсона  $< 2$ ) мужчин моложе 70 лет активное лечение улучшает выживаемость. У больных с уровнем ПСА  $> 20$  нг/мл отсроченное лечение значительно уступает хирургическому методу лечения: летальность достигает 34% (95% ДИ: 1,07-2,16).

4. При непрерывной андрогенной депривации уже через 6 месяцев развиваются прогностически значимые метаболические осложнения. У мужчин с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом непрерывная МАБ и хирургическая кастрация достоверно увеличивают риск сердечно-сосудистой смертности ( $p < 0,05$ ). Неморбидным предиктором выживаемости при андрогенной депривации распространенного РПЖ является благополучный (индекс коморбидности Чарльсона  $< 2$ ) соматический статус ( $OR 0,37$ ; 95% ДИ: 0,23-0,70;  $p < 0,05$ ). Возраст больных старше 70 лет не реализует значимого влияния на выживаемость.

5. Длительная гормонолучевая терапия (36 мес) обеспечивает лучшую безрецидивную, опухолево-специфическую, общую выживаемость по сравнению с другими режимами ДЛТ, несмотря на исходно более неблагоприятные клинкоморфологические характеристики РПЖ ( $p < 0,05$ ).

6. При отсроченном лечении мужчины старше 70 лет с отягощенным соматическим статусом (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) с неметастатическим РПЖ (медиана наблюдения 46 месяцев) преимущественно (89,4%) погибали от других причин ( $p < 0,05$ ). У больных с индексом коморбидности Чарльсона  $\geq 2$  нет достоверных различий по влиянию на общую смертность любых видов лечения: простатэктомии, лучевой терапии или отсроченного лечения. Активные виды лечения РПЖ обладают серьезными побочными эффектами и значительно снижают качество жизни. Общая летальность не зависит от вида проводимого лечения ( $p < 0,05$ ).

7. Внедрение в клиническую практику разработанных алгоритмов (с использованием математического моделирования) персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики у больных РПЖ позволяет обосновано избежать чрезмерного активного лечения (хирургическое, лучевое) и, как следствие, исключить возможные осложнения и снизить риск побочных эффектов, а также значительно (на 93,3%) уменьшить затраты на лечение больных РПЖ за счет выделения когорты пациентов, которым показана тактика отсроченного лечения (экономия 206018,43 руб. на одного больного).

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Для статистической обработки массива данных применяли пакет прикладных программ

«StatSoft STATISTICA 10 for Windows». Оценку соответствия распределения данных нормальному распределению Гаусса проводили с использованием визуальной оценки графиков рассеяния и критерия Шапиро-Уилка. При соответствии переменных нормальному закону распределения Гаусса для сравнения двух непрерывных переменных использовали непарный t – тест (тест Стьюдента). Для сравнения 3 и более зависимых и независимых переменных с нормальным распределением применяли ANOVA-факторный анализ.

Для оценки взаимосвязи признаков с нормальным распределением рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки взаимосвязи двух признаков с распределением, отличным от нормального, проводили корреляционный анализ по Спирмену или строили таблицы сопряженности (метод  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера). Для оценки выживаемости изучали закономерность развития ожидаемого события у представителей наблюдаемой выборки во времени. Конечными точками данной работы являлись смерть от любых причин, смерть от РПЖ и развитие биохимического рецидива (БХР) после лечения. БХР у оперированных больных считали появление определяемого ПСА, подтвержденного в двух измерениях (ПСА >0,2 нг/мл).

Функцию выживания (произведение выживаемости в данный момент на выживаемость в следующий момент времени, когда событие произошло) оценивали с помощью метода Каплана-Мейера. Период наблюдения представлял собой цензурируемую информацию, его включали в исследование и учитывали с помощью программного обеспечения до конечной точки наблюдения. Выживаемость больных с различными характеристиками заболевания сравнивали с использованием логарифмического рангового критерия (logrank тест) и с построением нескольких кривых выживаемости. Для определения независимых факторов риска применяли многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Научно–практической конференции «Опухоли мочеполовой системы. Рак предстательной железы» (Москва, 2014); III Конгрессе онкологов Узбекистана (Ташкент, 2015); I Онкологическом форуме Сибирского федерального округа (Барнаул, 2017); Научно-практической конференции, посвященной 60-летию Городской клинической больницы им. Д. Д. Плетнева (Москва, 2017); XII Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 2017); Межрегиональной конференции с международным участием «День онколога» (Тюмень, 2018); XVII Дальневосточной научно-практической конференции «Современные технологии ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных опухолей (Владивосток, 2018). Аprobация диссертации состоялась на заседании кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО МИ РУДН 27 ноября 2018 года, протокол №3.

Разработанный комплекс лечебных мероприятий при РПЖ внедрен в практическую работу Краевого уронефрологического центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГКБ №57)», 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского

МО РФ г. Москвы, а также в учебный процесс кафедры урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии ФНМО МИ РУДН.

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, разработан дизайн работы, обоснованы цель и задачи, объект и предмет исследования. Самостоятельно осуществлен сбор данных из ретроспективных источников первичной документации (1127 пациентов) и в ходе проспективного этапа (118 пациентов) исследования. Автор непосредственно участвовал в курации больных (хирургическое лечение и лекарственная терапия). Участие в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Представленные научные положения получены автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 38 научных работ, 35 из них - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ; издано 5 руководств для врачей урологов, онкологов по лечению РПЖ. Индекс Хирша автора равен 3.

Работа изложена на 334 страницах машинописного текста; всего содержит 174 таблицы и 127 иллюстраций; текст включает введение, обзор литературы, 6 глав личных исследований и заключение, в котором приведены выводы и практические рекомендации. Указатель литературы содержит 523 источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В ходе оценки результатов лечения 495 больных РПЖ, которым в период 1995–2013 гг. была выполнена РПЭ, установлено, что медиана их возраста составила 63 года (ИКР: 59-66 лет; вариация 44-87 лет). При медиане наблюдения 58 мес (ИКР: 36 – 84; вариация 1-213) из наблюдавшихся пациентов 444 (89,7%) были живы, причем 370 (74,7%) – в состоянии полного излечения. В процессе специального лечения находились 74 (14,9%) больных: 58 (11,7%) – с БХР, 2 (0,4%) – с местным рецидивом, 5 (1%) – с метастазами и 9 (1,8%) – со стадией M1b. Всего после РПЭ погиб 51 (10,3%) пациент: в том числе 11 (2,2%) — от прогрессирования КРРПЖ, 36 (7,3%) — от других причин. От непосредственных осложнений РПЭ умерло 4 (0,8%) больных: ОИМ (n=1; 0,2%), ТЭЛА (n=3; 0,6%) (Таблица 1).

Проведенный анализ показал, что наблюдается прямая корреляция риска стадии pT3a и уровня, плотности ПСА, послеоперационным ИГ, АЛИ. Размеры ПЖ и ПНИ не оказывают влияния на риск экстракапсулярной экстензии (ЭКЭ). Регионарное прогрессирование взаимосвязано с уровнем и плотностью ПСА, ИГ. Прямая корреляция стадии pT3 и N+ с наличием ПНИ и АЛИ может являться косвенным признаком возможного распространения клеток РПЖ по просветам микрососудов и по ходу нервных волокон (Таблица 2).

Установлено, что при наличии ПНИ увеличивается риск стадии pT3b (p<0,001). Отмечено недостоверное повышение риска увеличения стадии pN+ с 11,8 до 15,3%, а также вероятности выявления ИГ >7 с 35,3 до 43,5% (p>0,05, Таблица 3).

Таблица 1 — Характеристика осложнений после РПЭ

Вид осложнения	n	%
Требующие оперативного лечения:		
эвентерация	4	0,8
остановка послеоперационного кровотечения	3	0,6
стентирование коронарных артерий (ОИМ)	2	0,4
пункционное дренирование лимфокисты	4	0,8
перевязка большой подкожной вены (тромбоз)	3	0,6
установка кава-фильтра (ТЭЛА)	1	0,2
Требующие консервативного лечения:		
лимфокиста	26	5,3
ТЭЛА	18	3,6
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	25	5,1
нагноение послеоперационной раны	13	2,6
ОИМ	2	0,4

Продолжение Таблицы 1— Характеристика осложнений после РПЭ

пневмония	7	1,4
несостоятельность цисто-уретрального анастомоза	18	3,6
Летальность:		
ОИМ	1	0,2
ТЭЛА	3	0,6

Таблица 2 — Взаимосвязь предикторов и распространенности РПЖ после РПЭ

Клинико-морфологические признаки	Стадия pT3a		Стадия pT3b		N+	
	r	p	r	p	r	p
Уровень ПСА	0,185	0,0001	0,213	0,0001	0,298	0,0001
Объем простаты	0,065	0,345	0,097	0,112	0,111	0,092
Плотность ПСА	0,148	0,022	0,159	0,003	0,241	0,0001
Индекс Глисона	0,296	0,0001	0,312	0,0001	0,295	0,0001
ПНИ	0,115	0,055	0,412	0,0001	0,052	0,450
АЛИ	0,532	0,0001	0,467	0,0001	0,168	0,075

Таблица 3 — Характеристика периневральной инвазии у больных после РПЭ

Характеристика	Периневральная инвазия				p
	нет, n=102		есть, n=85		
	n	%	n	%	
Экстракапсулярная экстензия:					
есть (n=34)	17	16,7	17	20	0,055
нет (n=153)	85	83,3	68	80	
Инвазия в семенные пузырьки:					
есть (n=17)	0	0	17	20	<0,0001
нет (n=170)	102	100	68	80	
N+ (n=25)	12	11,8	13	15,3	0,450
N0 (n=162)	90	88,2	72	84,7	
Индекс Глисона:					
≤6 (n=114)	66	64,7	48	56,5	0,310
>7 (n=73)	36	35,3	37	43,5	
Положительный хирургический край:					
R+ (n=28)	24	23,5	4	4,7	0,215
R - (n=159)	78	76,5	81	95,3	

Примечание – \*ПНИ оценивали у 187 больных

Наличие АЛИ ассоциировано с увеличением частоты выявления ИГ >7 ( $p=0,031$ ), ЭКЭ ( $p < 0,0001$ ), стадии рТЗв ( $p < 0,0001$ ). Не выявлено влияния АЛИ на риск ПХК и стадии рN+ ( $p > 0,05$ , Таблица 4).

Таблица 4 — Характеристика ангиолимфатической инвазии у больных после РПЭ

Характеристика	АЛИ				p
	нет, n=128		есть, n=59		
	n	%	n	%	
Экстракапсулярная экстензия:					
есть (n=34)	16	12,5	18	30,5	<0,0001
нет (n=153)	112	87,5	41	69,5	
Инвазия в семенные пузырьки:					
есть (n=17)	2	1,6	15	25,4	<0,0001
нет (n=170)	126	98,4	44	74,6	
N+ (n=25)	12	9,4	13	22	0,075
N0 (n=162)	116	90,6	46	78	
Индекс Глисона:					
≤6 (n=114)	90	70,3	24	40,7	0,031
>7 (n=73)	38	29,7	35	59,3	
Положительный хирургический край:					
R+ (n=28)	27	21,1	1	1,7	0,450
R- (n=159)	101	78,9	58	98,3	

Примечание – \*АЛИ оценивали у 187 больных

В ходе исследования установлено, что плотность ПСА, объем ПЖ, наличие ПНИ и АЛИ не позволяют прогнозировать риск нерадикального удаления опухоли ( $p > 0,05$ , Таблица 5).

Таблица 5 — Корреляция клиничко-морфологических критериев и положительного хирургического края после РПЭ

Клиничко-морфологический критерий	Положительный хирургический край	
	r	p
Уровень ПСА	0,145	0,033
Объем ПЖ	0,034	0,647
Плотность ПСА	0,089	0,125
Послеоперационный ИГ	0,211	0,025
Стадия рТ3а	0,262	0,0001
Стадия рТ3б	0,365	0,0001
N+	0,093	0,145
ПНИ	0,112	0,215
АЛИ	0,045	0,450

Проведенный анализ показал, что 5-ти, 10- и 15-летняя ОВ пациентов составила 93,6%, 85,7% и 76,8%; ОСВ – 98,4%, 95,7% и 91,2%; БРВ – 79,4%, 76,7% и 73,8%; без местной прогрессии - 95,7%, 90,5% и 87,1%; безметастатическая - 97,2%, 94,3% и 90,7% соответственно. Рецидивы РПЖ выявлены у 20,8% больных: ранний рецидив у 79 (76,7%) больных, поздний – у 24 (23,3%) (Таблица 6).

Таблица 6 — Характеристика больных с биохимическим рецидивом после РПЭ

Характеристика больных	БХР, n=103		Ранний БХР, n=79		Поздний БХР, n=24		p
	n	%	n	%	n	%	
ПСА $\leq 10$ нг/мл	16	15,5	6	7,6	10	41,7	0,038
ПСА 10,1-20 нг/мл	29	28,2	20	25,3	9	37,5	
ПСА $>20$ нг/мл	58	56,3	53	67,1	5	20,8	
Индекс Глисона:							<0,001
$\leq 6$	26	25,2	15	19	11	45,8	
3+4	12	11,7	9	11,4	3	12,5	
4+3	40	38,8	32	40,5	8	33,4	
$\geq 8$	25	24,3	23	29,1	2	8,3	
Экстракапсулярная экстензия	65	63,1	55	69,6	10	41,7	0,007
Инвазия в семенные пузырьки	34	33	31	39,2	3	12,5	0,005
pN +	41	39,8	37	46,8	4	16,7	0,037
pM1a	8	7,8	5	6,3	3	12,5	0,032
cM1b	10	9,7	10	12,7	-	-	-
Положительный хирургический край:							0,040
- протяженный	38	36,9	27	34,2	1	4,1	
- непротяженный			6	7,6	4	16,7	
Уровень ПСА, нг/мл	16,1 $\pm$ 10,3		18,7 $\pm$ 7,3		13,4 $\pm$ 4,7		

БХР выявлен у 41 (21,9%) исследуемых в группе ПНИ и АЛИ (n=187). АЛИ встречалась у 56,1% больных, ПНИ – у 44%. Наблюдалось увеличение БХР при наличии ПНИ (p=0,045) и АЛИ (p=0,031).

Наиболее неблагоприятными (для всех - p<0,05) признаками в отношении БРВ, по данным МФА, явились уровень ПСА  $>20$  нг/мл, стадия  $\geq$ pT3b, стадия pN+, операционный ИГ  $\geq 8$ , протяженный ПХК (Рисунок 1, Таблица 7).

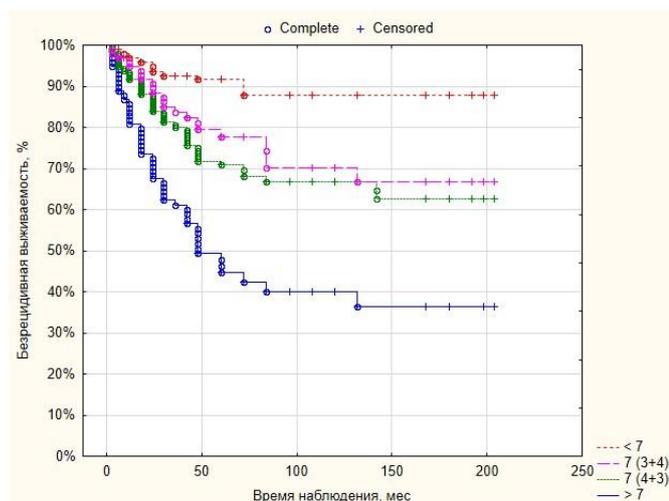


Рисунок 1 — БРВ в зависимости от операционного индекса Глисона

В ходе исследования местный рецидив опухоли при БХР выявлен у 3,4% больных. Неблагоприятными достоверными предикторами местного рецидива явились стадия pT3b, уровень ПСА  $>20$  нг/мл и протяженный ПХК (Таблица 8).

Таблица 7 — Безрецидивная выживаемость в группе РПЭ

Прогностический фактор	Безрецидивная выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	79,8	77,5	-	1
≥70 лет	75,6	73,2	0,512	1,19 (0,80-1,74)
ПСА				
≤10 нг/мл	89,8	88,9	-	1
10,1-20 нг/мл	75,6	71,6	0,061	1,62 (0,97-2,45)
>20 нг/мл	41,2	38,4	<u>0,005</u>	2,15 (1,31-4,10)
Объем ПЖ				
≤40 см <sup>3</sup>	79,4	75,0	-	1
>40 см <sup>3</sup>	83,2	80,2	0,413	0,91 (0,65-1,21)
Плотность ПСА				
≤0,15 нг/мл/см <sup>3</sup>	90,0	88,3	-	1
>0,15 нг/мл/см <sup>3</sup>	72,6	67,5	0,055	1,45 (0,96-2,34)
Стадия pTNM				
≤pT2	92,4	86,3	-	1
pT3a	70,9	63,3	0,098	1,50 (0,89-2,41)
pT3b-4	34,4	24,5	<u>0,003</u>	3,35 (1,74-6,12)
Стадия pT3a	70,9	63,3	-	1
Стадия pT2	84,2	76,4	0,825	0,81 (0,36-3,23)
Стадия pT3b	37,8	35,2	<u>0,005</u>	3,09 (2,00-4,54)
Стадия ≤pT3a	83,6	74,6	-	1
Индекс Глисона				
≤6	91,6	88,2	-	1
3+4	77,4	70,1	0,125	1,32 (0,73-2,24)
4+3	70,7	66,2	0,054	1,58 (0,90-3,06)
≥8	45,2	40,1	0,007	1,92 (1,05-3,84)
Стадия pN+	10,6	0	<u>0,001</u>	6,50 (2,41-15,41)
Стадия pN0	83,2	79,4	-	1
pN+ (m)	6,5	0	<u>0,003</u>	4,75 (1,17-17,62)
pN+(solitary)	37,1	0	-	1
ПНИ есть	71,3	-	0,081	1,41 (0,95-1,90)
нет	91,6	-	-	1
АЛИ есть	67,1	-	0,071	1,36 (0,98-1,86)
нет	89,6	-	-	1
ПХК есть	69,9	64,1	0,132	1,31 (0,43-4,97)
нет	81,3	77,5	-	1
ПХК протяженный	45,3	42,2	<u>0,039</u>	1,83 (1,05-2,93)
ПХК <1 мм	79,8	76,5	-	1
Индекс Чарльсона				
0-1	82,5	80,4	0,459	0,94 (0,63-1,44)
≥2	79,2	77,6	-	1
ИМТ ≥30	78,6	75,3	-	1
ИМТ <30	83,5	79,1	0,135	0,89 (0,60-1,29)

Примечание – \*АЛИ и ПНИ оценивали у 187 больных (период наблюдения менее 10 лет)

В ходе исследования местный рецидив опухоли при БХР выявлен у 3,4% больных. Неблагоприятными достоверными предикторами местного рецидива явились стадия pT3b, уровень ПСА >20 нг/мл и протяженный ПХК (Таблица 8).

Таблица 8 — Выживаемость без местного рецидива в группе РПЭ

Прогностический фактор	Выживаемость без местного рецидива, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
ПСА				
≤10 нг/мл	98,2	94,3	-	1
10,1-20 нг/мл	95,4	91,2	0,075	1,15 (0,85-1,66)
>20 нг/мл	90,7	87,3	<u>0,042</u>	1,19 (1,05-1,50)
Стадия pT3b	83,4	81,6	<u>0,022</u>	1,68 (1,32-2,47)
Стадия ≤pT3a	96,0	95,2	-	1
ПХК протяженный	64,1	59,8	<u>0,012</u>	2,34 (1,26-4,80)
ПХК <1 мм	92,4	90,3	-	1

Генерализация РПЖ наступила у 2,8% больных. Неблагоприятными предикторами (для всех -  $p < 0,05$ ) явились (Таблица 9) ИГ  $\geq 8$ , уровень ПСА  $> 20$  нг/мл и метастазы в лимфатические узлы (ЛУ).

Таблица 9 — Выживаемость без метастазов в группе РПЭ

Прогностический фактор	Безметастатическая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
ПСА				
≤10 нг/мл	99,2	97,6	-	1
10,1-20 нг/мл	97,6	95,2	0,112	1,13 (0,98-1,30)
>20 нг/мл	86,8	84,5	0,041	1,51 (1,12-1,91)
Индекс Глисона				
≤6	99,2	97,2	-	1
3+4	90,3	87,6	0,122	1,31 (0,84-2,01)
4+3	78,2	81,5	0,255	1,81 (0,95-3,80)
≥8	68,2	65,5	0,045	2,37 (1,12-5,41)
Стадия pN+	44,3	7,6	0,025	7,53 (2,20-25,19)
Стадия pN0	99,2	96,3	-	1
pN+ (m)	8,6	0	0,009	11,4 (1,67-75,34)
pN+(solitary)	83,5	51,7	-	1

Медиана специфической летальности составила 71 мес (ИКР: 45-91). Неблагоприятными факторами ОСВ (Таблица 10) явились: метастазы в ЛУ, множественные метастазы в ЛУ и операционный ИГ  $\geq 8$  (для всех  $p < 0,04$ ). Больные с костными олигометастазами после простатэктомии на фоне АДТ от РПЖ не погибли (статистически не значимо,  $p = 0,055$ ).

Медиана общей летальности составила 54 мес (ИКР: 38- 83; диапазон от 1 до 203 месяцев) (Таблица 11).

Таблица 10 — Опухолово-специфическая выживаемость в группе РПЭ

Прогностический фактор	Опухолово-специфическая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	98,0	95,6	0,312	1,01 (0,90-1,15)
≥70 лет	98,7	96,9	-	1
ПСА				
≤10 нг/мл	100	99,5	-	1
10,1-20 нг/мл	99,6	98,6	0,186	1,04 (0,87-1,30)
>20 нг/мл	95,9	90,4	0,245	1,15 (0,94-1,36)
Стадия pT3b	90,5	80,1	0,155	2,39 (0,94-6,23)
Стадия ≤pT3a	99,8	98,2	-	1
Индекс Глисона				
≤6	99,6	99,3	-	1
3+4	100	96,6	0,672	1,06 (0,84-1,24)
4+3	97,8	96,8	0,251	1,10 (0,94-1,28)
≥8	95,7	91,5	<u>0,039</u>	1,19 (1,16-1,37)
Стадия pN+	86,9	65,9	<u>0,012</u>	1,69 (1,28-2,21)
Стадия pN0	99,4	97,5	-	1
pN+ (m)	76,4	0	<u>0,018</u>	4,32 (1,87-10,80)
pN+(solitary)	97,8	66,9	-	1
pM1a	56,0	0	<u>0,013</u>	5,80 (1,84-19,32)
Нет стадии pM1a	99,4	95,9	-	1
cM1b	100	-	0,055	0,93 (0,77-1,06)
Нет костных очагов	98,3	-	-	1
ПНИ есть	96,0	-	-	1
Нет	99,6	-	0,678	0,87 (0,50-1,31)
АЛИ есть	88,9	-	-	1
Нет	99,8	-	0,245	0,76 (0,35-1,76)
ПХК протяженный	94,6	89,4	-	1
ПХК <1 мм.	98,4	95,7	0,166	0,90 (0,65-1,19)

Примечание – \*АЛИ и ПНИ оценивали у 187 больных (период наблюдения менее 10 лет)

Таблица 11 — Характеристика общей летальности группы простатэктомии

Причина смерти	n=51	
	n	%
Осложнения простатэктомии	4	7,8
Прогрессирующий КРРПЖ	11	21,7
Второе онкологическое заболевание	9	17,6
Сердечно-сосудистая патология	23	45,1
Другие причины: болезни, травмы	4	7,8

В ходе исследования установлено, что ее независимыми предикторами явились возраст больных <70 лет, ИГ ≥8, множественные метастазы в ЛУ и благополучный соматический статус (ИКЧ ≤1) (для всех p<0,05, Рисунок 2, Таблица 12).

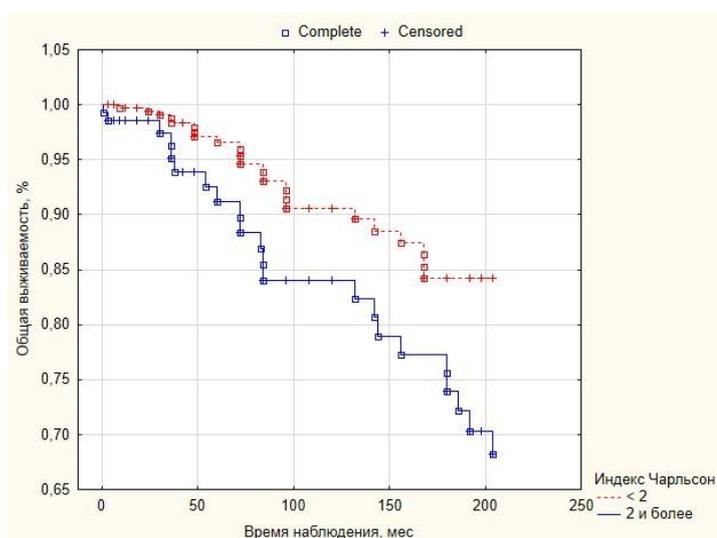


Рисунок 2 — Общая выживаемость больных и соматический статус больных

Таблица 12 — Общая выживаемость в группе РПЭ

Прогностический фактор	Общая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	94,5	87,2	-	1
≥70 лет	87,7	72,9	<u>0,045</u>	1,29 (1,15-1,54)
Индекс Глисона				
≤6	95,7	89,2	-	1
3+4	92,2	85,4	0,782	1,06 (0,64-1,63)
4+3	93,1	85,3	0,353	1,03 (0,71-1,38)
≥8	89,3	81,7	<u>0,048</u>	1,17 (1,02-1,40)
pN+ (m)	54,7	0	<u>0,023</u>	4,12 (1,57-10,35)
pN+(solitary)	85,8	65,6	-	1
pM1a	49,7	0	<u>0,041</u>	3,25 (1,42-7,32)
Нет стадии pM1a	99,8	86,0	-	1
ПХК протяженный	95,0	87,5	-	1
ПХК <1 мм.	92,9	84,7	0,350	1,12 (0,41-2,68)
Индекс Чарльсона				
0-1	96,2	90,2	-	1
≥2	91,4	84,2	<u>0,025</u>	1,16 (1,02-1,35)
ИМТ ≥30	92,8	84,7	0,058	1,09 (0,98-1,27)
ИМТ <30	95,4	89,5	-	1

В ходе оценки результатов лучевого лечения 256 больных локализованным, местно-распространенным и регионарно метастатическим РПЖ, которым в период 1998-2012 гг. была проведена ДЛТ, установлено, что при медиане наблюдения 51 мес (ИКР: 32-78; 8 – 168 мес) 110 (42,9%) больных были живы, причем 68 (26,6%) – находились в состоянии полного излечения. В процессе специального лечения пребывали 42 (16,4%) больных: 17 (6,6%) – с БХР, 12 (4,7%) – с местным рецидивом, 13 (5,1%) – с метастазами. Всего погибло 146 (57,1%) пациентов: 52 (20,4%) – от КРРПЖ, 94 (36,7%) от других причин. От осложнений умерло 2 (0,8%)

больных: язвенно-некротический ректит (флегмона малого таза) (n=1; 0,4%), язвенный цистит (кровотечение) (n=1; 0,4%).

Пяти- и 10-летняя ОВ составила 70,6% и 41,2%; ОСВ – 83,2%, 75,9%; БРВ – 49,7%, 30,1%. Лучшую ОСВ и ОВ показала длительная гормонолучевая терапия несмотря на наличие отягощенных больных (с местной инвазией и метастазами в ЛУ). Всего было выявлено 155 (60,5%) рецидивов РПЖ: БХР (n=48; 18,8%), местных рецидивов (n=28; 10,9%) и метастазов (n=79; 30,9%). Чаше рецидив был при самостоятельной ДЛТ (n=47; 74,6%), реже всего – при длительной гормонолучевой терапии (n=31; 46,3%) (5-ти и 10-летняя БРВ составила 63,4% и 38,7% в группе длительной АДТ) (Таблица 13).

Таблица 13 — Характеристика рецидивов РПЖ после лучевой терапии

	ДЛТ		ДЛТ+АДТ 3 мес		ДЛТ+АДТ 6 мес		ДЛТ+АДТ 36 мес	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Рецидив РПЖ	47	74,6	43	60,6	34	61,8	31	46,3
Рецидив РПЖ:								
БХР	14	22,2	14	19,7	12	21,8	8	11,9
местный	9	14,3	6	8,5	6	10,9	7	10,4
генерализация	24	38,1	23	32,4	16	29,1	16	23,8
Категория cTN								
T1-T2	9	19,1	0	0	1	2,9	-	-
T3	38	80,9	34	79,1	21	61,8	16	51,6
T4	-	-	4	9,3	5	14,7	12	38,7
N+	-	-	5	11,6	7	20,6	3	9,7
ПСА, нг/мл								
<4	0	0	0	0	-	-	-	-
4-10	11	23,4	1	2,3	0	0	-	-
10-20	30	63,8	6	14	7	20,6	4	12,9
20-40	6	12,8	16	37,2	15	44,1	10	32,3
>40	-	-	20	46,5	12	35,3	17	54,8
Индекс Глисона								
≤ 6	10	21,3	9	20,9	8	23,5	3	9,6
3+4	10	21,3	12	27,9	6	17,6	6	19,4
4+3	9	19,1	5	11,6	5	14,7	6	19,4
≥ 8	18	38,3	17	39,6	15	44,2	16	51,6
Надир ПСА								
<0,5 нг/мл	21	44,7	24	55,8	18	52,9	22	71
≥0,5 нг/мл	26	55,3	19	44,2	16	47,1	9	29

Независимыми предикторами БРВ явились возраст <70 лет, надир ПСА ≥0,5 нг/мл, ИГ ≥8, стадия T3-4 и стадия N+ (для всех p <0,05) (Таблица 14, Рисунок 3).

Таблица 14 — Безрецидивная выживаемость после ДЛТ

Прогностический фактор	Безрецидивная выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст: <70 лет	47,3	29,0	-	1
≥70 лет	54,7	33,2	<u>0,042</u>	0,85 (0,72-0,98)

Прогностический фактор	Безрецидивная выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
ПСА				
≤10 нг/мл	73,4	36,4	-	1
10,1-20 нг/мл	52,7	30,2	0,086	1,32 (0,96-1,80)
>20 нг/мл	37,0	23,9	<u>0,048</u>	1,72 (1,12-2,71)
Плотность ПСА				
≤0,15 нг/мл/см <sup>3</sup>	53,1	35,8	-	1
>0,15 нг/мл/см <sup>3</sup>	49,0	28,1	0,235	1,17 (0,89-1,44)
Стадия: T1-2	73,4	37,2	-	1
T3-4	33,6	20,1	<u>0,015</u>	2,59 (1,15-6,41)
Индекс Глисона				
≤6	76,5	42,4	-	1
3+4	50,3	28,0	0,167	1,42 (0,83-2,36)
4+3	46,6	25,6	0,055	1,58 (0,93-3,05)
≥8	30,7	26,5*	<u>0,003</u>	3,90 (1,16-15,54)
Стадия N+	29,4**	0	<u>0,021</u>	3,69 (1,21-12,20)
Стадия N0	73,5	30,8	-	1
Длительность АД				
Самостоятельная	46,0	23,4	-	1
ДЛТ	48,5	29,7	0,145	0,93 (0,79-1,14)
ДЛТ + 3 месяца АДТ	47,4	30,9	0,091	0,90 (0,66-1,18)
ДЛТ + 6 месяцев АДТ	63,4	38,7	<u>&lt;0,0001</u>	0,65 (0,40-0,86)
АДТ				
ДЛТ + 36 месяцев АДТ				
Надир ПСА: <0,5 нг/мл	54,3	33,7	-	1
≥0,5 нг/мл	48,1	28,4	<u>0,011</u>	1,13 (1,02-1,25)
ИМТ ≥30	48,8	28,0	0,051	1,15 (0,92-1,40)
ИМТ <30	54,3	33,2	-	1

Примечание: \*- в группах ДЛТ, 3-х и 6-ти месячной АДТ с ИГ ≥8 с 10-летней БРВ больных не было; \*\* - в группах ДЛТ, 3-х и 6-ти месячной АДТ с N+ с 10-летней БРВ больных не было

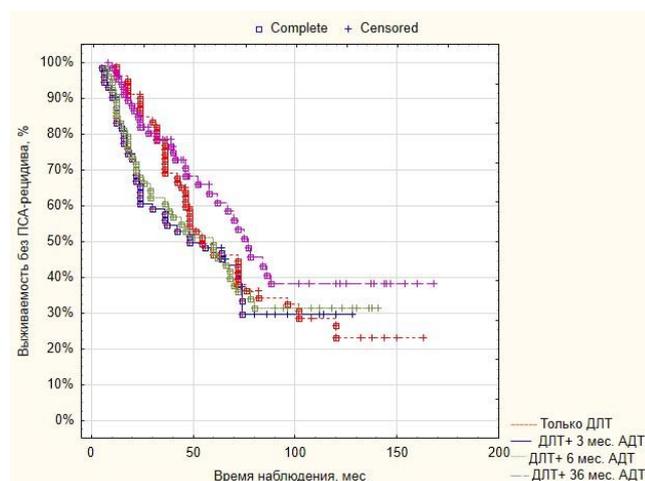


Рисунок 3 — БРВ в зависимости от продолжительности андрогенного блока

Проведенный анализ показал, что независимыми предикторами ОСВ являются стадия N+, ИГ  $\geq 8$  и длительная гормонолучевая терапия (Таблица 15).

Таблица 15 — Опухолово-специфическая выживаемость больных после ДЛТ

Прогностический фактор	Опухолово-специфическая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	82,0	73,7	0,245	1,11 (0,42-2,51)
$\geq 70$ лет	85,7	78,6	-	1
ПСА				
$\leq 10$ нг/мл	99,5	92,7	-	1
10,1-20 нг/мл	84,3	77,3	0,126	1,22 (0,79-1,73)
$> 20$ нг/мл	71,8	64,5	0,096	1,61 (0,93-2,86)
Индекс Глисона				
$\leq 6$	95,7	88,3	-	1
3+4	83,7	75,9	0,546	1,12 (0,89-1,36)
4+3	85,8	77,5	0,516	1,09 (0,93-1,25)
$\geq 8$	75,8	68,6	0,031	1,56 (1,18-2,41)
Стадия N+	68,5	0	0,033	2,23 (1,31-3,90)
Стадия N0	98,4	76,3	-	1
Длительность АД				
Самостоятельная ДЛТ	82,7	74,1	-	1
ДЛТ + 3 месяца АДТ	83,7	75,9	0,256	0,95 (0,70-1,44)
ДЛТ + 6 месяцев АДТ	81,9	76,0	0,261	0,91 (0,75-1,18)
ДЛТ + 36 месяцев АДТ	86,2	81,6	0,027	0,79 (0,61-0,97)
Надир ПСА				
$< 0,5$ нг/мл	91,2	80,1	-	1
$\geq 0,5$ нг/мл	77,2	71,8	0,075	1,43 (0,91-2,35)
Индекс Чарльсона				
0-1	84,6	77,4	-	1
$\geq 2$	82,2	75,9	0,836	1,04 (0,80-1,30)

При длительной АДТ (Рисунок 4) отмечена более высокая ССС (55,9%; n=19) по сравнению с короткими курсами АДТ, но недостоверно (p=0,128).

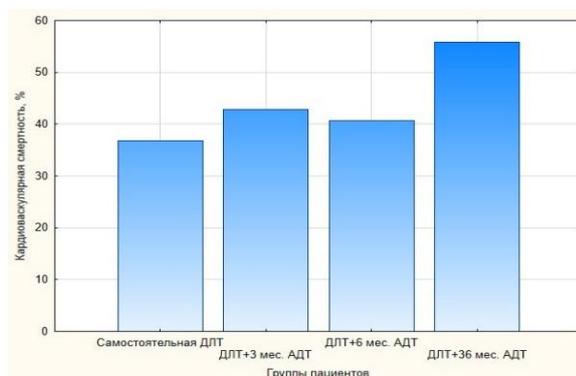


Рисунок 4 — Сердечно-сосудистая смертность после лучевой терапии

Согласно результатам МФА независимыми благоприятными признаками ОВ оказались (Таблица 16) длительность АДТ, стадия N0, возраст  $< 70$  лет, благоприятный соматический статус (ИКЧ  $\leq 1$ ).

Таблица 16 - Общая выживаемость больных после ДЛТ

Прогностический фактор	Общая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	74,7	44,0	0,018	0,85 (0,72-0,96)
≥70 лет	68,7	38,6	-	1
Стадия T				
T1-2	74,1	43,7	-	1
T3-4	69,7	39,4	0,083	1,11 (0,92-1,30)
Индекс Глисона				
≤6	78,4	45,5	-	1
3+4	72,4	42,3	0,126	1,12 (0,83-1,46)
4+3	70,0	40,7	0,085	1,18 (0,90-1,55)
≥8	64,8	37,5	0,069	1,31 (1,07-1,64)
Стадия N+	45,7	0	0,039	2,19 (1,42-3,60)
Стадия N0	89,5	41,9	-	1
Длительность АД				
Самостоятельная ДЛТ	70,8	38,1	-	1
ДЛТ + 3 месяца АДТ	69,5	38,7	0,213	0,99 (0,67-1,44)
ДЛТ + 6 месяцев АДТ	72,0	40,6	0,117	0,95 (0,72-1,30)
ДЛТ + 36 месяцев АДТ	75,6	48,7	0,038	0,81 (0,68-0,96)
Индекс Чарльсона 0-1	75,1	45,9	-	1
≥2	68,5	37,5	0,016	1,14 (1,05-1,28)
ИМТ ≥30	69,0	37,9	0,053	1,19 (0,95-1,50)
ИМТ <30	74,5	44,2	-	1

При оценке результатов АДТ у 305 больных локализованным, местно-распространенным и метастатическим РПЖ, получавших лечение с 1996 по 2016 гг, выявлено, что при медиане наблюдения 37 мес (ИКР: 19-58; вариация 4-126 мес) 126 (41,3%) больных были живы (все с признаками болезни). Всего погибло 179 (58,7%) больных: 121 (67,6%) – от КРРПЖ, 58 (32,4%) – от других причин. До десяти лет дожили больные с локализованными формами РПЖ.

Пяти-, 10-летняя выживаемость без КРРПЖ составила 36,4% и 2,3%. Независимыми неблагоприятными признаками явились уровень ЩФ >250 Ед/л (p=0,047), стадии cM1 (p=0,006), наличие болевого синдрома в костях (p=0,039) и уровень надира ПСА >4 нг/мл (p=0,009).

Пяти-, 10-летняя ОСВ составила 41,8% и 4,9%. Продолжительность жизни больных с момента фазы КРРПЖ составила 18,9±1,3 (5,4-78,1) месяцев. Факторами плохого прогноза оказались: уровень ЩФ >250 Ед/л, стадии cM1, болевой синдром в костях, стадия cT >2 и уровень надира ПСА ≥4 нг/мл (Таблица 17).

Таблица 17 — Опухолово-специфическая выживаемость больных после андрогенной депривации

Прогностический фактор	Опухолово-специфическая выживаемость, %		Однофакторный анализ (logrank-test)	Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	p	ОР (95% ДИ)
Возраст <70 лет ≥70 лет	39,7 44,0	5,1 0	0,098	0,328 -	1,19 (0,79-1,70) 1
ПСА <100 нг/мл ≥100 нг/мл	45,7 38,1	5,4 0	<0,0001	- 0,091	1 1,39 (0,92-2,13)
Щелочная фосфатаза* <250 Ед/л >250 Ед/л	46,1 37,9	- -	<0,0001	- <u>0,037</u>	1 1,67 (1,11-2,72)
сМ0 сМ1	49,1 37,4	7,5 0	<0,0001	- <u>0,011</u>	1 1,32 (1,03-2,81)
Стадия ≤T2 Стадия >T2	48,7 37,6	6,2 0	<0,0001	- <u>0,041</u>	1 1,48 (0,92-2,70)
Болевой синдром есть нет	37,4 46,1	- -	<0,0001	<u>0,046</u> -	1,62 (1,12-2,92) 1
Надир ПСА <4 нг/мл ≥4 нг/мл	56,2 28,7	5,9 0	<0,0001	- <u>0,004</u>	1 2,01 (1,23-3,90)

Примечание — \* уровень щелочной фосфатазы оценивали у 106 больных с стадией M1b

Период до гибели от всех причин составил 7-145 мес с медианой 35 месяцев. Пяти и 10-ти летняя ОВ составила соответственно 28,6% и 1,3%. Независимыми предикторами выступили стадия сМ1, уровень надира <4 нг/мл, а также ИКЧ ≥2 (Таблица 18, Рисунок 5).

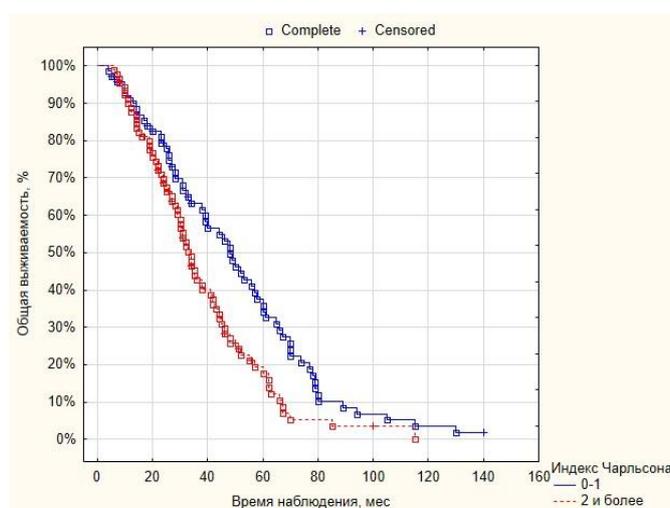


Рисунок 5 — Общая выживаемость больных в зависимости от коморбидного статуса

Таблица 18 — Общая выживаемость больных после андрогенной депривации

Прогностический фактор	Общая выживаемость, %		Однофакторный анализ (logrank-test)	Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	p	ОР (95% ДИ)
Возраст					
<70 лет	33,7	1,9	0,005	-	1
≥70 лет	24,9	0		0,052	1,40 (0,95-2,66)
cN0	31,2	1,7	0,245	-	1
cN1	27,9	0		0,562	1,17 (0,78-1,69)
cM0	38,2	1,8	0,009	-	1
cM1	20,2	0		0,041	1,45 (1,13-1,90)
Костные метастазы*					
<5	33,6	-	0,013	-	1
≥5	25,9	-		0,267	1,26 (0,91-1,83)
Болевой синдром					
есть	35,4	-	0,001	-	1
нет	24,1	-		0,057	1,40 (0,92-2,32)
Надир ПСА					
<4 нг/мл	39,2	2,2	<0,0001	-	1
≥4 нг/мл	20,7	0		0,007	1,94 (1,13-3,94)
Индекс Чарльсона					
0-1	38,5	2,9	0,008	0,019	0,37 (0,23-0,70)
≥2	20,1	0		-	1
ИМТ ≥30	32,7	0	0,019	-	1
ИМТ <30	26,0	2,3		0,106	1,36 (0,83-2,43)

Примечание — \* костные метастазы были у 148 больных

При анализе сердечно-сосудистых и метаболических осложнений АДТ, установлено, что наиболее часто не смертельные ССС встречались в группе ХК (26,6%), наименее — в группе монотерапии АА: 14,5% случаев. Во всех группах преимущественно ССС приходились на ИБС: от 5,5% случаев в группе АА, до 7,8% случаев в группе ХК. В группах АДТ, за исключением группы АА, в равной степени встречались нарушения ритма сердца и ОНМК (Таблица 19).

Таблица 19 — Характеристика сердечно-сосудистых событий при АДТ

Вид ССС (МКБ:10)	ЛГРГ		ЛГРГ + АА		Хирургическая кастрация		Монотерапия АА	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего ССС в группах, в том числе:	18	25	15	24,6	17	26,6	8	14,5
ИБС	5	6,9	4	6,6	5	7,8	3	5,5
Аритмия	4	5,6	3	4,9	3	4,7	2	3,6
СН	4	5,6	3	4,9	4	6,3	1	1,8
ОНМК	5	6,9	5	8,2	5	7,8	2	3,6

Было выявлено повышение риска ССС для мужчин, получающих МАБ (p=0,015), ЛГРГ (p=0,023) и ХК (p=0,038) (Таблица 20).

Таблица 20 — Сердечно-сосудистые события в группах АДТ (отношение рисков)

Вид ССС (МКБ:10)	Антиандроены		ЛГРГ		ЛГРГ + АА		Хирургическая кастрация	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Всего ССС в группах, в том числе:	1,0	-	<u>1,14</u>	<u>1,04-1,27</u>	<u>1,17</u>	<u>1,05-1,31</u>	<u>1,21</u>	<u>1,10-1,33</u>
ИБС	1,0	-	1,09	0,77-1,46	0,98	0,66-1,70	1,07	0,53-2,23
Аритмия	1,0	-	1,10	0,67-1,94	1,12	0,59-2,05	1,04	0,85-1,27
СН	1,0	-	1,09	0,54-2,15	1,24	<u>1,03-1,50</u>	1,12	0,78-1,43
ОНМК	1,0	-	1,01	0,74-1,28	1,12	0,59-1,98	1,08	0,65-1,80

В ходе исследования установлено, что у мужчин с ССЗ в анамнезе сохранялся повышенный риск развития ССС во всех трех группах АДТ. Наиболее высокий риск выявлен в группе ХК: ОР 1,23; ДИ 1,10-1,39 ( $p=0,005$ ). У мужчин групп ЛГРГ, МАБ и ХК с двумя и более ССС, произошедшими в течение последнего года до начала АДТ, выявлена связь с ССС, развившимися в течение первого года после инициальной АДТ (максимальный риск в группе МАБ: ОР 1,87, ДИ 1,66-2,19).

Наименьшее количество летальных случаев зафиксировано в группе лечения АА (3,6%), наибольшее — в группе ХК (15,6%) (Рисунок 6).

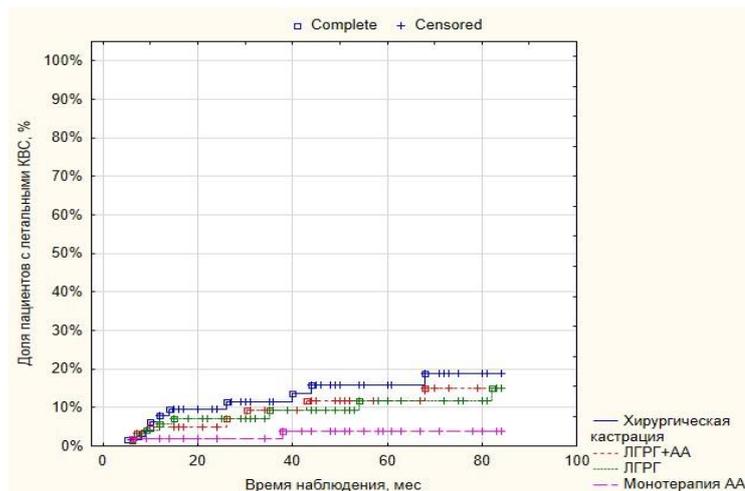


Рисунок 6 — Сердечно-сосудистая смертность больных после АДТ

В большинстве наблюдений причиной смерти являлась ИБС. Минимальные изменения в степени риска смерти от длительности АДТ наблюдали у мужчин без ССЗ в анамнезе и среди тех, кто пережил ССС более чем за 1 год до начала АДТ.

У больных ХК, терапии МАБ и ЛГРГ имело место повышение риска смерти, если в прошлом у них были хронические ССЗ. Наиболее эта взаимосвязь выражена в группе ХК (ОР 1,12; ДИ 1,04-1,26,  $p=0,042$ ). Мужчины с двумя и более предшествующими ССС до инициальной АДТ имели самый высокий риск смерти в группах ХК ( $p=0,025$ ) и МАБ ( $p=0,014$ ) (Таблица 21).

В ходе исследования подтверждено, что через 12 месяцев АДТ наблюдались достоверные метаболические изменения: увеличение массы тела, увеличение ДАД, увеличение ХС, триглицеридов, ХС-ЛПВП, а также как основной критерий саркопенического ожирения уменьшилось отношения ОТ к ОБ.

Таблица 21 — Сердечно-сосудистые смертельные события (отношение рисков)

	Терапия АА		ЛГРГ		ЛГРГ + АА		Хирургическая кастрация	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Все смертельные ССС	1,0	-	<u>1,04</u>	<u>1,01-1,10</u>	<u>1,08</u>	<u>1,03-1,17</u>	<u>1,12</u>	<u>1,04-1,26</u>
Без исходных ССС	1,0	-	1,01	0,80-1,33	1,28	0,78-2,08	1,18	0,84-1,68
1 исходное ССС	1,0	-	0,93	0,66-1,38	<u>1,10</u>	<u>1,02-1,21</u>	1,02	0,75-1,42
≥2 исходных ССС	1,0	-	1,19	0,80-1,85	<u>1,13</u>	<u>1,04-1,25</u>	<u>1,15</u>	<u>1,05-1,24</u>

Зафиксированы статистически незначимое увеличение глюкозы натощак и до 10% возникновения впервые СД при обоих режимах АДТ (Таблицы 22, 23).

Таблица 22 — Динамика антропометрических метаболических параметров больных за 12 месяцев АДТ

Вид АДТ	Средний уровень до лечения	Средний уровень после лечения	%	p
Вес, кг				
ЛГРГ	83,78±9,85	89,66±11,43	6,56	0,041
ЛГРГ+АА	86,12±10,09	92,47±10,65	6,87	0,045
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>				
ЛГРГ	26,5±3,21	28,25±3,24	6,19	0,054
ЛГРГ+АА	27,12±3,24	29,36±3,26	7,62	0,036
Объем талии, см				
ЛГРГ	93,32±5,62	98,34±5,74	5,1	0,025
ЛГРГ+АА	94,91±5,71	99,36±5,84	4,48	0,013
Объем бедер, см				
ЛГРГ	91,4±3,5	98,47±3,65	7,18	0,002
ЛГРГ+АА	91,2±2,7	99,16±3,86	8,03	0,001
Отношение ОТ/ОБ				
ЛГРГ	1,02±0,04	0,99±0,04	-3,03	0,047
ЛГРГ+АА	1,04±0,05	1	-4,0	0,032
Систолическое АД, мм.рт.ст.				
ЛГРГ	129,1±7,4	131,8±7,6	2,05	0,655
ЛГРГ+АА	129,7±6,6	132,5±7,7	2,11	0,598
Диастолическое АД, мм.рт.ст.				
ЛГРГ	80,4±5,4	85,2±6,2	5,63	0,011
ЛГРГ+АА	80,7±5,3	84,9±5,8	4,95	0,024

Метаболические нарушения к 6 мес лечения были более выражены в группе лечения МАБ, но отличия были минимальными ( $p > 0,05$ ). К концу 1 года АДТ результаты оказались сопоставимы в обеих группах. Полученные данные через один год непрерывной АДТ подтверждают наличие отличительных критериев классического МС от изменений при остром андрогенном дефиците.

При анализе результатов отсроченного лечения, проведенного 71 больному локализованным и местно-распространенным РПЖ в период 1998–2010 гг., выявлено, что за время наблюдения 52,1% больных получили специальное лечение: 8,5% — ДЛТ, 4,2% — РПЭ, 39,4% — АДТ. При медиане наблюдения 46 мес (ИКР: 30 – 79, вариация 4 – 144 месяца) 24 мужчины (33,8%) были живы, в процессе

специального лечения находились 9 (12,7%) больных. Всего погибло 47 (66,2%) больных: 5 (7%) – от КРРПЖ, 42 (59,2%) от других причин. Доля неспецифической летальности оказалась прямо пропорциональна ухудшению соматического статуса (Таблица 24).

Таблица 23 — Динамика биохимических метаболических параметров больных за 12 месяцев АДТ

Вид АДТ	Средний уровень до лечения	Средний уровень после лечения	%	p
Глюкоза, ммоль/л				
ЛГРГ	4,72±0,61	4,92±0,72	4,07	0,097
ЛГРГ + АА	4,95±0,77	5,14±0,74	3,7	0,112
ХС, ммоль/л				
ЛГРГ	5,28±0,72	5,83±0,85	9,43	0,007
ЛГРГ+АА	5,34±0,83	5,9±0,89	9,49	0,005
ХС-ЛПВП, ммоль/л				
ЛГРГ	1,27±0,22	1,46±0,16	13,01	0,012
ЛГРГ+АА	1,29±0,3	1,47±0,2	12,24	0,027
ХС-ЛПНП, ммоль/л				
ЛГРГ	3,64±0,72	3,82±0,73	4,71	0,249
ЛГРГ+АА	3,82±0,51	4,0±0,55	4,5	0,294
Триглицериды, ммоль/л				
ЛГРГ	1,57±0,25	1,98±0,33	20,71	0,001
ЛГРГ+АА	1,65±0,32	2,08±0,34	20,67	0,006

Таблица 24 — Характеристика летальности в группе отсроченного лечения

Индекс коморбидности Чарльсона	Смерть от РПЖ		Другие причины		Общая летальность	
	n	%	n	%	n	%
ИКЧ=0	3	23,1	10	76,9	13	100
ИКЧ=1	1	7,1	13	92,9	14	100
ИКЧ ≥2	1	4,3	19	95,7	20	100

Выявлено, что за весь период погибло 89,3% больных из 28 с ожирением (Таблица 25).

Таблица 25 — Летальность при отсроченном лечении в зависимости от ИМТ

Индекс массы тела	<70 лет				≥70 лет			
	Смерть от РПЖ		Другие причины		Смерть от РПЖ		Другие причины	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ИМТ <30	3	6,4	8	17	-	-	11	23,4
ИМТ 30-34,9	-	-	5	10,7	1	2,1	8	17
ИМТ 35-39,9	1	2,1	3	6,4	-	-	4	8,5
ИМТ >40	-	-	1	2,1	-	-	2	4,3

В ходе исследования установлено, что смерть от РПЖ наступала в период 25-117 мес с медианой 59 мес (ИКР: 43-87). Пяти-, 10-летняя ОСВ составила 91,2% и 84,1% соответственно. С помощью МФА не удалось выявить предикторы ОСВ ( $p > 0,05$ ), очевидно, из-за невысокой специфической летальности (Таблица 26).

Таблица 26 — Опухолово-специфическая выживаемость больных при отсроченном лечении

Прогностический фактор	Опухолово-специфическая выживаемость, %		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	89,1	81,2	0,216	1,39 (0,63-3,18)
≥70 лет	94,7	86,3	-	1
ПСА				
≤10 нг/мл	97,1	90,5	-	1
10,1-20 нг/мл	92,0	85,2	0,236	1,29 (0,92-2,75)
>20 нг/мл	86,4	79,1	0,187	1,58 (0,97-3,20)
Стадия Т3	88,2	81,6	0,116	1,28 (0,56-4,31)
Стадия ≤Т2с	95,7	87,9	-	1
Индекс Глисона				
≤6	95,6	88,3	-	1
3+4	-	-	-	-
4+3	89,9	82,6	0,212	1,40 (0,84-2,27)
≥8	84,2	78,0	0,116	1,59 (0,65-2,82)
Индекс Чарльсона				
0-1	93,2	86,4	0,235	0,74 (0,31-1,70)
≥2	88,0	82,1	-	1
ИМТ ≥30	92,3	85,3	-	1
ИМТ <30	89,4	82,5	0,372	1,23 (0,64-2,79)

Медиана общей летальности составила 40 мес (ИКР: 25-72, вариация 4-137). Пяти- и 10-летняя ОВ – 67,3%, 36,7% соответственно (Рисунок 7).

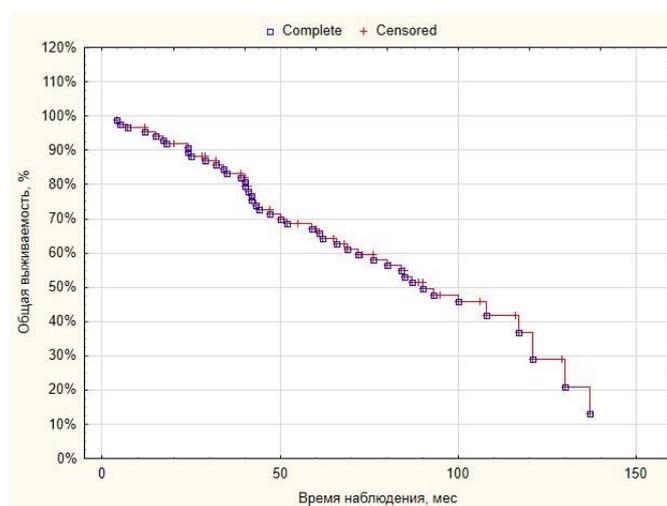


Рисунок 7 — Общая выживаемость больных группы отсроченного лечения

При анализе причин смерти сердечно-сосудистая смертность составила 65,9% (Таблица 27).

Таблица 27 — Характеристика летальности группы отсроченного лечения

Причина смерти	n=47	
	n	%
Осложнения простатэктомии/ДЛТ	-	-
Прогрессирующий КРРПЖ	5	10,6
Второе онкологическое заболевание	3	6,4
Сердечно-сосудистые заболевания	31	65,9
Другие причины: болезни, травмы	8	17,1

Проведенный анализ показал, что ИКЧ  $\leq 1$  и возраст моложе 70 лет оказывают значимое влияние на ОВ (Рисунок 8, Таблица 28).

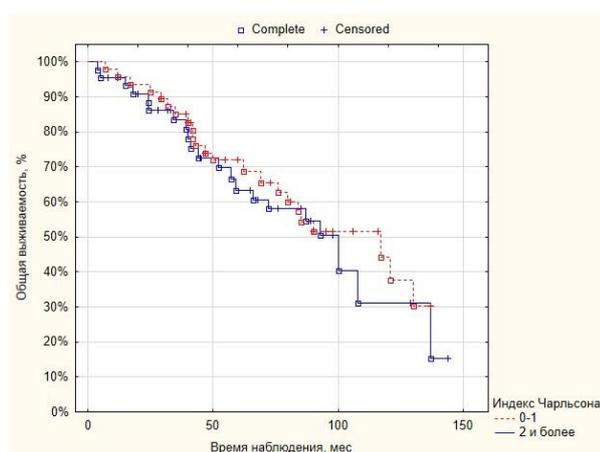


Рисунок 8 — Общая выживаемость в зависимости от соматического статуса

Таблица 28 — Общая выживаемость больных при отсроченном лечении

Прогностический фактор	Общая выживаемость		Многофакторный анализ Кокса	
	5 лет	10 лет	p	ОР (95% ДИ)
Возраст				
<70 лет	71,2	42,3	-	1
$\geq 70$ лет	63,1	31,6	<u>0,031</u>	1,34 (1,12-1,74)
Стадия Т3	67,1	36,0	0,328	1,09 (0,67-2,20)
Стадия $\leq T2c$	68,0	37,3	-	1
ПСА				
$\leq 10$ нг/мл	68,2	36,9	-	1
10,1-20 нг/мл	66,5	35,8	0,754	1,09 (0,74-1,43)
$> 20$ нг/мл	67,7	36,8	0,345	1,05 (0,70-1,74)
Индекс Глисона				
$\leq 6$	67,4	36,2	-	1
3+4	66,5	35,6	0,812	1,07 (0,72-1,68)
4+3	68,4	37,8	0,532	0,95 (0,52-2,53)
$\geq 8$	66,0	36,1	0,215	1,26 (0,50-3,23)
Индекс Чарльсона				
0-1	72,5	43,2	-	1
$\geq 2$	62,6	31,2	<u>0,017</u>	1,39 (1,07-2,0)
ИМТ $\geq 30$	64,7	32,7	0,083	1,32 (0,95-1,84)
ИМТ $< 30$	70,2	41,4	-	1

В ходе настоящей работы проведен общий статистический анализ факторов прогноза ОСВ на выборке 1127 больных, получавших разные виды лечения (Таблица 29).

Таблица 29 - Общие прогностические факторы для всех видов лечения и опухолево-специфическая выживаемость больных

Прогностический фактор	Значение p	ОР	95% ДИ
Возраст <70 лет (n=754)	0,275	1,19	0,95-1,45
≥70 лет (n=373)		1	1
ПСА ≤10 нг/мл (n=310)	-	1	1
10,1-20 нг/мл (n=336)	0,176	1,24	0,85-1,80
20,1-100 нг/мл (n=294)	0,096	1,34	0,96-1,92
>100 нг/мл (n=187)	0,043	1,42	1,13-1,84
Объем ПЖ ≤40 см <sup>3</sup> (n=385)	-	1	1
>40 см <sup>3</sup> (n=742)	0,537	1,05	0,70-1,58
Плотность ПСА ≤0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> (n=248)	-	1	1
>0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> (n=879)	0,298	1,07	0,90-1,25
Стадия Т Т1-2 (n=505)	-	1	1
Т3-4 (n=622)	0,093	1,36	0,87-2,35
Индекс Глисона ≤6 (n=451)	-	1	1
3+4 (n=238)	0,447	1,11	0,87-1,37
4+3 (n=240)	0,256	1,22	0,91-1,65
≥8 (n=198)	0,018	1,34	1,06-1,77
Стадия N+ (n=91) *	0,029	1,85	1,29-2,71
Стадия N0 (n=1036)	-	1	1
Стадия M+ (n=191)	0,017	2,51	1,45-3,79
Нет метастазов (n=936)	-	1	1
cM1b (n=159)	0,015	2,73	1,83-4,08
Нет костных очагов (n=968)	-	1	1
Надир ПСА** достигнут (n=395)	-	1	1
не достигнут (n=166)	0,039	1,77	1,20-2,65
Индекс Чарльсона 0-1 (n=876)	-	1	1
≥2 (n=251)	0,486	0,84	0,63-1,14
ИМТ ≥30 (n=375)	0,296	1,07	0,76-1,42
ИМТ <30 (n=752)	-	1	1

Примечание: \*- стадия N0 включает как cN0, pN0 и Nx; \*\* - Надир ПСА только для групп АДТ и ДЛТ (n=561): для группы ДЛТ <0,5 нг/мл, для группы АДТ <4 нг/мл

Получены негативные предикторы ОСВ: уровень ПСА >100 нг/мл, ИГ ≥8, стадия N+, стадия M+, стадия cM1b, надир ПСА. Установлено, что при костной диссеминации ОСВ снижается в 2,73 раза, а при наличии регионарного и отдаленного метастазирования — в 1,85 и 2,51 раза соответственно.

В ходе исследования проведен общий статистический анализ факторов прогноза ОБ на выборке 1127 больных, получавших разные виды лечения (Таблица 30).

Таблица 30 — Общие прогностические факторы для всех видов лечения и общая выживаемость больных

Прогностический фактор	Значение p	ОР	95% ДИ
Возраст <70 лет (n=754) ≥70 лет (n=373)	- 0,037	1 1,32	1 1,13-1,65
ПСА ≤10 нг/мл (n=310) 10,1-20 нг/мл (n=336) 20,1-100 нг/мл (n=294) >100 нг/мл (n=187)	- 0,312 0,147 0,048	1 1,15 1,21 1,34	1 0,74-1,68 0,86-1,63 1,04-1,74
Объем ПЖ ≤40 см <sup>3</sup> (n=385) >40 см <sup>3</sup> (n=742)	- 0,832	1 1,09	1 0,53-2,35
Плотность ПСА ≤0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> (n=248) >0,15 нг/мл/см <sup>3</sup> (n=879)	- 0,765	1 1,06	1 0,67-1,90
Стадия Т Т1-2 (n=505) Т3-4 (n=622)	- 0,122	1 1,31	1 0,95-1,82
Индекс Глисона ≤6 (n=451) 3+4 (n=238) 4+3 (n=240) ≥8 (n=198)	- 0,782 0,550 0,209	1 1,05 1,19 1,26	1 0,61-1,88 0,79-1,93 0,88-2,04
Стадия N+ (n=91) * Стадия N0 (n=1036)	0,042 -	1,34 1	1,08-1,63 1
Стадия M+ (n=191) Нет метастазов (n=936)	0,040 -	2,07 1	1,13-3,84 1
cM1b (n=159) Нет костных очагов (n=968)	0,039 -	2,13 1	1,19-3,56 1
Надир ПСА** достигнут (n=395) не достигнут (n=166)	- 0,118	1 1,69	1 1,18-3,32
Индекс Чарльсона 0-1 (n=876) ≥2 (n=251)	- 0,017	1 1,33	1 1,10-1,66
ИМТ ≥30 (n=375) ИМТ <30 (n=752)	0,098 -	1,21 1	0,94-1,72 1

Примечание: \*- стадия N0 включает как cN0, pN0 и Nx; \*\*- Надир ПСА только для групп АДТ и ДЛТ (n=561): для группы ДЛТ <0,5 нг/мл, для группы АДТ <4 нг/мл

Получены предикторы ОВ: уровень ПСА >100 нг/мл, возраст ≥70 лет, стадия N+, стадия M+, стадия cM1b и ИКЧ ≥2. Определено, что костные метастазы снижают ОВ в 2,13 раза, а отягощенный соматический статус — в 1,33 раза.

В ходе настоящего исследования выполнен статистический анализ ОСВ и ОВ 1127 больных в зависимости от вида инициального лечения. Общие характеристики были внесены в регрессионные модели (Таблицы 31, 32).

Таблица 31 — Влияние вида лечения на ОСВ в зависимости от исходных прогностических факторов больных 4-х групп лечения

Прогностический фактор	РПЭ n=495		ДЛТ n=256		АДТ n=305		Отсроченное лечение n=71	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст <70 лет (n=754)	1,0	-	<u>1,15</u>	<u>1,05-1,54</u>	<u>1,17</u>	<u>1,09-1,43</u>	<u>1,21</u>	<u>1,06-1,66</u>
Возраст ≥70 лет (n=373)	1,0	-	1,18	0,90-1,39	1,13	0,83-1,54	0,92	0,83-1,02
ПСА ≤10 нг/мл (n=310)	1,0	-	0,97	0,75-1,54	1,06	0,40-2,87	0,89	0,64-1,27
ПСА 10-20 нг/мл (n=336)	1,0	-	1,09	0,98-1,29	<u>1,17</u>	<u>1,09-1,36</u>	<u>1,23</u>	<u>1,09-1,82</u>
ПСА 20,1-100 нг/мл (n=294)	1,0	-	<u>0,89</u>	<u>0,80-0,97</u>	<u>1,16</u>	<u>1,02-1,34</u>	<u>1,42</u>	<u>1,07-2,16</u>
ПСА >100 нг/мл (n=187)	-	-	1,0	-	<u>1,32</u>	<u>1,07-1,49</u>	-	-
Индекс Глисона ≤6 (n=451)	1,0	-	<u>1,08</u>	<u>1,01-1,20</u>	1,15	0,87-1,49	0,89	0,72-1,31
Индекс Глисона 3+4 (n=238)	1,0	-	0,82	0,61-1,19	0,84	0,63-1,21	0,94	0,31-4,21
Индекс Глисона 4+3 (n=240)	1,0	-	1,23	0,85-1,73	1,16	0,86-1,52	1,18	0,95-2,49
Индекс Глисона ≥8 (n=198)	1,0	-	<u>1,23</u>	<u>1,10-1,39</u>	1,17	0,98-1,51	1,24	0,91-1,63
Стадия T1-T2 (n=505)	1,0	-	1,08	0,95-1,26	1,14	0,89-1,67	1,21	0,78-1,36
Стадия T3a (n=278)	1,0	-	1,10	0,98-1,43	<u>1,18</u>	<u>1,06-1,45</u>	<u>1,29</u>	<u>1,09-1,97</u>
Стадия T3b (n=198)	1,0	-	0,90	0,84-1,06	<u>1,22</u>	<u>1,07-1,36</u>	<u>1,34</u>	<u>1,08-2,18</u>
Стадия T4 (n=146)	1,0	-	0,97	0,89-1,10	<u>1,27</u>	<u>1,12-1,41</u>	-	-
Стадия N0 (n=1036)	1,0	-	0,87	0,66-1,35	0,86	0,49-1,40	1,16	0,76-1,68
Стадия N+ (n=91)	1,0	-	1,12	0,39-3,56	<u>0,76</u>	<u>0,46-0,95</u>	-	-
Стадия M0 (n=936)	1,0	-	0,84	0,66-1,43	1,25	0,80-1,61	1,12	0,94-1,39
Стадия M+*** (n=191)	1,0	-	-	-	1,12	0,93-1,41	-	-
Надир достигнут (n=395)	-	-	1,0	-	<u>1,14</u>	<u>1,04-1,45</u>	-	-
Надир не достигнут (n=166)	-	-	1,0	-	<u>1,21</u>	<u>1,13-1,79</u>	-	-

Примечание: \*- стадия N0 включает как cN0, pN0 и Nx; \*\*- Надир ПСА только для групп АДТ и ДЛТ (n=561): для группы ДЛТ <0,5 нг/мл, для группы АДТ <4 нг/мл; \*\*\*-в группе РПЭ 11 больных с костными олигометастазами (2 больных умерло не от РПЖ)

На основании полученных данных разработаны алгоритмы ведения больных РПЖ, учитывающие как исходные характеристики РПЖ, так и неморбидные критерии (возраст, соматический статус). Алгоритмы составлены для локализованного, местно-распространенного и регионарно-метастатического РПЖ (Рисунок 9).

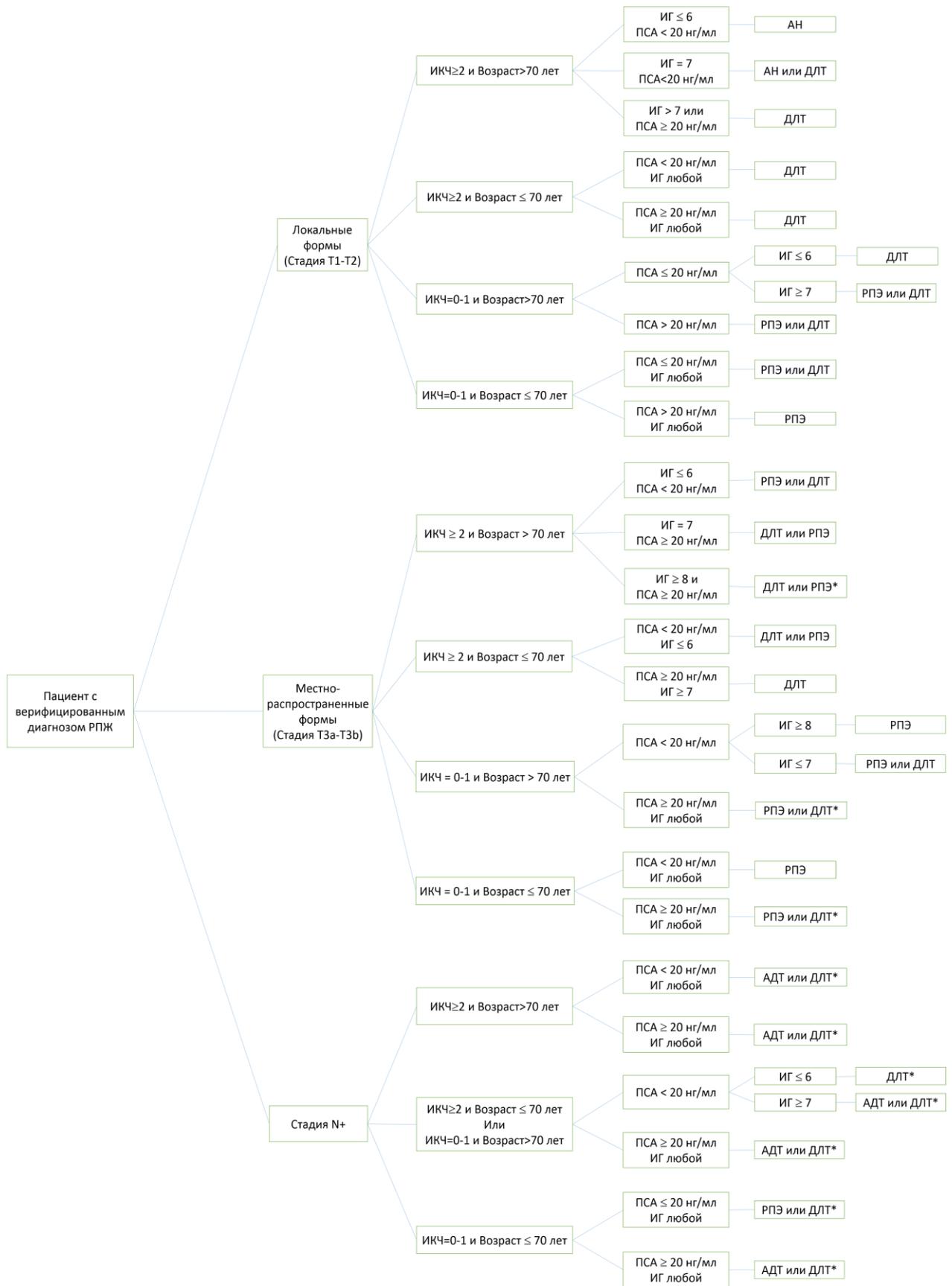
В ходе исследования проведена экономическая оценка эффективности предложенного алгоритма прогнозирования течения РПЖ. Исходя из расчетов,

Таблица 32 — Влияние вида лечения на ОВ в зависимости от исходных прогностических факторов больных 4-х групп лечения (n=)

Прогностический фактор	РПЭ n=495		ДЛТ n=256		АД n=305		АН n=71	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
Возраст <70 лет (n=754)	1,0	-	<u>1,10</u>	<u>1,01-1,23</u>	<u>1,08</u>	<u>1,00-1,19</u>	1,15	0,96-1,37
Возраст ≥70 лет (n=373)	1,0	-	1,05	0,91-1,22	<u>1,10</u>	<u>1,01-1,24</u>	0,99	0,80-1,22
ПСА ≤10 нг/мл (n=310)	1,0	-	0,99	0,72-1,42	1,08	0,54-2,28	0,93	0,72-1,26
ПСА 10-20 нг/мл (n=336)	1,0	-	1,06	0,94-1,25	<u>1,14</u>	<u>1,03-1,31</u>	<u>1,18</u>	<u>1,05-1,50</u>
ПСА 20,1-100 нг/мл (n=294)	1,0	-	<u>0,90</u>	<u>0,82-0,98</u>	1,16	0,97-1,30	<u>1,34</u>	<u>1,07-2,16</u>
ПСА >100 нг/мл (n=187)	-	-	1,0	-	<u>1,25</u>	<u>1,06-1,38</u>	-	-
Индекс Глисона ≤6 (n=451)	1,0	-	<u>1,09</u>	<u>1,01-1,14</u>	1,07	0,81-1,52	0,93	0,75-1,24
Индекс Глисона 3+4 (n=238)	1,0	-	0,94	0,65-1,38	1,09	0,73-1,50	0,97	0,36-3,41
Индекс Глисона 4+3 (n=240)	1,0	-	1,17	0,82-1,66	1,09	0,81-1,52	1,13	0,71-1,69
Индекс Глисона ≥8 (n=198)	1,0	-	1,11	1,05-1,31	1,15	0,93-1,40	1,21	0,81-1,75
Стадия Т1-Т2 (n=505)	1,0	-	0,98	0,88-1,16	1,04	0,87-1,23	1,11	0,75-1,46
Стадия Т3а (n=278)	1,0	-	0,97	0,87-1,09	<u>1,12</u>	<u>1,06-1,25</u>	<u>1,27</u>	<u>1,12-1,44</u>
Стадия Т3б (n=198)	1,0	-	0,92	0,83-1,03	<u>1,19</u>	<u>1,04-1,33</u>	<u>1,31</u>	<u>1,03-1,88</u>
Стадия Т4 (n=146)	1,0	-	0,89	0,77-1,02	<u>1,22</u>	<u>1,09-1,38</u>	-	-
Стадия N0 (n=1036)	1,0	-	0,95	0,62-1,49	1,11	0,72-1,83	1,01	0,73-1,54
Стадия N+ (n=91)	1,0	-	1,09	0,60-2,44	<u>0,79</u>	<u>0,58-0,92</u>	-	-
Стадия M0 (n=936)	1,0	-	1,05	0,72-1,43	1,12	0,76-1,63	1,12	0,83-1,41
Стадия M+*** (n=191)	1,0	-	-	-	1,08	0,82-1,42	-	-
Надир достигнут (n=395)	-	-	1,0	-	<u>1,09</u>	<u>1,02-1,17</u>	-	-
Надир не достигнут (n=166)	-	-	1,0	-	<u>1,17</u>	<u>1,06-1,29</u>	-	-
ИКЧ <2 (n=876)	1,0	-	<u>1,08</u>	<u>1,01-1,19</u>	<u>1,10</u>	<u>1,04-1,22</u>	1,21	0,97-1,45
ИКЧ ≥2 (n=251)	1,0	-	0,95	0,79-1,17	<u>1,11</u>	<u>1,03-1,24</u>	0,97	0,81-1,20
ИМТ <30 (n=752)	1,0	-	0,98	0,74-1,27	1,07	0,88-1,39	1,00	0,79-1,23
ИМТ ≥30 (n=375)	1,0	-	1,10	0,94-1,31	1,14	0,97-1,33	1,02	0,90-1,18

Примечание: \*- стадия N0 включает как cN0, pN0 и Nx; \*\*- Надир ПСА только для групп АДТ и ДЛТ (n=561): для группы ДЛТ <0,5 нг/мл, для группы АДТ <4 нг/мл; \*\*\*-в группе РПЭ 11 больных с олигометастазами (2 больных умерло не от РПЖ)

средняя стоимость одного случая оказания медицинской помощи в качестве активного наблюдения в течение 1 года составила 14778,57 рублей (амбулаторно в рамках Территориальной программы ОМС на 2018 год (Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2018 год от «29» декабря 2017 года). Для расчета стоимости радикальных видов лечения локализованного РПЖ была взята средняя величина (позадилонная РПЭ, лапароскопическая РПЭ, робот-ассистированная РПЭ, конформная ДЛТ) всех лечебных опций: 220797±59198 рублей (оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения РПЖ в рамках Территориальной программы ОМС, а также раздела №2 перечня видов



\*дополняется 36 мес. гормонотерапии

Рисунок 9 — Алгоритмы персонализированного подхода к выбору лечебной тактики для локализованного, местно-распространенного и регионарно-метастатического РПЖ

высокотехнологичной медицинской помощи, не включенных в базовую программу ОМС, финансовое обеспечение которых осуществляется за счет субсидий из бюджета Федерального фонда ОМС федеральным государственным учреждениям, дотаций федеральному бюджету из бюджета Федерального фонда ОМС в целях предоставления субсидий бюджетам субъектов Российской Федерации и бюджетных ассигнований бюджетов субъектов Российской Федерации на 2018 год). Разность затрат на обе лечебные опции обуславливает достигнутый уровень экономической эффективности, составляющей сэкономленные 206018,43 рублей из расчета на 1 больного РПЖ.

Согласно данным Российского канцеррегистра, в 2016 г. был зарегистрирован 38 371 вновь выявленный случай РПЖ. Доля локализованных форм РПЖ в России составляет 57%, т.е. это приблизительно 21 870 больных (Каприн А.Д. и соавт., 2017; 2018). Принимая во внимание данные настоящего исследования, согласно которым хирургическое лечение проведено 495 больным, эта когорта больных может достигать 42%, т.е. примерно 9 028 больных из расчета заболеваемости в РФ в 2016 году. В данной работе в группе хирургического лечения доля больных с ИКЧ  $\geq 2$  достигала 22,4%.

В перерасчете на текущую заболеваемость число мужчин, заболевших РПЖ, в России может достигать 2 038. Таков приблизительно рассчитанный контингент больных локализованным РПЖ с низким риском рецидива и ИКЧ  $\geq 2$ , которым потенциально можно предложить проведение неактивного лечения РПЖ. Исходя из этой выделенной популяции больных ( $n=2038$ ) по данным статистики заболеваемости 2016 года, объем сэкономленных денежных средств при тактике неактивного лечения может достигать 400 млн. рублей (Таблица 33).

Таблица 33 — Расчетная экономическая эффективность активного и отсроченного лечения

Показатель	Лечебная опция			
	Активное лечение		Активное наблюдение	
	на 100 больных	на 1 больного	на 100 больных	на 1 больного
Стоимость лечебной тактики, руб.	22079700,00	220797,00	1477857,00	14778,57
Экономическая эффективность на 1 больного, руб.	$\text{ЭЭ}_1 = 220797,00 - 14778,57 = 206018,43$			
Экономическая эффективность на 100 больных, руб.	$\text{ЭЭ}_{100} = 206018,43 * 100 = 20601843$			
Экономическая эффективность всей популяции больных* локализованным РПЖ низкого риска биохимического рецидива с отягощенным соматическим статусом (ИКЧ $\geq 2$ ) в России на 2016 г.	$\text{ЭЭ} = 206018,43 * 2038 = 419865560,34$			

Примечание — \* 2038 больных локализованным РПЖ низкого риска биохимического рецидива с отягощенным соматическим статусом (ИКЧ  $\geq 2$ ) в России на 2016 год

Применение предложенной технологии прогнозирования целесообразно не только с клинических позиций, связанных с нецелесообразностью активного лечения определенного контингента больных РПЖ, что позволяет избежать чрезмерной хирургической, лучевой агрессии, осложнений и побочных эффектов

лечения, сохраняя исходный уровень качества жизни, но и с экономических, так как позволяет снизить на 93,3% затраты на медицинские расходы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные в настоящей работе результаты, можно сказать, что у больных старше 70 лет при локализованных и неагрессивных формах РПЖ все лечебные методы демонстрируют эффективность. В случаях, когда опухоль проявляет свои агрессивные свойства (высокий уровень ПСА, низкодифференцированные формы или распространенность рака) лечебная стратегия должна меняться в сторону более агрессивного подхода. В случае же тяжелого коморбидного статуса даже при агрессивных формах РПЖ имеет смысл проводить паллиативные методы лечения, поскольку опухолево-специфическая выживаемость не будет отличаться при радикальных и паллиативных методах. Для возрастных больных с агрессивным РПЖ и благополучным соматическим статусом целесообразно провести более радикальное лечение, включая хирургический метод. При отягощенном коморбидном статусе и возрасте старше 70 лет при локализованных формах рака можно использовать тактику отсроченного лечения, которая не уступает в общей выживаемости в сравнении с хирургическим, лучевым методом.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Рецидивы рака предстательной железы после радикальной простатэктомии возникают у 20,8% больных (медиана развития 16 мес, ИКР: 6-28, вариация 3–142 мес). 5-, 10- и 15-летняя общая выживаемость после РПЭ составляет соответственно 93,6%, 85,7% и 76,8%, опухолево-специфическая — 98,4%, 95,7% и 91,2%. Предикторами ухудшения общей выживаемости являются наличие множественных метастазов в регионарные лимфатические узлы (ОР=4,12), возраст больных старше 70 лет (ОР=1,29), послеоперационный индекс Глисона  $\geq 8$  (ОР=1,17), неблагоприятный (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) соматический статус (ОР=1,16).

2. Радикальная простатэктомия у больных РПЖ ассоциирована с умеренной частотой клинически значимых послеоперационных осложнений (25,5%) и минимальной летальностью (0,8%).

3. После дистанционной лучевой терапии регистрируется 60,5% рецидивов РПЖ. Лучшую общую выживаемость демонстрирует длительная (36 мес) гормонолучевая терапия (5-ти и 10-ти летняя выживаемость соответственно 75,6% и 48,7%,  $p=0,01$ ); опухолево-специфическая выживаемость достигает соответственно 86,2% и 81,6% ( $p=0,011$ ). Предикторами прогноза улучшения общей выживаемости служат возраст моложе 70 лет (ОР=0,85), длительная гормонолучевая терапия (ОР=0,81); ухудшения — наличие метастазов в лимфатических узлах (ОР=2,19), неблагоприятный (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) соматический статус (ОР=1,14).

4. После андрогенной депривации летальность составляет 58,7%, в том числе от рака — 39,7% (медиана наблюдения 37 мес; ИКР: 19-58; вариация 4-126 мес). 5-, 10-летняя общая и опухолево-специфическая выживаемость достигает

соответственно 28,6%, 1,3% и 41,8%, 4,9%. Предикторами ухудшения общей выживаемости служат уровень надирса ПСА  $\geq 4$  нг/мл (ОР=1,94), отдаленные метастазы (ОР=1,45); улучшения — благоприятный (индекс коморбидности Чарльсона  $< 2$ ) соматический статус (ОР=0,37).

5. Непрерывная андрогенная депривация (максимальная андрогенная блокада, терапия аналогами ЛГРГ) в течение 12 мес терапии у мужчин ассоциируется с увеличением веса на 6,9% и 6,6% ( $p < 0,045$ ), уровня холестерина на 9,5% и 9,4% ( $p < 0,007$ ), триглицеридов на 20,7% и 20,7% ( $p < 0,006$ ) соответственно. Андрогенная депривация является предиктором сердечно-сосудистой смертности при максимальной андрогенной блокаде (ОР=1,13) и хирургической кастрации (ОР=1,15).

6. При отсроченном лечении выживают 33,8% больных РПЖ (медиана наблюдения 46 мес; ИКР: 30–79, вариация 4–144 мес), а неспецифическая летальность составляет 59,2%. 5- и 10-летняя общая и опухолево-специфическая выживаемость достигает соответственно 67,3%, 36,7% и 91,2%, 84,1%. Доля неспецифической летальности прямо пропорциональна ухудшению соматического статуса (76,9% — в когорте соматически здоровых мужчин; до 95,7% — у больных с индексом коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ,  $p < 0,05$ ).

7. У больных моложе 70 лет в сравнении с когортой 70 лет и старше 5-летняя общая выживаемость составляет 71,2% против 63,1%, 10-летняя — 42,3% против 31,6% ( $p=0,031$ ); у соматически здоровых больных в сравнении с когортой с неблагоприятным соматическим статусом (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) 5-летняя общая выживаемость составляет 72,5% против 62,6%, 10-летняя — 43,2% против 31,2% ( $p=0,017$ ). Предикторами ухудшения общей выживаемости при отсроченном лечении являются возраст старше 70 лет (ОР=1,34) и неблагоприятный (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) соматический статус (ОР=1,39).

8. Внедрение в клиническую практику предложенных алгоритмов персонализированного подхода позволяет выделить когорту больных неагрессивным локализованным РПЖ с отягощенным соматическим статусом (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ), которым показано неактивное лечение ( $p < 0,05$ ); независимо от вида инициального лечения РПЖ отягощенный соматический статус снижает общую выживаемость больных (ОР=1,33; 95% ДИ: 1,10–1,66).

9. Использование предложенной технологии прогнозирования позволяет избежать чрезмерной хирургической, лучевой агрессии и, как следствие, избежать осложнений и побочных эффектов лечения ( $p < 0,05$ ), сохраняя исходный уровень качества жизни мужчин. Обоснование тактики неактивного лечения обеспечивает снижение затрат на оказание медицинской помощи в выделенной когорте на 93,3% (экономия 206 018,43 руб. на одного больного).

На основании полученных выводов можно сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. Для выбора оптимальной стратегии и обоснования персонализированной тактики ведения больных РПЖ необходимо использовать предложенный алгоритм прогнозирования течения заболевания.

2. Подход к выбору лечебной тактики у больных РПЖ должен быть основан не только на клинико-морфологических характеристиках рака, но и должен учитывать возраст и соматический статус мужчин.

3. Больным локализованным РПЖ старше 70 лет с отягощенным соматическим статусом (индекс коморбидности Чарльсона  $\geq 2$ ) и потенциально неагрессивным РПЖ (индекс Глисона  $\leq 6$ , уровень ПСА  $< 20$  нг/мл) показана тактика активного наблюдения.

4. Больным моложе 70 лет локализованным и местно-распространенным РПЖ с высоким риском рецидива (индекс Глисона  $\geq 8$ , уровень ПСА  $> 20$  нг/мл) и неотягощенным соматическим статусом (индекс коморбидности Чарльсона  $< 2$ ) целесообразно применение более агрессивного метода лечения (радикальная хирургическая операция).

5. При планировании гормонотерапии больным с агрессивными формами РПЖ (стадия Т3-Т4, индекс Глисона  $\geq 8$ , наличием метастазов в лимфатических узлах) необходимо проводить длительную андрогенную депривацию (до 36 мес).

6. При непрерывной андрогенной депривации необходимо учитывать высокую вероятность раннего развития значимых метаболических осложнений, ассоциированных с риском сердечно-сосудистой смерти (режимы максимальной андрогенной блокады и хирургическая кастрация).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Никитин, Р.В. Оценка интермиттирующей гормональной гормонотерапии диссеминированного и местно-распространенного рака простаты / Р.В. Никитин, А.А. Грицкевич, И.Б. Сосновский // Достижения онкологической службы Краснодарского края. Материалы краевой научно-практической конференции / Под ред. М.В. Казанцевой. – Краснодар, 2012. – С. 187-188.

2. Грицкевич, А.А. Комбинированная лекарственная терапия гормонорезистентного рака предстательной железы с доцетакселом / А.А. Грицкевич, И.Б. Сосновский, Б.М. Самойлик // Достижения онкологической службы Краснодарского края. Материалы краевой научно-практической конференции / Под ред. М.В. Казанцевой. – Краснодар, 2012. – С. 180-186.

3. Самойлик, Б.М. Роль радикальной простатэктомии в стадировании рака предстательной железы / Б.М. Самойлик, А.А. Грицкевич, И.Б. Сосновский // Достижения онкологической службы Краснодарского края. Материалы краевой научно-практической конференции / Под ред. М.В. Казанцевой. – Краснодар, 2012. – С. 222-227.

4. Русаков, И.Г. Возможности аналогов соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** — 2012. — №1. — С. 73-76.

5. Русаков, И.Г. Место химиотерапии и гормонотерапии во второй линии лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы / И.Г. Русаков,

А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин // **Современная онкология.** – 2012. – Т. 14, №3. – С. 32-36.

6. Русаков, И.Г. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич // **Практическая онкология.** – 2012. – Т. 13, №3. - С. 156-165.

7. Грицкевич, А.А. Возможности неoadъювантной и адъювантной гормональной терапии в комбинированном лечении рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2013. – №2. – С. 86-94.

8. Грицкевич, А.А. Аналоги соматостатина в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Эффективная фармакотерапия. Онкология. Гематология и Радиология.** – 2013. – №19. – С. 22-27.

9. Мишугин, С.В. Роль аналогов соматостатина до и после первой линии химиотерапии доцетакселом у больных с кастрационно-резистентным раком предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2013. – Т. 1, №4. – С. 52-56.

10. Прогностическая ценность исходного уровня ПСА крови в лечении рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, Н.А. Апольская [и др.] // **Креативная хирургия и онкология.** – 2013. – №3. – С. 28-34.

11. Метаболические осложнения андрогенной депривации при раке предстательной железы / А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2014. – Т. 2, №2. – С. 68-74.

12. Скворцова, Т.Н. Таксаны в лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / Т.Н. Скворцова, С.В. Мишугин, А.А. Грицкевич // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2014. – Т. 9, №3. – С. 35-40.

13. Метаболический статус больных раком предстательной железы при различных режимах гормонотерапии / А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2014. – №3. – С. 26-31.

14. Аналог соматостатина пролонгированного действия октреотид у больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы / А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич, Д.А. Осирко, И.Г. Русаков // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2014. – №5. – С. 53-56.

15. Медикаментозная кастрация в лечении распространенных форм рака предстательной железы. Роль бусерелина / С.В. Мишугин, А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков // **Медицинский совет.** – 2014. – №8. – С. 30-32.

16. Вторая линия химиотерапии при кастрационно-резистентном раке предстательной железы / С.В. Мишугин, Т.Н. Скворцова, А.А. Грицкевич, Д.А. Осирко [и др.] // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2014. – №6. – С. 37-41.

17. Современные возможности антагонистов лютеинизирующего гормона-рилизинг-гормона третьего поколения в лечении гормоночувствительного рака

предстательной железы / А.А. Грицкевич, В.Л. Медведев, А.А. Теплов, С.В. Мишугин [и др.] // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2014. – № 6. – С. 63-72.

18. Результаты Российского проспективного исследования по оценке эффективности и переносимости дегареликса у больных раком предстательной железы / С.В. Мишугин, Г.П. Колесников, В.И. Широкоград, А.А. Грицкевич [и др.] // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2015. – №1. – С. 45-50.

19. Мишугин, С.В. Междисциплинарные подходы в мультимодальном лечении рака предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Грицкевич, А.А. Дробязко // **Практическая онкология.** – 2015. – Т.16, №2. – С. 43-48.

20. Факторы прогноза метаболических осложнений при андрогенной депривации у больных раком предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, А.А. Теплов, В.Л. Медведев [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 133-136.

21. Исходный уровень простатспецифического антигена как фактор прогноза в лечении рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, А.А. Теплов, В.Л. Медведев [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 130-133.

22. Грицкевич, А.А. Стабильный кастрационный уровень тестостерона при андрогенной депривации как фактор прогноза оптимального клинического контроля у больных раком предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Злокачественные опухоли.** – 2015. – №1. – С. 42-48.

23. Эффективная супрессия тестостерона — лучшая кастрационная терапия при гормоночувствительном раке предстательной железы? / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, В.Л. Медведев, А.А. Теплов [и др.] // **Медицинский совет.** – 2015. – №8. – С. 40-44.

24. Роль простатспецифического антигена в прогнозе гормоночувствительного рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, В.Л. Медведев, А.А. Теплов [и др.] // **Медицинский совет.** – 2015. – №8. – С. 44-47.

25. Грицкевич, А.А. Опыт применения абиратерона ацетата в лечении метастатического рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2015. – №4. – С. 31-35.

26. Роль бусерелина в лечении распространенных форм рака предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Дробязко, А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич [и др.] // **Медицинский совет.** – 2015. – №8. – С. 47-50.

27. Влияние различных режимов гормональной терапии рака предстательной железы на метаболический синдром и сексуальную функцию / С.В. Мишугин, А.А. Грицкевич, А.А. Косов, И.Г. Русаков // **Злокачественные опухоли.** – 2015. – №4. – С. 48-51.

28. Опыт применения октреотида в пролонгированной форме выпуска при лечении кастрат-резистентного рака предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич, И.Г. Русаков // **Фарматека.** – 2015. – №8. – С. 40-43.

29. Опыт применения аналога соматостатина длительного действия октреотида при лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Мордовин, В.И. Ганов, С.А. Варламов [и др.] // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2016. – №1. – С. 31-35.

30. Опыт лечения гормонозависимого рака предстательной железы антагонистом ЛГРГ дегареликсом / Г.П. Колесников, И.Г. Русаков, А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин [и др.] // **Злокачественные опухоли.** – 2016. – №1. – С. 28-34.

31. Прогностическое значение истинного кастрационного уровня тестостерона при гормоночувствительном раке предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, М.В. Казанцева, А.А. Теплов [и др.] // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2016. – № 2. – С. 16-23.

32. Клиническая оценка первой линии цитотоксической терапии таксанами при кастрационно-резистентном раке предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, А.А. Теплов, И.Г. Русаков // **Медицинский совет.** – 2016. – №10. – С. 20-23.

33. Опыт применения абиратерона ацетата в лечении метастатического рака предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Грицкевич, Т.Н. Скворцова, В.И. Широкоград [и др.] // **Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.** – 2016. – № 6. – С. 61-64.

34. Грицкевич, А.А. Возможности применения радия-223 в лечении рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Медицинский совет.** – 2017. - №6. – С. 118-122.

35. Грицкевич, А.А. Возможности комбинации доцетаксела с андрогенной депривацией при инициальной терапии гормоночувствительного рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Медицинский совет.** – 2017. - №6. – С. 94-97.

36. Грицкевич А.А. Место энзалутамида в последовательном лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы / А.А. Грицкевич, С.В. Мишугин, И.Г. Русаков // **Медицинский совет.** – 2017. – №6. – С. 104-109.

37. Оценка эффективности бусерелина-депо в лечении больных местно-распространенным и метастатическим раком предстательной железы / С.В. Мишугин, А.А. Дробязко, А.А. Мордовин, А.А. Грицкевич [и др.] // **Медицинский совет.** – 2017. – №6. – С. 98–102.

38. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы / Грицкевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А., Русаков И.Г. // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2017. – №4. – С. 36-43.

#### **Руководства для врачей по теме диссертации**

1. Грицкевич, А.А. Рак предстательной железы. Практическая урология (руководство для врачей) / Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. – Москва: Медфорум, 2012. – С. 9-79.

2. Грицкевич, А.А. Рак предстательной железы. Интегративная урология / Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. – Москва: Медфорум, 2014. – С. 21-90.

3. Русаков, И.Г. Терапия и ошибки в лечении рака предстательной железы. Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) / Русаков И.Г., Грицкевич А.А. – Москва: Е-нота, 2014. – С. 373-394.

4. Русаков, И.Г. Рак предстательной железы (карманные рекомендации) / Русаков И.Г., Грицкевич А.А., Мишугин С.В. – Москва: Ремедиум, 2015. – 160 с.

5. Грицкевич, А.А. Рак предстательной железы // Междисциплинарные проблемы в урологии (руководство для врачей) / Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. – Москва: Медфорум – Альфа, 2015. – С. 23-94.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	– антиандрогены
АДТ	– андроген-депривационная терапия
АЛИ	– ангиолимфатическая инвазия
а-ЛГРГ	– аналог рилизинг гормон лютеинизирующего гормона
БРВ	– безрецидивная выживаемость
БХР	– биохимический рецидив
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ИГ	– индекс Глисона
ИКР	– интерквартильный размах
ИКЧ	– индекс коморбидности Чарльсона
ИМТ	– индекс массы тела
КРРПЖ	– кастрационно-резистентный РПЖ
ЛУ	– лимфатические узлы
МАБ	– максимальная андрогенная блокада
МФА	– многофакторный анализ
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков
ОСВ	– опухолево-специфическая выживаемость
ОТ/ОБ	– отношение ОТ и ОБ
ПНИ	– периневральная инвазия
ПСА	– простатический специфический антиген
ПХК (R+)	– положительный хирургический край
РПЖ	– рак предстательной железы
РПЭ	– радикальная простатэктомия
СН	– сердечная недостаточность
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССС	– сердечно-сосудистые события
ТГ	– триглицериды
ХК	– хирургическая кастрация
ХС	– холестерин
ХС-ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ХС-ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЭКЭ	– экстракапсулярная экстензия

**ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ  
ЛОКАЛИЗОВАННЫМ, МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ И  
МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ  
РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ ЛЕЧЕНИЯ**

Грицкевич Александр Анатольевич  
(Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме поиска предикторов потенциально опасных для жизни форм РПЖ и возможность различать агрессивные типы опухолей, что в настоящее время и является одной из важнейших направлений научных работ в урологии и онкологии. Разработана научная идея, существенно обогащающая концепцию прогноза и профилактики рецидива РПЖ. Расширены и дополнены существующие представления о выборе оптимальной стратегии в лечении РПЖ. На основании полученных данных разработаны алгоритмы ведения больных РПЖ, учитывающие как исходные характеристики рака, так и неморбидные критерии (возраст, соматический статус). Использование предложенной технологии прогнозирования целесообразно не только с клинических позиций, связанных с исключением определенных популяций больных РПЖ от активного лечения, что позволяет избегать чрезмерной хирургической, лучевой агрессии, осложнений и побочных эффектов лечения, сохраняя исходный уровень качества жизни мужчин, но и с экономических, так и позволяет снизить на 93,3% затраты на медицинские расходы.

**PROGNOSTIC FACTORS FOR SURVIVAL OF PATIENTS WITH  
LOCALIZED, LOCAL-ADVANCED AND METASTATIC PROSTATE  
CANCER IN DIFFERENT TYPES OF TREATMENT**

Gritskevich Alexander Anatolyevich  
(Russia)

The dissertation research is devoted to the problem of finding predictors for potentially life-threatening forms of prostate cancer and the ability to differ aggressive types of tumors, which is one of the most important area of urology and oncology science currently. A scientific idea has been developed that significantly enriches the concept of prognosis and prevention prostate cancer recurrence. Existing ideas about the choice of the optimal strategy in the treatment of prostate cancer have been expanded and supplemented. Based on the data obtained, algorithms for management of patients with prostate cancer have been developed, taking into account both the initial characteristics of prostate cancer and non-morbid criteria (age, somatic status). The use of the proposed prediction technology is advisable not only from clinical positions, associated with the exclusion of certain populations of patients with prostate cancer from active treatment, which allows to avoid excessive surgical, radiation aggression, complications and side effects of treatment, maintaining the original level of quality of life for men, but also from economic position for reducing medical cost by 93.3%.