Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет)

На правах рукописи

Морозов Андрей Олегович

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПРОГРЕССИИ

14.01.23 – урология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Безруков Евгений Алексеевич

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Алексеев Борис Яковлевич

Москва, 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 3
ГЛАВА I. Рак простаты высокого и очень высокого риска. Обзор литературы 9
1. Эпидемиология рака предстательной железы 9
2. Диагностика и стадирование РПЖ 11
2.а. Роль ПСА в диагностике РПЖ 11
2.б. Биопсия простаты 13
2.в. Значение МРТ в стадировании РПЖ 15
3. Стратификация онкологического риска 18
4. Методы и результаты лечения рака высокого и очень высокого риска 22
4.а. Радикальная простатэктомия, лимфаденэктомия 23
4.б. Селективная лимфаденэктомия и способы её выполнения 31
4.в. Лучевая терапия 36
4.г. Гормональная терапия 39
5. Прогрессирование, рецидив рака простаты 42
ГЛАВА II. Материалы и методы исследования 46
1. Общая характеристика пациентов 46
2. Общая характеристика методов исследования 46
3. Методика анализа результатов РПЭ 52
4. Методы статистического анализа 53
ГЛАВА III. Онкологические и функциональные результаты РПЭ у пациентов высокого и очень высокого онкологического риска 58
1. Характеристика пациентов 58
2. Результаты радикальной простатэктомии 63
3. Клинические примеры 90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100
ВЫВОДЫ 104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 108

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным большинства исследований, у мужчин в возрасте старше 50 лет рак простаты – наиболее частое онкологическое заболевание **[1-4]**. При гистологическом исследовании предстательной железы у мужчин, погибших в возрасте 70-79 лет от причин, не связанных с раком простаты, аденокарцинома была обнаружена в 56-71% случаев **[5], [6].** Учитывая, что продолжительность жизни людей неуклонно возрастает, в будущем стоит ожидать также увеличение заболеваемости раком простаты. Только по данным Seer medicare, охватывающей около 26% населения США, в 2014-2015 г. зарегистрировано 98 тыс. новых пациентов с аденокарциномой предстательной железы.

В России рак простаты за последние годы находится на 3 месте по выявляемости и на 4 по смертности среди мужчин всех возрастов. Некоторые авторы указывают на более низкий риск возникновения рака простаты в отдельных этнических группах и на определённых территориях, но в целом различия мало значимы **[7]**. Отмечается неуклонный прирост заболеваемости раком простаты, что может быть связано как с положительными сдвигами в здравоохранении (улучшение выявляемости), так и с увеличением продолжительности жизни. Так, в России в 1992 г. на 100 тыс. мужчин выявлено 9,4 случаев рака простаты, в 1997 г. – 11,7; в 2002 г. – 15,9; в 2007 г. – 24; в 2011 г. – 32,3; в 2015 г. – 46,7 случаев **[8].**

Несмотря на активное внедрение скрининга, 20-35% мужчин с впервые выявленной аденокарциномой простаты относятся к группе высокого риска даже в развитых странах, например, в США **[9]**. Часть из них оказывается в этой группе за счёт несвоевременного обследования и запущенной стадии. Но даже при идеально налаженной системе скрининга, определённый процент пациентов всё равно будет сразу попадать в группу высокого риска за счёт высокой злокачественности опухоли (сумма баллов по Глисону 8-10). Таким образом, актуальность проблемы рака простаты в целом, и рака высокого

риска в частности, его своевременного выявления и адекватного лечения, сохраняется и будет сохраняться в обозримом будущем.

Существующая доказательная база и клинические рекомендации крупных международных организаций, таких как Европейская Ассоциация Урологов, Американская Урологическая Ассоциация, Российское Общество Онкоурологов, допускают достаточно свободную трактовку и во многих случаях не дают однозначного ответа о наиболее рациональной тактике лечения.

Цель исследования

Оптимизировать подходы и улучшить результаты лечения больных раком простаты высокого и очень высокого риска.

Задачи исследования

1. Изучить отдалённые онкологические результаты РПЭ у пациентов высокого и очень высокого риска.
2. Изучить функциональные результаты РПЭ у пациентов высокого и очень высокого риска.
3. Исследовать взаимосвязь сложности выполнения операции, онкологических и функциональных результатов с хирургическим доступом и дооперационными прогностическими факторами.
4. Исследовать возможность прогнозирования вероятности рецидива после РПЭ на основании дооперационных данных.
5. Провести анализ частоты погрешностей при стадировании РПЖ у больных раком высокого риска и очень высокого риска, основываясь на дооперационных данных МРТ и послеоперационном гистологическом исследовании. Определить чувствительность и специфичность МРТ в стадировании онкологического процесса.

Научная новизна

На репрезентативной по размеру группе больных раком простаты высокого и очень высокого риска проведено изучение 5-летней безрецидивной, общей и раково-специфической выживаемости в зависимости от хирургического доступа, количества и сочетания 3 критериев онкологического риска. Проведён анализ функциональных результатов в зависимости от хирургического доступа и прогностических факторов в указанной группе. Разработана математическая модель для расчёта вероятности наступления б/х рецидива на основании дооперационных факторов.

Практическая значимость

На основании полученных данных об онкологических результатах хирургического лечения РПЖ, разработана математическая модель, которая позволяет прогнозировать риск возникновения б/х рецидива после хирургического лечения на основании дооперационных факторов. Данная разработка внедрена в клиническую практику в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Положения, выносимые на защиту

1. Мы получили хорошие онкологические результаты радикальной простатэктомии в течение 5-летнего наблюдения в группах больных высокого и очень высокого онкологического риска: выживаемость без б/х рецидива составляет 52,1%, без локального рецидива – 89,4%, раково-специфическая выживаемость – 97,3%, общая выживаемость – 96,3%.
2. Эректильной функции после радикальной простатэктомии, выполненной без нервосбережения, то есть экстрафасциально, не восстанавливается. Качество удержания через год после операции удовлетворительное: медиана балла по опроснику ICIQ-SF составила 9 (6; 12).

3. Группа высокого риска является гетерогенной: в зависимости от ряда дооперационных факторов пациенты имеют неодинаковый прогноз относительно онкологических и функциональных результатов. Для длительности безрецидивной выживаемости наибольшую прогностическую значимость имеет дооперационный уровень ПСА и количество положительных биоптатов, для факта наступления б/х рецидива – количество факторов высокого онкологического риска и количество положительных биоптатов. Шанс обнаружения метастазов в лимфоузлах ассоциирован с количеством критериев онкологического риска. Качество удержания мочи обратно взаимосвязано с объёмом простаты. Интраоперационный объём кровопотери связан с хирургическим доступом: малоинвазивные методы хирургического лечения рака простаты сопровождаются меньшей кровопотерей, при этом они не уступают традиционной открытой РПЭ в онкологических и функциональных результатах. Также объём кровопотери связан с опытом хирурга и суммой баллов по Глисону.
4. Разработанная нами математическая модель позволяет прогнозировать риска б/х рецидива после операции. В качестве предикторов в неё включены уровень ПСА, количество положительных биоптатов, количество критериев онкологического риска и стадия N.
5. МРТ малого таза с контрастированием – информативный метод стадирования. По нашим расчётам, относительно категории Т в 12% случаев он даёт занижение дооперационной стадии, и в 11% - завышение. Чувствительность метода для диагностики экстракапсулярной инвазии рака составляет 78,6%, специфичность – 75,3%. При стадировании поражения лимфоузлов в 8% наблюдается занижение стадии, в 7% - завышение, что соответствует 60,5% чувствительности и 91,3% специфичности.

Личный вклад соискателя

Автор разработал структуру электронной базы данных для сбора и анализа статистических сведений по больным раком простаты, вносил в базу информацию и отслеживал отдалённые онкологические и функциональные результаты после хирургического лечения, провёл статистические расчёты. Принимал активное участие во всех применяемых для пациентов с высоким онкологическим риском видах РПЭ (позадилонной, лапароскопической, роботической).

Публикации

По теме научной работы в отечественных изданиях, входящих в перечень ВАК, опубликованы 6 научных статей. 1 статья опубликована в зарубежном издании на английском языке.

Также по данной теме опубликованы тезисы на ежегодных конгрессах Российского Общества Урологов в 2015 и 2016 годах, тезис на конгрессе EAU в 2018 году, на Всемирном конгрессе по видеоурологии и достижениям в клинической урологии в 2018 году.

Апробация диссертации

Результаты исследования доложены на следующих мероприятиях.

1. Международная конференция «Будущее урологии 2016» 21-23 апреля 2016 г., Ярославль.
2. VIII Всероссийская урологическая видеоконференция 28-29 января 2016 г., Москва.
3. Международная научно-практическая конференция «Современные технологии в хирургии почки и предстательной железы». 20 мая 2016 года, НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ПМГМУ им. И.М Сеченова.

4. Научно-практическая конференция «Вторая Новосибирская школа урологии – Лапароскопическая хирургия верхних мочевых путей у взрослых и детей». 16-17 февраля 2017 г., Новосибирск.
5. Научно-практическая конференция «Красноярск 2017», 22-23 июня 2017 г., Красноярск.
6. 33 ежегодный конгресс Европейской Ассоциации Урологов, 16-20 марта 2018 г., Копенгаген.
7. Научно-практическая конференция с международным участием «Высокие технологии в урологии», 29-30 марта 2018 г., НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека, ПМГМУ им. И.М Сеченова, Москва.
8. 29-й Всемирный конгресс по видеоурологии и достижениям в клинической урологии, 5-7 октября 2018 г., Москва.

Объём и структура работы

Диссертационная работа построена по классической схеме и изложена на 122 страницах. Работа включает введение и 3 главы: обзор литературы, описание материалов и методов исследования и статистической обработки данных, результаты собственного исследования; выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 151 источник. Диссертация иллюстрирована 19 рисунками и 21 таблицей.

ГЛАВА I. Рак простаты высокого и очень высокого риска. Обзор литературы

1. Эпидемиология рака предстательной железы

Рак предстательной железы в определённой степени занимает особое место среди всех онкологических заболеваний. Обращаясь к истории, мы узнаём, что долгое время такое заболевание, как рак простаты, вообще не было известно. Причина кроется в скудности клинической картины. На ранней стадии рак не даёт симптомов, либо протекает под маской доброкачественной гиперплазии простаты. Симптомы раковой интоксикации, присоединяющиеся на поздних стадиях (похудание, слабость, потеря аппетита, землистый цвет кожи), неспецифичны и не могли натолкнуть врачей на мысль, что их причина – злокачественная опухоль, первично локализованная в простате. Это же относится и к болям в костях, возникающим при появлении метастазов. Напротив, дизурия в той или иной степени присутствует у большинства пожилых мужчин вне зависимости от наличия РПЖ. Первый объективно подтверждённый случай рака простаты был описан только в 1853 г. J. Adams, хирургом, работавшим в Лондоне **[10]**. Открытие было сделано случайно при гистологическом исследовании предстательной железы. Интересно замечание автора в его сообщении о том, что это очень редкое заболевание.

Известно, что заболеваемость раком простаты сильно зависит от возраста. Так, при гистологическом исследовании предстательной железы у мужчин, погибших от причин, не связанных с раком простаты, в возрасте 70-79 лет, рак был обнаружен в 71% случаев **[5], [6].** У мужчин старше 55 лет рак простаты – наиболее частое онкологическое заболевание. Учитывая, что продолжительность жизни людей неуклонно возрастает, актуальность темы диагностики и тактики лечения рака простаты не вызывает сомнений. Только по данным Seer medicare, охватывающей около 26% населения США, в 2004-2005 г. зарегистрировано 98 тыс. новых случаев аденокарциномы предстательной железы.

В России рак простаты за последние годы находится на 3 месте по выявляемости и на 4 по смертности среди мужчин всех возрастов **[8].** Отмечается неуклонный прирост заболеваемости раком простаты, что может быть связано как с положительными сдвигами в здравоохранении (улучшение выявляемости), так и с увеличением продолжительности жизни. Так, в России в 1992 г. на 100 тыс. мужчин выявлено 9,4 случаев рака простаты, в 1997 г. – 11,7; в 2002 г. – 15,9; в 2007 г. – 24; в 2011 г. – 32,3; в 2015 г. – 46,7 случаев. Аналогичная картина наблюдается и в странах СНГ.

Не раз проводились сравнения отдельных этнических групп и людей, длительно проживающих на определённых территориях, с целью выявления отклонений от обычных статистических параметров рака. В частности, А. Дударев с соавторами (International journal of circumpolar health, 2013) **[7]** сообщают, что на Чукотке выявляемость и смертность от рака простаты намного ниже, чем в целом по стране. Однако, в подобную статистику всегда вмешиваются социальные и экономические факторы. Выявляемость, например, может быть связана и с меньшим охватом населения скринингом. А сниженную смертность можно объяснить большим вкладом других причин.

В мире также известна национальная и расовая предрасположенности к раку простаты. Например, у афроамериканцев выявляемость и смертность от рака простаты в 2 раза выше, чем у белых, и в 5 раз выше, чем у жителей Азии. Тем не менее, это заболевание актуально для представителей любой нации **[11].** Несмотря на активное внедрение скрининга, 20-35% мужчин с впервые выявленной аденокарциномой простаты относятся к группе высокого риска даже в странах с высоким уровнем экономического развития и медицинской помощи, например, в США **[9]**. Часть из них оказывается в этой группе за счёт несвоевременного обследования и запущенной стадии. Но даже при идеально налаженной системе скрининга, определённый процент пациентов всё равно будет сразу попадать в группу высокого риска за счёт высокой злокачественности опухоли (сумма баллов по Глисону 8-10). Таким образом,

актуальность проблемы рака простаты в целом, и рака высокого риска в частности, сохраняется и будет сохраняться в обозримом будущем.

Рак простаты считается заболеванием, склонным к медленному прогрессированию, особенно при низкой злокачественности опухоли. За последнее время при нём наблюдается увеличение 5-летней выживаемости, однако, эти цифры существенно разнятся между странами даже в пределах Европы **[12]**. Данный факт может быть ассоциирован и с разным уровнем развития медицины, разными подходами к диагностике и лечению, и с системными ошибками при сборе статистики. Например, 5-летняя стандартизованная выживаемость для больных раком простаты в Болгарии 50,5%, в Латвии и Словакии – порядка 65%, в Финляндии, Австрии и Португалии – около 90%.

Клинические рекомендации крупных организаций, например, Европейской Ассоциации урологов, основанные на самый передовых, доказанных фактах, всё же не дают чёткого ответа на многие вопросы, и регулярно пересматриваются. Так, не раз стадию T_{2c} переносили из группы высокого риска в группу умеренного и обратно. Ведутся активные дебаты о методах и даже целесообразности скрининга в каждой возрастной группе **[13],** а также об алгоритмах лечения. Для пациентов с подозрением на поражение регионарных лимфоузлов, ввиду недостатка сведений, рекомендуется вопрос о радикальной простатэктомии решать в индивидуальном порядке.

2. Диагностика и стадирование РПЖ

2.а. Роль ПСА в диагностике РПЖ

Важное отличие рака простаты от многих других онкологических заболеваний заключается в наличии маркёра (ПСА) и возможности сравнительно легко получить гистологический материал для морфологической верификации диагноза (биопсия простаты) до начала лечения. Впервые простатспецифический антиген был выделен Naga из семенной жидкости в 1979 г. Тогда же M.C. Wang **[14]** установил, что ПСА

представляет из себя белок, и подтвердил его наличие в ткани предстательной железы. В 1980 году Papsidero et al. разработали тест для серологического определения ПСА в крови **[15]**. И с 1987 года анализ на ПСА стал массово применяться для диагностики и приблизительной оценки стадии рака предстательной железы, а также для контроля эффективности лечения.

Известно, что ПСА не является специфическим маркёром аденокарциномы, его концентрация повышается при воспалении и гиперплазии простаты. Как видно из названия, ПСА специфичен для простаты, но не для рака. Активно обсуждается целесообразность скрининга ПСА в отдельных возрастных группах, тем не менее, в целом альтернативы пока нет **[16]**. Кроме того, многие исследования убедительно демонстрируют хороший эффект от скрининга. Например, при работе с базой данных по всем случаям рака простаты в Швеции, P. Stattin et al. (Journal of the National Cancer Institute, 2014) **[17]** выделили округа с высокой и низкой частотой выявляемости рака, начиная с 1980 года. При дальнейшем анализе они установили прямую зависимость между выявляемостью рака и охватом населения скринингом ПСА, а также тем, насколько рано был внедрён скрининг. Более того, в округах с высокой выявляемостью частота метастатического рака, а также частота раково-специфической смертности была достоверно ниже и составляла 0,85 и 0,87, соответственно, при доверительном интервале 95%. Также в этих районах у большего % пациентов было заболевание низкого онкологического риска.

При небольшом повышении ПСА, в так называемой «серой зоне», для определения показаний к биопсии большую прогностическую роль играет % свободного ПСА **[18]**. Так, среди пациентов с общим ПСА 2,1 – 10 нг/мл при концентрации свободного ПСА менее 8% рак в течение 3 лет был выявлен у 64,5%, а при $ПСА_{своб.}$>23% аденокарциному верифицировали только у 14,3%.

Другой способ повышения специфичности ПСА – расчёт показателя плотности ПСА. По сообщению A. Verma et al. (The Canadian journal of urology, 2014) **[19]**, прогностическая ценность этого показателя в сравнении с

процентом свободного ПСА даже выше. Таким образом, при плотности ПСА менее 0,15 нг/мл/см^3, вероятно, имеет место доброкачественный процесс, и от биопсии можно воздержаться. Особенно полезен данный показатель при большом объёме предстательной железы.

Скорость прироста ПСА также доказано выше при злокачественном процессе **[20]**. Расчёт этого показателя ограничен тем, что желательно иметь хотя бы 3 значения ПСА из одной лаборатории, как минимум за период 12 месяцев. Не всегда есть возможность ждать так долго после первого выявления повышенного уровня ПСА. Вдобавок, этот показатель не демонстрирует какой-либо дополнительной прогностической ценности при рассмотрении вместе со значениями $ПСА_{своб.}$ и плотности ПСА. Обычно пороговым значением является скорость более 0,75 нг/мл/год. Но в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network за 2014 год **[21]** эта цифра снижена до 0,5 нг/мл/год.

2.б. Биопсия простаты

Для начала лечения рака простаты ввиду низкой специфичности ПСА обязательна морфологическая верификация заболевания. Кроме того, только полученный при биопсии материал позволяет узнать сумму баллов по шкале Глисона и другие немаловажные данные (количество поражённых столбиков и % поражения в каждом, наличие периневральной и периваскулярной инвазии), которые в итоге играют первостепенную роль в определении тактики лечения.

Широкое применение биопсии тесно связано с внедрением скрининга ПСА. В 1989 г., то есть через 2 года после внедрения анализа ПСА в рутинную практику, K. Hodge с соавт. **[22]** была разработана и предложена ставшая на какое-то время общепринятой биопсия простаты из 6 точек (или «секстантная» биопсия). При такой методике ткань простаты бралась из основания, средней части и верхушки правой и левой долей. Несмотря на улучшение выявляемости РПЖ при секстантной биопсии, объём получаемой для

исследования ткани был очень мал по отношению к объёму всей простаты, особенно при сопутствующей гиперплазии. Многие авторы, например, Djavan и Zlotta **[23]** указывали, что при объёме простаты более 40 $см^3$ или при объёме средней доли более 20 $см^3$ секстантной биопсии недостаточно. В их исследовании среди 1018 пациентов при первой биопсии рак был выявлен у 284, а при выполненной всего через 6 недель повторной биопсии – ещё у 60!

Сейчас стандартной является трансректальная биопсия простаты из 12 точек. Тем не менее, проводились и проводятся исследования по целесообразности взятия большего количества биоптатов. Но если биопсия из 12 точек повышает выявляемость рака на 19,4% в сравнении с 6 точками **[24],** то расширение биопсии до 21 препарата увеличивает это значение только на 6,7%, сравнительно с 12 препаратами. Таким образом, здесь встаёт вопрос баланса между точностью и инвазивностью. Авторы приведённого исследования – G. Ploussard et al. (European urology, 2014) считают, что биопсия из 21 точки целесообразна только при плотности ПСА>0,2 $нг/мл/см^3$, причём стратегия по отношению к выявленному таким образом раку чаще всего ограничивается активным наблюдением.

Другие способы повышения информативности биопсии, особенно при отрицательных результатах предыдущих трансректальных биопсий – это промежностная (сатурационная) биопсия и биопсия под контролем МРТ (fusion-биопсия) **[25-27]**. Точность этих методов сопоставима. Но их внедрение в практику затруднено высокой стоимостью оборудования и временем, необходимым для выполнения манипуляции. Промежностная биопсия обычно выполняется под общей анестезией, что делает её скорее стационарной, нежели амбулаторной процедурой. Несмотря на сложность промежностной биопсии, процент осложнений после неё невысок, и большинство из них лёгкие или средней тяжести, самостоятельно проходящие через 4-6 недель **[28]**. J.P. Grummet et al. (BJU international, 2014) **[29]** даже указывают на меньшую частоту развития сепсиса после промежностной биопсии, особенно в условиях наличия полирезистентных штаммов бактерий.

Мнения специалистов относительно биопсии семенных пузырьков несколько разнятся. Обычно её выполняют **[30-32]** при уровне ПСА>10 нг/мл (некоторые авторы рекомендуют в качестве порогового уровень ПСА в 20 нг/мл), а также асимметрии углов между пузырьками и предстательной железой по данным пальцевого ректального исследования. Но максимальная информативность биопсии в этом исследовании была при значениях ПСА выше 19 нг/мл.

Решение о повторной биопсии простаты урологи также во многом принимают на своё усмотрение. D. Keetch с соавторами (The Journal of urology, 1994) при работе над этой проблемой проанализировали результаты биопсий у более чем тысячи мужчин с повышенным ПСА, у которых данные пальцевого исследования или ТРУЗИ позволяли заподозрить рак. Расчёты показали, что выявляемость рака при первой биопсии предстательной железы составляет 34%, при второй 19%, а при третьей и четвертой биопсии – 7-8%. Таким образом, около 96% случаев РПЖ диагностируются при первых 2 биопсиях **[33].** То есть целесообразность массового выполнение третьей биопсии при отрицательных результатах предыдущих двух весьма сомнительна.

2.в. Значение МРТ в стадировании РПЖ

Среди всех неинвазивных методов визуализации МРТ наиболее информативна в отношении мягких тканей в принципе, и в стадировании рака простаты в частности **[34]**. Ещё в 2002 г. Ю.Г. Аляевым и Е.А. Безруковым с соавторами (Сибирский онкологический журнал) **[35]** была показана высокая точность метода в идентификации наличия рака и определении стадии опухолевого процесса. Технический прогресс в данной области (использование контрастных препаратов, эндоректальной катушки, мультипараметрическая МРТ) ещё больше увеличивает ценность данного метода. Но массовое внедрение метода затрудняет его стоимость и длительность исследования.

Несмотря на эти практические трудности, некоторые авторы, в частности, V. Pasoglou (The Prostate, 2014) **[36]** пытаются заменить КТ и остеосцинтиграфию одномоментной МРТ всего тела (whole body MRI). Идея заключается в получении всей информации, необходимой для стадирования рака простаты (местная распространённость процесса, состояние тазовых лимфоузлов, наличие отдалённых метастазов), посредством одного исследования. Исследование показало, что чувствительность и специфичность МРТ в определении костных метастазов была 100%! В то время как для остеосцинтиграфии данные показатели составляли 89% и 90%, соответственно. В сравнении МРТ и КТ при идентификации метастазов в лимфоузлы, специфичность обоих методов была 100%. В плане чувствительности МРТ вновь показала большую точность – 100% против 82%.

Но не все авторы столь оптимистичны в отношении точности МРТ в диагностике вовлечения лимфоузлов. Дело в том, что основными критериями поражения лимфоузлов для визуализирующих методов приняты их размер и накопление контрастного препарата. И здесь чувствительность и специфичность сильно зависят от установленного порога. Традиционно пороговым уровнем считается размер лимфоузла более 1 см по короткой оси, но A. Mattei (Current opinion in urology, 2011), R.P. Kaufman (The Journal of urology 1996), G.J. Jager (American journal of roentgenology, 1996) **[37-39]** и другие авторы предлагают значения от 8 до 15 мм. Соответственно, снижение порога повышает чувствительность, но уменьшает специфичность. При раке высокого риска часто даже неувеличенные лимфоузлы могут содержать метастазы, потому стадирование только на основании размера будет особенно часто давать ложно-отрицательный результат в этой группе.

Для увеличения точности стадирования можно пытаться включать дополнительные критерии. Например, Saokar с соавторами **[40]** предлагают оценивать неровность контура, неоднородность ткани лимфоузла, интенсивность МР-сигнала. Минус такого подхода в субъективности оценки этих параметров, а значит, и в меньшей воспроизводимости. Другие методы

стадирования статуса лимфоузлов – это МРТ с внутривенным введением коллоидного раствора оксида железа и ПЭТ-КТ с различными изотопами **[41].** Первый находится на этапе клинических исследований. Второй демонстрирует высокую точность, но его применение сильно ограничено стоимостью и доступностью.

В отношении экстракапсулярного распространения рака, которое серьёзно влияет на стадию и прогноз, цифры, отражающие точность метода, также довольно скромные. В исследование, проведённое в США D. Raskolnikov (The Journal of urology, 2015) **[42],** вошли 116 пациентов, которым выполнялась мультипараметрическая МРТ, затем биопсия простаты под контролем МРТ и радикальная простатэктомия. Среди больных без экстракапсулярного роста по данным МРТ, при гистологическом исследовании после операции он был выявлен в 23%. Таким образом, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов мультипараметрического МРТ для экстракапсулярной инвазии в этом исследовании составили 48.7%, 73.9%, 35.9% и 82.8%, соответственно.

Ю.Г. Аляев с соавторами (Онкоурология, 2007) **[43, 44]**, анализируя информативность МРТ при диагностике микроскопической экстракапсулярной экстензии получили чувствительность в 36%, макроскопической – 87%, инвазии семенных пузырьков – 69%. Специфичность для составила 88, 96 и 97% соответственно. Авторы указывают на существенное повышение точности при использовании эндоректальной катушки.

И урологи, и специалисты по лучевой диагностике знают об этих ограничениях метода. Возможно, из-за этого минимальный участок, подозрительный в отношении инвазии, при описании снимков может трактоваться как экстракапсулярный рост. При гистологическом исследовании нередко оказывается, что инвазии на самом деле не было. То есть, речь идёт о дооперационном, или клиническом, завышении стадии

(вместо T_{2c} устанавливается T_{3a}), которое по данным разных авторов, имеет место от 9% (С.В. Котов, Р.А. Перов и др., XIV Конгресс Российского общества урологов. Саратов; 2014) **[45]** до внушительных 27% (J.F. Ward, BJU international, 2005) **[46]**.

Не лучше ситуация и с диагностикой вовлечения семенных пузырьков. Специфичность на современных аппаратах в зависимости от используемой обработки изображений достигает от 93% до 97%. Но чувствительность остаётся низкой – от 59% до 70% (F.N. Soylu et al., Radiology, 2013) **[47]**. Как результат, видеть дооперационное завышение стадии уже до T_{3b}. Нередко имеет место и обратное явление – дооперационное занижение стадии. Например, при изучении отдалённых результатов лечения местнораспространённого рака простаты L. Mearini et al. (Urologia internationalis, 2010) **[48]** было отмечено, что по результатам патоморфологического исследования у 16,3% пациентов наблюдалось дооперационное завышение стадии с T_2 до T_3, и у 39,1% было занижение стадии. Примечательно, что в обоих случаях шанс изменения стадии не коррелировал с наличием неоадъювантной гормональной терапии.

3. Стратификация онкологического риска

Аденокарцинома простаты – в высшей степени гетерогенная опухоль, что обуславливает важность разработки способов прогнозирования длительности жизни, скорости прогрессирования заболевания, вероятности метастазирования и многих других параметров. Только на основании этого можно обоснованно выбирать наиболее подходящую в каждом конкретном случае лечебную тактику.

Первой попыткой такого стадирования стала классификация TNM, позволяющая оценить степень распространённости онкологического процесса на основании единых принципов. Начало этой системе было положено по инициативе ВОЗ в середине 20 века **[49]**. В настоящее время она адаптирована практически ко всем часто встречающимся злокачественным

новообразованиям. TNM актуальна как показатель «запущенности» заболевания, для выбора лечебной тактики и очень приблизительной оценки продолжительности жизни. Но она не учитывает степень дифференцировки опухоли, а значит, потенциальную скорость её роста и метастазирования.

Возможно, первые шаги к осознанию важности создания систем стадирования, включающих большее количество данных, были сделаны на основе изучения ПСА. Не вызывает сомнений, что этот основной маркёр рака простаты, и чем он выше, тем больше шанс выявить рак. Но попытки связать концентрацию ПСА и стадию TNM не увенчались успехом. Конечно, у пациента с запредельно высоким значением ПСА скорее всего будут выявлены отдалённые метастазы. Но у пациентов с умеренным повышением ПСА и впервые выявленной аденокарциномой простаты убедительной корреляции со стадией не было получено (J.A. Spencer, The British journal of radiology, 1998) **[50]**. Уровень ПСА выше 20 нг/мл в приведённом наблюдении был одинаково подозрителен в отношении поражения лимфоузлов и отдалённых метастазов. У многих пациентов с метастазами в лимфоузлы и без них был одинаковый уровень ПСА. Таким образом, резонно было предположить, что если ПСА обладает прогностической ценностью, то он является независимым от TNM прогностическим фактором.

ПСА также не имеет прямой связи с степенью дифференцировки опухоли. Наиболее неблагоприятные морфологические виды рака, например, недифференцированная аденокарцинома, могут протекать практически без повышения этого маркёра (K. Izumi, The Prostate, 2015) **[51].**

Первая классификация, учитывающая одновременно уровень ПСА, клиническую стадию (cT) и сумму баллов по Глисону, была предложена D'Amico в 1998 г. на основании изучения отдалённых результатов лечения **[52].** Автор выделил группы низкого, среднего и высокого риска. В дальнейшем классификация неоднократно пересматривалась, были предложены дополнительно группы очень низкого и очень высокого риска. Следует обратить внимание, что в оригинале стадия cT_{2c} позволяла отнести

рак простаты к группе высокого риска. В дальнейшем по рекомендациям EAU эта стадия относилась к среднему риску. Целенаправленные мультицентровые исследования по данному вопросу, например, проведённое Z. Klaassen (Cancer, 2015) **[53]** демонстрировали, что при раке стадии T_{2c} и отсутствии других критериев высокого риска, прогноз сопоставим с раком средней группы риска (других клинических стадий), и достоверно лучше, чем при раке высокого риска. Однако, начиная с 2015 года, эта стадия заболевания вновь отнесена к высокому онкологическому риску.

Онкологический риск при раке простаты в первую очередь имеет значение для выбора тактики лечения и прогнозирования его эффективности. Не случайно в рекомендациях ЕАУ все возможные варианты лечения рака простаты рассматриваются применительно к каждой группе риска в отдельности. Но особенность оперативного лечения заключается в том, что по результатам гистологического исследования удалённого материала пациент нередко переходит в другую группу риска. Например, в исследовании, выполненном Gondo с соавторами на 1317 пациентах, **[54]** при анализе послеоперационных данных только среди пациентов с баллами по Глисону 3+4 по заключении биопсии, у 9% пациентов балл изменился на 3+3. А это означает, что из группы среднего риска они переходят в группу низкого риска, в которой было бы допустимо активное наблюдение. Но каких-либо факторов, по которым до операции можно было бы предположить изменение балла по Глисону, авторы не выявили.

В другом исследовании **[55]** M.R. Abern et al. (Cancer, 2014) также анализировали гистологические характеристики материала после радикальной простатэктомии у пациентов высокого риска. У 39% после операции не было выявлено гистологических критериев высокого риска (сумма баллов по Глисону была <8, отсутствовал экстракапсулярный опухолевый рост и поражение лимфоузлов). Авторы отнесли заболевание этой группы к «благоприятному» - «favorable pathology». Они отметили, что шанс иметь такой благоприятный вариант заболевания выше у пациентов, имевших до

операции только 1 критерий высокого риска. Формально та часть пациентов, у которых до операции уровень ПСА был выше 20 нг/мл, осталась в группе высокого риска. Другие пациенты по результатам гистологии перешли в группу среднего риска. Наблюдение проводилось в течение 82 месяцев, и за это время 70% пациентов с благоприятным прогнозом не потребовалось никакого дополнительного лечения. Только 17% была назначена гормональная терапия по причине биохимического рецидива. В группе же неблагоприятного прогноза только у 37% удалось ограничиться простатэктомией.

Аналогично возможно изменение группы риска как в худшую, так и в лучшую сторону, в зависимости от послеоперационного изменения стадии Т. Как мы обсуждали в предыдущем разделе, точность МРТ в дооперационной установке местной распространённости опухоли невысока.

Очень важным независимым послеоперационным фактором риска развития рецидива является статус хирургического края. Его значение доказано в большом числе самых разных работ. Например, при сравнении J.G. Huang (BJU international, 2013) **[56]** отдалённых результатов у пациентов с суммой баллов по Глисону 7 в течение 11 месяцев биохимический рецидив возник в 9,7% пациентов с отрицательным краем и у 28,4% с положительным. В другом исследовании M. Spahn (The Journal of urology, 2012) **[57]** среди больных высокого риска при стадии pT_{3b} в сочетании с положительным хирургическим краем со стороны шейки мочевого пузыря 5-летняя раково-специфическая выживаемость была 60%, общая выживаемость 52,3%. А при отрицательном хирургическом крае цифры уже 8-летней выживаемости были 92.0% и 84.9%, соответственно.

Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко и А.Д. Каприн на основании ретроспективного анализа 1763 пациентов, оперированных по поводу рака простаты высокого онкологического риска, пришли к выводу, что, помимо таких известных предикторов б/х рецидива, как стадия Т, уровень ПСА и

степень дифференцировки аденокарциномы, также прогностически важным является процент положительных биоптатов **[58].**

Остановимся подробно на раке простаты высокого и очень высокого риска. Напомним, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества урологов от 2016 года, к высокому риску относится рак простаты при наличии хотя бы одного из следующих критериев: стадия начиная с cT_{2c}, или сумма баллов по Глисону 8-10, или значение ПСА>20 нг/мл. Таким образом, это может быть и локализованный, и местнораспространённый рак предстательной железы. Рак простаты очень высокого риска должен отвечать следующим критериям: стадия cT_{3b} – cT_4, или N_1 независимо от Т. Как видно из названия, у пациентов с раком простаты высокого и очень высокого риска велика опасность смерти именно от этого рака в отсутствии лечения. Даже у пациентов старше 70 лет при условии неотягощённого соматического фона и рака простаты высокого риска, прогноз для жизни будет определяться в первую очередь раком (S. Joniau, Current opinion in urology, 2013) **[59]**. Таким пациентам требуется максимально активное лечение. Далее мы постараемся разобрать с позиций доказательной медицины, является ли хирургическое лечение таковым методом, и какие существуют альтернативы.

4. Методы и результаты лечения рака высокого и очень высокого риска

В настоящее время существует и используется множество подходов к лечению рака простаты: активное наблюдение, традиционные хирургические вмешательства, Hi-fu и криотерапия, лучевая (дистанционная и брахитерапия), гормональная и химиотерапия. Фактически, для его лечения применяются все существующие в онкологии методы, а также их комбинации! С одной стороны, это позволяет реализовать индивидуальный подход к пациенту. С другой, такое обилие методов означает, что ни один из них не является идеальным, или хотя бы приемлемым во всех случаях.

4.а. Радикальная простатэктомия, лимфаденэктомия

Формально история выполнения простатэктомии насчитывает более ста лет. Технику промежностной простатэктомии впервые описал Бильрот в 1867 году. В 1907 году Янг модифицировал ход операции, что сделало её более удобной и безопасной, в частности, за счёт разработки ретрактора, который в настоящее время носит его имя. Позадилонный доступ для простатэктомии предложил Millin в 1947 году **[60]**. Однако долгое время эта операция выполнялась очень редко по причине высокой сложности и большого количества осложнений. Широкую известность РПЭ получила спустя многие годы благодаря работам P.Walsh **[61]** и P.Donker, которые в 1982 г. описали анатомию дорсального венозного комплекса и сосудисто-нервных пучков, нервосберегающую методику операции. Они развили идею позадилонного доступа для её выполнения, что внесло немалый вклад в популяризацию этой операции. Отчасти это связано с тем, что нижняя срединная лапаротомия – гораздо более привычный для урологов доступ, через него выполняются многие операции на мочевом пузыре и нижних отделах мочеточников. Другая причина – возможность одномоментного удаления регионарных лимфоузлов.

Лапароскопия как метод диагностики применяется в медицине с начала XX века. Долгое время круг операций, выполняемых лапароскопически, был крайне ограничен возможностями инструментов, а также качеством получаемого изображения. Такая сложная и длительная операция, как РПЭ, впервые была выполнена лапароскопически в 1991 г. в штате Техас. Для первых 9 вмешательств медиана времени операций составила 9,4 часа (W.W. Schuessler et al., Urology, 1997) **[62]**. В России лапароскопическая РПЭ впервые была показана на Второй Российской школе по эндоскопической и открытой хирургии в урологии в 2001 году в Ростове-на-Дону.

Одним из путей повышения качества выполнения хирургических операций является попытка применения роботической техники для определённых этапов операции или конкретных манипуляций. Начиная с 1985 г. разнообразные роботические платформы пытались применять для биопсии

головного мозга, протезирования тазобедренного сустава, а в урологии – для ТУР простаты и управления эндоскопической камерой. Все эти устройства не нашли широкого применения по причине отсутствия преимуществ перед традиционным способом выполнения операции. В настоящее время единственное такое применяемое практически во всём мире устройство – это робот ДаВинчи. Первая роботическая РПЭ была выполнена в 2000 г. **[63].**

Обращаясь к крупным исследованиям, например, проведённом ASCO University **[64]**, в которое было включено около 824 тыс. пациентов с раком простаты, мы видим любопытную закономерность в лечении. В 2011 г. по сравнению с 2004 г. во всех группах риска наблюдается увеличение частоты выполнения радикальной простатэктомии (в частности, в группе высокого риска на 10,7%). В группе низкого риска также отмечено увеличение доли активного наблюдения. И наблюдается этот рост за счёт уменьшения процента лучевой терапии, особенно брахитерапии. К сожалению, в исследование не были включены пациенты очень высокого риска. Авторы исследования приводят эти цифры, но не имеют достоверных данных о причинах таких изменений. Можно предположить, что определённый вклад вносят парамедицинские факторы. Например, для проведения лучевой терапии требуется специализированное дорогостоящее оборудование, которое даже в высокоразвитых странах имеется только в крупных онкологических клиниках. В то же время, для выполнения простатэктомии, особенно позадилонной, в принципе нужен только опытный хирург и стандартная операционная. Учитывая, что количество пациентов, нуждающихся в лечении рака простаты, с каждым годом возрастает, можно предположить, что не у каждого нуждающегося есть возможность получить лучевую терапию.

Но вернёмся к медицинским аспектам. Сейчас в мире наблюдается активное развитие малоинвазивных медицинских технологий и консервативного лечения. Как же получилось, что в таких условиях радикальная простатэктомия применяется всё чаще? При современном уровне выполнения операции и анестезиологического обеспечения, процент

осложнений радикальной простатэктомии невысок, и определяется в первую очередь опытом хирурга (C. Evan Pollack, Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2014) **[65]**, а также наличием сопутствующей патологии, например, ожирения (M. Gacci, Scandinavian journal of urology, 2014) **[66]**. Из особенностей хода операции, только выполнение лимфаденэктомии негативно сказывается на частоте тромбоэмболических осложнений (S.I. Tyritzis, The Journal of urology, 2015) **[67]**. Не стоит забывать об активном развитии менее инвазивных методов выполнения РПЭ. Лапароскопическая и роботическая простатэктомия также может быть выполнена пациентам с раком высокого риска, при этом частота осложнений ниже, чем при открытой простатэктомии (M.A. Pilecki Journal of endourology / Endourological Society, 2014) **[68]**.

Но самое главное – сложность выполнения РПЭ и частота послеоперационных осложнений мало связана со стадией онкологического процесса, за исключением запущенных случаев с обширным прорастанием опухоли. Не случайно в рекомендациях ЕОУ присутствует фраза: «при условии, что опухоль не фиксирована к стенке таза и нет инвазии в сфинктер уретры, РПЭ – целесообразный шаг первичного лечения отобранных по строгим показаниям пациентов с опухолями небольшого размера». Специалисты могут по-разному трактовать «строгие показания» и «небольшой размер» опухоли, но такое заключение позволяет обосновано выполнять радикальную простатэктомию пациентам даже при стадии T_4. С другой стороны, мы видим, что чем более прогностически неблагоприятен рак, тем лучший эффект даёт РПЭ в сравнении с первичным наблюдением (G. Gandaglia, BJU international, 2014) **[69]**. Так, для суммы Глисона 7 баллов показатели 10-летней раково-специфической смертности были 8,9% при РПЭ vs 13,9% при активном наблюдении. А для суммы 8-10 баллов, показатели составили 16,8% vs 27,8%, соответственно. Для стадии T_{3a} 10,1% vs 15,8%, а для T_{3b} и T_4 17% vs 29,3%. Иными словами, при более злокачественном и запущенном раке простаты радикальная простатэктомия становится более

эффективной (в сравнении с активным наблюдением), но не становится менее безопасной.

Анализируя результаты РПЭ в ретроспективной группе из более чем 1700 пациентов, Б.Я. Алексеев с соавторами **[58]** приходят к заключению, что у половины пациентов данная операция в качестве монотерапии приводит к полному излечению (5 –летняя безрецидивная выживаемость составила 49,7 ± 2,9%)! 18% пациентов потребовали немедленной адъювантной ГТ по результатам гистологического исследования. А общая 5-летняя выживаемость составила 95,1 ± 1,3%.

Известно, что опухолевая ткань более плотная, чем ткань простаты в норме, за счёт чего её нередко удаётся выявить пальпаторно. Но по внешнему виду в ходе операции дифференцировать рак от окружающих тканей не представляется возможным. Учитывая, что рак высокого риска склонен к быстрому росту, при операции высока опасность положительного хирургического края. Крупные исследования, например, работа V.P. Retel с соавторами (BMC urology, 2014) **[70]** убедительно демонстрируют, что каждый из критериев высокого риска независимо достоверно увеличивает риск положительного хирургического края: стадия Т3-Т4 в сравнении с Т1-Т2 (HR 2.68; 95% CI 2.00-3.59; $p < 0.001$), уровень ПСА >20 нг/мл в сравнении с ПСА<10 нг/мл (HR 1.80, 95% 1.06-3.05; $p = 0.029$), сумма баллов по Глисону 8–10 сравнительно с баллами 2–6 (HR 2.25, 95% 1.39-3.63; $p = 0.001$). В заключении авторы сообщают, что по их данным положительный хирургический край достоверно уменьшал безрецидивную выживаемость, но не оказывал значимого влияния на раково-специфическую смертность. Частота положительного хирургического края мало коррелирует с видом хирургического доступа (позадилонный, лапароскопический, роботический) (N.J. Harty, International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology, 2013) **[71]**.

По данным S. Shikanov et al. (BJU international, 2013) **[72]**, даже инвазия рака на протяжении 1 мм хирургического края снижает 3-летнюю

безрецидивную выживаемость на 17%! J.P. Izard с соавторами (The American journal of surgical pathology, 2014) **[73]** пошли дальше и предположили, что наличие злокачественных клеток на расстоянии 0,1 мм от хирургического края тоже может влиять на показатели выживаемости. Помимо положительного и отрицательного хирургического края они выделили группу «близкого» («close») хирургического края. И действительно, по безрецидивной выживаемости отличий между близким и положительным хирургическим краем не оказалось! В то время как отличия от группы с отрицательным хирургическим краем были достоверными (HR 1.72, 95% CI 1.15-2.57). Резюмируя вышеизложенное, приходится признать, что в таких условиях с большой вероятностью радикальная простатэктомия не будет радикальной, иными словами, заведомо не приведёт к полной ликвидации аденокарциномы.

В последнее время стали появляться сообщения о выполнении РПЭ даже пациентам с отдалёнными метастазами, тщательно отобранным по нескольким критериям. Пионер данного подхода – A. Heidenreich (The Journal of urology, 2015) **[74]**. Данные критерии включали наличие не более 3 костных метастазов, без висцерального и обширного метастазирования в лимфоузлы, со снижением ПСА после неоадьювантной терапии до уровня менее 1 нг/мл. Иными словами, речь идёт о циторедуктивной простатэктомии. Количество наблюдений пока недостаточно, чтобы уверенно говорить о целесообразности такого подхода, но предварительные результаты обнадёживают: раково-специфическая выживаемость 95,6% в группе РПЭ против 84,2% в других группах. Впрочем, различий в общей выживаемости не получено. Но не стоит забывать о качестве жизни. Практически у всех больных с раком простаты имеется и её гиперплазия. В группе пациентов, которым не выполнялась РПЭ, в последующем 29% потребовалась паллиативная трансуретральная резекция предстательной железы в связи с обструктивной симптоматикой на фоне локального прогрессирования рака. В группе простатэктомии в паллиативном местном лечении необходимости не было.

Таким образом, если раньше РПЭ выполнялась преимущественно пациентам на ранней стадии с целью излечения рака, то сейчас становится ясно, что у них эта операция целесообразна только при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. Напротив, у пациентов с худшим прогнозом РПЭ даёт хорошие результаты если не излечения, то контроля рака, в комбинации с другими методами. Несмотря на успешное применение других методов, радикальная простатэктомия в большинстве случае остаётся методом первой линии, так как с одной стороны, сама по себе даёт хорошие показатели безрецидивной выживаемости, а с другой – обеспечивает точное патоморфологическое стадирование **[75]**. Это, в свою очередь даёт возможность более обосновано подходить к дальнейшим ступеням лечения или даже воздержаться от них, если имело место дооперационное завышение стадии.

Важный вопрос – это выбор объёма лимфаденэктомии. В группе высокого онкологического риска сама необходимость лимфаденэктомии не вызывает сомнений. В группе среднего риска важным инструментом для определения показаний к ней, помимо МРТ, являются номограммы **[76].** Позволим себе напомнить, что для описания объёма лимфаденэктомии сложилась следующая терминология *(рисунок №1)* **[77]:**

1. Ограниченная (limited): удаление клетчатки с лимфоузлами между запирательным нервом и наружными подвздошными сосудами
2. Стандартная (standart): дополнительно удаление клетчатки медиальнее запирательного нерва, вдоль внутренних подвздошных сосудов (области 1-3 на рисунке)
3. Расширенная (extended): дополнительно удаление клетчатки выше места бифуркации подвздошных сосудов, вдоль общих подвздошных сосудов, до места бифуркации аорты (области 1-4 на рисунке).
4. Сверх-расширенная (super-extended): дополнительно лимфаденэктомия внутри бифуркации аорты, вдоль нижней полой вены и кпереди от крестца (1-5).

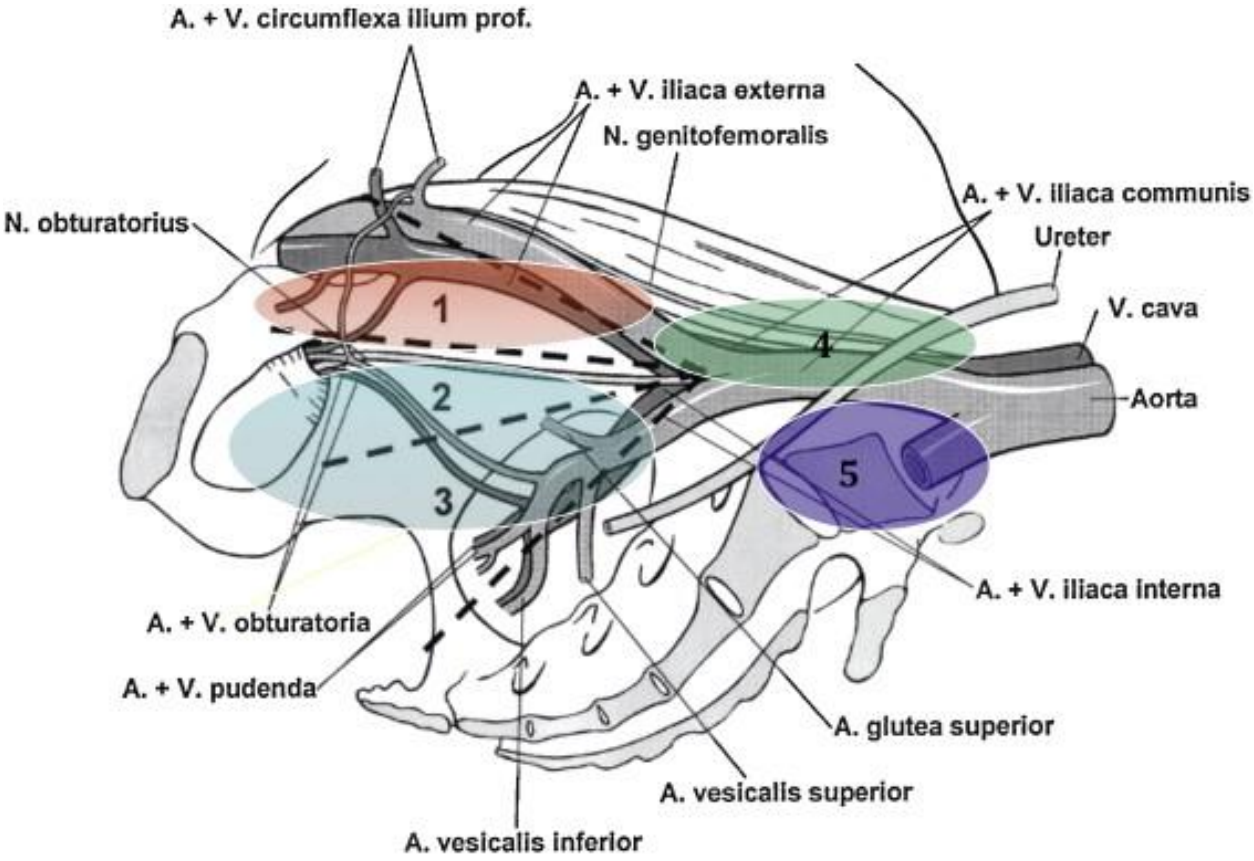

Рисунок 1 – зоны лимфаденэктомии по G. Ploussard **[77]**

По современным воззрениям, ограниченная и даже стандартная лимфаденэктомия является недостаточной, так как не обеспечивает точное стадирование и должную радикальность операции. Таким образом, если больному раком простаты показана лимфаденэктомия, то она должна быть расширенной (T. Rees, Turkish journal of urology, 2016) **[78]**.

Сравнительно недавно при морфологически подтверждённых метастазах в лимфоузлы (при биопсии или лимфаденэктомии), хирурги не выполняли РПЭ по причине высокой опасности иметь отдалённые латентные метастазы, и назначали ГТ **[79]**. Но в последнее время на смену этой тактике пришло понимание необходимости РПЭ и расширенной тазовой ЛАЭ при раке высокого риска независимо от подозрения на метастазы в лимфоузлах при лучевых методах диагностики или их гистологического подтверждения (J. Engel, European urology, 2010) **[80]**. К. Нюшко с соавторами (Research'n Practical Medicine Journal, 2016) **[81]** подчёркивают, что пациенты с

микрометастазами и при поражении менее 15% лимфоузлов имеют хороший прогноз даже без проведения адьювантной гормональной терапии. Таким образом, тазовая ЛАЭ – не только лечебный, но и важный диагностический шаг, позволяющий планировать дальнейшее лечение **[82]**. У пациентов с биохимическим рецидивом после РПЭ сальважная лимфаденэктомия также показывает хорошие результаты. В частности, по данным работы Б. Алексеева в соавторстве с К. Нюшко (Онкоурология, 2011) **[83]**, полная ремиссия (отсутствие биохимического рецидива) наблюдается в 28,4%. Изучая факторы прогноза б/х рецидива при наличии доказанных метастазов в л/у, они особенно выделяют инвазию опухоли за пределы капсулы лимфоузла и наличие 3 и более метастазов **[84]**. В отсутствии этих факторов, допустимо воздержаться от адьювантной терапии в пользу активного наблюдения.

По данным D. Tilki (The Journal of urology, 2015) **[85]**, напротив, биохимический рецидив происходит практически у всех пациентов, но он не влияет на раково-специфическую выживаемость. Хирургическое удаление метастазов рака простаты выполняется не только при их локализации в регионарных лимфоузлах. Существуют единичные наблюдения, например, сообщение C. Ochoa (Urology case reports, 2017) **[86]** об удалении метастаза брюшной стенки с хорошим ближайшим послеоперационным результатом.

Касательно функциональных результатов, два основных последствия РПЭ – недержание мочи и эректильная дисфункция. Распространённость этих явлений чрезвычайно вариабельна и зависит от множества факторов: исходного качества удержания мочи и сексуальной функции, хирургической техники, возраста пациентов. Также цифры существенно разнятся в зависимости от того, что считать недержанием мочи и в какой срок после РПЭ его оценивать, а также от применяемых опросников **[87]**. Например, по оценке W.Y. Khoder (Urologic oncology, 2013) **[88]** в течение первого месяца после простатэктомии, в той или иной степени недержание мочи отмечают порядка 96% пациентов. Но ситуация значительно улучшается на протяжении первого года после операции, особенно если проводить тренировку мышц тазового

дна. Традиционно считается, что роботическая и лапароскопическая хирургия способствует лучшей континенции, но по данным отдельных исследований (I. Geraerts, BJU international, 2013) **[89]**, через 1 год после операции различия несущественны: 96% пациентов после открытой операции и 97% после роботической удерживали мочу. Восстановление эректильной функции после РПЭ во многом зависит от сохранения сосудисто-нервных пучков. Существуют отдельные работы по нервосбережению при раке высокого риска. В частности, N. Vasdev с соавторами (Current urology, 2016) **[90]** предлагают использовать экспресс-гистологическое исследование замороженных срезов на уровне капсулы простаты и хирургического края. Однако, такой подход пока ограничен единичными исследованиями и не рекомендован для рутинного применения. Таким образом, радикальная простатэктомия – приемлемая операция с позиции качества жизни, через год после неё большинство пациентов достигают реабилитации **[91].**

4.б. Селективная лимфаденэктомия и способы её выполнения

При расширенной лимфаденэктомии может быть пропущено до 13% лимфоузлов, содержащих метастазы *(рисунок №2)* **[92], [77]**. Выполнение всем пациентам сверх-расширенной ЛАЭ потенциально может привести к большему количеству осложнений без существенного улучшения выживаемости. Вопрос объёма лимфаденэктомии по сути является поиском баланса между радикальностью и инвазивностью. Один из путей решения этой проблемы – маркировка путей лимфооттока от простаты и

подозрительных лимфоузлов для удаления только той части клетчатки с лимфоузлами, куда происходит отток из простаты. Для этого предложены 2 метода: сравнительно давно известное радиоизотопное картирование путей лимфооттока и новый для урологии метод – флуоресцентная визуализация с Индоцианином Зелёным **[93, 94]**.

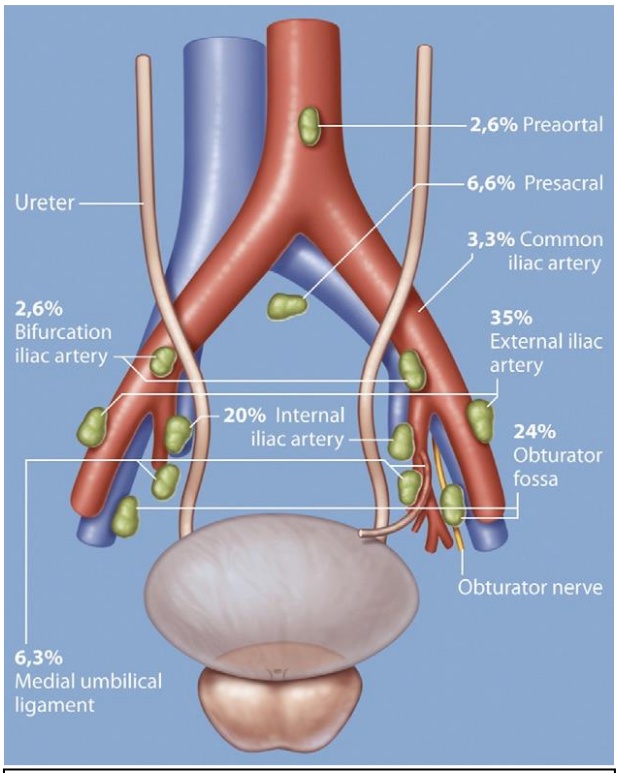

Рисунок 2 – частота метастатического поражения лимфоузлов по S. Jeschke **[92]**

Для интраоперационной радиоизотопной диагностики традиционно применяется Технеций. F. Wawroschek (The Journal of urology, 2001) **[95]** с этой целью вводил коллоид, содержащий изотопы Технеция в предстательную железу трансректально, под контролем ТРУЗИ, за 24 часа до операции. Исследование проводилось в ходе открытой операции специальным гамма-датчиком. Чувствительность метода даже при определении микрометастазов составила 96%. Русаков И.Г. с соавторами (Онкоурология, 2006) также использовали препарат на основе Технеция, но вводили его в простату за 4-6 часов до операции и трансперинеально, под контролем ТРУЗИ **[96]**. Метастазы были выявлены у 27,9% пациентов. Чувствительность метода в их исследовании оказалась 83%, специфичность – 87%, общая точность – 85%. Использовать вместо интраоперационной сцинтиграфии дооперационную радиоизотопную диагностику, например, ПЭТ-КТ, у всех пациентов не представляется возможным по причине высокой стоимости исследования, а также существенных ограничений его информативности. Так, Häcker A. с соавторами (The Journal of urology, 2006) **[97]** сообщают, что ПЭТ может пропустить поражённый метастазами лимфоузел размером до 8 мм, в то время как при интраоперационной сцинтиграфии был выявлен лимфоузел размером 2 мм. Немаловажно, что в

приведённой работе этот лимфоузел с метастазом располагался за пределами зоны расширенной тазовой лимфаденэктомии.

Существующие номограммы для оценки вероятности поражения лимфоузлов на основании предоперационных данных, нередко основываются на сведениях о метастазах, полученных при ограниченной тазовой лимфаденэктомии, как, например, таблицы Партина **[98]**. Эти данные не дают истинную картину распространённости рака и могут недооценивать риск поражения лимфоузлов. A. Winter с соавторами (Urologia internationalis, 2015) **[99]** предположили, что для определения показаний и прогнозирования результата селективной лимфаденэктомии, можно разработать аналогичную номограмму. Статистический анализ показал, что ПСА, сумма баллов по Глисону и стадия Т являются предикторами поражения лимфоузлов. Авторы предлагают считать показанием к лимфаденэктомии по их номограмме риск поражения л/у 7% и сообщают, что в сравнении с номограммами, рассчитанными на основе расширенной тазовой ЛАЭ, они получили более высокие цифры поражённых лимфоузлов.

G. Holl с соавторами (European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2009) **[100]**, приводя свои результаты удаления сторожевых л/у у более чем 2000 пациентов, обращают внимание на важную особенность. В случае, если разрастание опухолевой ткани полностью замещает нормальную ткань лимфоузла, либо блокирует пути лимфооттока, такие лимфоузлы не будут накапливать радиофармпрепарат. Это является одним из существенных ограничений метода. Доля ложно-отрицательных результатов за счёт этого явления составляет до 6% и коррелирует со степенью злокачественности опухоли.

Флюоресценция – нетепловое свечение веществ в видимом диапазоне во время их облучения (чаще в ультрафиолетовом диапазоне), известна в физике с 1852 года для многих веществ. Вкратце, это возможно для соединений, электроны в молекулах которых могут находиться только на дискретных энергетических уровнях. При поглощении энергии облучения, электроны

переходят в возбуждённое состояние. Затем, при спонтанном возвращении в основное состояние, излишек энергии испускается в качестве видимого света. После прекращения воздействия излучателя, флуоресценция затухает практически мгновенно (в отличие от фосфоресценции). Для возникновения флуоресценции, ИцЗ нужно облучать волной с длиной 807 нм, что соответствует ближнему инфракрасному диапазону. Для этого используется маломощный лазер. Даже при открытых операциях и работе со стойкой SPY, интенсивность излучения не требует применения защитных очков. Длина волны эмиссии (излучения) препарата составляет уже 820 нм. Сравнительно с ультрафиолетовым и видимым светом, излучение в указанном диапазоне обладает способностью проникать сквозь ткани на глубину 5-10 мм (зависит от свойств ткани), что даёт возможность визуализации даже структур, находящихся сравнительно далеко от поверхности (E.L. Rosenthal, Annals of surgery, 2015) **[101]**. В медицине флуоресценция долгое время находила применение в первую очередь для лабораторной диагностики.

Индоцианин Зелёный **[102]** изначально применялся компанией Eastman Kodak в инфракрасной фотографии. Один из руководителей компании в благодарность за лечение в клинике Мейо отправил его вместе с другими красителями врачу Ирвину Фоксу, искавшему подходящий краситель для применения в медицине. В честь него Индоцианин некоторое время называли Fox Green. После определённой химической модификации O. Reuthebuch (Chest, 2004) **[103]** было показано, что этот флуорофор безопасен при введении внутривенно, а также в ткани и лимфатические пути. Помимо этого, Индоцианин Зелёный обладает и другими чрезвычайно интересными и полезными свойствами. Он не включается в метаболизм и выводится в неизменённом виде печенью. Таким образом, препарат можно применять при почечной недостаточности. Данный краситель обладает амфифильностью (одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами). С одной стороны, это делает его растворимым в обыкновенном физ. растворе для инъекций. С другой, он практически полностью связывается с белками

плазмы, что обеспечивает его локализацию в сосудистом русле. Благодаря этому данный флюорофор не проникает в межклеточное пространство при внутрисосудистом введении, что делает визуализацию сосудов очень чёткой. Чем активнее кровоснабжается осматриваемая зона, тем интенсивнее будет флуоресценция. Короткий период полувыведения (3-5 минут) делает возможным неоднократное проведение исследования в процессе одной операции. Индоцианин Зелёный флюоресцирует при облучении в ближнем инфракрасном диапазоне. Применяемый для создания такого облучения диодный лазер достаточно компактный, а низкая мощность излучения позволяет обходиться без защитных очков **[104]**. Флюоресценция Индоцианина Зелёного информативна не только для оценки кровотока. Сама по себе молекула не проникает сквозь стенку капилляров. Но при помощи активного транспорта некоторые клетки могут захватывать этот краситель, либо связывать его с определёнными рецепторами мембраны. Часто клетки опухоли отличаются от нормальных клеток экспрессией таких рецепторов и белков активного переноса. В таком случае интенсивность их флюоресценции также будет отличаться, что даёт хирургам полезный инструмент для интраоперационной дифференцировки патологической и нормальной ткани.

Применительно к раку простаты, T.Nakajima в 2011 году **[105]** разработал экспериментальную методику по внутривенному введению Индоцианина, конъюгированного с антителами к простат-специфическому мембранному антигену. Данный антиген активно экспрессируется на клетках аденокарциномы простаты. Полученный конъюгированный Индоцианин при введении внутривенно практически не флуоресцировал. Однако, после поглощения клетками опухоли, связь флуорофора с антителом разрушалась, и флуоресценция восстанавливалась. Авторы сообщают, что этот метод полезен для интраоперационного выявления положительного хирургического края. При этом флуоресценция сохраняется несколько дней.

Большее распространение получило интраоперационное введение в ткань простаты немодифицированного Индоцианина Зелёного. T.Manny в

2014 году **[106]** были предложены методики цистоскопических и трансректальных инъекций, но наиболее рациональной и удобной оказалась инъекция непосредственно из хирургического доступа. Ткань простаты была чётко маркирована у всех пациентов в исследовании. В течение 30 минут после этого была отмечена флуоресценция по ходу путей лимфооттока, а также сторожевых лимфоузлов. Выяснилось, что метод обладает очень высокой чувствительностью, но низкой специфичностью в отношении выявления метастазов в лимфоузлах.

S.Hruby в 2015 году **[107]** использовал введение Индоцианина для маркировки путей лимфооттока из предстательной железы у пациентов с раком простаты среднего и высокого онкологического риска. Первым этапом удалялась клетчатка с флуоресцирующими лимфоузлами, а затем дополнительно выполнялась расширенная тазовая лимфаденэктомия. В результате 75% лимфоузлов были удалены на первом этапе. Гистологическое исследование показало, что флуоресцентная визуализация позволила избежать удаления лимфоузлов, в которые не происходит лимфоотток от простаты, а значит, уменьшить объём операции, не жертвуя радикальностью.

Диагностическая ценность флуоресцентной и радиоизотопной диагностики сопоставима, однако, флуоресцентное картирование удобнее для практического использования, так как не требует радиационной защиты и занимает меньше времени. Оба метода обладают приемлемой специфичностью и очень высокой чувствительностью. То есть наличие маркировки лимфоузла при использовании указанных методов означает, что в нём может и не быть метастаза, но риск этого есть. Отсутствие маркировки означает, что в лимфоузле точно нет метастаза, так как он анатомически не связан с простатой, и удалять его бессмысленно.

4.в. Лучевая терапия

История применения лучевой терапии достаточно интересна и необычна. Первые упоминания о применении радиации для лечения рака

простаты относятся к началу 20 века, причём это была брахитерапия (H.H. Young, Jama, 1917) **[108]**. Предпринимались попытки введения в железу игл с радием через промежность, прямую кишку или мочевой пузырь (интраоперационно). Эти манипуляции были достаточно сложны в силу отсутствия ультразвукового наведения, и даже при удачном выполнении процедура нередко ухудшала мочеиспускание. В итоге брахитерапия проводилась очень редко до 1983 г., когда H. Holm опубликовал в Journal of Urology **[109]** работу по технике имплантации радиоактивных «зёрен» в простату под ТРУЗИ-контролем. Исследования подтвердили безопасность этого метода, и с тех пор брахитерапия заняла свою небольшую нишу в лечении больных с локализованным раком простаты при небольшом объёме железы и удовлетворительном качестве мочеиспускания.

Применения дистанционной лучевой терапии при раке простаты вначале ограничивалось мощностью и точностью наведения устройств. Так как предстательная железа расположена глубоко и в окружении тазовых костей, это была непростая задача. На фоне обнадёживающих результатов гормональной терапии в 40-е годы 20 века лучевая терапия окончательно утратила популярность. И только в 50-е годы, с накоплением данных о побочных эффектах и временном результате гормональной терапии, а также вследствие технического прогресса, в частности, создания мощных кобальтовых излучателей, лучевая терапия стала активно изучаться и применяться. Первый опыт относился к попыткам паллиативного лечения пациентов с запущенным заболеванием, но вскоре лучевую терапию применяли и при локализованном раке, даже сообщая о вероятных случаях излечения (J.A. Del Regato, Radiology, 1987) **[110]**.

Применительно к раку высокого риска, лучевая терапия в качестве моно-терапии применяется редко, и наиболее оптимальная стратегия – это комбинация лучевой и гормональной терапии. Рандомизированные исследования демонстрируют, что такой подход улучшает не только безрецидивную, но и общую выживаемость, в сравнении с группой только

лучевой терапии, так и с группой только гормональной терапии **[111-113]**. ЛТ также даёт хорошие результаты у больных раком очень высокого риска. H. Ishiyama с соавторами (Journal of radiation research, 2014) **[114]** выполняли в этой группе пациентов высокодозную брахитерапию в комбинации с дистанционной лучевой, а также неоадьювантной и адьювантной ГТ. 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 90,6%, а общая – 96,9%. ЛТ может успешно применяться даже у пациентов со стадией T_4 (Дзрьялова С.Л. и др., Российский онкологический журнал, 2008) **[115].**

Ответ аденокарциномы простаты на ЛТ является дозозависимым, иными словами, увеличение дозы облучения приводит к улучшению онкологических результатов. A. Kalbasi (JAMA oncology, 2015) **[116]** показал, что эскалация дозы облучения на каждые 2 Гр в среднем уменьшает на 7,8% смертность при раке среднего онкологического риска, и на 6,3% - при раке высокого риска. T. Nomiya (Cancer treatment reviews, 2013) **[117]** наблюдает аналогичную закономерность, которая справедлива даже для доз>70 Гр. Однако, для группы низкого риска такой закономерности выявлено не было. D. Dearnaley (The Lancet Oncology, 2014) **[118]**, напротив, сообщает, что увеличение дозы улучшает безрецидивную выживаемость, но не влияет на общую. Но увеличение дозы приводит и к росту количества осложнений. Большая часть осложнения после лучевой терапии носит транзиторный характер, тем не менее, они существенно ухудшают качество жизни. Отдалённые желудочно-кишечные и урогенитальные побочные эффекты могут возникать в течение как минимум первых 3 лет после лечения **[119]**. Одно из самых тяжёлых осложнений – это пузырно-прямокишечный свищ, возникающий примерно в 1% при дистанционной лучевой терапии и в 5-9% при брахитерапии, по данным J.M. Hanna (Current opinion in urology, 2014) **[120]**. Развитие техники для лучевой терапии направлено на уменьшение облучения прилежащих к опухоли тканей при сохранении дозы облучения самой опухоли. Для этого применяются различные методы, например, 3D-конформная и интенсивно-модулированная лучевой терапии. Е.В. Хмелевский с соавторами

(Исследования и практика в медицине, 2017) **[121]** изучали возможности протонного облучения при местно-распространённом раке простаты и пришли к выводу, что в режиме гипо-фракционирования данный метод имеет преимущества как по противоопухолевой активности, так и по уровню токсичности.

В лечении других видов рака, например, рака лёгкого или толстой кишки, лучевая терапия применяется для воздействия на метастазы. В настоящее время в рекомендациях ведущих организаций нет указания на возможность или целесообразность облучения метастазов рака простаты. Основываясь на прогнозе, принято разделять метастатический рак простаты на олиго-метастатический (5 и менее метастазов) и поли-метастатический (более 5 метастазов). Ещё в 2004 году D. Singh **[122]** пришёл к выводу, что пациенты, количество метастазов у которых не более 5, имеют гораздо более хороший прогноз (выживаемость 73% и 36% через 5 и 10 лет соответственно, против 45% и 18% чрез 5 и 10 лет, соответственно, в группе полиметастатического поражения; p = 0.02). Причём метастазы в кости таза были прогностически даже более неблагоприятными, чем в позвоночник. В соответствии с современными данными, A.J. Moreno с соавторами (Radiation oncology, 2014) **[123]** предлагают следующие критерии для выбора в пользу аблации метастазов: олиго-метастатическое поражение (в идеале 1-3 метастаза) в костях при наличии контроля первичного поражения.

4.г. Гормональная терапия

Ещё в 17 веке исследователи выявили у животных сезонные изменения объёма простаты и яичек. Уменьшения объёма простаты после кастрации также демонстрировало связь между этими органами. Но только в 1941 г. Huggins и Clarence Hodges **[124]** не только использовали хирургическую кастрацию для лечения метастатического рака простаты, но и сравнили её эффективность с назначением эстрогенов. Авторы пришли к выводу, что аденокарцинома простаты зависит от гормонального статуса организма, и

уменьшение стимуляции опухолевых клеток андрогенами за счёт кастрации или нейтрализации активности андрогенов при приёме эстрогенов, приводит к регрессии опухоли. Современники высоко оценили труды Хаггинса, и в 1966 г. ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

В понятие гормональной терапии входит хирургическая кастрация, а также медикаментозные методы снижения уровня тестостерона в крови. Чаще всего для этих целей применяются аналоги гонадотропин-рилизинг гормона. Режим максимальной андрогенной блокады подразумевает дополнительно назначения антиандрогенов.

Отношение к неоадьювантной ГТ спорное, а показания к её назначению достаточно ограничены. Во многих исследованиях было выявлено, что гормональная терапия, назначенная до операции, не приводит к значимым изменениям выживаемости, а также риска рецидива. Фактически, единственное, на что она влияет (помимо временной остановки прогрессирования рака) – это на объём простаты (D.Y. Lou, Urologic oncology, 2016) **[125]**. Данный факт может быть полезен в случае, когда большой объём простаты может затруднить выполнение РПЭ.

Гормональная терапия как самостоятельный метод лечения при раке высокого риска обладает недостаточной эффективностью. Так, при сроке наблюдения в 13 лет и лечении только андрогенной депривацией, раково-специфическая выживаемость составила 40,6% (F.H. Schroder, European urology, 2009) **[79]**. Спорным остаётся вопрос о выборе между немедленной и отсроченной ГТ после РПЭ. В приведённом исследовании в группе отсроченной терапии смертность была выше, но результат оказался статистически недостоверным. Отдельно стоит отметить, что ГТ повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также у пациентов с метаболическим синдромом повышает инсулинорезистентность (J.M. Harrington, Oncology nursing forum, 2014) **[126]**. Это особенно актуально для пожилых пациентов. Linder B.J. с соавторами (International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association, 2013) **[127]**, изучая

влияние длительной адьювантной ГТ после РПЭ, отдельное внимание обратили на группу из 155 пациентов, исходно имевших сердечно-сосудистые заболевания. В этой группе общая выживаемость для пациентов, получавших ГТ, составила 72%, а для не получавших, 76%. Но мультифакторный анализ показал, что при 10-летнем периоде наблюдения ГТ не увеличивает смертность, не связанную с раком простаты.

Важным фактором, ограничивающим длительность и эффективность проведения ГТ, является развития гормональной рефрактерности опухолевых клеток. Предложено несколько теорий данного процесса, начиная от исходного наличия пула клеток, нечувствительных к гормональной стимуляции, и заканчивая разнообразными генетическими перестройками клеток аденокарциномы (T. Karantanos, Oncogene, 2013) **[128]**. Время до формирования рефрактерности весьма вариабельно в зависимости от индивидуальных особенностей, а также режима проведения ГТ, но в среднем оно составляет 2-3 года (W.P. Harris, Nature clinical practice Urology, 2009) **[129]**. Кастрат-рефрактерный рак с наличием метастазов, в свою очередь, характеризуется плохим прогнозом, несмотря на варианты химиотерапии. За последние годы разработан ряд новых препаратов для её проведения, однако, их применение сильно ограничено высокой стоимостью, а также отсутствием доказательной базы по оптимальному выбору препарата или их комбинации между собой, а также с традиционными агентами для андрогенной депривации (S. Chopra, Australian family physician, 2015) **[130].**

ГТ, если имеется в виду не хирургическая кастрация, может проводиться в постоянном и интермиттирующем режиме. Последний предпочтителен, так как позволяет снизить частоту побочных эффектов и улучшить качество жизни, в частности, в этом режиме не так выражено ухудшение эректильной функции. Более того, он потенциально позволяет продлить время до наступления гормональной рефрактерности **[131].**

В случае комбинации с лучевой терапией, ГТ при раке высокого риска, назначенная на длительный срок (не менее 2 лет), даёт значительное

улучшение прогноза **[117]**, в отличие от рака среднего риска, при котором достаточно краткосрочной андрогенной депривации.

5. Прогрессирование, рецидив рака простаты

Пути распространения злокачественной опухоли в типичном случае включают контактный, лимфогенный и гематогенный. L. Budendorf (Human pathology, 2000) **[132]** с соавторами при изучении аутопсийного материала 1589 больных раком простаты, выявил метастазы в 35% случаев. В 90% случаев метастазы локализовались в костях (причём 90% из них – в позвоночнике), в 46% в лёгких, в 25% в печени, в 21% в плевре, в 13% в надпочечниках. Местное распространение аденокарциномы простаты происходит через капсулу, в семенные пузырьки и шейку мочевого пузыря. Опухоли, расположенные в апексе, потенциально могут прогрессировать быстрее за счёт меньшей толщины капсулы в этом месте. Прорастание опухоли в стенку прямой кишки случается редко, так как фасция Денонвилье создаёт естественный барьер. Лимфогенное распространение по данным разных авторов наблюдается в 9-16% случаев. Гематогенная диссеминация происходит преимущественно через паравертебральное венозное сплетение Батсона. Подтверждением данного факта является взаимосвязь между размером первичного очага и локализацией метастазов, которую S.J. Fabozzi описал ещё в 1995 году в журнале Cancer **[133]**: при опухоли размером 4-6 см обычно происходит вовлечение позвоночника, при размере 6-8 см дополнительно выявляются метастазы в лёгких, а размер опухоли более 8 см связан с повышенным риском поражения печени. Таким образом, по-видимому, метастазы в позвоночник предшествуют висцеральным метастазам. Другим подтверждением является более частое поражение поясничного отдела позвоночника (97%) в сравнении с шейным (38%).

Пациенты после хирургического лечения нуждаются в наблюдении. Особенно оно актуально в группах высокого и очень высокого онкологического риска ввиду частого рецидивирования. Основной метод

ранней диагностики рецидива – это контроль уровня ПСА. E.M. Horwitz ещё в 2005 году показано (The Journal of urology) **[134]**, что повышение уровня ПСА в большинстве случаев предшествует местному или отдалённому прогрессированию рака. В 2004 году специалисты пришли к консенсусу, что биохимическим рецидивом после РПЭ следует считать повышение ПСА>0,2 нг/мл в 2 последовательных анализах, хотя отдельные авторы предлагают использовать более высокое пороговое значение. В случае гормональной терапии положительным ответом считается уровень ПСА<0,4 нг/мл **[135].** Критерии рецидива и прогностической группы после лучевой терапии другие: надир ПСА<0,5 нг/мл является показателем хорошего прогноза и отражает низкий риск появления отдалённых метастазов во всех группах пациентов **[136].**

ПСА обладает достаточно высокой скоростью полувыведения: после удаления предстательной железы полувыведение свободного ПСА из сыворотки крови наблюдается приблизительно через сутки, а связанного – через 3 суток (E. Brandle, Urology, 1999) **[137]**. Но на практике такое раннее определение уровня этого маркёра после операции не нашло применения. Европейская Ассоциация Урологов рекомендует проводить первое контрольное обследование через 3 месяца, а в отдельных работах сообщается о первом определении концентрации ПСА через 1 месяц после операции.

При возникновении биохимического рецидива встаёт задача выявить локализацию опухолевой ткани, иными словами, решить, локальный это рецидив или системное прогрессирование. Для этого используются те же методы, что и для диагностики и стадирования рака простаты до начала лечения: МРТ таза с контрастированием **[138]**, остеосцинтиграфия, а также биопсия зоны везикоуретрального анастомоза для морфологической верификации рецидива. Важную роль в определении местоположения рецидива играет ПЭТ-КТ с холином. При обследовании после первичной лучевой терапии при помощи ПЭТ-КТ F. Ceci et al. (European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2014) **[139]** выявили локальный рецидив у

87,6% пациентов и экстрапростатические очаги у 62,6% пациентов. ПЭТ-КТ и МРТ дополняют друг друга: методы сравнимы для диагностики наличия метастазов в лимфоузлы, мультипараметрическая МРТ обладает несколько более высокой информативностью относительно локального рецидива, но зато ПЭТ-КТ даёт информацию обо всём теле, включая метастазы в костях и органах, расположенных за пределами зоны обследования МРТ (J.R. Garcia, Actas urologicas espanolas, 2015) **[140]**.

В случае локального рецидива возможными видами лечения могут быть адьювантная гормональная терапия или лучевая терапия. Существует и обратный подход: неоадьювантная лучевая терапия с последующей плановой или сальважной радикальной простатэктомией. Известно, что хирургия после облучения представляет значительные трудности ввиду замедленной регенерации тканей и плохой дифференцировки слоёв. Но, по сообщению B.A. Perez (Urologic oncology, 2015) **[141]**, данный подход позволяет достичь неплохих результатов и уменьшить зону облучения. Также действенным методом лечения локального рецидива является Hi-fu зоны анастомоза после РПЭ (П.В. Глыбочко с соавторами, Урология, 2014) **[142, 143]** и простаты после лучевой терапии (W. Song, Korean journal of urology, 2014) **[144]**. Рецидив в регионарных лимофоузлах допускает выполнение сальважной лимфаденэктомии **[145, 146]**. Обилие методов лечения и протоколов их применения (последовательность, время между разными методами) делает крайне затруднительными их прямое сравнение. Такие пациент требуют индивидуального подхода, и вряд ли возможно создание единого универсального алгоритма их ведения.

При появлении отдалённых метастазов обычно назначается гормональная терапия и симптоматическое лечение. Количество работ по хирургическому удалению метастазов и срок наблюдения в них пока недостаточны для решения о целесообразности такого подхода (A. Heidenreich, Current opinion in urology, 2016) **[147]**.

Таким образом, проанализировав данные об эпидемиологии и лечении РПЖ, опубликованные в научной литературе за последние годы, можно отметить, что имеющиеся подходы к лечению данного заболевания полностью не могут решить проблему РПЖ, в особенности высокого и очень высокого онкологического риска. Учитывая вышесказанное, мы решили провести исследование по оптимизации лечения больных РПЖ.

ГЛАВА II. Материалы и методы исследования

1. Общая характеристика пациентов

Диссертационная работа построена на изучении данных пациентов Клиники Урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, которым была выполнена радикальная простатэктомия при наличии рака простаты высокого и очень высокого онкологического риска. В исследование вошли 188 пациентов, оперированных с 2005 по 2016 год, причём 101 из них была выполнена позадилонная, 57 – лапароскопическая и 30 – роботическая РПЭ. Детально характеристики каждой из групп будут рассмотрены в соответствующем разделе диссертации.

2. Общая характеристика методов исследования

Среди пациентов, включённых в исследование, можно выделить 2 группы. Часть пациентов обратилась в клинику урологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова с результатами выполненной в других медицинских учреждениях биопсии предстательной железы. В таком случае в обязательном порядке выполнялся пересмотр стеклопрепаратов у одного и того же морфолога с целью верификации диагноза и степени злокачественности аденокарциномы. Другую часть составляли пациенты, которым при подозрении на рак простаты выполнялась биопсия простаты под контролем ТРУЗИ и гистосканирования. При наличии веских причин подозревать рак простаты высокого онкологического риска (железа каменистой плотности, уровень ПСА >20 нг/мл), пациентам выполнялась МРТ малого таза с контрастированием и эндоректальной катушкой до проведения биопсии, чтобы в кратчайший срок стадировать заболевание и определить лечебную тактику. В противном случае после выполнения биопсии пришлось бы выжидать как минимум месяц для получения достоверных результатов МРТ.

Обследование пациентов включало общепринятые для хирургического стационара методы диагностики: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ и бактериологическое исследование мочи,

определение группы крови и серологических маркёров ВИЧ, гепатитов и сифилиса, обзорная рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография. Также среди лабораторных показателей определялся уровень общего и свободного ПСА крови. Пациентам, у которых была запланирована лапароскопическая или роботическая операция, дополнительно оценивалась функция внешнего дыхания в связи с интраоперационным карбоксиперитонеумом. По показаниям в перечень обследования могли быть включены эхо-кардиография, ультразвуковая допплерография вен нижних конечностей, гастроскопия.

Всем пациентам проводилось пальцевое ректальное исследование. При этом оценивалось наличие участков уплотнения в простате, симметричность железы, особенности поверхности (гладкая/бугристая), смещаемость слизистой прямой кишки относительно простаты. Ультразвуковое исследование выполнялось трансабдоминально и трансректально. Определялся объём остаточной мочи, объём и форма предстательной железы. Обращалось внимание, вдаётся ли предстательная железа в просвет мочевого пузыря за счёт средней доли при наличии гиперплазии простаты. При исследовании трансректальным датчиком целью было исключить характерные для аденокарциномы простаты изменения – участки гипоэхогенной плотности в периферии железы. Дополнительно исследование проводилось в режиме цветного допплеровского картирования для оценки симметричности кровоснабжения всех зон простаты.

Показаниями для выполнения биопсии простаты являлись: повышение уровня ПСА при отсутствии обострения хронического простатита, наличие пальпируемых участков уплотнения в простате, либо её диффузного уплотнения, бугристая поверхность, типичные изменения при УЗИ. Пациентам перед биопсией простаты выполнялось гистосканирование. В зонах железы, где при гистосканировании определялись подозрительные на злокачественные изменения участки, биопсия выполнялась из этих участков.

Тем не менее, при отсутствии в определённой зоне простаты подозрительных участков, из этой зоны также выполнялась биопсия.

Перед выполнением биопсии отменялись антикоагулянты и антиагреганты, накануне начиналась антибактериальная терапия Цефалоспоринами 3 поколения. В последующем приём антибиотиков продолжался в течение 4 дней в дозе 400 мг 1 раз в день. Утром в день манипуляции назначалась очистительная клизма. Биопсия простаты выполнялась по стандартной схеме из 12 точек. В единичных случаях, при маленьком объёме железы и явных признаках тотального поражения при ТРУЗИ или ПРИ, биопсия выполнялась из 6 точек. Кроме того, при уровне ПСА выше 10 нг/мл или изменении эхогенности семенных пузырьков при ТРУЗИ, дополнительно выполнялась их биопсия, по 2 фрагмента ткани из каждого семенного пузырька. С целью дополнительной анальгезии и улучшения ультразвуковой визуализации, непосредственно перед проведением биопсии в ампулу прямой кишки вводился гель Катеджель.

Методы инструментального обследования и стадирования заболевания перед РПЭ включали урофлоуметрию, остеосцинтиграфию с целью исключения костных метастазов и МРТ малого таза с контрастированием для оценки статуса первичного очага и регионарных лимфоузлов. В отдельных случаях, когда МРТ было противопоказано вследствие наличия металлических имплантов, это исследование заменялось на МСКТ с контрастированием. Перед оперативным вмешательством пациенты заполняли опросник качества мочеиспускания для пациентов с заболеваниями предстательной железы (IPSS) и опросник сексуального здоровья мужчин (МИЭФ-5).

Стадия устанавливалась с учётом данных, полученных при ТРУЗИ, ПРИ и МРТ. Если ни один из этих методов не выявлял характерные для злокачественного заболевания простаты изменений, устанавливалась стадия T_{1c}. При установке стадии T_2 для определения объёма поражения железы в дополнение к вышеуказанным методам учитывалось количество препаратов,

в которых наблюдался опухолевый рост. Стадия устанавливалась, ориентируясь на худший показатель. Например, если при МРТ были признаки поражения менее половины 1 доли простаты, но рак был выявлен в биоптатах из обеих долей, устанавливалась стадия T_{2c}, и наоборот. Стадия N1 устанавливалась при заключении МРТ о патологическом накоплении контрастного препарата в лимфоузле, либо при размере единичного лимфоузла свыше 8 мм. Биопсия семенных пузырьков и лимфоузлов не выполнялась.

Пациентам выполнялось хирургическое лечение в объёме радикальной простатэктомии с лимфаденэктомией позадилонным, лапароскопическим или роботическим доступом 4 хирургами по стандартной методике. До 2014 года преимущественно выполнялась стандартная лимфаденэктомия, после – расширенная тазовая ЛАЭ. При всех доступах ЛАЭ предшествовала РПЭ. В конце пособия производилась проверка герметичности везикоуретрального анастомоза путём наполнения мочевого пузыря по уретральному катетеру физ. раствором до объёма 150 мл. Регистрировалась продолжительность оперативного пособия, кровопотеря, интраоперационные осложнения. Удалённая клетчатки с лимфоузлами из каждой области отправлялась на гистологическое исследование раздельно. Остановимся подробнее на ключевых моментах каждого оперативного пособия.

Позадилонная РПЭ выполнялась из нижнесрединного экстраперитонеального доступа. Париетальная брюшина не вскрывалась, она отслаивалась тупым путём и отводилась кверху ретрактором. Диссекция тканей и коагуляция мелких сосудов производилась преимущественно ультразвуковым скальпелем Harmonic. Дорсальный венозный комплекс дважды прошивался полифиламентной нитью 1-0, после чего простата отсекалась от уретры. На уретру накладывались 6 отдельных швов монофиламентными нитями 3-0 (Монокрил с 2 иглами). Далее выполнялась мобилизация простаты по задней и боковым поверхностям с использованием металлических и полимерных клипс, а при необходимости с применением

биполярного коагулятора. После отсечения простаты от шейки мочевого пузыря, выполнялось формирование анастомоза узловыми швами при помощи нитей, которыми ранее была прошита уретра.

Лапароскопическая РПЭ производилась трансперитонеально. Порт для оптики устанавливался на 2 см выше пупка, 4 рабочих порта – веерообразно. В ранних операциях производилось 2-кратное прошивание дорсального венозного комплекса, в поздних он оставлялся интактным, и на этапе отсечения простаты от дистальной части уретры пересекался ультразвуковым скальпелем с последующим гемостазом биполярной коагуляцией. Вначале простата отсекалась от шейки мочевого пузыря. В ранних операциях устанавливался зажим Келли для тракции мочевого пузыря краниально, а при помощи иглы Вереша и нити осуществлялась тракция за уретральный катетер кпереди. В последующем мы отказались от описанных приёмов. Далее выполнялось выделение семенных пузырьков до их верхушек, мобилизация предстательной железы по боковым и задней поверхности. На данном этапе по необходимости применялись полимерные и металлические клипсы разного размера. После простатэктомии везикоуретральный анастомоз формировался непрерывным швом 2 монофиламентными нитями 3-0, либо монофиламентными нитями с насечками, препятствующими обратному движению нити (V-lock, Дар-вин).

Роботическая операция, аналогично лапароскопической, выполнялась трансперитонеально. Устанавливались порт для оптики и 3 порта для роботических манипуляторов в стандартных положениях, а также 1 или 2 порта справа для работы ассистента. Использовалась система DaVinci Si с 2 консолями. Диссекция тканей производилась роботическими монополярными ножницами. В остальном ход операции был аналогичен лапароскопической.

В послеоперационном периоде проводился мониторинг показателей общего анализа крови, УЗИ, фиксировался срок удаления дренажей. Решение о возможности удаления уретрального катетера принималось в случае герметичности анастомоза (отсутствия затёка контрастного препарата) при

ретроградной цистографии. Первая цистография после операции производилась через 5-6 суток. При наличии экстравазации контрастного препарата дренирование мочевого пузыря продолжалось, контрольная цистограмма выполнялась через 5 суток.

Послеоперационный мониторинг с целью исключения рецидива заключался в регулярном, каждые 3 месяца, определении уровня ПСА в течение первых 3 лет и далее – каждые 6 месяцев до срока 5 лет. В соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов, диагноз биохимического рецидива устанавливался на основании повышения уровня ПСА свыше 0,2 нг/мл в 2 последовательных анализах. При этом моментом наступления рецидива считалось время взятия первого анализа с повышенным значением этого маркёра. Через 1 год после РПЭ анализировалась степень удержания мочи и качество эректильной функции. Для этого пациенты заполняли анкеты ICIQ-SF и МИЭФ-5.

При наступлении рецидива проводилось дообследование, направленное на выявление его локализации – ТРУЗИ и МРТ малого таза с контрастированием. В случае подозрения на рецидив в области везикоуретрального анастомоза проводилась его пункционная биопсия для морфологической верификации, после чего большинству пациентов проводился сеанс Hi-fu. При подозрении на метастазы в региональных лимфоузлах при технической возможности и неотягощённом соматическом статусе пациента, предпочтение также отдавалось активной хирургической тактике – лимфаденэктомии и метастазэктомии. Если местоположение рецидива оставалось невыясненным, больному было рекомендовано выполнение ПЭТ-КТ всего тела с холином или с Галлием и PSMA. Адьювантная гормональная терапия назначалась в случае неоперабельных метастазов, при стадии pN_1 а также при раннем биохимическом рецидиве (в первые 3 месяца). Предпочтение отдавалось интермиттирующему режиму проведения ГТ.

3. Методика анализа результатов РПЭ

Исследования результатов РПЭ в группе пациентов высокого и очень высокого онкологического риска было проведено на базе клиники урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и одобрено локальным этическим комитетом. Анализировалась медицинская документация больных, отвечающих следующим критериям.

Включение:

- Мужской пол
- Морфологически верифицированная (при биопсии) аденокарцинома простаты
- Выполнение радикальной простатэктомии
- Соответствие критериям высокого или очень высокого онкологического риска при дооперационном обследовании, или по послеоперационному гистологическому заключению, или в обоих случаях

Не включение:

- Отказ пациента от использования его данных
- Наличие сопутствующего злокачественного заболевания
- Рак простаты при нормальном уровне ПСА

Исключение:

- Смерть пациента интраоперационно или в раннем послеоперационном периоде
- Невозможность связаться с пациентом для проведения опроса

Следует отметить, что на момент начала исследования, по рекомендациям ЕАУ к высокому риску относилась только клиническая стадия T_{3a}. Однако, с 2015 года в эту группу также включена стадия T_{2c}, хотя, отношение к такому пересмотру классификации неоднозначно **[148]**. В данной работе мы руководствуемся наиболее современными взглядами и относим рак стадии T_{2c} к высокому онкологическому риску.

Оценивалось время до наступления биохимического и локального рецидива, время до появления отдалённых метастазов, общая и раково-специфическая выживаемость. Сравнивались результаты биопсии и послеоперационного гистологического исследования, а также результаты дооперационного МРТ для определения возможного изменения стадии и баллов по шкале Глисона. Анализировались функциональные результаты – удержание мочи и эректильная функция.

4. Методы статистического анализа

Базы данных по больным раком простаты высокого онкологического риска велись при помощи программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics 20. Конечными точками наблюдения являлись наступление биохимического и локального рецидива, появление отдалённых метастазов. Учитывалась динамика ПСА в послеоперационном периоде, функциональные результаты, дооперационные параметры и длительность операции, кровопотеря.

Исходные параметры групп представлены методами описательной статистики, которые включают расчёт среднего арифметического и средних квадратических отклонений, а также медианы и распределения. Достоверность различий между признаками, имеющими количественное выражение, а соответственно и сопоставимость групп сравнения, оценивалась при помощи критерия Манна-Уитни. В случае попарного сравнения достоверным считался уровень $p<0,05$; при одновременном сравнении трёх групп вносилась поправка, и критерием достоверности различий принимался $p<0,017$. Различия между качественными признаками сравнивались методом χ-квадрат Пирсона. С целью выявления наличия корреляции между всеми признаками, а также оценки её силы, производился расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для изучения длительности безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы после оперативного лечения рака был применён метод анализа дожития Каплана-Мейера. При проведении процедуры анализа

выживаемости, для группы позадилонной и лапароскопической операций цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 5-летнего (60-месячного) срока наблюдения при отсутствии признаков рецидивирования заболевания. В качестве нецензурированных случаев рассматривали появление признаков биохимического или локального рецидива до истечения периода наблюдения. Для роботических РПЭ ввиду меньшего срока наблюдения цензурированными считали случаи дожития до окончания 3-летнего (36-месячного) срока наблюдения. По отдельности проводили оценку времени дожития до появления биохимического и локального рецидива.

Производили оценку безрецидивной выживаемости пациентов в общей группе и сравнение времени безрецидивного дожития при разбивке этой группы на подгруппы по виду оперативного доступа, уровню ПСА (рассматривали категории пациентов с уровнем ПСА выше и ниже 20 нг/мл, так как именно эта цифра является пороговой между умеренным и высоким онкологическим риском), категориальной оценке количества биоптатов (столбиков ткани) из 12, в которых выявлен рак до операции (в 1-6 или 7-12 биоптатах).

В сравниваемых подгруппах проводились точечные оценки средней длительности периода выживания и определение медиан дожития (в случаях, когда к окончанию периода наблюдения доля пациентов без признаков рецидива составляла 50% и менее от числа единиц наблюдения в подгруппе). Для средних оценок периода дожития определяли стандартные ошибки и границы 95%-ного доверительного интервала. Для оценки статистической значимости различий точечных оценок безрецидивной выживаемости при разбивке исследуемой группы по категориальным признакам использовали лог-ранговый критерий Мантела-Кокса и критерий Бреслау.

Для оценки зависимости функции риска изменения периода безрецидивной выживаемости после оперативного лечения пациентов по поводу рака простаты от влияния независимых факторных переменных

применялся метод регрессионного анализа Кокса путём принудительного включения предикторных переменных. Регрессионная модель Кокса представляет собой зависимость функции риска в момент времени *t* в виде двух сомножителей:

1) базовой функции интенсивности, отражающей некоторый естественный уровень риска, который не зависит от независимых переменных;

2) значения функции риска, объясняемой ковариантами (предикторами).

Формула регрессионной модели Кокса в общем случае может быть представлена в следующем виде:

$$h\left(t\middle|x_1, x_2 \ldots x_p\right) = h_0(t) \cdot e^{\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 \ldots + \beta_p x_p}$$

где $h_0(t)$ - базовая функция интенсивности;

t – исследуемый момент времени;

e – основание натурального логарифма 2,72;

$x_1, x_2 \ldots x_p$ – предикторные переменные;

$\beta_1, \beta_2 \ldots \beta_p$ – коэффициенты регрессии предикторных переменных (показывают, на сколько, в среднем, изменится натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения).

Определение статистической значимости полученных моделей производили при помощи критерия χ^2. Оценка характера влияния значимых переменных осуществлялась по экспоненциальным коэффициентам Exp(β), показывающих, на сколько, в среднем, изменится натуральный логарифм функции риска при изменении фактора на единицу своего измерения. Значение Exp(β) <1 свидетельствует о снижении риска, при Exp (β)>1 – риск увеличивается.

Проведена оценка влияния ряда факторов на длительность выживаемости после оперативного лечения рака простаты. В качестве предполагаемых предикторов использовались: возрастные категории (до 65 лет и старше 65 лет), уровень ПСА в крови до операции (меньше и больше 20 нг/мл) шкала Глисона (меньше 8 и 8-10), количество биоптатов, в которых

выявлен рак до операции (в 1-6 и 7-12 биоптатах), оценка онкологического риска (высокий или очень высокий), количество критериев высокого онкологического риска, объём простаты.

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

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

Использовалась модель логистической регрессии, представленная в виде зависимости логарифма шанса наступления прогнозируемого события (логита) от линейной комбинации факторных переменных. Соответственно, вероятность наступления прогнозируемого события рассчитывается при помощи следующего уравнения:

$$\mathrm{p} = \frac{1}{1 + \mathrm{e}^{-(b_0 + b_1 x_1 + \ldots + b_n x_n)}}$$

где p – вероятность прогнозируемого события,

e – математическая константа 2,72,

b_0 –константа модели,

$b_{1...n}$ – коэффициент при предикторной переменной $x_{1...n}$, показывающий изменение логарифмических шансов, вызванное единичным изменением независимых переменных,

n – порядковый номер предиктора, включённого в уравнение.

Построение логистической регрессионной модели осуществлялось методами принудительного и пошагового включения прогностических факторов с определением минимального набора предикторов по оценке значения коэффициента детерминации (R^2), показывающего долю влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной.

Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи критерия χ^2. При значении $p<0,05$, нулевая гипотеза о незначимости модели отвергалась. Соответствие модели использованным данным характеризовали с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p>0,05$ принималась гипотеза о согласованности модели.

Интерпретация параметров логистической регрессии производилась на основе величины exp(b). Положительный коэффициент b и значение exp(b) больше 1, указывают, что шансы наступления прогнозируемого события возрастают. Отрицательный коэффициент b и величина exp(b)<1 свидетельствуют о снижении шансов.

Чувствительность и специфичность предикторов, включённых в модель, оценивалась при помощи ROC-анализа. Количественная интерпретация результатов проводилась при помощи построения ROC-кривых с оценкой показателя AUC (Area under ROC curve – площадь под ROC-кривой). Площадь, равная 50% означает, что ценность модели аналогична случайному угадыванию, то есть он непригоден для использования, а площадь менее 0,5 означает, что метод действует с точностью до наоборот.

ГЛАВА III. Онкологические и функциональные результаты РПЭ у пациентов высокого и очень высокого онкологического риска

1. Характеристика пациентов

В работе анализированы данные 188 пациентов, которым в период с 2005 по 2016 год в клинике урологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова было проведено хирургическое лечение по поводу рака простаты соответствующего онкологического риска. Пациенты были разделены на группы по виду хирургического доступа: 101 с позадилонной, 57 с лапароскопической и 30 с роботической РПЭ *(рисунок №3)*. Исходные параметры групп, имеющие количественное выражение, проиллюстрированы *таблицей №1*. Максимальный возраст пациентов был 77 лет, минимальный – 45 лет. Объём простаты варьировался от 15 до 105 см^3. Максимальный уровень ПСА в одном наблюдении составил 175 нг/мл.



Рисунок 3 - распределение пациентов по виду РПЭ.

Таблица 1 – исходные количественные параметры пациентов

	Позадилонная	Лапароскопическая	Роботическая
Возраст, лет	62,67±6,314 63 (58; 68)	62,72±7,108 62 (57,5; 69)	63,80±7,915 65 (60,5; 69,25)
$ПСА_{общ.}$, нг/мл	31,342±27,7733 24 (13,39; 38,75)	24,005±15,6411 20,7 (12,2; 30,63)	24,963±14,2468 23,7 (12,03; 33,325)
$ПСА_{своб.}/ПСА_{общ.}$, %	10,330±3,3471 10,6 (7,77; 12,65)	10,441±4,7291 9,5 (7,7; 12,5)	11,899±4,4831 11,25 (8,225; 16,25)

V простаты, $см^3$	38,60±12,015 39 (30; 47,5)	43,51±16,779 40 (31,5; 52)	36,63±14,277 34,5 (26,5; 41,25)
Количество положительных биоптатов из 12	7,51±3,489 7 (5; 11,5)	7,07±3,858 7 (3,5; 11,5)	6,13±3,115 6 (3,75; 8)
Балл по МИЭФ-5	17,13±4,596 17,5 (14; 21)	19,24±3,949 20 (17; 23)	18,64±4,924 18,5 (14; 24)

Среди исходных данных группа лапароскопический РПЭ отличалась от позадилонной по исходному баллу МИЭФ-5, но достоверность различий недостаточна, p=0,021. В остальном значимых различий между группами не было. Таким образом, по приведённым параметрам группы равнозначны между собой, иными словами, различия между указанными исходными факторами не будут влиять на достоверность полученных в дальнейшем результатов.

Таблица 2 – исходные качественные параметры пациентов.

	Позадилонная	Лапароскопическая	Роботическая
Сумма баллов по Глисону	менее 6 баллов – 8 (7,9%) 6 баллов – 17 (16,8%) 7 (3+4) – 21 (20,8%) 7 (4+3) – 10 (9,9%) 8 баллов – 29 (28,7%) 9 баллов – 13 (12,9%)	6 баллов – 10 (17,5%) 7 (3+4) – 15 (26,3%) 7 (4+3) – 5 (8,8%) 8 баллов – 17 (29,8%) 9 баллов – 10 (17,5%) 10 баллов – 0	6 баллов – 7 (23,3%) 7 (3+4) – 13 (43,3%) 7 (4+3) – 2 (6,7%) 8 баллов – 4 (13,3%) 9 баллов – 4 (13,3%) 10 баллов – 0

	10 баллов – 3 (3%)		
cT	T_{1c} – 12 (11,9%) T_2 – 29 (28,7%) T_{3a} – 18 (17,8%) T_{3b} – 42 (41,6%)	T_{1c} – 3 (5,3%) T_2 – 24 (42,1%) T_{3a} – 10 (17,5%) T_{3b} – 20 (35,1%)	T_{1c} – 1 (3,3%) T_2 – 17 (56,7%) T_{3a} – 6 (20%) T_{3b} – 6 (20%)
Онкологический риск	Высокий – 57 (56,3%) Очень высокий – 44 (43,7%)	Высокий – 34 (59,6%) Очень высокий – 23 (40,4%)	Высокий – 24 (80%) Очень высокий – 6 (20%)
Количество критериев высокого онко. риска	1 – 36 (35,6%) 2 – 44 (43,6%) 3 – 21 (20,8%)	1 – 19 (33,3%) 2 – 29 (50,9%) 3 – 9 (15,8%)	1 – 14 (46,7%) 2 – 12 (40%) 3 – 4 (10%)

Качественные исходные параметры групп проиллюстрированы *таблицей №2*. Группы различались по доле пациентов со стадиями T_{2c} и T_{3b}, однако, уровень различий недостоверный (p=0,11). В группах с одинаковой частотой назначалась неоадьювантная и адьювантная гормональная терапия. Важно отметить, что пациенты с роботической простатэктомией отличались от других групп распределением по онкологическому риску: высокий онкологический риск наблюдался чаще (в 80%), чем очень высокий (в 20%), в сравнении с другими хирургическими доступами (p=0,027). Этот факт должен приниматься во внимание при дальнейшем анализе результатов лечения. Анализ других качественных факторов не выявил значимых различий между группами.

Распределение пациентов по количеству факторов высокого онкологического риска продемонстрировано на *рисунке №4*; количество пациентов с 1 и 2 факторами риска преобладало над таковым с 3 факторами во всех группах.

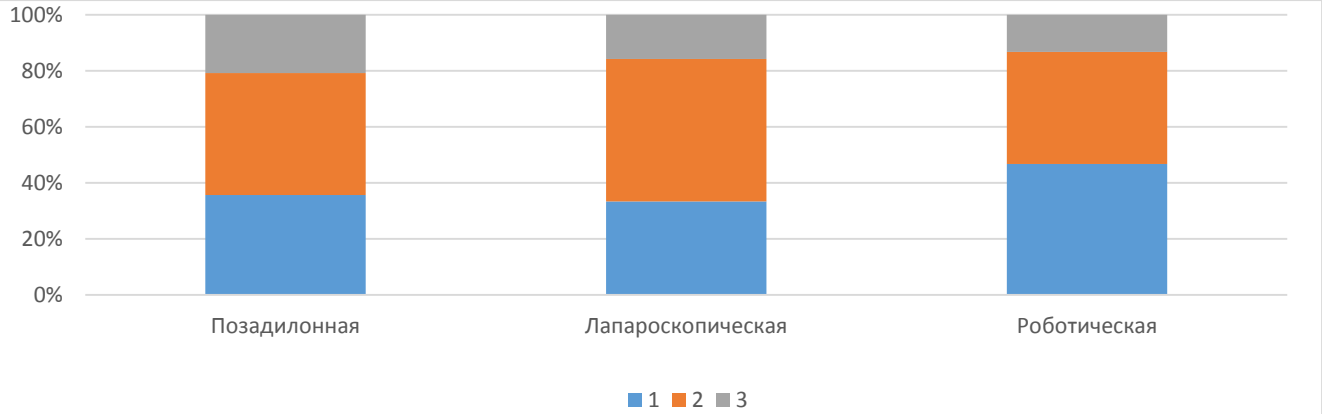

Рисунок 4 - количество критериев онкологического риска

В пределах каждой группы дополнительно были выделены ранняя и поздняя подгруппы в зависимости от даты операции. Для позадилонной простатэктомии это были операции, выполненные до 2012 года и начиная с 2012 года. Смысл разделения заключается в том, что операция существенно модифицировалась за это время: был внедрён новый гемостатический и шовный материал, инструменты для электрохирургии, изменился взгляд на объём лимфаденэктомии и саму технику выполнения вмешательства. Это разделение мало связано с понятием кривой обучения, так как к 2005 году позадилонная РПЭ уже применялась в нашей клинике, и большинство хирургов, выполняющие её сейчас, на тот момент уже имели определённый опыт её выполнения. Для лапароскопической и роботической РПЭ датами разделения на группы, соответственно, были 2015 и 2016 год. Данные операции были внедрены в клинике в 2012 и 2015 году, соответственно. При этом в 2012 году были выполнена всего 2 лапароскопические РПЭ, в 2013 году – 32. Таким образом, разделение обосновано, чтобы определить влияние опыта хирурга на течение операции и её исходы, а также по возможности нивелировать это воздействие.

В подгруппе позадилонной РПЭ до 2012 года отмечена достоверно более низкая сумма баллов по шкале Глисона, а также более низкий первый и второй балл ($p=0,004$; 0,001 и $<0,001$, соответственно). Возможных причин для таких различий несколько. Их можно было бы объяснить более тщательным отбором пациентов на операцию, однако, и с 2005 по 2012 годы операции по поводу

низкодифференцированной и недифференцированной аденокарциномы в нашей клинике не были редкостью. Также маловероятным кажется такое существенное изменение профиля степени злокачественности рака простаты в популяции с течением времени. Объём выборки в каждой группе позволяет считать полученные данные достоверными. Наиболее логичным объяснением видится пересмотр классификации по Глисону: 10-15 лет назад при низкой злокачественности патоморфологи часто присваивали опухоли балл 2 по шкале Глисона. В последнее время классификация была пересмотрена, и балл 2 устанавливается только в исключительных случаях. Таким образом, сейчас минимально возможная сумма баллов по шкале Глисона равна 6 **[149].**

Вторым достоверным различием между вышеназванными группами было количество положительных биоптатов: 5,97±2,751 против 8,37±3,578, p=0,001. По-видимому, объяснение кроется в техническом прогрессе: более совершенные аппараты УЗИ, а также внедрение гистосканирования для выполнения прицельной трансректальной биопсии простаты позволили существенно повысить её точность **[150]**. Также за эти годы более доступным стало МРТ, и нередко для выполнения даже первичной биопсии простаты пациенты стали обращаться уже с результатами МРТ. Выполнение биопсии простаты ориентируясь на результат МРТ даже при отсутствии оборудования для fusion-биопсии потенциально может положительно сказаться на точности манипуляции.

Распределение пациентов по стадии T в целом было схожим. Напротив, относительно стадии N обнаружились существенные различия, p=0,019. В ранней группе не было ни одного пациента стадии N_1, в поздней их было 9%. Выше упоминалось, что ранее отношение к хирургическому лечению при наличии веских подозрений на поражение лимфоузлов было весьма скептическим. Таким пациентам рекомендовалась гормональная терапия, иногда в сочетании с лучевой. Соответственно, и распределение пациентов между категориями риска отличалось, p<0,001. В ранней группе только 19,4% пациентов относились к высокому онкологическому риску (эта категория

полностью сформирована за счёт заболевания стадии T_{3b}), в поздней же доля таких пациентов возросла до 56,9% за счёт больных с подозрением на лимфогенную диссеминацию.

Существенных различий между другими важными дооперационными данными, например, возрастом, объёмом простаты, уровнем ПСА и другими, в группах позадилонной РПЭ выявлено не было. В ранней группе несколько чаще назначалась неоадьювантная ГТ (30,6% против 13,8%), однако, значимость различий недостоверна, p=0,098.

Ранняя и поздняя группы лапароскопических и роботических операций охватывают не такой большой промежуток времени, и различий в исходных данных включённых в них больных выявлено не было.

Дополнительно было выполнено сравнение между поздними группами всех хирургических доступов. При этом обнаружены различия между количеством положительных биоптатов при позадилонной (8,37±3,578) и роботической РПЭ (5,53±3,543), p=0,009. Аналогично результатам сравнения всех пациентов, здесь также присутствует различие в онкологическом риске: в поздней группе позадилонных операции преобладали пациенты очень высокого риска (56,9%), в то время как при лапароскопических и роботических было больше высокого риска (63% и 80%), p=0,013.

2. Результаты радикальной простатэктомии

Основные и наиболее очевидные, а также объективные показатели, по которым можно оценивать ход хирургического пособия и сравнивать их между собой – это объём кровопотери и длительность операции.

Различия в кровопотере между позадилонной и лапароскопической операциями оказались недостоверными, p=0,048. А вот при роботической операции кровопотеря была значимо ниже, чем при позадилонной, p<0,001. Достоверных различий лапароскопической и робот-ассистированной техники по кровопотере опять же не обнаружилось, p=0,043. Мы получаем, что основной фактор, определяющий объём кровопотери – это не сам

хирургический доступ к простате, иначе ожидаемой была бы большая кровопотеря при открытой операции и существенно меньшая при малоинвазивных вмешательствах. Сам по себе доступ путём нижней срединной лапаротомии не связан со сколь-нибудь значительной кровопотерей, так как он выполняется через белую линию живота и не связан с пересечением мышц и сосудов. Из практики известно, что основная кровопотеря происходит во время выделения латеральных поверхностей простаты, пересечения питающих сосудов и дорсального венозного комплекса. Особенно массивные, угрожающие жизни кровотечения случаются из дорсального венозного комплекса. И здесь лапароскопическая и роботическая хирургия имеет существенное преимущество: карбоксиперитонеум. Стандартное для операции давлении газа в брюшной полости 12 мм рт. ст. ниже, чем давление крови в венах таза. Однако, при необходимости повышение давления газа до 20 мм рт. ст. полностью останавливает сколь угодно интенсивное венозное кровотечение, позволяя выполнить тщательный хирургический гемостаз в условиях сухого операционного поля и без спешки. С другой стороны, если хирург находится в начале кривой обучения, сложные лапароскопические манипуляции, особенно формирование шва, могут требовать больше времени, чем аналогичные действия при открытой операции, что и объясняет сравнимую кровопотерю. Для проверки данной гипотезы и оценки однородности группы пациентов, рассмотрим в отдельности объём кровопотери только в «поздней» группе операций и сравним его с кровопотерей у больных всей выборки.

Таблица 3 – объём кровопотери при радикальной простатэктомии

	Позадилонная	Лапароскопическая	Роботическая
Кровопотеря в «поздней» группе, мл	443±319 300 (200; 500)	254±157 200 (150; 400)	183±70 200 (150; 200)

Кровопотеря у всех пациентов, мл	430±428 300 (200; 500)	298±197 300 (160; 400)	214±124 200 (150; 300)

Из *таблицы №3* видно, что с течением времени существенно не изменился объём кровопотери при позадилонной (p=0,07) и при роботической РПЭ (p=0,51). Зато в группах лапароскопической РПЭ он значительно снизился (p=0,005). Эти факты приводят нас к обсуждению кривой обучения. Обучение роботическим операциям само по себе требует меньше времени, комфорт и движения при них сравнимы с открытой хирургией **[151]**. Кроме того, у нас их начали выполнять хирурги, уже имеющие солидный опыт открытых и лапаро-операций. Лапароскопические же операции сами по себе сложнее за счёт необходимости ориентироваться в двухмерном изображении на экране. Также они внедрялись в нашей клинике при наличии опыта только позадилонной РПЭ и небольшого опыта лапароскопической хирургии почки. Всё это создало предпосылки для большей кровопотери в ранней группе лапароскопической РПЭ.

Данные о длительности операции в аналогичных группах приведены в *таблице №4.*

Таблица 4 – длительность выполнения радикальной простатэктомии.

	Позадилонная	Лапароскопическая	Роботическая
Время операции в «поздней» группе, мин	221±60 210 (180; 260)	236±80 230 (160; 315)	206±75 200 (182; 275)
Время операции у всех пациентов, мин.	224±58 215 (188; 263)	254±91 220 (180; 311)	229±74 210 (183; 288)

Относительно времени операции наблюдается несколько иная закономерность, чем с кровопотерей. Роботические операции выполнялись

несколько быстрее, чем позадилонные и лапароскопические, однако, статистически значимых отличий по этому показателю среди всех пациентов не отмечено. «Поздняя» группа также достоверно не отличалась от операций за всё время, хотя, отмечено некоторое улучшение показателей. Мы получаем, что все ранее озвученные факторы, такие как кривая обучения для малоинвазивных пособий, применение новых инструментов и материалов для открытой операции, не сказались на времени операции. Данный факт мы объясняем изменением взгляда на объём операции: если раньше адекватной считалась стандартная лимфаденэктомия, а в единичных случаях могла выполняться даже ограниченная, то последние годы всем больным, которым показана ЛАЭ, она производится как минимум в расширенном объём, а в отдельных случаях – даже в сверх-расширенном, что неизбежно удлиняет операцию. Определённый вклад в этот показатель для позадилонной операции внесло и наше исследование флуоресцентной диагностики, выполнение которой в среднем занимает 15-20 минут операционного времени.

Анализ корреляции длительности операции и дооперационных данных не показал каких-либо значимых зависимостей. Иными словами, прогнозировать длительность операции на основании каких-либо факторов, по-видимому, невозможно. Единственная отмеченная закономерность – это слабая положительная корреляция, r=0,198 (p=0,007) времени выполнения операции и объёма кровопотери.

Применительно к кровопотере, выявлена достоверная слабая положительная корреляция с суммой баллов по Глисону до операции, r=0,164 (p=0,024) и, конкретно, с первым баллом по Глисону, r=0,196 (p=0,007). Этот факт вполне ожидаем, так как при раке низкой дифференцировки наблюдается быстрое прогрессирование и, нередко, инфильтративный процесс парапростатически, так и вокруг поражённых л/у. Косвенным подтверждением этому может служить прямая взаимосвязь между суммой баллов по Глисону и количеством положительных биоптатов, r=0,244 (p=0,001). Также присутствует слабая корреляция кровопотери с

онкологическим риском, но её уровень не достоверен, r=0,14 (p=0,06). Дискретное деление кровопотери на 2 категории («маленькую» и «большую») с разным пороговым значением её объёма не позволило выявить каких-либо дополнительных закономерностей. Отмеченная ранее взаимосвязь времени операции и объёма кровопотери не прослеживается при сравнении времени операции и степени злокачественности опухоли.

Стоит обратить внимание также на некоторые другие корреляции, в особенности 3 основных показателей при раке простаты – ПСА, балла по шкале Глисона и стадии заболевания. Ожидаемой оказалась связь дооперационного уровня ПСА и объёма простаты, r=0,16 (p=0,28), кроме того, ПСА достоверно увеличивается с возрастом, r=0,26 (p<0,01). ПСА и сумма баллов по Глисону, напротив, связаны обратной зависимостью r=-0,24 (p=0,01). На практике случаи недифференцированного рака простаты редки, но именно этот, наиболее прогностически неблагоприятный рак может протекать при незначительно повышенном или даже нормальном уровне ПСА. Именно поэтому скрининг рака простаты в настоящее время базируется не только на регулярном определении уровня этого маркёра, но и на данных УЗИ, а также пальцевого ректального исследования. Взаимосвязи ПСА и стадии TNM не было. Слабая отрицательная корреляция отмечена между соотношением свободного ПСА к общему и степенью онкологического риска, r=-0,165 (p=0,48). Наиболее важно, что ПСА оказался предиктором наступления биохимического рецидива, r=0,227 (p=0,002) и локального рецидива, r=0,159 (p=0,03).

Сумма баллов по Глисону оказалась связана как с клинической стадией T, r=0,173 (p=0,018), так и со стадией N, r=0,198 (p=0,007). Также отмечена слабая связь суммы баллов по Глисону (и каждого из слагаемых в отдельности) с фактом биохимического рецидива, r=0,153 (p=0,036), но не с локальным рецидивом.

Клиническая стадия Т аналогично ассоциирована с биохимическим рецидивом, r=0,154 (p=0,35), но не с наступлением локального рецидива. Она достоверно связана и со стадией N, r=0,29 (p<0,001).

Резюмируя вышеизложенное, повторим, что факт б/х рецидива имеет слабую положительную связь с каждым из 3 основных дооперационных параметров: степенью злокачественности опухоли, стадией сТ и уровнем ПСА. Факт локального рецидива был ассоциирован из них только с уровнем ПСА. Дополнительно предиктором б/х рецидива оказалась доля положительных биоптатов, r=0,38 (p<0,001) и количество критериев онкологического риска, r=0,433 (p<0,001). Обратим особое внимание, что с этими двумя показателями сила корреляции средняя, в то время как при всех остальных ранее перечисленных зависимостях она была слабой. Таким образом, количество положительных биоптатов и количество критериев высокого онкологического риска можно считать наиболее значимыми предикторами наступления б/х рецидива. Помимо этого, присутствовала слабая связь со степенью онкологического риска, r=0,165 (p=0,024).

С локальным рецидивом количество выявленных закономерностей оказалось гораздо меньшим. Отмечена только ранее названная связь его наступления с дооперационным уровнем ПСА.

Основные функциональные результаты, оцениваемые после РПЭ – это удержание мочи и эректильная функция. В нашем исследовании не было пациентов, у которых в течение года после операции восстановилась бы эрекция, так как при наличии рака высокого онкологического риска не применяется нервосберегающая техника, а диссекция предстательной железы производится экстрафасциально.

Результаты качества удержания мочи гораздо более оптимистичные. Заполнение опросника ICIQ-SF, где максимальный балл 21 соответствует наиболее плохому удержанию мочи, через год после хирургического лечения дало результаты, представленные в *таблице №5*.

Таблица 5 – качество удержания мочи после операции.

	позадилонная	лапароскопическая	роботическая
Балл по ICIQ-SF у «поздней» группы	9,2±4,6 10 (6,8; 12)	8,4±4,9 8 (6; 11,8)	7,6±5,4 8 (1; 12)
Балл по ICIQ-SF у всех пациентов	9,9±4,4 10 (7; 13)	8,7±4,6 8 (6; 12)	8±4,2 8 (5; 11)

Из таблицы видно, что континенция несколько лучше в случае лапароскопической и роботической операций. Однако, статистическая достоверность даже различий между позадилонной и роботической группами недостаточно велика, p=0,042. При отдельном сравнении хирургических доступов в рамках «поздней» группы, а также сравнении результатов в «поздней» группе каждого доступа с общей группой также принципиальных различий не отмечено. По-видимому, качество удержания мочи обусловлено не только видом хирургического доступа и опытом хирурга, но и многими другими факторами, которые не учтены в данной работе, или в принципе не могут быть количественно оценены. Такими факторами может быть, например, состояние мышц тазового дна и пути их иннервации. При корреляционном анализе отмечена слабая прямая взаимосвязь балла по опроснику ICIQ-SF и объёма простаты, r=0,17 (p=0,022). Если объём простаты велик, особенно при наличии выраженной средней доли, после отсечения простаты от шейки мочевого пузыря, диаметр последней оказывается значительно больше диаметра уретры. В таких случаях мы суживаем шейку до соответствующего диаметра, накладывая по одному непрерывному шву на её края. По-видимому, широкая шейка мочевого пузыря, несмотря на такое моделирование, в последующем ухудшает удержание мочи.

Стадия заболевания T устанавливается с учётом всех данных обследования, включая УЗИ, ПРИ и гистологическое исследование биоптатов. Но решающую роль в диагностике локализованного или

местнораспространённого процесса играет МРТ с контрастированием. Для определения возможных факторов, влияющих на точность диагностики, на основании сравнения стадии сТ и рТ, мы разделили всех пациентов на 3 группы *(таблица №6)*. В первую группу были отнесены случаи, где не наблюдалось изменения стадии. Во вторую группу, где стадия ухудшилась, мы включили пациентов с изменением стадии T_{1c} или T_2 на T_3. К третьей группе отнесены пациенты с послеоперационным улучшением стадии с T_3 на T_2. Относительно стадии Т МРТ в 11% случаев дало завышение стадии, в 12% случаев занижение стадии. Далее проведён корреляционный анализ факта изменения стадии в худшую и лучшую сторону с другими параметрами, включёнными в базу данных.

Таблица 6 – распределения пациентов в зависимости от изменения стадии Т.

Т без изменений	Ухудшение Т		Улучшение Т	
129 пациентов	T_1, T_2 -> T_3 22 пациента	T_{3a} -> T_{3b} 6 пациентов	T_3 -> T_2 21 пациент	T_{3b} -> T_{3a} 10 пациентов

Применительно к ухудшению стадии из дооперационных факторов только с количеством положительных биоптатов наблюдалась слабая положительная связь, но значимость её очень мала, r=0,13 (p=0,096). Обнаруженная отрицательная связь с онкологическим риском не имеет практического применения, так как в рассматриваемую группу исходно входили пациенты стадии T_2, таким образом логично, что среди них практически не было больных очень высокого риска. Между улучшением стадии и какими-либо параметрами (в первую очередь нас интересовал уровень ПСА, злокачественность опухоли, объём простаты) также связь не наблюдалась. Обнаруженная положительная корреляция средней силы со стадией сТ и онкологическим риском опять же не имеет смысла, так как

именно эти параметры и были условиями отбора в данную группу. В результате мы имеем, что никакие исходные факторы не позволяют прогнозировать изменение стадии и, соответственно, не имеют достоверного влияния на точность МРТ в диагностике экстракапсулярного роста опухоли.

Мы получаем, что общее количество больных с наличием экстракапсулярной экстензии по данным послеоперационного гистологического исследования составило 103 человека, среди них данная стадия была верно диагностирована при помощи МРТ в 81 случае. Таким образом, чувствительность МРТ для данного показателя составила 78,6%. Количество пациентов с локализованным раком – 85 человек, среди них МРТ корректно показало отсутствие экстракапсулярного роста в 64 случаях. Это означает, что специфичность метода равна 75,3%.

Аналогично стадии T, мы разделили пациентов в зависимости от изменения стадии N на 3 группы. Из *таблицы №7* видно, что относительно стадирования поражения л/у при помощи МРТ в 13% наблюдается занижение стадии, в 8% - завышение. Применение корреляционного анализа не позволило выявить каких-либо факторов, ассоциированных с изменением стадии. Послеоперационное патоморфологическое исследование показало, что 150 пациентов не имеют метастазов в л/у. Методом МРТ корректно стадированы 137 из них, то есть специфичность составляет 91,3%. Из 38 пациентов с подтверждёнными метастазами, до операции метастазы были заподозрены у 23 больных. То есть чувствительность метода 60,5%.

Таблица 7 – распределения пациентов в зависимости от изменения стадии N.

N без изменений	Улучшение N	Ухудшение N
160 пациентов	13 пациентов	15 пациентов

При оценке дожития без биохимического рецидива в общей группе пациентов доля цензурированных случаев составила 52,1%. Среднее время

дожития для всех пациентов составило 37,55±1,84 месяцев (ДИ 95% 33,94 – 41,16) (*рисунок №5*).

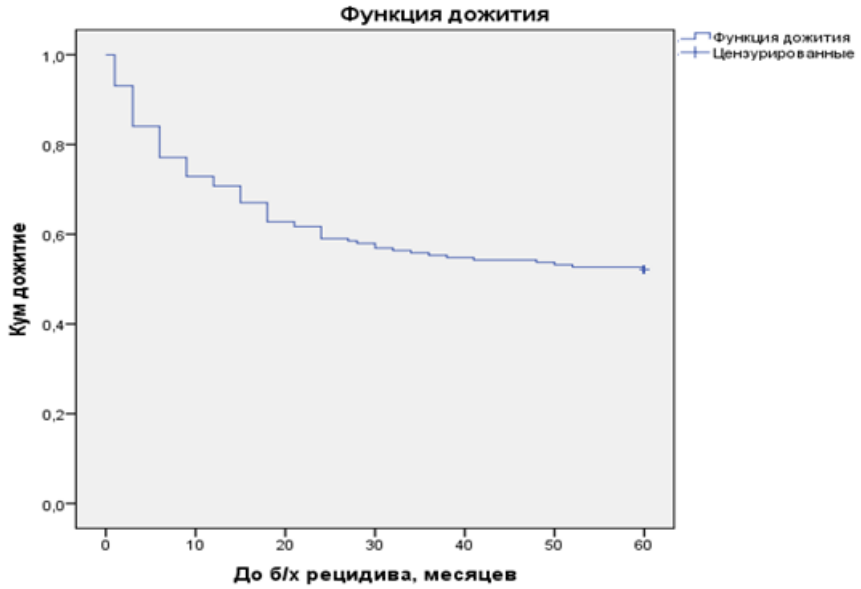

Рисунок 5 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без б/х рецидива пациентов после РПЭ.

Кривая Каплана-Мейера показывает близкую к 50% вероятность дожития без б/х рецидива до окончания 5-летнего срока наблюдения среди всех пациентов, прошедших оперативное лечение по поводу рака простаты.

Оценка дожития без диагностированного локального рецидива среди всех прооперированных пациентов показала, что доля цензурированных случаев составила 89,4%. Среднее время безрецидивного дожития без локального рецидива составило 56,40±0,80 месяцев (ДИ 95% 54,84 - 57,96) (*рисунок №6*).

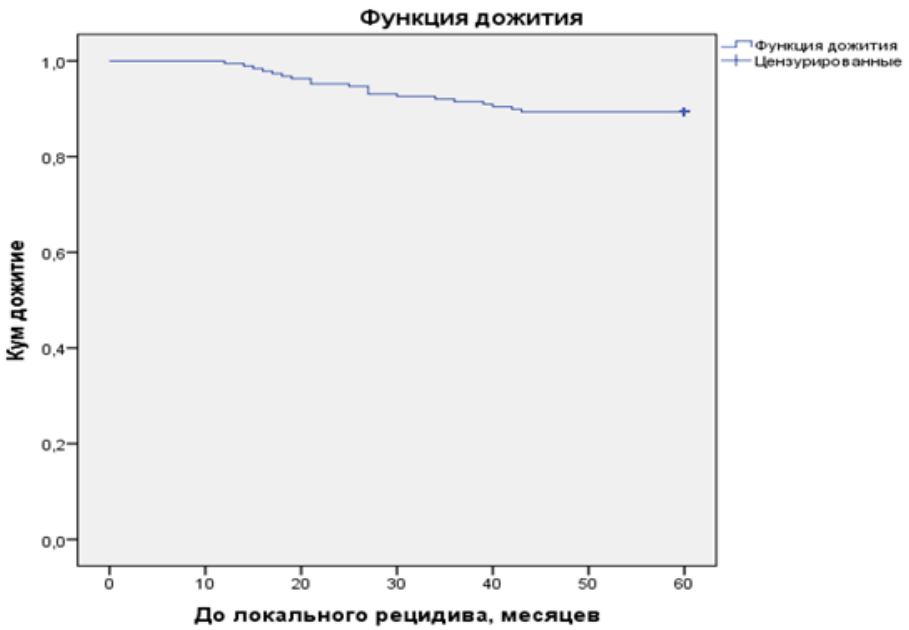

Рисунок 6 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков локального рецидива пациентов после оперативного лечения рака простаты.

Кривая Каплана-Мейера показывает почти 90%-ную вероятность дожития до окончания 5-летнего срока наблюдения без признаков локального рецидива в группе пациентов после оперативного лечения рака простаты.

Было произведено сравнение времени дожития пациентов при отсутствии биохимического рецидива рака простаты в зависимости от разных вариантов оперативного доступа (позадилонный, лапароскопический, роботический). При этом доля цензурированных случаев была наименьшей при позадилонном доступе и составила 38,6%, при лапароскопическом доступе 59,6% дожили до окончания периода наблюдения без признаков биохимического рецидива. Наибольшая доля цензурированных случаев была отмечена при роботическом доступе – 83,3%. Отмечены статистически значимые различия безрецидивной выживаемости после оперативного лечения рака простаты при разных вариантах доступа, которые показаны в *таблице №8*).

Таблица 8 – оценка времени дожития пациентов (в месяцах) без биохимического рецидива пациентов по методу Каплана-Мейера после оперативного лечения рака простаты в зависимости от оперативного доступа

Доступ	Среднее			Медиана			p по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	
Позадилонный	29,14	2,55	24,14-34,14	15,00	3,77	7,61-22,39	p_{1-2}=0,002 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}=0,016
Лапароскопический	43,23	3,08	37,19-49,27	-	-	-	
Роботический	30,07	2,24	26,67-33,47	-	-	-	
Всего	37,55	1,84	33,94-41,15	-	-	-	

Точечная оценка средней длительности периода выживания без биохимического рецидива относительно срока наблюдения была наиболее высокой при роботическом доступе и составила 30,07±2,24 мес. Средняя выживаемость при лапароскопическом доступе составила 43,23±3,08 мес. Наиболее низким средний период выживаемости после оперативного лечения был при позадилонном доступе – 29,14±2,55 мес.

Медиана выживаемости (время, в течение которого отмечен биохимический рецидив заболевания у 50% пациентов) при позадилонном доступе составила 15,0 (95% ДИ 3,77-22,39) месяцев. При лапароскопическом и роботическом доступе медиана выживаемости не определяется, так как к окончанию периода наблюдения количество пациентов без б/х рецидива превышало 50% (*рисунок №7*). Вероятность достижения 3-летней безрецидивной выживаемости при роботическом доступе превышает 80%,

вероятность 5-летней выживаемости при позадилонном доступе чуть более 40%.

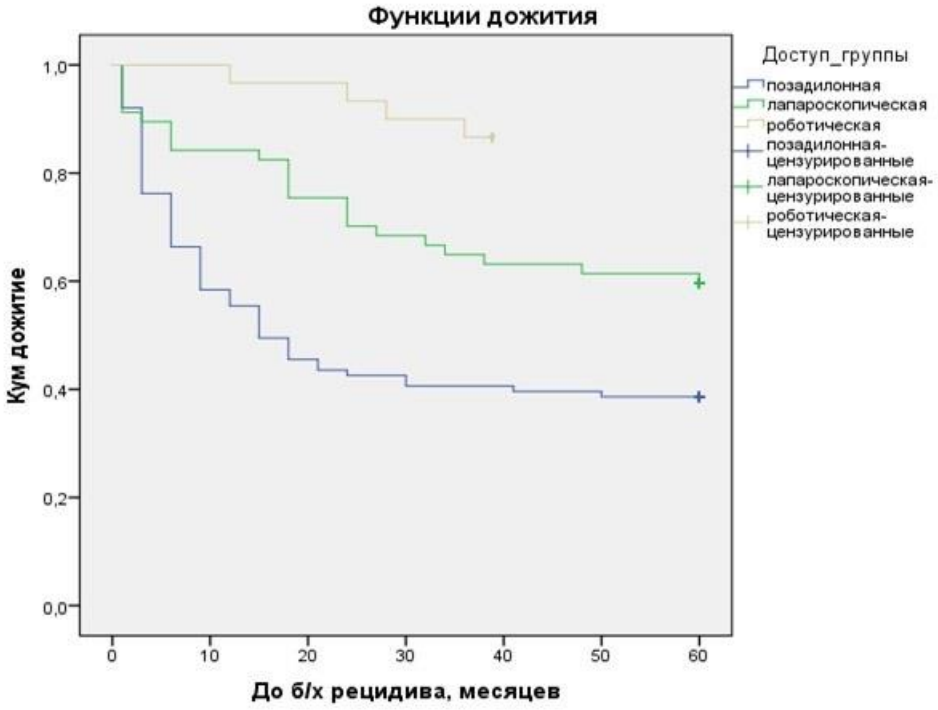

Рисунок 7 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков биохимического рецидива пациентов после оперативного лечения рака простаты при различных вариантах оперативного доступа.

Проведена оценка дожития пациентов без биохимического рецидива в зависимости от уровня ПСА крови перед операцией. Доля цензурированных случаев при низком уровне ПСА (менее 20 нг/мл) составила 68,6%, при высоком уровне – 40,5%. Полученные данные представлены в *таблице №9*.

Таблица 9 – оценка времени дожития пациентов (в месяцах) без биохимического рецидива по методу Каплана-Мейера после РПЭ в зависимости от уровня ПСА

ПСА категории	Среднее			Медиана			p по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	
Низкий	46,36	2,54	41,39-51,34	-	-	-	p<0,001
Высокий	31,43	2,41	26,70-36,16	24,00	7,15	9,99-38,01	

Точечная оценка средней длительности периода дожития без биохимического рецидива пациентов с исходно низким уровнем ПСА крови, составила 46,36±2,54 мес., что статистически значимо (p<0,001) отличается от среднего уровня безрецидивной выживаемости пациентов при высоком уровне ПСА, достигшего 31,43±2,41 мес. При помощи медианы дожития можно охарактеризовать только группу пациентов с низким уровнем ПСА. У них она составила 24,0 (95% ДИ 9,99-38,01) месяца. Полученные значения представлены на *рисунке №8*.

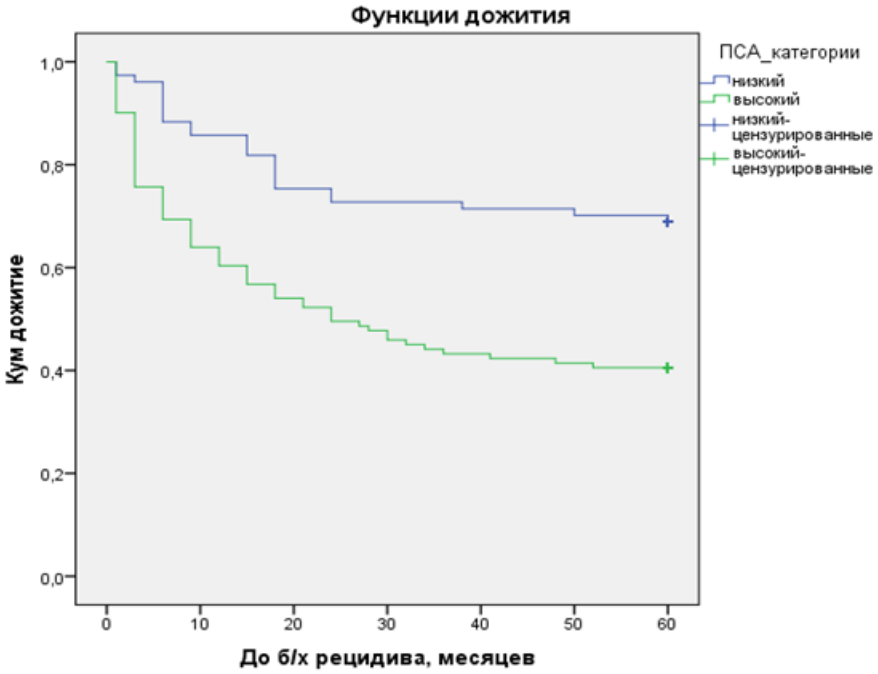

Рисунок 8 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков б/х рецидива пациентов после РПЭ при низком и высоком уровне ПСА

Вероятность дожития до 5 лет после операции по поводу рака простаты без биохимического рецидива при низком уровне ПСА перед лечением превышает 70%. В то же время более половины пациентов, у которых был отмечен высокий уровень ПСА, не дожили до окончания 5-летнего срока без признаков биохимического рецидива рака простаты. Вероятность безрецидивного дожития до окончания срока наблюдения у пациентов данной группы составила 43%.

При оценке дожития пациентов без локального рецидива в зависимости от уровня ПСА крови перед операцией, доля цензурированных случаев при низком уровне ПСА составила 94,8%. Среди пациентов с исходно высоким уровнем ПСА 85,6% пациентов дожили до окончания пятилетнего периода наблюдения без признаков локального рецидива (*таблица №10*).

Таблица 10 – оценка времени дожития (в месяцах) без локального рецидива пациентов по методу Каплана-Мейера после РПЭ в зависимости от уровня ПСА

ПСА категории	Среднее			p по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	
Низкий	58,13	0,93	56,30-59,96	p=0,048
Высокий	55,20	1,17	52,91-57,49	

Средняя длительность дожития без признаков локального рецидива пациентов с исходно низким уровнем ПСА крови статистически значимо отличается (p=0,048) от аналогичного показателя при высоком уровне ПСА (58,13±0,93 мес. против 55,20±1,17 мес.). Медиана дожития без локального рецидива ни в одной из сравниваемых групп достигнута не была (*рисунок №9*).

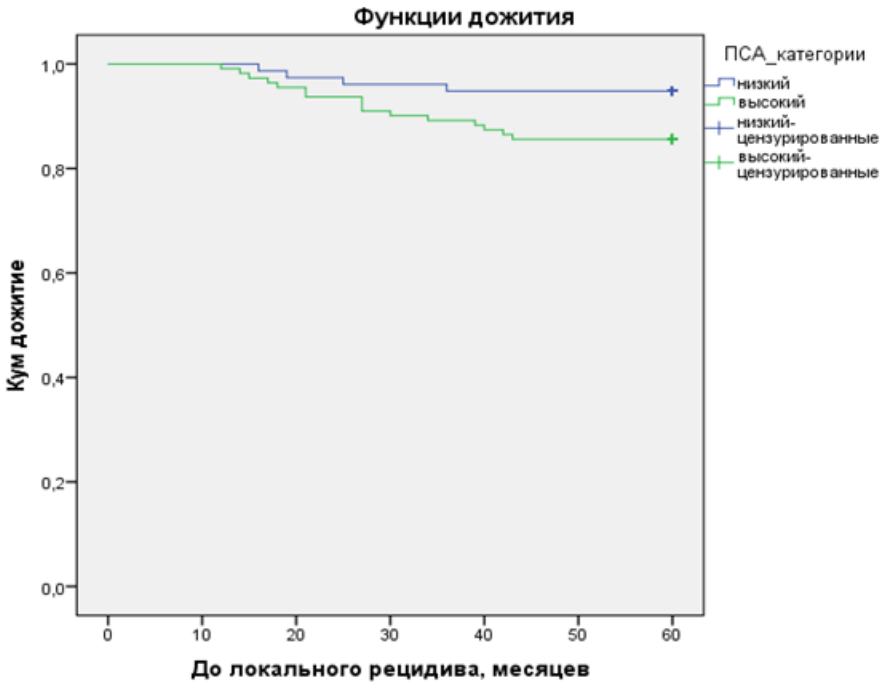

Рисунок 9 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков локального рецидива пациентов после РПЭ при низком и высоком уровне ПСА.

При оценке длительности дожития без б/х рецидива рака простаты в зависимости от категориальной оценки количества биоптатов, в которых был выявлен рак до операции, доля цензурированных переменных при подтверждении рака в 1-6 биоптатах составила 70,7%. При нахождении клеток аденокарциномы в 7-12 биоптатах до окончания пятилетнего периода наблюдения без проявления б/х рецидива дожили только 39,8% пациентов.

Таблица 11 – оценка времени дожития пациентов (в месяцах) без б/х рецидива по методу Каплана-Мейера после РПЭ в зависимости от доли положительных биоптатов.

Количество положительн. биоптатов	Среднее			Медиана			p по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	

1-6 биоптатов	45,17	2,76	39,85-50,50	-	-	-	p<0,001
7-12 биоптатов	32,49	2,36	27,87-37,10	27,00	6,20	14,85-39,15	

В *таблице №11* представлена оценка времени дожития пациентов без б/х рецидива после РПЭ в зависимости от количества подтверждений рака в 12 биоптатах. Обращают на себя внимание статистически значимые различия средней длительности периода выживания пациентов при количестве подтверждений рака в 1-6 биоптатах или в 7-12 биоптатов, соответственно 45,17±2,76 и 32,49±2,36 мес. При этом в группе пациентов, у которых более чем в половине биоптатов был подтверждён рак простаты, медиана безрецидивного дожития составила 27,0 месяцев (95% ДИ 14,85-39,15).

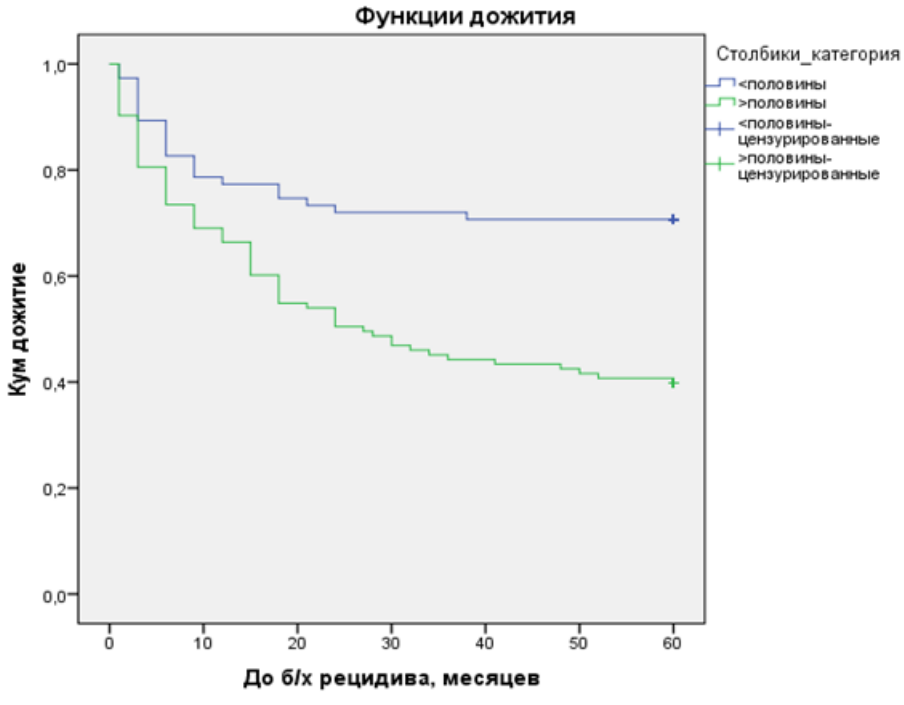

Рисунок 10 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков б/х рецидива пациентов после РПЭ в зависимости от доли положительных биоптатов.

На *рисунке №10* видно, что вероятность дожития без б/х рецидива до окончания 5-летнего периода наблюдения при наличии 1-6 положительных биоптатов из 12 превышает 70%. В то же время при количестве биоптатов с аденокарциномой 7-12 вероятность безрецидивного дожития оказывается несколько выше 40%.

При оценке длительности дожития без локального рецидива рака при разном количестве положительных биоптатов доля цензурированных переменных при 1-6 подтверждений рака в биоптатах составила 90,7%. При количестве биоптатов с подтверждённым раком простаты от 7 до 12, доля цензурированных переменных сократилась незначительно и составила 88,5%. Эти данные показаны в *таблице №12*.

Таблица 12 – оценка времени дожития без локального рецидива пациентов по методу Каплана-Мейера после РПЭ в зависимости от доли положительных биоптатов

Количество положительных биоптатов	Среднее			p по Бреслау
	Оценка	Ст. ошибка	95% ДИ	
1-6 биоптатов	57,440	0,969	55,54-59,34	p=0,549
7-12 биоптатов	55,708	1,153	53,45-57,96	

При оценке времени дожития пациентов без локального рецидива рака простаты установлено, что между группами пациентов с 1-6 и 7-12 подтверждений рака предстательной железы в биоптатах (*рисунок №11*) статистически значимые различия отсутствуют (p=0,549).

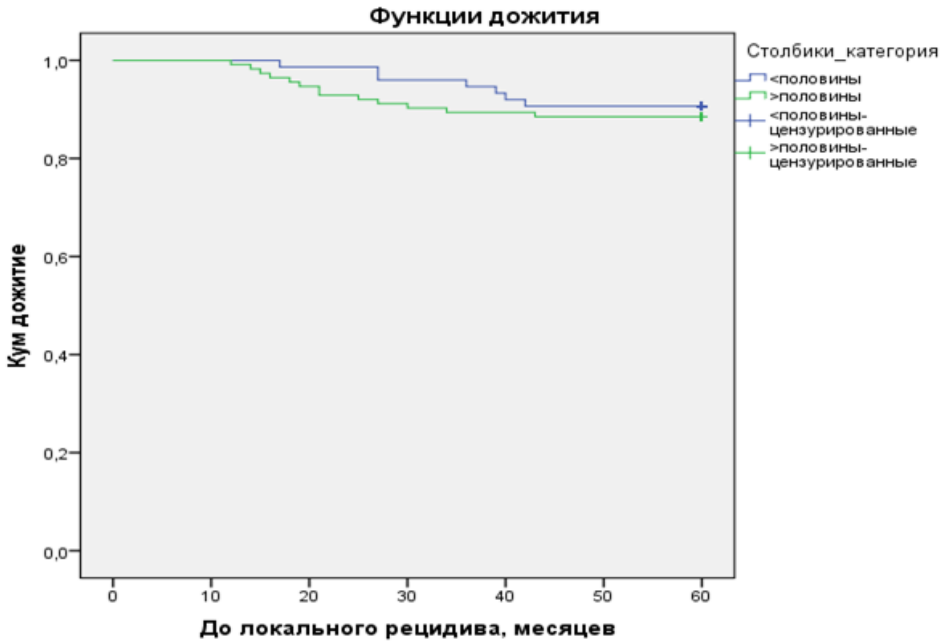

Рисунок 11 – кривая Каплана-Мейера оценки функции дожития без признаков локального рецидива пациентов после РПЭ в зависимости от количества положительных биоптатов.

Вероятность пятилетнего дожития без локального рецидива в обеих группах с количеством подтверждений рака простаты в 1-6 и 7-12 биоптатах находится на уровне около 90%.

Оценка влияния факторов на длительность выживаемости без биохимического рецидива при помощи регрессионного анализа Кокса приведена в *таблице №13*.

Таблица 13 – переменные регрессионной модели Кокса при оценке влияния факторов на длительность выживаемости без б/х рецидива после РПЭ

Предикторы	β	Стд. ошибка	χ^2 Вальда	Знч. (p)	Exp (β)	95% ДИ для Exp (β)	
						Нижняя	Верхняя
Возраст	-0,299	0,231	1,671	0,196	,741	0,471	1,167
ПСА	0,885	0,305	8,428	**0,004**	2,423	1,333	4,405

Сумма баллов по Глисону	0,396	0,264	2,254	0,133	1,486	0,886	2,491
pT	0,045	0,105	0,181	0,671	1,046	0,851	1,284
Положительные биоптаты	0,667	0,259	6,640	**0,010**	1,949	1,173	3,237
Онко. риск	0,300	0,228	1,729	0,189	1,350	0,863	2,112
Кол-во критериев риска	0,299	0,210	2,018	0,155	1,348	0,893	2,036

В регрессионной модели Кокса в качестве статистически значимых предикторов, оказывающих влияние на длительность безрецидивной выживаемости после РПЭ были определены категориальная оценка уровня ПСА (p=0,004) и количество положительных биоптатов (p=0,010). При этом вероятность уменьшения времени до б/х рецидива повышается в случае исходного уровня ПСА≥20 нг/мл и количества биоптатов с подтверждённым раком от 7 до 12.

В модели, описывающей влияние отобранных переменных на длительность дожития без локального рецидива статистически значимым предиктором оказывается только уровень ПСА≥20 нг/мл (p=0,035) (*таблица №14*).

Таблица 14 – переменные регрессионной модели Кокса при оценке влияния факторов на длительность выживаемости без локального рецидива после оперативного лечения рака простаты

Предикторы	β	Стд. ошибка	χ^2 Вальда	Знч. (p)	Exp (β)	95% ДИ для Exp (β)	
						Нижняя	Верхняя
Возраст	-0,591	0,504	1,374	0,241	0,554	0,206	1,488

ПСА	1,356	0,643	4,446	**0,035**	3,882	1,100	13,699
Сумма баллов по Глисону	0,009	0,590	0,001	0,988	1,009	0,317	3,205
pT	-0,087	0,390	0,050	0,822	0,916	0,427	1,967
Положительные биоптаты	0,394	0,526	0,563	0,453	1,483	0,530	4,156
Онко. риск	-0,001	0,514	0,001	0,998	0,999	0,364	2,736
Кол-во критериев риска	-,230	0,440	0,274	0,601	0,794	0,335	1,881

Таким образом, при изучении времени дожития пациентов после РПЭ при отсутствии признаков б/х и локального рецидива статистически значимые отличия были выявлены в группах, отличающихся по виду оперативного доступа. При оценке времени без б/х рецидива, статистически значимая наибольшая длительность дожития была при роботическом доступе, при этом период дожития при лапароскопическом доступе также значимо превышал аналогичный показатель при позадилонном доступе. При оценке длительности дожития без локального рецидива, наихудший результат был отмечен при позадилонном доступе, в то время, как при лапароскопическом и роботическом доступе статистически значимых различий безрецидивной выживаемости отмечено не было.

При помощи метода оценки дожития по Каплану-Мейеру и регрессии Кокса установлено, что на укорочение времени дожития без б/х рецидива статистически значимо влияет исходный уровень ПСА≥20 нг/мл и подтверждение рака простаты в 7-12 биоптатах. Прогностически неблагоприятными факторами в отношении времени дожития без локального рецидива является дооперационный уровень ПСА≥20 нг/мл.

5-летняя раково-специфическая выживаемость среди всех пациентов составила 97,3%, общая выживаемость – 96,3%.

На основании данных наблюдения 188 пациентов методом принудительного включения предполагаемых предикторов была построена логистическая регрессионная модель прогнозирования б/х рецидива после РПЭ (*таблица №15*):

Таблица 15 – сводные данные по регрессионной модели прогнозирования б/х рецидива после РПЭ (метод принудительного включения предикторов)

Предикторы	Коэфф. регрессии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% Доверит. интервал для Exp(b)	
						Нижняя	Верхняя
Возрастные категории	-0,645	0,379	2,907	0,088	0,524	0,250	1,101
ПСА	1,161	0,446	6,786	**0,009**	**3,193**	**1,333**	**7,646**
Количество биоптатов	0,915	0,391	5,461	**0,019**	**2,496**	**1,159**	**5,377**
ГТ	0,038	0,464	0,007	0,935	1,038	0,418	2,579
Количество критериев риска	0,697	0,339	4,231	**0,040**	**2,007**	**1,033**	**3,900**
Шкала Глисона	0,356	0,450	0,626	0,429	1,428	0,591	3,452
Онко. риск	0,251	0,384	0,426	0,514	1,285	0,605	2,729
pN	1,079	0,405	7,099	**0,008**	**2,942**	**1,330**	**6,505**
pT категория	0,054	0,162	0,112	0,738	1,056	0,768	1,451
Константа	-3,614	1,331	7,369	**0,007**	0,027		

Модель является статистически значимой (χ^2=63,884; p<0,001). Показатель exp(b) указывает на повышение вероятности развития б/х рецидива при дооперационном уровне ПСА≥20 нг/мл (p=0,009), при выявлении рака в 7-12 биоптатах (p=0,019), стадии pN+ (p=0,008), увеличении количества критериев риска от 1 к 3 (p=0,040).

Для данной модели коэффициент детерминации (R^2) составил 0,384, что показывает статистически значимое объяснение данными предикторами дисперсии переменной отклика на 38,4%. При этом чувствительность модели в плане правильного предсказания биохимического рецидива – 76,5%. Специфичность модели (правильное предсказание отсутствия биохимического рецидива) – 71,1%. Общий процент корректных предсказаний составил 73,9%.

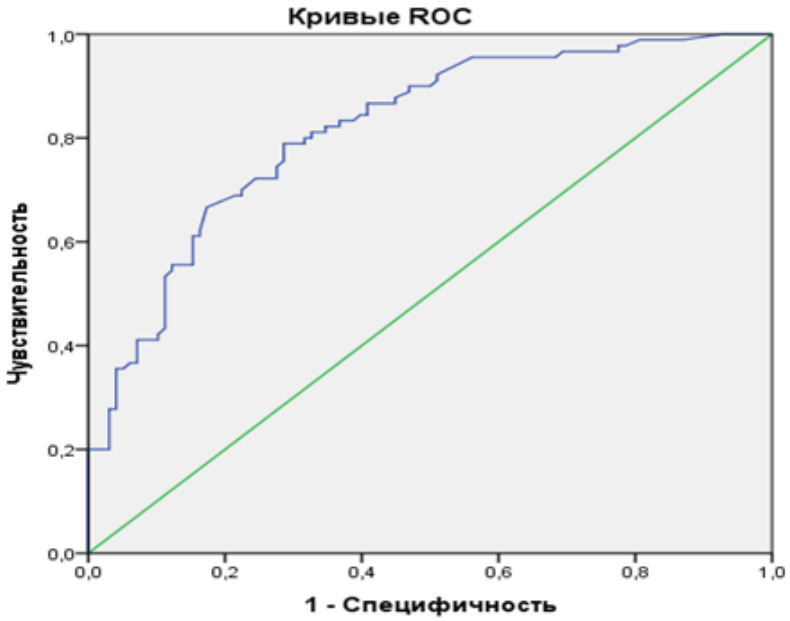

Рисунок 12 – ROC-кривая прогнозирования б/х рецидива после РПЭ (метод принудительного включения предикторов)

По данным построения ROC-кривой (*рисунок №12*) показатель AUC составил 0,818±0,030 (ДИ 95% 0,758-0,877; p<0,001), что соответствует очень хорошему качеству полученной прогностической модели.

Модель, описывающая результаты прогнозирования б/х рецидива после РПЭ на основании тех же предикторов при использовании пошагового алгоритма, представлена следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3{,}003+0{,}869x_1+0{,}878x_2+0{,}880x_3+1{,}160x_4)}}$$

где p – вероятность развития биохимического рецидива рака простаты,

x_1 - уровень ПСА крови до операции (0 – меньше 20 нг/мл, 1 – больше 20 нг/мл) (exp(b) = 2,384 (ДИ 95% 1,144-4,969), p=0,008),

x_2 – количество биоптатов, в которых выявлен рак простаты до операции (0 – в 1-6 биоптатах, 1 – в 7-12 биоптатах) (exp(b) = 2,407 (ДИ 95% 1,155-5,017), p=0,032),

x_3 – количество критериев риска (от 1 до 3), (exp(b) = 2,411 (ДИ 95% 1,367-4,253), p=0,006),

x_4 – стадия *pN*, (exp(b) = 3,189 (ДИ 95% 1,467-6,931), p=0,009),

b_0 –константа (p<0,001)

Модель является статистически значимой (χ^2=60,236; p<0,001), объясняет дисперсию переменной отклика на 36,6%. Общий процент корректных предсказаний составил 75,0% при чувствительности 81,6% и специфичности 67,5% (*рисунок №13*).

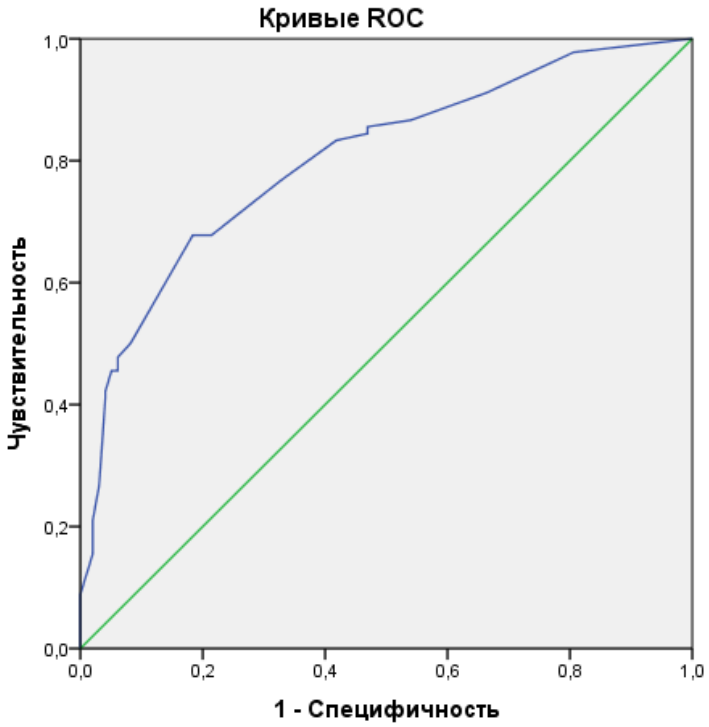

Рисунок 13 – ROC-кривая прогнозирования б/х рецидива после РПЭ (метод пошагового включения предикторов)

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,803±0,032 (ДИ 95% 0,740-0,866; p<0,001), что указывает на очень хорошее качество модели для прогнозирования биохимического рецидива рака простаты.

На основании данных наблюдения тех же пациентов, с использованием метода принудительного включения предикторов, построена логистическая регрессионная модель прогнозирования локального рецидива после РПЭ (*таблица №16*):

Таблица 16 – сводные данные по регрессионной модели прогнозирования локального рецидива после РПЭ (метод принудительного включения предикторов)

Предик-торы	Коэфф. регрес-сии (b)	Стд. ошибка	Статистика Вальда χ^2	Значимость (p)	Exp(b)	95% Доверит. интервал для Exp(b)	
						Ниж-няя	Верх-няя
Возрастные категории	-0,598	0,547	1,197	0,274	0,550	0,188	1,605
ПСА	1,454	0,686	4,491	**0,034**	**4,278**	**1,115**	**16,410**
Количество биоптатов	0,413	0,575	0,516	0,473	1,511	0,490	4,662
ГТ	-1,731	1,060	2,670	0,102	0,177	0,022	1,412
Колич критериев риска	-0,359	0,475	0,569	0,451	0,699	0,275	1,774
Шкала Глисона	-0,175	0,660	0,071	0,790	0,839	0,230	3,059
Онкориск	-0,057	0,566	0,010	0,920	0,945	0,311	2,866
pN	0,457	0,413	1,224	0,269	1,580	0,703	3,550
pT категория	-0,156	0,480	0,106	0,745	0,855	0,334	2,192
Константа	-2,134	1,895	1,268	0,260	0,118		

Из используемых предикторов, только уровень ПСА выше 20 нг/мл до операции имел статистическую значимость (p=0,036) для прогнозирования развития локального рецидива. При этом, модель в целом была статистически не значима (p=0,192).

При выполнении пошагового алгоритма включения предикторов была получена статистически значимая модель (p=0,036) прогнозирования локального рецидива, с включением только одного предиктора (дооперационный уровень ПСА):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-2{,}904+1{,}123x)}}$$

где *p* – вероятность развития локального рецидива рака простаты,

x – уровень ПСА до операции (0 – меньше 20 нг/мл, 1 – больше 20 нг/мл), (exp(b) = 3,074 (ДИ 95% 1,004-9,585), p=0,050)

b_0 –константа (20,377)

Модель обладает 100%-ной чувствительностью предсказания локального рецидива, но не предсказывает его отсутствия. Полученное уравнение статистически значимо объясняет только 4,7% дисперсии переменной отклика (*рисунок №14*).

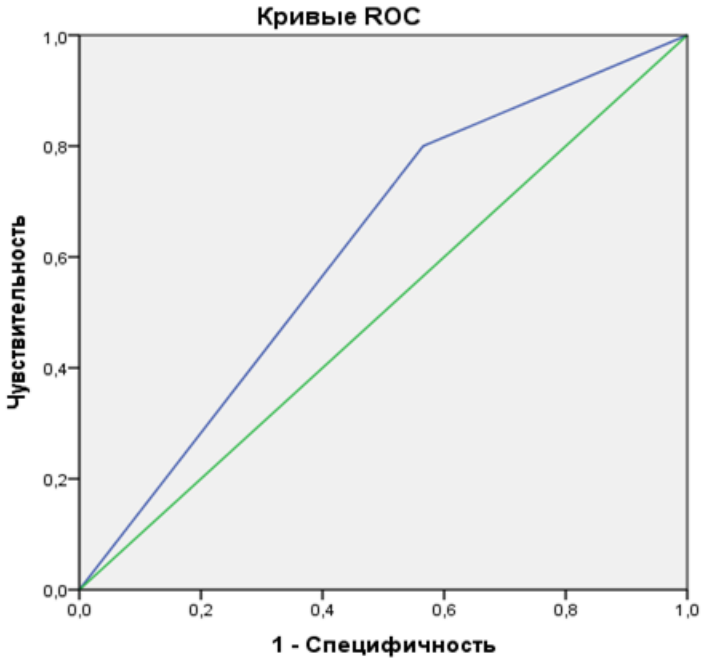

Рисунок 14 – ROC-кривая прогнозирования локального рецидива после РПЭ (метод пошагового включения предикторов)

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC составил 0,617±0,062 (ДИ 95% 0,496-0,738; p=0,047), что указывает среднее качество прогностической модели.

Таким образом, при помощи логистического регрессионного анализа установлена высокая точность следующих параметров для прогнозирования биохимического рецидива рака простаты:

1. дооперационный уровень ПСА в крови более 20 нг/мл
2. количество положительных биоптатов более половины
3. наличие метастазов в лимфоузлах
4. количества критериев высокого риска более 1

Для прогноза локального рецидива прогностической значимостью обладает только повышение уровня ПСА более 20 нг/мл.

3. Клинические примеры

Пример №1. Пациент А., 65 лет. Клинические проявления заболевания отсутствуют. Больной регулярно контролировал уровень ПСА. В апреле 2015 года ПСА 1,6 нг/мл, в октябре ПСА 10,1 нг/мл. По месту жительства была выполнена биопсия простаты из 12 точек, в 2 препаратах выявлена низкодифференцированная мелкоацинарная аденокарцинома простаты, по Глисону 4+5=9 баллов, поражено 45% ткани. Проведено обследование с целью стадирования заболевания и подготовки к выполнению хирургического лечения. В рутинных анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено. По шкале МИЭФ-5 22 балла.

Результаты ПРИ: железа увеличена в размерах, неоднородная, безболезненная при пальпации. Правой доля каменистой плотности, бугристая. Срединная бороздка сглажена. Парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. Слизистая над железой смещаема.

При УЗИ почки без особенностей. Мочевой пузырь с чётким, ровным контуром, содержимое анэхогенное, однородное. Патологических образований нет. Остаточной мочи нет. Контур пузыря деформирован за счёт

прилегающего справа гипоэхогенного неоднородного образования размерами 4,8х4х3,4 см *(рисунок №15)*. Предстательная железа с чётким неровным контуром, диффузно неоднородной эхоструктуры, объёмом 42 см^3. В периферии обеих долей определяются гипоэхогенные участки. Простата не вдаётся в просвет мочевого пузыря *(рисунок №16)*.



Рисунок 15 – мочевой пузырь, простата

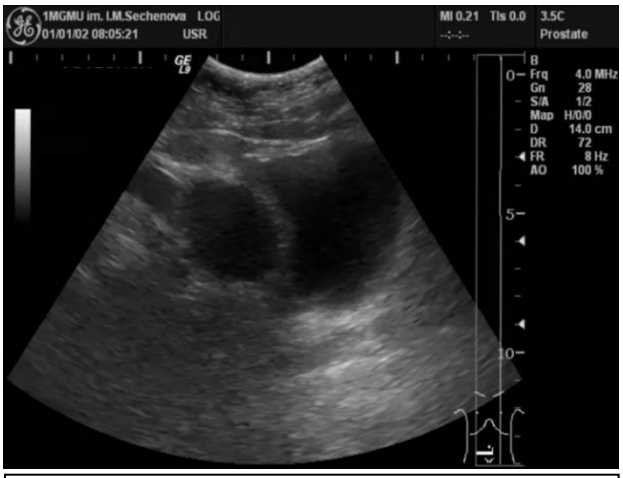

Рисунок 16 – мочевой пузырь и прилежащая структура

Также пациенту было выполнено *(рисунок №17)* – стандартный визуализирующий метод для больных раком начиная с умеренного онкологического риска. По его данным зональная дифференцировка простаты не прослеживается, сигнал от железы неоднородно гипоинтенсивен. На уровне верхушки предстательной железы справа в переднем и заднелатеральном сегментах периферической зоны определяется участок неправильной формы, с неровными бугристыми контурами, размером 34х12х27 мм. Данный участок с признаками ограничения диффузии. Наружные контуры предстательной железы на данном уровне неровные, нечёткие. После введения контрастного препарата данный участок более интенсивно и раньше других отделов предстательной железы повышает интенсивность своего сигнала. Сигнал от семенных пузырьков справа снижен на Т2-взвешенных изображениях (не исключена инвазия). Сигнал от семенных пузырьков слева гипоинтенсивен на Т2-ВИ, повышен на

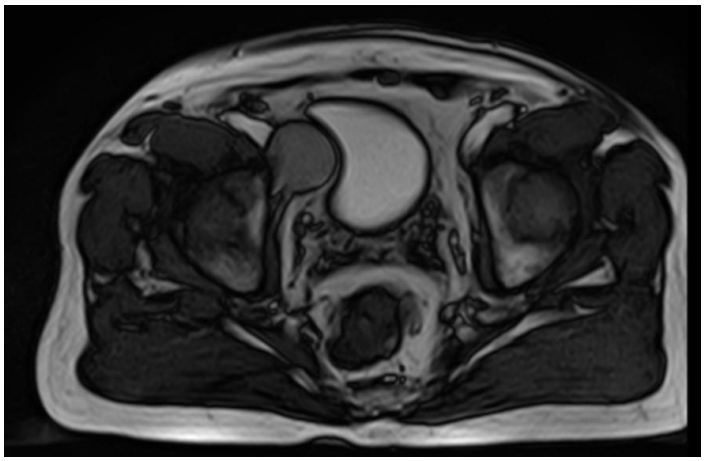

Рисунок 17 – МРТ малого таза с контрастированием

Т1-ВИ (геморрагическое содержимое). Мочевой пузырь физиологического наполнения, толщина стенки до 4 мм. Паразезикальная клетчатка без особенностей. Пузырь деформирован по правому контуру за счёт увеличенного наружного подвздошного лимфатического узла неправильной округлой формы, размером 43х48х33 мм. Прямая кишка. Стенки толщиной до 3-5 мм, участков патологического МР-сигнала не содержат. Стенки кишки с чётким, ровным контуром. Данные за наличие экзофитных образований не получены. Параректальная клетчатка не изменена.

С учётом больших размеров лимфоузла и неоднозначной картины при УЗИ, дополнительно была выполнена цистография для исключения вовлечения мочевого пузыря, а также дифференцировки описанного лимфоузла и дивертикула мочевого пузыря. При цистографии мочевой пузырь с чётким ровным контуром. При остеосцинтиграфии костные метастазы исключены. МСКТ не входит в стандартные спообы диагностики, однако, с учётом быстрого прироста ПСА для исключения отдалённых метастазов был дополнительно применён и это метод. По его результатам, метастазов в лёгких и органах брюшной полости, нерегионарных лимфоузлах не выявлено. Заболевание было стадировано как $T_{3b}N_1M_0$ (по Глисону 4+5=9 баллов). В повторном анализе перед началом лечения ПСА 15,4 нг/мл.

В марте 2016 года пациенту была выполнена робот-ассистированная РПЭ, расширенная тазовая ЛАЭ. Операция начата с лимфаденэктомии. На *рисунке №18* показано начало выделения медиальной поверхности крупного лимфоузла (отмечен белой стрелкой). Отделение лимфоузла от стенки мочевого пузыря произведено без сложностей, тупой и острой диссекцией.

Отмечены некоторые технические трудности на этапе отделения латерального края увеличенного лимфоузла от стенки малого таза ввиду инфильтративного процесса. Выявлены мелкие сосуды в данной области (следствие неоангиогенеза), они клипированы и пересечены. На этап РПЭ было затруднено выделение семенных пузырьков и правой доли. Время операции составило 210 минут, кровопотеря – 200 мл. Результаты гистологического исследования удалённого материала подтвердили стадию заболевания. В 6 из

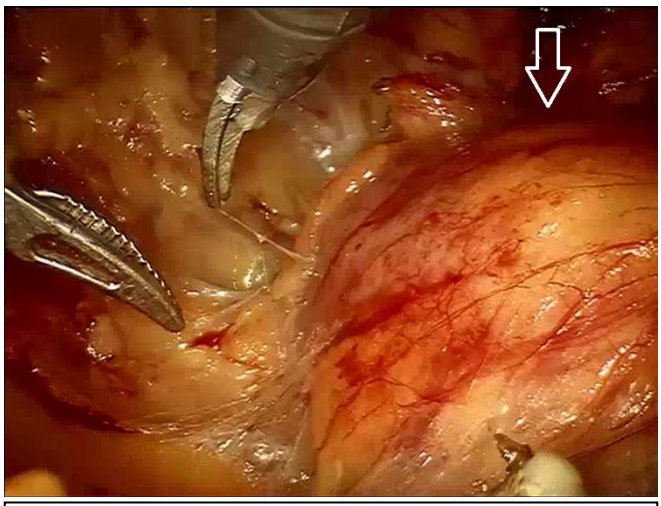

Рисунок 18 – этап лимфаденэктомии



Рисунок 19 – лимфоузел на разрезе

8 удалённых лимфоузлов справа выявлены метастазы *(рисунок №19)*. Все 5 лимфоузлов слева без опухолевого роста.

В соответствии с рекомендациями EAU, по получении гистологического заключения была начата немедленная гормональная терапия по стандартной схеме (Касодекс 50 мг в течение 1 недели, далее – терапия аналогами ЛГРГ, которая проводилась в течение полугода. На её фоне ПСА неопределимо мал. В сентябре 2016 года ГТ отменена. Через 9 месяцев после операции (январь 2017 года) ПСА 0,03 нг/мл, через год – 0,05 нг/мл, через 15 месяцев – 0,09 нг/мл. Удержание мочи через год хорошее: пациент не отмечает подтекания даже при нагрузке, не пользуется урологическими прокладками. Эректильная функция отсутствует. Продолжается динамическое наблюдение. Планируется контрольное ТРУЗИ области анастомоза и МРТ малого таза с контрастированием в случае наступления биохимического рецидива.

Данный клинический пример демонстрирует, что даже при местнораспространённом раке высокой злокачественности и наличии большого метастаза в регионарном лимфоузле, с успехом может быть выполнена РПЭ+ЛАЭ, в том числе малоинвазивная (роботическая). Ход операции и ближайший послеоперационный период мало отличались от таковых у пациентов с умеренным онкологическим риском. Онкологические результаты в комбинации с адьювантной гормональной терапией хорошие: через 15 месяцев биохимический рецидив не наблюдается.

Пример №2. Пациент И., 60 лет, обследовался нерегулярно. Клинические проявления заболевания отсутствуют. В 2012 году впервые выявлено повышение ПСА до 22,6 нг/мл, по месту жительства выполнена биопсия простаты из 12 точек, верифицирована умереннодифференцированная аденокарцинома, по Глисону 3+3=6 баллов в 5 препаратах. Проведено обследование с целью установки стадии заболевания и определения тактики лечения. В стандартных анализах крови и мочи без патологических изменений.

Результаты ПРИ: железа несколько увеличена в размерах, однородная, безболезненная при пальпации, туго-эластической консистенции. Срединная бороздка сглажена. Парапростатическая клетчатка не инфильтрирована. Слизистая над железой смещаема.

При УЗИ почки без особенностей. Мочевой пузырь с чётким, ровным контуром, содержимое анэхогенное, однородное. Патологических образований нет. Остаточной мочи нет. Простата не вдаётся в его просвет. Предстательная железа с чётким ровным контуром, объёмом 44 $см^3$, диффузно неоднородной эхоструктуры за счёт мелких гиперэхогенных включений без акустической дорожки. Гипоэхогенных участков, зон патологической гиперваскуляризации не выявлено.

Пациенту выполнено МРТ малого таза с контрастированием. Данных за лимфаденопатию не получено. Характерные для рака изменения

предстательной железы не визуализированы. При остеосцинтиграфии отдалённые метастазы также исключены. Установлена стадия $cT_{1c}N_0M_0$.

В марте 2012 года в клинике урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова выполнена позадилонная РПЭ, расширенная тазовая ЛАЭ. Ход операции без особенностей. Длительность операции составила 250 минут, кровопотеря – 210 мл. Результаты гистологического исследования удалённого материала: в простате картина умеренно-низкодифференцированной аденокарциномы, по Глисону 3+4=7 баллов. Слева участок опухолевого роста за пределы капсулы. В 2 из 8 лимфоузлов слева метастазы умереннодифференцированной аденокарциномы. Семенные пузырьки, лимфоузлы справа интактны. Таким образом, стадия, установленная дооперационно, скорректирована в худшую сторону, установлен диагноз: рак простаты $pT_{3a}N_1M_0$ (по Глисону 3+4=7 баллов).

Непосредственно после получения гистологического заключения начата адьювантная гормональная терапия Золадексом. Через полгода, в августе 2012 года вновь госпитализирован в урологическое отделение для планового обследования и исключения прогрессирования заболевания. Контрольный ПСА 0,4 нг/мл, иными словами, наблюдается биохимический рецидив. При рентгенографии грудной клетки, остеосцинтиграфии, МРТ органов малого таза данных за опухолевый рост не получено. В дальнейшем наблюдался урологом по месту жительства. Уровень ПСА колебался в пределах 0,2-0,4 нг/мл. Гормональная терапия проводилась в течение 2 лет. В июне 2014 года Золадекс отменён, отмечен постепенный рост ПСА.

Через 3 года и 3 месяца после операции ПСА 1,5 нг/мл, через 3 года и 6 месяцев – 2,44 нг/мл. При остеосцинтиграфии без патологических изменений, при МРТ дорсальнее анастомоза в клетчатке, прилегая к стенке прямой кишки, выявлена гиперваскулярная очаговая структура размерами 3х7 мм с незначительным ограничением диффузии, без накопления контрастного препарата. Кроме того, локальное накопление контрастного препарата в

пределах слизистого слоя мочевого пузыря. Начата терапия Диферелином 3,75 мг 1 раз в 28 дней, отмечено снижение ПСА.

Через 3 года и 9 месяцев после операции ПСА 0,156 нг/мл. При повторном МРТ область пузырно-уретрального анастомоза без особенностей; достоверно очагового накопления в зоне анастомоза не выявлено. Ранее отмеченный гиперваскулярный очаг (дорсальнее анастомоза на 6 часах условного циферблата) достоверно не визуализируется. Микроуплотнение в данной зоне сохраняется. В ложе удалённой простаты тяжистые уплотнения клетчатки (участки фиброза в большей степени выражены слева, толщиной до 7 мм), послеоперационный шовный материал (артефакты). Лимфаденопатии не выявлено. На исследованном уровне костной деструкции не выявлено. При остеосцинтиграфии отдалённые метастазы не определяются. Иными словами, данных за прогрессирование рака не получено. ГТ отменена. Через полтора года, в июле 2017 года, ПСА 1,2 нг/мл. В январе 2018 г. ПСА 2,0 нг/мл, вновь начата ГТ. В июне 2018 года, то есть спустя 6 лет и 3 месяца после операции, на фоне ГТ ПСА 0,01 нг/мл. Пациенту выполнено МРТ малого таза с контрастированием и остеосцинтиграфия, признаков прогрессирования рака не выявлено.

Приведённый клинический пример показывает, что стадия, установленная до операции, может меняться в широких пределах по результатам планового послеоперационного гистологического исследования. В данном случае единственным критерием, позволившим отнести рак к высокому онкологическому риску до операции, был уровень ПСА. Клиническая стадия и балл по шкале Глисона соответствовали низкому онкологическому риску и локализованному раку простаты. Очевидно, что никакой другой вид лечения не позволил бы точно стадировать и максимально радикально воздействовать на рак. Ещё один показательный факт заключается в динамике ПСА. Уже через полгода после операции, несмотря на проводимую в постоянном режиме ГТ, у пациента возник биохимический рецидив. Однако, в течение 2 лет уровень ПСА стабилен. Далее проводилась

интермиттирующая ГТ. Как видно из мониторинга уровня ПСА и результатов МРТ и радиоизотопного сканирования скелета, по прошествии 6 лет никаких очагов опухолевого поражения не найдено. Наступление биохимического рецидива – безусловно, важная веха в лечении заболевания. Но и после его наступления до клинически значимого прогрессирования может пройти очень много времени, особенно при невысокой злокачественности опухоли. В описанном примере по прошествии 5 лет ГТ частично в интермиттирующем режиме опухоли не стала гормонорезистентной. А на перспектику остался целый спектр других методов лечения: Hi-fu и лучевая терапия в случае рецидива в зоне анастомоза, лучевая терапия или даже хирургия в случае отдалённых метастазов, химиотерапия.

Пример №3. Пациент З., 65 лет. Клинические проявления заболевания отсутствуют. Обследуется нерегулярно. В августе 2015 г. ПСА 18,2 нг/мл, повторно выполнена биопсия простаты. Гистологическое заключение: в 5 препаратах из обеих долей морфологическая картина умеренно-низкодифференцированной аденокарциномы, по Глисону 3+4=7 баллов, поражено 10-20% ткани.

Per rectum: сфинктер тоничен, ампула прямой кишки пустая. На высоту указательного пальца патологических образований нет. Простата несколько увеличена в размерах, уплотнена, с чётким контуром. Срединная бороздка сглажена. Слизистая над простатой смещаема, парапростатическая клетчатка не инфильтрирована.

При УЗИ почки без патологических изменений. Простата с чётким ровным контуром, однородной эхоструктуры, объёмом 35 $см^3$, не вдаётся в просвет мочевого пузыря. Семенные пузырьки не расширены, структурно однородны. При ЦДК кровоток распределён равномерно и симметрично, очагов патологической васкуляризации не выявлено.

При МРТ с контрастированием предстательная железа обычной формы, с чётким, ровным контуром, объёмом около 40 $см^3$. Паренхима неоднородная за счёт узлов гиперплазии центральной зоны. Периферическая зона имеет

неоднородную, преимущественно сниженную интенсивность МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях. Ректопростатические углы не облитерированы. Нейроваскулярные пучки дифференцируются с обеих сторон. Семенные пузырьки с чёткими контурами, обычных размеров, нормальной структуры с однородным содержимым. Клетчаточные пространства таза дифференцированы. Запирательной и подвздошной лимфаденопатии, очагов остеосклероза не выявлено. При проведении динамического исследования с контрастным усилением (Омнискан 0,2 мл/кг массы тела) отмечается активное накопление препарата узлами гиперплазии и раннее активное накопление участком периферической зоны, в средней трети железы, справа на 7 часах условного циферблата, размерами 6х11 мм. Данный участок прилежит к капсуле простаты, деформирует её контур, и к правому семенному пузырьку. Также отмечается неоднородное интенсивное накопление контрастного препарата базальными отделами правого семенного пузырька. Изменений в парапростатической клетчатке не выявлено. В левых отделах S2 структура округлой формы повышенного МР-сигнала на Т2-, изоинтенсивного сигнала на Т1 -взвешенных изображениях и гипоинтенсивного МР-сигнала на Т2-взвешенных изображениях с подавлением сигнала от жировой ткани диаметром до 6 мм – картина гемангиомы.

При остеосцинтиграфии отмечен единичный участок накопления радиофармпрепарата в крестце (гемангиома по данным МРТ). Установлен диагноз: рак простаты $cT_{3b}N_0M_0$ (по Глисону 3+4=7 баллов).

В ноябре 2015 г. выполнена лапароскопическая РПЭ, расширенная тазовая ЛАЭ. Длительность операции 155 минут, кровопотеря 200 мл. Гистологическое заключение: в обеих долях простаты аденокарцинома, по Глисону 3+4=7 баллов. Капсула железы интактна. В семенных пузырьках, лимфоузлах опухолевого роста нет. По приведённым данным стадия изменена в лучшую сторону: $pT_{2c}N_0M_0$, то есть рак из категории очень высокого риска перешёл в категорию высокого, а из местнораспространённого – в локализованный.

К настоящему времени прошло 2 года после операции, и ПСА неопределимо мал. Есть все основания рассчитывать, что хирургическое лечение привело к излечению пациента, хотя пока говорить об этом рано. Удержание мочи полностью восстановилось в первые 4 месяца после операции. Эректильная функция отсутствует.

Этот клинический пример показывает, что стадия заболевания бывает завышена до операции, несмотря на использование всех необходимых современных методов диагностики. Здесь реализуется важная роль РПЭ как финального инструмента стадирования, что важно для планирования последующего лечения. Предположим, что после операции стадия оказалась бы $pT_{3b}N_0$. Вероятно, это не повлияло бы на тактику в ближайшие месяцы после операции. Однако, в случае биохимического рецидива, субстрат для него стоило бы ожидать в первую очередь в области анастомоза по причине исходно местнораспространённого процесса. При этом обследование было бы начато с ТРУЗИ и повторного МРТ малого таза, а круг методов лечения второй линии включал бы Hi-fu и лучевую терапию. Если бы после операции заболевание было стадировано как $pT_{2c}N_1$, была бы назначена немедленная адьювантная ГТ. При биохимическом рецидиве целесообразным было бы исключение отдалённых метастазов, для чего применима остеосцинтиграфия, МСКТ брюшной полости, ПЭТ-КТ.

Но в нашем случае РПЭ оказывается не первым шагом мультимодального лечения, а основным способом радикального устранения заболевания. Потребности в каком-либо дополнительном лечении у пациента не возникло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной задачей, поставленной перед началом работы, была, выражаясь общими словами, оценка применимости РПЭ для лечения больных раком простаты с высоким риском прогрессии. Вкратце перечислим результаты. Мы получили, что 5-летняя выживаемость без б/х рецидива составляет 52,1%, без локального рецидива – 89,4%. 5-летняя раково-специфическая выживаемость среди всех пациентов составила 97,3%, общая выживаемость – 96,3%.

Факт наступления б/х рецидива наиболее сильно коррелировал с количеством факторов высокого онкологического риска и количеством положительных биоптатов. Кроме того, более слабая связь наблюдалась между ним и степенью дифференцировки опухоли, клинической стадией Т и уровнем ПСА. В среднем время до наступления б/х рецидива составило 34 месяца, и оно было связано с исходным уровнем ПСА и с долей биоптатов, в которых выявлена аденокарцинома, а также с видом хирургического доступа. Объём интраоперационной кровопотери в первую очередь определялся хирургическим доступом и, в меньшей степени, суммой баллов по Глисону. Метастазы в лимфоузлах более часто определялись при одновременном наличии 2 или 3 критериев высокого риска, а также при сумме баллов по Глисону≥8.

МРТ продемонстрировало высокую точность. В определении стадии Т только в 12% случаев произошло занижение дооперационной стадии, в 11% - завышение. При стадировании поражения лимфоузлов в 13% наблюдалось занижение стадии, в 7% - завышение. Факторы, которые могут положительно или отрицательно влиять на точность, идентифицированы не были.

Во многих работах, ставящих задачей выявление различий в онкологических результатах при разных хирургических способах лечения рака простаты, сообщается, что эти различия минимальны. Напротив, мы получили достоверные отличия в средней длительности безрецидивной выживаемости и 5-летней безрецидивной выживаемости: при

лапароскопическом доступе эти показатели были лучше, чем при позадилонном, и хуже, чем при роботическом. Обратим внимание, что в нашей работе не применялась рандомизация. И при анализе исходных данных пациентов была отмечена некоторая неоднородность групп. За последние несколько лет подавляющее большинство операций, выполняемых в клинике, проводятся малоинвазивным доступом. При этом открытая хирургия используется для наиболее сложных случаев. Отражение этого мы находим в статистике: в группе роботической РПЭ гораздо меньше пациентов очень высокого риска и преобладают больные высокого риска с 1 фактором риска. В группе позадилонной и лапароскопической РПЭ соотношение по онкологическому риску отличается почти в 2 раза. При этом особенно прогностически неблагоприятные пациенты со стадией T_{3b} и тремя факторами онкологического риска несколько чаще наблюдаются в группе открытой операции. Каждое из этих различий не столь принципиально, но вместе они могут оказывать значимое влияние не исходы.

Не будем забывать и о человеческом факторе, который практически невозможно учесть при статистической обработке материала. Рассмотрим 2 примера стадирования рака простаты. В первом по заключению МРТ присутствует нечёткость контура простаты на протяжении 1 см, капсула на этом участке не прослеживается. Пальпаторно патологических изменений не выявлено. Во втором случае при МРТ отмечается обширная экстракапсулярная экстензия рака в парапростатическую клетчатку в ширину 3 см, в длину до 1 см, с активным накоплением контрастного вещества. Сосудисто-нервный пучок на этой стороне не прослеживается, ректопростатический угол облитеритрован. При пальпации железа каменистой плотности. В обоих этих случаях правомочно стадировать рак как T_{3a}, хотя очевидно, что в первом это лишь подозрение на инвазию в капсулу и за её пределы, а во втором речь идёт о запущенном местнораспространённом раке. Надо ли говорить, что вероятность положительного хирургического края и рецидива во втором случае будет существенно выше? Методом лечения в

первом случае хирург, вероятно, выберет малоинвазивную операцию, а во втором – открытую. Однако, этот вопрос дискутабелен.

Таким образом, по нашему мнению, отличия в онкологических результатах между хирургическими доступами в большей степени вызваны исходной неоднородностью групп, нежели принципиальными различиями в эффективности лечения. Вообще, в настоящее время происходит переоценка алгоритма выбора хирургического доступа. Ещё 5 лет назад был распространён взгляд, что малоинвазивные РПЭ хорошо подходят для наиболее «стандартных» и благоприятных случаев: локализованный рак невысокой злокачественности, средний объём простаты и т.д. Наша и другие работы убедительно показывают, что лапароскопические и роботические операции могут быть выполнены при большом объёме простаты, местнораспространённом и даже метастатическом раке простаты любой злокачественности без ущерба для онкологических результатов, и при этом не вызывать принципиально большие технические трудности, чем открытая операция в аналогичных условиях.

Тезисно перечислим основные моменты, которые, по нашему убеждению, делают радикальную простатэктомию целесообразным методом лечения рака простаты высокого и очень высокого онкологического риска:

1. РПЭ в качестве единственного лечения даёт достаточно хорошие результаты лечения, в том числе примерно 50% вероятность отсутствия признаков болезни в течение 5 лет.
2. При необходимости после РПЭ может быть применён любой другой метод/комбинация методов лечения рака простаты. Таким образом, при б/х рецидиве своевременная диагностика и лечение могут отсрочить клиническое прогрессирование заболевания или даже устранить его.
3. Оперативное удаление простаты и лимфоузлов – наиболее точный метод стадирования заболевания, позволяющий более обоснованно подходить к выбору следующего шага лечения.

4. Сложность и время выполнения операции, объём кровопотери незначительно связаны с прогностической группой и стадией заболевания

ВЫВОДЫ

1. Радикальная простатэктомия даёт хорошие отдалённые онкологические результаты при лечении больных раком простаты даже высокого и очень высокого риска прогрессии в рамках мультимодального подхода. По нашим данным, в общей группе пациентов 5-летняя выживаемость без б/х рецидива составляет 52,1%, без локального рецидива – 89,4%, раково-специфическая выживаемость – 97,3%, общая выживаемость – 96,3%.

2. Восстановления эректильной функции после операции не отмечено, так как применялась экстрафасциальная диссекция простаты без нервосбережения. Через год после операции наблюдается хорошее удержание мочи, медиана балла по опроснику ICIQ-SF составила 9 (6; 12).

3. Группа высокого риска является гетерогенной: в зависимости от количества факторов риска и других критериев пациенты имеют неодинаковый прогноз. Наибольшую прогностическую значимость для длительности безрецидивной выживаемости имеет дооперационный уровень ПСА и количество положительных биоптатов, для факта наступления б/х рецидива – количество факторов высокого онкологического риска и количество положительных биоптатов. Шанс обнаружения метастазов в лимфоузлах ассоциирован с количеством критериев онкологического риска. Качество удержания мочи обратно взаимосвязано с объёмом простаты. Малоинвазивные методы хирургического лечения рака простаты не уступают традиционной открытой РПЭ в онкологических и функциональных результатах, при этом сопровождаются меньшей кровопотерей. Также объём кровопотери связан с опытом хирурга и суммой баллов по Глисону.

4. Для прогнозирования риска б/х рецидива после операции может быть использована математическая модель, учитывающая уровень ПСА, количество положительных биоптатов, количество критериев онкологического риска и стадию N.

5. МРТ малого таза с контрастированием – информативный метод стадирования. По нашим расчётам, относительно категории Т в 12% случаев он даёт занижение дооперационной стадии, и в 11% - завышение. Чувствительность метода для диагностики экстракапсулярной инвазии рака составляет 78,6%, специфичность – 75,3%. При стадировании поражения лимфоузлов в 8% наблюдается занижение стадии, в 7% - завышение, что соответствует 60,5% чувствительности и 91,3% специфичности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам высокого и очень высокого онкологического риска при отсутствии соматических противопоказаний следует рекомендовать РПЭ, информируя о результатах и альтернативных методах.

2. Независимо от дооперационных факторов, рационально выполнять РПЭ малоинвазивным доступом – лапароскопическим или роботическим, так как онкологические и функциональные результаты данных методов, интраоперационная кровопотеря и длительность операции при них как минимум аналогичны, либо превосходят таковые параметры при позадилонной РПЭ.

3. С целью прогнозирования риска б/х рецидива после операции рекомендовано использовать выведенную нами формулу. При результате $p>0,5$ у пациента есть риск б/х рецидива в послеоперационном периоде, чувствительность модели 81,6%, специфичность 67,5%, общая доля корректных предсказаний 75,0%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

б/х – биохимический

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГТ – гормональная терапия

ДИ – доверительный интервал

EAU – European Association of Urology (Европейская Ассоциация Урологов)

ИцЗ – Индоцианин Зелёный

КТ – компьютерная томография

ЛАЭ – лимфаденэктомия

ЛТ – лучевая терапия

л/у – лимфоузел

МАБ – максимальная андрогенная блокада

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПРИ – пальцевое ректальное исследование

ПСА – простат-специфический антиген

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РПЖ – рак предстательной железы

РПЭ – радикальная простатэктомия

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, Bray F, Cook MB, Devesa SS: **Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group**. *International journal of cancer* 2016, **138**(6):1388-1400.
2. Kvale R, Myklebust TA, Engholm G, Heinavaara S, Wist E, Moller B: **Prostate and breast cancer in four Nordic countries: A comparison of incidence and mortality trends across countries and age groups 1975-2013**. *International journal of cancer* 2017, **141**(11):2228-2242.
3. Hoffman RM, Meisner AL, Arap W, Barry M, Shah SK, Zeliadt SB, Wiggins CL: **Trends in United States Prostate Cancer Incidence Rates by Age and Stage, 1995-2012**. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2016, **25**(2):259-263.
4. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, Ng CF, Sung JJ: **Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries**. *European urology* 2016, **70**(5):862-874.
5. Sandhu GS, Andriole GL: **Overdiagnosis of prostate cancer**. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2012, **2012**(45):146-151.
6. Stamatiou K, Alevizos A, Agapitos E, Sofras F: **Incidence of impalpable carcinoma of the prostate and of non-malignant and precarcinomatous lesions in Greek male population: an autopsy study**. *The Prostate* 2006, **66**(12):1319-1328.
7. Dudarev AA, Chupakhin VS, Odland JO: **Cancer incidence and mortality in Chukotka, 1997-2010**. *International journal of circumpolar health* 2013, **72**:20470.
8. Давыдов МИ, Аксель ЕМ: **Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г.** In.: Ассоциация директоров центров и институтов онкологии, радиологии и рентгенологии государств-участников Содружества Независимых Государств. Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина; Москва, 2014 г.
9. Shao YH, Demissie K, Shih W, Mehta AR, Stein MN, Roberts CB, Dipaola RS, Lu-Yao GL: **Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States**. *Journal of the National Cancer Institute* 2009, **101**(18):1280-1283.
10. Adams J: **The case of scirrhous of the prostate gland with corresponding affliction of the lymphatic glands in the lumbar region and in the pelvis**. *Lancet* 1853:393.
11. Hsing AW, Yeboah E, Biritwum R, Tettey Y, De Marzo AM, Adjei A, Netto GJ, Yu K, Li Y, Chokkalingam AP *et al*: **High prevalence of screen detected**

prostate cancer in West Africans: implications for racial disparity of prostate cancer. *The Journal of urology* 2014, **192**(3):730-735.

12. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E *et al*: **Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study**. *The Lancet Oncology* 2014, **15**(1):23-34.
13. Loeb S: **Guideline of guidelines: prostate cancer screening**. *BJU international* 2014, **114**(3):323-325.
14. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP: **Purification of a human prostate specific antigen**. *Urology* 1979, **17**:159-163.
15. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA: **A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients**. *Cancer Research* 1980, **40**:2428-2432.
16. Алексеев БЯ, Калпинский АС: **Роль простатспецифического антигена в диагностике рака предстательной железы**. *Российский онкологический журнал* 2007, **6**:43-46.
17. Stattin P, Carlsson S, Holmstrom B, Vickers A, Hugosson J, Lilja H, Jonsson H: **Prostate cancer mortality in areas with high and low prostate cancer incidence**. *Journal of the National Cancer Institute* 2014, **106**(3):dju007.
18. Kitagawa Y, Ueno S, Izumi K, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, Namiki M: **Cumulative probability of prostate cancer detection in biopsy according to free/total PSA ratio in men with total PSA levels of 2.1-10.0 ng/ml at population screening**. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2014, **140**(1):53-59.
19. Verma A, St Onge J, Dhillon K, Chorneyko A: **PSA density improves prediction of prostate cancer**. *The Canadian journal of urology* 2014, **21**(3):7312-7321.
20. Murray NP, Reyes E, Orellana N, Fuentealba C, Duenas R: **A comparative performance analysis of total PSA, percentage free PSA, PSA velocity, and PSA density versus the detection of primary circulating prostate cells in predicting initial prostate biopsy findings in Chilean men**. *BioMed research international* 2014, **2014**:676572.
21. **Prostate cancer detection**. In.: National comprehensive cancer network; 2014.
22. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA: **Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate**. *The Journal of urology* 1989, **142**(1):71-74; discussion 74-75.
23. Djavan B, Zlotta AR, Ekane S, Remzi M, Kramer G, Roumeguere T, Etemad M, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M: **Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate Cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield**. *European urology* 2000, **38**(2):218-224.
24. Ploussard G, Nicolaiew N, Marchand C, Terry S, Vacherot F, Vordos D, Allory Y, Abbou CC, Salomon L, de la Taille A: **Prospective evaluation of**

an extended 21-core biopsy scheme as initial prostate cancer diagnostic strategy. *European urology* 2014, **65**(1):154-161.

25. Nelson AW, Harvey RC, Parker RA, Kastner C, Doble A, Gnanapragasam VJ: **Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy**. *PloS one* 2013, **8**(2):e57480.
26. Коссов ФА, Камолов БШ, Абдуллин ИИ, Баранова ЕО, Шориков МА, Панов ВО, Тюрин ИЕ, Матвеев ВБ, Григорьев НА, Долгушин БИ: **Применение мрт/узи fusion-биопсии в диагностике клинически значимого рака предстательной железы**. *Онкоурология* 2017, **13**(3):61-70.
27. Абдуллин ИИ, Коссов ФА, Камолов БШ, Орлов ОС, Баранова ЕО, Григорьев НА, Панов ВО, Тюрин ИЕ, Долгушин БИ: **Современные возможности мрт/узи fusion-биопсии в диагностике рака предстательной железы** *Вопросы урологии и андрологии* 2017, **5**(2):37-44.
28. Tsivian M, Abern MR, Qi P, Polascik TJ: **Short-term functional outcomes and complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy**. *Urology* 2013, **82**(1):166-170.
29. Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Moon DA, O'Reilly M, Murphy D: **Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy?** *BJU international* 2014, **114**(3):384-388.
30. Panach-Navarrete J, Garcia-Morata F, Hernandez-Medina JA, Martinez-Jabaloyas JM: **When to biopsy seminal vesicles**. *Actas urologicas espanolas* 2015, **39**(4):203-209.
31. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P: **Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer**. *Urology* 1996, **48**(5):757-761.
32. Montoya-Chinchilla R, Rosino-Sanchez A, Fernandez-Aparicio T, Cano-Garcia MC, Hidalgo-Agullo G, Reina-Alcaina L, Carrillo-George C, Izquierdo-Morejon E, Minana-Lopez B: **Seminal vesicle biopsies: an useful staging procedure-exposure of seminal vesicle biopsies protocol and review of the literature**. *International urology and nephrology* 2014, **46**(1):297-302.
33. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: **Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values**. *The Journal of urology* 1994, **151**(6):1571-1574.
34. Аляев ЮГ, Синицин ВЕ, Григорьев НА (eds.): **Магнитно-резонансная томография в урологии**: Практическая медицина; 2005.
35. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Григорьев НА, Безруков ЕА: **Динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография в диагностике локализованных стадий рака простаты**. *Сибирский онкологический журнал* 2002, **3-4**:24.

36. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, Annet L, Jamar F, Machiels JP, Michoux N, Vande Berg BC, Tombal B, Lecouvet FE: **One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified "all-in-one" imaging approach?** *The Prostate* 2014, **74**(5):469-477.
37. Mattei A, Danuser H: **Contemporary imaging analyses of pelvic lymph nodes in the prostate cancer patient**. *Current opinion in urology* 2011, **21**(3):211-218.
38. Perrotti M, Kaufman RP, Jr., Jennings TA, Thaler HT, Soloway SM, Rifkin MD, Fisher HA: **Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate?** *The Journal of urology* 1996, **156**(1):106-109.
39. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ: **Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence**. *AJR American journal of roentgenology* 1996, **167**(6):1503-1507.
40. Saokar A, Islam T, Jantsch M, Saksena MA, Hahn PF, Harisinghani MG: **Detection of lymph nodes in pelvic malignancies with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging**. *Clinical imaging* 2010, **34**(5):361-366.
41. Sankineni S, Brown AM, Fascelli M, Law YM, Pinto PA, Choyke PL, Turkbey B: **Lymph node staging in prostate cancer**. *Current urology reports* 2015, **16**(5):30.
42. Raskolnikov D, George AK, Rais-Bahrami S, Turkbey B, Siddiqui MM, Shakir NA, Okoro C, Rothwax JT, Walton-Diaz A, Sankineni S *et al*: **The Role of Magnetic Resonance Image Guided Prostate Biopsy in Stratifying Men for Risk of Extracapsular Extension at Radical Prostatectomy**. *The Journal of urology* 2015.
43. Аляев ЮГ, Терновой СК, Синицин ВЕ, Григорьев НА, Безруков ЕА, Морозов СП, Шестипёров ПА: **Диагностические возможности эндоректальной магнитно-резонансной томографии в стадировании рака предстательной железы**. *Онкоурология* 2007, **3**:52-57.
44. Морозов СП, Безруков ЕА: **Томографические методы диагностики рака предстательной железы**. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2011, **1**(4):18-26.
45. Котов СВ, Перов РА, Мартьянова НА, Беломытцев СВ, Юсуфов АГ, Трынов РВ, Суренков ДН, Страт АА, Сулейманов МС, Арбузов ИА: **Радикальная простатэктомия у пациентов группы высокого и очень высокого риска рака предстательной железы**. In: *XIV Конгресс Российского общества урологов.* Саратов; 2014: 167-168.
46. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H: **Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the**

advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU international* 2005, **95**(6):751-756.

47. Soylu FN, Peng Y, Jiang Y, Wang S, Schmid-Tannwald C, Sethi I, Eggener S, Antic T, Oto A: **Seminal vesicle invasion in prostate cancer: evaluation by using multiparametric endorectal MR imaging**. *Radiology* 2013, **267**(3):797-806.
48. Mearini L, Zucchi A, Costantini E, Bini V, Nunzi E, Porena M: **Outcomes of radical prostatectomy in clinically locally advanced N0M0 prostate cancer**. *Urologia internationalis* 2010, **85**(2):166-172.
49. **Technical Report Series**. In.: World Health Organization; 1952: 47-48.
50. Spencer JA, Chng WJ, Hudson E, Boon AP, Whelan P: **Prostate specific antigen level and Gleason score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer**. *The British journal of radiology* 1998, **71**(851):1130-1135.
51. Izumi K, Ikeda H, Maolake A, Machioka K, Nohara T, Narimoto K, Ueno S, Kadono Y, Kitagawa Y, Konaka H *et al*: **The relationship between prostate-specific antigen and TNM classification or Gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels**. *The Prostate* 2015, **75**(10):1034-1042.
52. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ *et al*: **Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer**. *Jama* 1998, **280**(11):969-974.
53. Klaassen Z, Singh AA, Howard LE, Feng Z, Trock B, Terris MK, Aronson WJ, Cooperberg MR, Amling CL, Kane CJ *et al*: **Is clinical stage T2c prostate cancer an intermediate- or high-risk disease?** *Cancer* 2015, **121**(9):1414-1421.
54. Gondo T, Poon BY, Matsumoto K, Bernstein M, Sjoberg DD, Eastham JA: **Clinical role of pathological downgrading after radical prostatectomy in patients with biopsy confirmed Gleason score 3 + 4 prostate cancer**. *BJU international* 2015, **115**(1):81-86.
55. Abern MR, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ: **The impact of pathologic staging on the long-term oncologic outcomes of patients with clinically high-risk prostate cancer**. *Cancer* 2014, **120**(11):1656-1662.
56. Huang JG, Pedersen J, Hong MK, Harewood LM, Peters J, Costello AJ, Hovens CM, Corcoran NM: **Presence or absence of a positive pathological margin outperforms any other margin-associated variable in predicting clinically relevant biochemical recurrence in Gleason 7 prostate cancer**. *BJU international* 2013, **111**(6):921-927.
57. Spahn M, Briganti A, Capitanio U, Kneitz B, Gontero P, Karnes JR, Schubert M, Montorsi F, Scholz CJ, Bader P *et al*: **Outcome predictors of radical prostatectomy followed by adjuvant androgen deprivation in patients**

with clinical high risk prostate cancer and pT3 surgical margin positive disease. *The Journal of urology* 2012, **188**(1):84-90.

58. Крашенинников АА, Сергиенко СА, Алексеев БЯ, Нюшко КМ, Калпинский АС, Воробьев НВ, Сафронова ЕЮ, Каприн АД: **Результаты хирургического лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) с высоким риском прогрессирования**. I национальный конгресс "Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению"; 2016.
59. Joniau S, Tosco L, Briganti A, Vanden Broeck T, Gontero P, Karnes RJ, Spahn M, Van Poppel H, European Multicenter Prostate Cancer C, Translational research g: **Results of surgery for high-risk prostate cancer**. *Current opinion in urology* 2013, **23**(4):342-348.
60. Lepor H: **A review of surgical techniques for radical prostatectomy**. *Reviews in urology* 2005, **7 Suppl 2**:S11-17.
61. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC: **Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations**. *Prostate* 1983, **4**:473–485.
62. Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR: **Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience**. *Urology* 1997, **50**(6):854-857.
63. Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Lobontiu A, Saint F, Cicco A, Antiphon P, Chopin D: **[Remote laparoscopic radical prostatectomy carried out with a robot. Report of a case]**. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2000, **10**(4):520-523.
64. Phillip JG, Chun CL, Ahmedin J, Jason AE: **Recent trends in the management of localized prostate cancer: results from the National Cancer Data Base**. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 5066): ASCO University; 2014.
65. Evan Pollack C, Wang H, Bekelman JE, Weissman G, Epstein AJ, Liao K, Dugoff EH, Armstrong K: **Physician social networks and variation in rates of complications after radical prostatectomy**. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2014, **17**(5):611-618.
66. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, De Nunzio C, Schiavina R, Simonato A, Tubaro A, Mirone V, Carini M, Carmignani G: **Role of abdominal obesity for functional outcomes and complications in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer: results of the Multicenter Italian Report on Radical Prostatectomy (MIRROR) study**. *Scandinavian journal of urology* 2014, **48**(2):138-145.
67. Tyritzis SI, Wallerstedt A, Steineck G, Nyberg T, Hugosson J, Bjartell A, Wilderang U, Thorsteinsdottir T, Carlsson S, Stranne J *et al*: **Thromboembolic complications in 3,544 patients undergoing radical**

prostatectomy with or without lymph node dissection. *The Journal of urology* 2015, **193**(1):117-125.

68. Pilecki MA, McGuire BB, Jain U, Kim JY, Nadler RB: **National multi-institutional comparison of 30-day postoperative complication and readmission rates between open retropubic radical prostatectomy and robot-assisted laparoscopic prostatectomy using NSQIP**. *Journal of endourology / Endourological Society* 2014, **28**(4):430-436.
69. Gandaglia G, Sun M, Trinh QD, Becker A, Schiffmann J, Hu JC, Briganti A, Montorsi F, Perrotte P, Karakiewicz PI *et al*: **Survival benefit of definitive therapy in patients with clinically advanced prostate cancer: estimations of the number needed to treat based on competing-risks analysis**. *BJU international* 2014, **114**(6b):E62-69.
70. Retel VP, Bouchardy C, Usel M, Neyroud-Caspar I, Schmidlin F, Wirth G, Iselin C, Miralbell R, Rapiti E: **Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study**. *BMC urology* 2014, **14**:86.
71. Harty NJ, Kozinn SI, Canes D, Sorcini A, Moinzadeh A: **Comparison of positive surgical margin rates in high risk prostate cancer: open versus minimally invasive radical prostatectomy**. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology* 2013, **39**(5):639-646; discussion 647-638.
72. Shikanov S, Marchetti P, Desai V, Razmaria A, Antic T, Al-Ahmadie H, Zagaja G, Eggener S, Brendler C, Shalhav A: **Short (</= 1 mm) positive surgical margin and risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy**. *BJU international* 2013, **111**(4):559-563.
73. Izard JP, True LD, May P, Ellis WJ, Lange PH, Dalkin B, Lin DW, Schmidt RA, Wright JL: **Prostate cancer that is within 0.1 mm of the surgical margin of a radical prostatectomy predicts greater likelihood of recurrence**. *The American journal of surgical pathology* 2014, **38**(3):333-338.
74. Heidenreich A, Pfister D, Porres D: **Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study**. *The Journal of urology* 2015, **193**(3):832-838.
75. Stewart SB, Boorjian SA: **Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective**. *Urologic oncology* 2015, **33**(5):235-244.
76. Bianchi L, Gandaglia G, Fossati N, Suardi N, Moschini M, Cucchiara V, Bianchi M, Damiano R, Schiavina R, Shariat SF *et al*: **Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: indications, extent and tailored approaches**. *Urologia* 2017, **84**(1):9-19.
77. Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M, Sulser T, Tewari AK, Eastham JA: **Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and**

complications-a systematic review of the literature. *European urology* 2014, **65**(1):7-16.

78. Rees T, Raison N, Sheikh MI, Jaffry Z, Madaan S, Challacombe B, Ahmed K, Dasgupta P: **Is extended pelvic lymph node dissection for prostate cancer the only recommended option? A systematic over-view of the literature**. *Turkish journal of urology* 2016, **42**(4):240-246.
79. Schroder FH, Kurth KH, Fossa SD, Hoekstra W, Karthaus PP, De Prijck L, Collette L: **Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial)**. *European urology* 2009, **55**(1):14-22.
80. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Holzel D: **Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer**. *European urology* 2010, **57**(5):754-761.
81. Нюшко К, Крашенинников А, Сергиенко С, Алексеев Б, Калпинский А, Воробьев Н, Сафронова Е, Каприн А: **Спасительная лимфаденэктомия у больных раком предстательной железы**. *Research'n Practical Medicine Journal* 2016(Спецвыпуск):1.
82. Алексеев БЯ, Нюшко КМ, Воробьев НВ, Калпинский АС, Головащенко МП, Франк ГА, Андреева ЮЮ: **Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы**. *Онкоурология* 2012:77-82.
83. Алексеев Б, Нюшко К: **Радикальная простатэктомия с расширенной тазовой лимфаденэктомией и адъювантная гормональная терапия у больных лимфогенно-диссеминированным раком предстательной железы**. *Онкоурология* 2011, **7**:118-121.
84. Сергиенко СА, Крашенинников АА, Нюшко КМ, Алексеев БЯ, Сафронова ЕЮ, Калпинский АС, Воробьев НВ, Каприн АД: **Факторы прогноза биохимического рецидива у больных раком предстательной железы с лимфогенными метастазами после хирургического лечения**. I Национальный конгресс "онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению"; 2016.
85. Tilki D, Mandel P, Seeliger F, Kretschmer A, Karl A, Ergun S, Seitz M, Stief CG: **Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy**. *The Journal of urology* 2015, **193**(2):484-490.
86. Ochoa C, Ramirez A, Varela R, Godoy F, Vargas R, Forero J, Rojas A, Roa C, Cespedes C, Ramos J *et al*: **Metastasectomy of Abdominal Wall Lesions due to Prostate Cancer Detected Through PET/CT Gallium 68-PMSA: First Case Report**. *Urology case reports* 2017, **12**:42-44.

87. Krupski TL, Saigal CS, Litwin MS: **Variation in continence and potency by definition**. *The Journal of urology* 2003, **170**(4 Pt 1):1291-1294.
88. Khoder WY, Trottmann M, Stuber A, Stief CG, Becker AJ: **Early incontinence after radical prostatectomy: a community based retrospective analysis in 911 men and implications for preoperative counseling**. *Urologic oncology* 2013, **31**(7):1006-1011.
89. Geraerts I, Van Poppel H, Devoogdt N, Van Cleynenbreugel B, Joniau S, Van Kampen M: **Prospective evaluation of urinary incontinence, voiding symptoms and quality of life after open and robot-assisted radical prostatectomy**. *BJU international* 2013, **112**(7):936-943.
90. Vasdev N, Agarwal S, Rai BP, Soosainathan A, Shaw G, Chang S, Prasad V, Mohan SG, Adshead JM: **Intraoperative Frozen Section of the Prostate Reduces the Risk of Positive Margin Whilst Ensuring Nerve Sparing in Patients with Intermediate and High-Risk Prostate Cancer Undergoing Robotic Radical Prostatectomy: First Reported UK Series**. *Current urology* 2016, **9**(2):93-103.
91. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, Lubeck DP, Kattan MW, Carroll PR, Litwin MS: **Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE**. *The Journal of urology* 2004, **171**(2 Pt 1):703-707; discussion 707-708.
92. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, Budiharto T, Ameye F, Bogaerts K, Van Poppel H: **Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer**. *European urology* 2013, **63**(3):450-458.
93. Jeschke S, Lusuardi L, Myatt A, Hruby S, Pirich C, Janetschek G: **Visualisation of the lymph node pathway in real time by laparoscopic radioisotope- and fluorescence-guided sentinel lymph node dissection in prostate cancer staging**. *Urology* 2012, **80**(5):1080-1086.
94. Аляев ЮГ, Безруков ЕА, Сирота ЕС, Морозов АО: **Флуоресцентная визуализация с Индоцианином Зелёным в урологии**. *Урология* 2016, **1**:106-111.
95. Wawroschek F, Vogt H, Weckermann D, Wagner T, Hamm M, Harzmann R: **Radioisotope guided pelvic lymph node dissection for prostate cancer**. *The Journal of urology* 2001, **166**(5):1715-1719.
96. Русаков ИГ, Алексеев БЯ, Нюшко КМ, Франк ГА, Белова ЕА, Беспалов ПД, Воробьев НВ, Поляков ВА: **Радиоизотопная лимфосцинтиграфия как метод уточняющей диагностики метастатического поражения лимфатических узлов у больных локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы**. *Вопросы онкологии* 2006, **52**:686-690.
97. Hacker A, Jeschke S, Leeb K, Prammer K, Ziegerhofer J, Sega W, Langsteger W, Janetschek G: **Detection of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostate cancer: comparison of [18F]fluorocholine positron emission tomography-computerized**

tomography and laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *The Journal of urology* 2006, **176**(5):2014-2018; discussion 2018-2019.

98. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW: **Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005**. *Urology* 2007, **69**(6):1095-1101.
99. Winter A, Kneib T, Rohde M, Henke RP, Wawroschek F: **First Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Involvement in Prostate Cancer Patients Undergoing Radioisotope Guided Sentinel Lymph Node Dissection**. *Urologia internationalis* 2015, **95**(4):422-428.
100. Holl G, Dorn R, Wengenmair H, Weckermann D, Sciuk J: **Validation of sentinel lymph node dissection in prostate cancer: experience in more than 2,000 patients**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009, **36**(9):1377-1382.
101. Rosenthal EL, Warram JM, Bland KI, Zinn KR: **The status of contemporary image-guided modalities in oncologic surgery**. *Annals of surgery* 2015, **261**(1):46-55.
102. Polom W, Markuszewski M, Rho YS, Matuszewski M: **Use of invisible near infrared light fluorescence with indocyanine green and methylene blue in urology. Part 2**. *Central European journal of urology* 2014, **67**(3):310-313.
103. Reuthebuch O, Haussler A, Genoni M, Tavakoli R, Odavic D, Kadner A, Turina M: **Novadaq SPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery bypass grafting**. *Chest* 2004, **125**(2):418-424.
104. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S: **Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography**. *Survey of ophthalmology* 2000, **45**(1):15-27.
105. Nakajima T, Mitsunaga M, Bander NH, Heston WD, Choyke PL, Kobayashi H: **Targeted, activatable, in vivo fluorescence imaging of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive tumors using the quenched humanized J591 antibody-indocyanine green (ICG) conjugate**. *Bioconjugate chemistry* 2011, **22**(8):1700-1705.
106. Manny TB, Patel M, Hemal AK: **Fluorescence-enhanced robotic radical prostatectomy using real-time lymphangiography and tissue marking with percutaneous injection of unconjugated indocyanine green: the initial clinical experience in 50 patients**. *European urology* 2014, **65**(6):1162-1168.
107. Hruby S, Englberger C, Lusuardi L, Schatz T, Kunit T, Abdel-Aal AM, Hager M, Janetschek G: **Fluorescence Guided Targeted Pelvic Lymph Node Dissection for Intermediate and High Risk Prostate Cancer**. *The Journal of urology* 2015, **194**(2):357-363.
108. Young HH: **Use of radium in cancer of the prostate and bladder**. *Jama* 1917, **68**:1174-1177.

109. Holm H: **Transperineal iodine-125 seed implantation in prostate cancer guided by transrectal ultrasonography**. *Journal of Urology* 1983, **130**:283-286.
110. Del Regato JA: **Radiotherapy in the conservative treatment of operable and locally inoperable carcinoma of the prostate**. *Radiology* 1987, **88**:761-766.
111. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F *et al*: **Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial**. *Lancet* 2009, **373**(9660):301-308.
112. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM *et al*: **Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer**. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008, **26**(15):2497-2504.
113. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C *et al*: **Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial**. *Lancet* 2002, **360**(9327):103-106.
114. Ishiyama H, Satoh T, Kitano M, Tabata K, Komori S, Ikeda M, Soda I, Kurosaka S, Sekiguchi A, Kimura M *et al*: **High-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy combined with long-term hormonal therapy for high-risk and very high-risk prostate cancer: outcomes after 5-year follow-up**. *Journal of radiation research* 2014, **55**(3):509-517.
115. Дзрьялова СЛ, Алексеев БЯ, Гришина ЮА: **Отдаленные результаты лучевой терапии локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы**. *Российский онкологический журнал* 2008, **2**:22-28.
116. Kalbasi A, Li J, Berman A, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, Small DS, Mitra N, Bekelman JE: **Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer**. *JAMA oncology* 2015, **1**(7):897-906.
117. Nomiya T, Tsuji H, Toyama S, Maruyama K, Nemoto K, Tsujii H, Kamada T: **Management of high-risk prostate cancer: radiation therapy and hormonal therapy**. *Cancer treatment reviews* 2013, **39**(8):872-878.
118. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Huddart RA, Jose CC *et al*: **Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial**. *The Lancet Oncology* 2014, **15**(4):464-473.

119. Schmid MP, Potter R, Bombosch V, Sljivic S, Kirisits C, Dorr W, Goldner G: **Late gastrointestinal and urogenital side-effects after radiotherapy--incidence and prevalence. Subgroup-analysis within the prospective Austrian-German phase II multicenter trial for localized prostate cancer**. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012, **104**(1):114-118.
120. Hanna JM, Peterson AC, Mantyh C: **Rectourethral fistulas in the cancer survivor**. *Current opinion in urology* 2014, **24**(4):382-388.
121. Хмелевский ЕВ, Канчели ИН, Каприн АД: **Протонно-фотонная лучевая терапия местно-распространенного рака простаты**. *Исследования и практика в медицине* 2017, **1**:110.
122. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, Messing E, Okunieff P: **Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?** *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, **58**(1):3-10.
123. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, Gonzalez Vidal V, Garcia Gomez R, Albert Antequera M: **Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options**. *Radiation oncology* 2014, **9**:258.
124. Huggins CB, Hodges CV: **Studies on prostate cancer: 1. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.** *Cancer research* 1941, **1**:203.
125. Lou DY, Fong L: **Neoadjuvant therapy for localized prostate cancer: Examining mechanism of action and efficacy within the tumor**. *Urologic oncology* 2016, **34**(4):182-192.
126. Harrington JM, Schwenke DC, Epstein DR, Bailey DE, Jr.: **Androgen-deprivation therapy and metabolic syndrome in men with prostate cancer**. *Oncology nursing forum* 2014, **41**(1):21-29.
127. Linder BJ, Boorjian SA, Umbreit EC, Carlson RE, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Karnes RJ: **Interaction of adjuvant androgen deprivation therapy with patient comorbidity status on overall survival after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer**. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 2013, **20**(8):798-805.
128. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC: **Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches**. *Oncogene* 2013, **32**(49):5501-5511.
129. Harris WP, Mostaghel EA, Nelson PS, Montgomery B: **Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion**. *Nature clinical practice Urology* 2009, **6**(2):76-85.
130. Chopra S, Rashid P: **Management of castration-resistant (advanced) prostate cancer (CRPC): rationale, progress and future directions**. *Australian family physician* 2015, **44**(5):302-305.

131. Алексеев БЯ, Нюшко КМ: **Интермиттирующая гормональная терапия у больных раком предстательной железы**. *Онкоурология* 2011, **4**:12-16.
132. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ: **Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients**. *Human pathology* 2000, **31**(5):578-583.
133. Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM: **Pulmonary metastases from prostate cancer**. *Cancer* 1995, **75**(11):2706-2709.
134. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU *et al*: **Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis**. *The Journal of urology* 2005, **173**(3):797-802.
135. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW: **Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus**. *International journal of clinical practice* 2004, **58**(4):382-390.
136. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ *et al*: **PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis**. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006, **64**(4):1140-1150.
137. Brandle E, Hautmann O, Bachem M, Kleinschmidt K, Gottfried HW, Grunert A, Hautmann RE: **Serum half-life time determination of free and total prostate-specific antigen following radical prostatectomy--a critical assessment**. *Urology* 1999, **53**(4):722-730.
138. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Терновой СК, Григорьев НА, Безруков ЕА, Морозов СП, Лачинов ЭЛ, Мартиросян ГА: **Диагностика местного рецидива рака простаты послерадикальной простатэктомии: нативная эндоректальная мрт и эндоректальная мрт с динамическим контрастированием**. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013, **8**(2):249-256.
139. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, Ntreta M, Lodi F, Martorana G, Fanti S: **11C-choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT**. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2014, **41**(5):878-886.
140. Garcia JR, Romera N, Cozar M, Soler M, Moragas M, Escobar M: **(11)C-choline PET/CT and multiparametric MRI in patients with biochemical relapse of prostate cancer**. *Actas urologicas espanolas* 2015, **39**(4):259-263.
141. Perez BA, Koontz BF: **Radiotherapy before and after radical prostatectomy for high-risk and locally advanced prostate cancer**. *Urologic oncology* 2015, **33**(5):226-234.

142. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Крупинов ГЕ, Рапопорт ЛМ, Амосов АВ, Безруков ЕА, Новичков НД, Лачинов ЭЛ, Ганжа ТМ, Обухов АА *et al*: **Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у пациентов после радикальной простатэктомии**. *Урология* 2014, **5**:72-76.
143. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Амосов АВ, Рапопорт ЛМ, Безруков ЕА, Крупинов ГЕ, Новичков НД, Ганжа ТМ, Обухов АА, Лернер ЮВ *et al*: **Локальный рецидив рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии. Современные методы диагностики и лечения (эндоректальная магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, гистосканирование, вифу).** *Клиническая нефрология* 2014, **4**:43-50.
144. Song W, Jung US, Suh YS, Jang HJ, Sung HH, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY *et al*: **High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after radiotherapy**. *Korean journal of urology* 2014, **55**(2):91-96.
145. Нюшко КМ, Крашенинников АА, Сергиенко СА, Алексеев БЯ, Калпинский АС, Воробьев НВ, Сафронова ЕЮ, Каприн АД: **Результаты спасительной лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы после радикального лечения**. *Исследования и практика в медицине* 2017, **4**:87.
146. Алексеев БЯ, Нюшко КМ, С.А. Р, А.К. Н, Д.Г. П, Т.Т. А, Крашенинников АА, Сафронова ЕЮ, Калпинский АС, М.А. Г *et al*: **Мультицентровое исследование по оценке эффективности сальважной лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы с прогрессированием заболевания после проведенного радикального лечения**. *Исследования и практика в медицине* 2016, **3**(4):8-18.
147. Heidenreich A, Moul JW, Shariat S, Karnes RJ: **Role of salvage lymph node dissection in prostate cancer**. *Current opinion in urology* 2016, **26**(6):581-589.
148. Алексеев БЯ, Нюшко КМ, Крашенинников АА, Калпинский АС, Воробьев НВ, Каприн АД: **Рак предстательной железы высокого риска стадии cT2c: действительно значимый фактор прогноза?** *Исследования и практика в медицине* 2017, **4**:18.
149. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading C: **The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System**. *The American journal of surgical pathology* 2016, **40**(2):244-252.
150. Обухов АА: **Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования**. Москва: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 2013.

151. Abboudi H, Khan MS, Guru KA, Froghi S, de Win G, Van Poppel H, Dasgupta P, Ahmed K: **Learning curves for urological procedures: a systematic review**. *BJU international* 2014, **114**(4):617-629.