

Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза

Б.Я. Алексеев^{1,2}, А.А. Крашенинников³, К.М. Ньюшко⁴, Н.В. Воробьев^{3,5}, А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

⁴Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день остается одним из наиболее актуальных вопросов онкологии. В России ежегодно увеличиваются заболеваемость и смертность от РПЖ. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ мужчин является самым высоким среди всех злокачественных новообразований в России и составляет 87,7 % за 10 лет (с 2008 по 2018 г.). Около трети больных с впервые выявленным РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования. В данной статье приведены результаты хирургического лечения больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель исследования — оценка показателей выживаемости больных РПЖ высокого риска прогрессирования после хирургического лечения. Анализ факторов прогноза, влияющих на показатели выживаемости больных данной категории.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 1507 больных РПЖ высокого риска прогрессирования, которым выполняли хирургическое лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена. Для определения степени влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости после хирургического лечения больных распределили по группам (наличие одного или нескольких факторов: уровень простатического специфического антигена >20 нг/мл, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 8–10 и клиническая стадия сТ3–4).

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Показатели 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости в общей группе больных составили 57,4 %, 5-летней общей и опухолевоспецифической выживаемости — 94,4 и 97,7 % соответственно. В зависимости от наличия и количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ биохимический рецидив регистрировали с различной частотой, также выявлены различия показателей выживаемости ($p < 0,0001$). В зависимости от числа неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ частота выявления местного рецидива и прогрессирования также различалась: по мере увеличения количества неблагоприятных факторов прогноза показатели выживаемости снижались.

Заключение. Для определения рациональной лечебной тактики после хирургического лечения больных РПЖ высокого риска рекомендовано использовать расширенную классификацию (в зависимости от количества неблагоприятных факторов), поскольку количество факторов прогноза оказывает влияние на показатели выживаемости.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, хирургическое лечение, онкологические результаты, фактор прогноза

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Крашенинников А.А., Ньюшко К.М. и др. Хирургическое лечение больных раком предстательной железы с высоким риском прогрессирования: отдаленные онкологические результаты и факторы прогноза. Онкоурология 2020;16(4):99–111.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-4-99-111



Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors

B. Ya. Alekseev^{1,2}, A. A. Krashenninikov³, K. M. Nyushko⁴, N. V. Vorobyev^{3,5}, A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Background. Prostate cancer (PCa) remains one of the most relevant problems in oncology. The incidence and mortality of PCa is constantly rising in Russia. The rate of annual increase in the number of new PCa cases is the highest among all malignancies in Russia and reaches 87.7 % over 10 years (from 2008 to 2018). Approximately one-third of patients have high-risk PCa. This article analyzes the outcomes of surgical treatment in high-risk PCa patients.

Objective: to evaluate survival of patients with high-risk PCa after surgical treatment and analyze prognostic factors affecting survival.

Materials and methods. This retrospective study included 1507 high-risk PCa patients who have undergone surgical treatment at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute. Study participants were divided into groups to assess the effect of preoperative prognostic factors on patient survival after surgery. The following factors were analyzed: level of prostate specific antigen >20 ng/mL, Gleason score 8–10, and cT3–4 clinical stage.

Results. Median follow-up time was 58 months. The five-year biochemical relapse-free survival rate in the general group was 57.4 %; five-year overall and cancer-specific survival rates were 94.4 % and 97.7 %, respectively. The incidence of biochemical relapses and survival rates depended on the presence and number of risk factors in the groups studied ($p < 0.0001$). The frequency of local relapses and disease progression also depended on the number of risk factors: the more poor prognostic factors the patient had, the lower was the survival.

Conclusion. To find an optimal treatment strategy for high-risk PCa patients after surgery, we recommend using an extended classification (depending on the number of risk factors), since the number of prognostic factors affects survival rates.

Key words: prostate cancer, high risk, surgical treatment, cancer outcomes, prognostic factor

For citation: Alekseev B.Ya., Krashennnikov A.A., Nyushko K.M. et al. Surgical treatment of patients with high-risk prostate cancer: long-term outcomes and prognostic factors. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(4):99–111. (In Russ.).

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем онкологии. Ежегодно в мире впервые выявляют более миллиона случаев РПЖ, при этом регистрируют около 366 случаев смерти по причине прогрессирования заболевания [1]. В России также ежегодно увеличиваются заболеваемость и смертность от РПЖ. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,9 % от всех диагностированных злокачественных новообразований у мужчин, а в группе мужчин старше 60 лет данный показатель увеличивается до 18,4 % [2, 3]. Темп ежегодного прироста числа заболевших РПЖ мужчин является самым высоким среди всех злокачественных новообразований в России и составляет 87,7 % за 10 лет (с 2008 по 2018 г.). В 2019 г. в России показатель заболеваемости РПЖ составил 176,3 на 100 тыс. мужчин [4]. Среди впервые выявленного РПЖ в 2019 г. у 20,7 % больных диагностированы местно-распространенные опухоли, у 59,7 % — локализованный РПЖ, у 18,7 % — метастатический.

Необходимо отметить, что у части больных локализованным РПЖ верифицируют низкодифференцированный рак (сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10) или выявляют значительное повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) (>20 нг/мл). Поскольку каждый из вышеперечисленных факторов в отдельности позволяет классифицировать заболевание как РПЖ высокого риска прогрессирования, следует предположить,

что около трети больных с впервые диагностированным неметастатическим РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования.

Показатель смертности мужского населения от РПЖ занимает 3-е место после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (25,9 %), рака желудка (10,4 %) и составляет 8,2 %. Тактика лечения больных РПЖ определяется на мультидисциплинарном консилиуме с участием онколога-хирурга, лучевого терапевта, химиотерапевта в присутствии пациента, где разъясняются все преимущества и недостатки каждого из методов лечения [5]. Возможными вариантами терапии у данной категории пациентов являются хирургическое лечение [6–8] на 1-м этапе или гормонолучевая терапия [9–11].

В данной статье приведены результаты хирургического лечения больных РПЖ высокого риска прогрессирования.

Цель исследования — оценить показатели выживаемости больных РПЖ высокого риска прогрессирования после хирургического лечения, проанализировать факторы прогноза, оказывающие влияние на показатели выживаемости больных данной категории.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ базы данных, включающей 2255 больных РПЖ. В настоящее исследование были включены 1507 больных локализованным или местно-распространенным РПЖ с высоким риском прогрессирования. К группе высокого риска относили больных с наличием 1, 2 или нескольких

неблагоприятных предоперационных факторов: начальный уровень ПСА >20 нг/мл, клиническая стадия ≥T2c или наличие низкодифференцированной опухоли (индекс Глисона >7; ISUP 4–5). Всем больным проводили хирургическое лечение в период с 1998 по 2019 г. Радикальную простатэктомию (РПЭ) выполняли позадилобным доступом, всем больным проводили тазовую лимфаденэктомию (ТЛАЭ). Характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики больных раком предстательной железы до хирургического лечения

Table 1. Characteristics of prostate cancer patients before surgical treatment

Показатель Parameter	Значение Value
Средний индекс массы тела (диапазон), кг/м ² Mean body mass index (range), kg/m ²	27,8 ± 4 (17,9–45,9)
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63,3 ± 6,3 (41–80)
Средний начальный уровень простатического специфического антигена (диапазон), нг/мл Mean baseline level of prostate-specific antigen (range), ng/mL	20,6 (0,2–394)
Клиническая стадия, n (%): Clinical stage, n (%):	
сT1a–с	26 (1,7)
сT2a–b	78 (5,2)
сT2c	867 (57,5)
сT3a	311 (20,7)
сT3b	220 (14,6)
сT4	5 (0,3)
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):	
≤6 (ISUP 1)	606 (40,2)
7 (3 + 4) (ISUP 2)	368 (24,4)
7 (4 + 3) (ISUP 3)	204 (13,5)
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5) (ISUP 4)	179 (11,9)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5) (ISUP 4)	
9–10 (ISUP 5)	105 (7,0)
дифференцировка не определена unknown	45 (3,0)

Процент биоптатов, в которых выявлен рак (процент положительных биоптатов), определен у 994 (66,0 %) больных. Медиана числа положительных биоптатов составила 52,3 %, среднее значение – 59,3 ± 30,2 (5,6–100) %. У 232 (15,4 %) больных при биопсии предстательной железы во всех 100 % биоптатов выявили рак, у 263 (17,5 %) пациентов доля биоптатов, в которых верифицировали рак, составила 50,1–99 %. У 135 (9,0 %) больных данный показатель составил ровно 50 %, у 361 (24,0 %) – менее 50 %.

Для определения степени влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости после хирургического лечения больные РПЖ высокого

риска были распределены по группам с использованием следующих критериев: уровень ПСА >20 нг/мл или ≤20 нг/мл; дифференцировка опухоли по шкале Глисона после биопсии 8–10 баллов или ≤7 баллов (ISUP 4–5 или 1–3); клиническая стадия сT3–4 или сT1–2.

В группе условно «благоприятного прогноза» у больных выявляли только 1 фактор (ПСА >20 нг/мл, или дифференцировка опухоли по шкале Глисона после биопсии 8–10 баллов, или клиническая стадия сT3–4). В группе условно «промежуточного прогноза» у больных диагностировали 2 из 3 факторов прогноза, в группе условно «неблагоприятного» – комбинацию всех 3 факторов. Отдельно выделена группа больных, у которых по данным предоперационного обследования выявляли локализованную опухоль предстательной железы с поражением обеих долей (клиническая стадия сT2c), но без наличия других неблагоприятных факторов (табл. 2).

Распределение больных в группах в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли представлено в табл. 3.

Таким образом, мы подразделили больных РПЖ высокого риска прогрессирования в зависимости от наличия 1, 2 или 3 неблагоприятных факторов прогноза (или отсутствия неблагоприятных факторов в группе больных локализованным РПЖ сT2c). Предполагается, что показатели выживаемости без рецидива или прогрессирования РПЖ у этих больных будут различаться, а комплексный анализ факторов прогноза позволит более рационально подходить к выбору тактики лечения у каждого пациента.

Результаты

В результате планового морфологического исследования у 3 больных не выявлено очагов злокачественной опухоли в ткани предстательной железы, у 585 (38,8 %) больного верифицирован локализованный, у 919 (61,0 %) – местно-распространенный РПЖ. Метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) диагностированы при плановом исследовании операционного материала у 431 (28,6 %) пациента, причем в этой группе только у 26 (6,0 %) больных РПЖ оказался локализованным, а у остальных 405 (94,0 %) – местно-распространенным (табл. 4).

По данным предоперационного стадирования локализованный РПЖ выявлен у 971 (64,4 %) больного. Однако при гистологическом исследовании операционного материала практически у половины из этих больных верифицирован местно-распространенный РПЖ – у 478 (49,2 %), а локализованный рак подтвержден лишь у 493 (50,8 %) больных. У 174 (18,7 %) больных из этой группы при плановом гистологическом исследовании выявлены метастазы в регионарных ЛУ. Таким образом, недооценка распространенности

Таблица 2. Группы больных раком предстательной железы в зависимости от комбинации предоперационных факторов прогноза

Table 2. Groups of prostate cancer patients depending on the combination of preoperative prognostic factors

Группа Group	Фактор Factor			n	%
	Уровень простатического специфического антигена ПСА >20 нг/мл Prostate-specific antigen >20 ng/mL	cT3–4	Сумма баллов по шкале Глисона 8–10 Total Gleason score 8–10		
Только cT2c Only cT2c	–	–	–	608	40,4
1 фактор 1 factor	±	±	±	528	35,0
2 фактора 2 factors	±	±	±	282	18,7
3 фактора 3 factors	+	+	+	89	5,9

Таблица 3. Характеристики больных раком предстательной железы высокого риска в группах, n (%)

Table 3. Characteristics of high-risk prostate cancer patients in the groups studied, n (%)

Характеристика Characteristic	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)
Клиническая стадия: Clinical stage:				
cT1a–c	–	26 (4,9)	–	–
cT2a–b	–	72 (13,7)	6 (2,1)	–
cT2c	608 (100)	229 (43,3)	30 (10,6)	–
cT3a	–	145 (27,5)	134 (47,5)	32 (36)
cT3b	–	55 (10,4)	109 (38,7)	55 (61,8)
cT4	–	1 (0,2)	3 (1,1)	2 (2,2)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				
≤6	343 (56,4)	205 (38,8)	59 (20,9)	–
7 (3 + 4)	166 (27,3)	128 (24,2)	71 (25,3)	–
7 (4 + 3)	72 (11,9)	77 (14,6)	50 (17,7)	–
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5)	–	72 (13,7)	52 (18,4)	55 (61,8)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5)	–	–	–	–
9–10	–	29 (5,5)	42 (14,8)	34 (38,2)
дифференцировка не определена unknown	27 (4,4)	17 (3,2)	8 (2,9)	–

опухолевого процесса имела место у 49,2 % больных. По данным предоперационного обследования местнораспространенные формы РПЖ диагностированы у 536 (35,6 %) больных. При анализе результатов планового гистологического исследования операционного материала у 95 (17,7 %) больных диагностирован локализованный РПЖ, при этом в 16 (3 %) случаях имела место инвазия опухоли в капсулу железы без инвазии парапростатической клетчатки. В данной группе при гистологическом исследовании инвазия опухоли за пределы капсулы железы (pT3a) выявлена

в 133 (24,8 %) случаях, инвазия в строму семенных пузырьков (pT3b) – в 279 (52,1 %), инвазия скелетных мышц или шейки мочевого пузыря (pT4) – в 29 (5,4 %). У 257 (47,9 %) больных из данной группы диагностированы метастазы в регионарных ЛУ. Таким образом, степень гиперстадирования РПЖ при предоперационном обследовании составила 17,7 %.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования ЛУ. Среднее количество удаленных ЛУ в общей группе составило 23 ± 10,4 (2–71), медиана – 23; метастазы в ЛУ диагностированы у 431 (28,6 %) больного.

Таблица 4. Распределение больных раком предстательной железы в зависимости от патоморфологической стадии

Table 4. Distribution of prostate cancer patients depending on their pathomorphological stage

Стадия рака предстательной железы pT pT stage of prostate cancer	n	%
Локализованная: Localized:		
pT0	3	0,2
pT2a	16	1,1
pT2b	35	2,3
pT2c	534	35,4
Местно-распространенная: Locally advanced:		
pT3a	361	24
pT3b	520	34,5
pT4	38	2,5
pN1	431	28,6

Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $4,14 \pm 4,9$ (1–28), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения, т.е. соотношение числа метастазов к общему количеству удаленных ЛУ у 1 больного, умноженное на 100 %, составила $17,0 \pm 18,5$ (1,8–100) %, медиана – 10 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 248 (57,5 %) из 431 случая. Положительный хирургический край (ПХК) выявлен у 219 (14,5 %) больных (табл. 5).

При анализе количества удаленных ЛУ в зависимости от объема ТЛАЭ выявлены следующие различия. При выполнении стандартной ТЛАЭ среднее количество удаленных ЛУ составило $13 \pm 6,1$ (2–38), медиана – 13; метастазы в ЛУ диагностированы у 73 (17,5 %) больных. Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $2,9 \pm 2,9$ (1–17), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения ЛУ у 1 больного составила $22,6 \pm 21$ (3,2–100) %, медиана – 15 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 32 (43,8 %) из 73 случаев (см. табл. 5).

После выполнения расширенной ТЛАЭ среднее количество удаленных ЛУ составило $27 \pm 9,2$ (5–71), медиана – 26; метастазы в ЛУ диагностированы у 358 (32,9 %) больных. Среднее количество лимфогенных метастазов у 1 пациента составило $4,4 \pm 5,2$ (1–28), медиана – 2. Средняя плотность метастатического поражения ЛУ у 1 больного составила $15,9 \pm 17,7$ (1,8–100) %, медиана – 8,9 %. Инвазия метастаза за капсулу ЛУ верифицирована в 216 (60,3 %) из 358 случаев (см. табл. 5).

По данным проведенного анализа (U-критерий Манна–Уитни) подтверждено, что при выполнении расширенной ТЛАЭ удаляется больше ЛУ, что позволяет практически в 2 раза увеличить частоту выявления лимфогенных метастазов ($p < 0,001$). Тем не менее не достигнуты статистически значимые различия количества выявленных метастазов у 1 больного в зависимости от объема ТЛАЭ. Наиболее часто (31,7 %) лимфогенные метастазы выявляли в наружных

Таблица 5. Количество удаленных ЛУ, частота выявления метастазов и другие характеристики в зависимости от объема ТЛАЭ

Table 5. Number of lymph nodes removed, frequency of metastasis detection, and other characteristics depending on the volume of pelvic lymphadenectomy

Характеристика Characteristic	Общая группа (n = 1507) General group (n = 1507)	Стандартная ТЛАЭ (n = 418) Standard PLAE (n = 418)	Расширенная ТЛАЭ (n = 1089) Extended PLAE (n = 1089)	p
Среднее число удаленных ЛУ Mean number of LNs removed	23	13	27	<0,001
Медиана удаленных ЛУ Median number of LNs removed	23	13	26	<0,001
Частота выявления метастазов, % Frequency of metastasis detection, %	28,6	17,5	32,9	<0,001
Среднее число выявленных метастазов у 1 больного Mean number of detected metastases in 1 patient	4,14	2,9	4,4	0,07
Медиана выявленных метастазов у 1 больного Median number of detected metastases in 1 patient	2	2	2	0,07
Плотность метастатического поражения ЛУ, % Density of metastatic LN lesions, %	17,0	22,6	15,9	<0,001
Частота выявления инвазии за капсулу ЛУ, % Frequency of invasion beyond the LN capsule, %	57,5	43,8	60,3	0,009

Примечание. ЛУ – лимфатический узел; ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия.

Note. LN – lymph node; PLAE – pelvic lymphadenectomy.

подвздошных ЛУ. В обтураторных и внутренних подвздошных – в 29,8 и 23,5 % случаев соответственно. Реже всего метастазы локализовались в общих подвздошных (12,8 %) и пресакральных (2,2 %) ЛУ.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования в группах. Далее представлены результаты планового гистологического исследования операционного материала в группах больных РПЖ в зависимости от количества неблагоприятных клинических факторов или их отсутствия у пациентов с клинически локализованным РПЖ сT2c. Распределение больных различных групп в зависимости от клинической стадии и дифференцировки опухоли представлено в табл. 6.

В группе больных РПЖ со стадией сT2c у 264 (43,4 %) пациентов после планового гистологического исследования верифицированы местно-распространенные опухоли, у 19 (3,1 %) больных выявлено поражение только одной доли предстательной железы. В 43 (7,1 %) случаях отмечен ПХК. Наиболее часто в данной группе больных верифицировали высокодифференцированные опухоли – у 232 (38,2 %) больных, умеренно-дифференцированные – у 260 (49,2 %). Низкодифференцированный рак (ISUP 4–5) выявляли значительно реже – только у 34 (6,4 %) больных. В 82 (13,5 %)

случаях дифференцировку опухоли по шкале Глисона определить не представлялось возможным по причине проведения неoadъювантной гормонотерапии, у данных пациентов определяли степень патоморфоза опухолевой ткани.

В группе больных с 1 неблагоприятным фактором прогноза местно-распространенные опухоли диагностированы при плановом гистологическом исследовании в 323 (61,2 %) случаях, локализованный РПЖ – в 204 (38,6 %). ПХК выявлен у 66 (12,5 %) больных. Высокодифференцированный рак в данной группе верифицировали у 110 (20,8 %) больных, умеренно-дифференцированный – у 205 (38,8 %), низкодифференцированный рак – у 93 (17,6 %). В 119 (22,6 %) случаях определяли степень патоморфоза опухолевой ткани.

В группе больных с 2 неблагоприятными факторами местно-распространенные опухоли выявлены у 250 (88,7 %) пациентов, локализованный рак – лишь у 31 (11 %). ПХК определялся у 80 (28,4 %) больных. Высокодифференцированный рак диагностирован у 25 (8,9 %) больных, умеренно-дифференцированный – у 81 (28,7 %). Низкодифференцированный рак в данной группе верифицировали практически у трети пациентов – в 88 (31,2 %) случаях. У 88 (31,2 %) пациентов дифференцировка опухоли

Таблица 6. Характеристики больных раком предстательной железы высокого риска в группах (данные планового гистологического исследования операционного материала), n (%)

Table 6. Characteristics of high-risk prostate cancer patients in the groups studied (results of histological examination of surgical specimens), n (%)

Характеристика Characteristic	Только сT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)
Патоморфологическая стадия: Pathomorphological stage:				
pT0	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	–
pT2a	3 (0,5)	13 (2,5)	–	–
pT2b	16 (2,6)	14 (2,7)	5 (1,8)	–
pT2c	324 (53,3)	177 (33,5)	26 (9,2)	7 (7,9)
pT3a	135 (22,2)	133 (25,1)	78 (27,7)	15 (16,8)
pT3b	126 (20,7)	177 (33,5)	158 (56,0)	59 (66,3)
pT4	3 (0,5)	13 (2,5)	14 (4,9)	8 (9,0)
Сумма баллов по шкале Глисона: Gleason score:				
≤6	232 (38,2)	110 (20,8)	25 (8,9)	–
7 (3 + 4)	176 (28,9)	118 (22,3)	30 (10,6)	3 (3,4)
7 (4 + 3)	84 (13,8)	87 (16,5)	51 (18,0)	7 (7,9)
8 (4 + 4, или 5 + 3, или 3 + 5)	20 (3,3)	44 (8,3)	39 (13,9)	9 (10,1)
8 (4 + 4, or 5 + 3, or 3 + 5)				
9–10	14 (2,3)	50 (9,5)	49 (17,5)	35 (39,3)
дифференцировка не определена unknown	82 (13,5)	119 (22,6)	88 (31,1)	35 (39,3)
Степень патоморфоза: Grade of pathomorphosis:				
I	36 (5,9)	59 (11,2)	48 (17,0)	14 (15,7)
II	37 (6,1)	47 (8,9)	30 (10,6)	17 (19,1)
III	9 (1,5)	13 (2,5)	10 (3,5)	4 (4,5)

не определена по причине проведенной неоадьювантной гормонотерапии.

В группе больных со всеми 3 неблагоприятными факторами прогноза в подавляющем большинстве случаев выявлен местно-распространенный РПЖ – у 82 (92,1 %) больных. Только у 7 больных данной группы верифицированы локализованные опухоли, что составило 7,9 %. ПХК определяли значительно чаще – у 30 (33,7 %) больных. В этой группе наиболее часто (практически у половины пациентов) верифицировали низкодифференцированные опухоли – в 44 (49,4 %) случаях. Умеренно-дифференцированные опухоли выявлены у 10 (11,2 %) больных, высокодифференцированные

опухоли в этой группе вообще не обнаружены. Неоадьювантную гормонотерапию проводили 35 (39,3 %) больным, вследствие чего определяли не дифференцировку опухоли по шкале Глисона, а степень патоморфоза.

Результаты послеоперационного патоморфологического исследования ЛУ в группах. Среднее количество удаленных ЛУ, частота выявления лимфогенных метастазов, среднее количество и медиана количества метастазов у 1 больного, а также плотность метастатического поражения, частота экстракапсулярной инвазии лимфогенных метастазов, частота выявления ПХК и его протяженность в группах представлены в табл. 7.

Таблица 7. Количество удаленных ЛУ, частота выявления метастазов и другие характеристики в группах

Table 7. Number of lymph nodes removed, frequency of metastases, and other characteristics of patients in the groups studied

Характеристика Characteristics	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)	p
Среднее число удаленных ЛУ Mean number of LNs removed	21,6	23,5	25,4	29,2	<0,001
Медиана удаленных ЛУ Median number of LNs removed	21	22	24	28	–
Частота выявления метастазов, n (%) Frequency of metastasis detection, n (%)	90 (14,8)	132 (25,0)	148 (52,5)	61 (68,5)	<0,001
Среднее число выявленных метастазов у 1 больного Mean number of detected metastases in 1 patient	2,8	3,5	4,3	7,1	<0,001
Медиана выявленных метастазов у 1 больного Median number of detected metastases in 1 patient	2	2	3	4	–
Метастазы, n: Metastases, n:					
в 1 ЛУ to 1 LN	40	50	54	10	
в 2 ЛУ to 2 LNs	23	28	17	8	–
в ≥3 ЛУ to ≥3 LNs	27	54	77	43	
Средняя плотность метастатического поражения ЛУ, % Density of metastatic LN lesions, %	12,4	17,0	16,4	25,4	0,0017
Частота выявления инвазии за капсулу ЛУ, % Frequency of invasion beyond the LN capsule, %	16,5	47,0	63,5	78,7	0,0001
Частота выявления положительного края резекции, n (%) Frequency of positive resection margin, n (%)	43 (7,1)	66 (12,5)	80 (28,4)	30 (33,7)	<0,001
Средняя протяженность положительного края резекции, мм Mean length of positive resection margin, mm	3,5	4,5	6,0	6,2	0,21

Примечание. ЛУ – лимфатический узел.

Note. LN – lymph node.

Как видно из данных табл. 7, по мере увеличения количества неблагоприятных факторов прогноза, увеличивается количество выявленных метастазов в регионарных тазовых ЛУ, возрастает плотность метастатического поражения, а также частота экстракапсулярной инвазии метастазов.

Частота выявления лимфогенных метастазов также различалась в зависимости от анатомической области в группах. Так, при наличии у пациента только 1 неблагоприятного фактора частота выявления метастазов в наружных подвздошных, obturatorных, внутренних подвздошных, общих подвздошных и пресакральных

ЛУ составила соответственно 59,1; 43,2; 54,5; 22,7 и 3,0 %. В случае наличия 2 неблагоприятных предоперационных факторов – 62,8; 48,0; 56,1; 27,7 и 3,4 % соответственно. Однако в группе больных РПЖ с наличием всех неблагоприятных предоперационных факторов (уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8–10, сТ3а–Т3b) метастазы в общих подвздошных и пресакральных ЛУ выявляли у 41,0 и 9,8 % больных, в наружных подвздошных, obturatorных и внутренних подвздошных – у 75,4; 62,3 и 55,7 % соответственно. При этом у 1 пациента зачастую выявляли метастазы в нескольких ЛУ различных локализаций (табл. 8).

Таблица 8. Частота выявления метастазов в лимфатических узлах в зависимости от анатомической области в группах больных с N1
Table 8. Frequency of lymph node metastases depending on their location in patients with stage N1 cancer

Параметр Parameter	Только сТ2с (n = 90) Only cT2c (n = 90)	1 фактор (n = 132) 1 factor (n = 132)	2 фактора (n = 148) 2 factors (n = 148)	3 фактора (n = 61) 3 factors (n = 61)	p
Наружные подвздошные <i>External iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	73	136	223	110	–
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	49 (54,4)	78 (59,1)	93 (62,8)	46 (75,4)	0,024
Внутренние подвздошные лимфатические узлы <i>Internal iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	74	111	134	83	–
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	42 (46,7)	57 (43,2)	71 (48,0)	38 (62,3)	0,0004
Обтураторные лимфатические узлы <i>Obturator lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	86	127	175	121	–
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	53 (58,9)	72 (54,5)	83 (56,1)	34 (55,7)	0,11
Общие подвздошные лимфатические узлы <i>Common iliac lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	9	56	87	67	–
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	9 (10,0)	30 (22,7)	41 (27,7)	25 (41,0)	0,099
Пресакральные лимфатические узлы <i>Presacral lymph nodes</i>					
Всего метастазов Total number of metastases	1	6	12	18	–
Пациенты, у которых выявлены метастазы, n (%) Patients with metastases, n (%)	1 (1,1)	4 (3,0)	5 (3,4)	6 (9,8)	0,56

Таблица 9. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы высокого риска после хирургического лечения

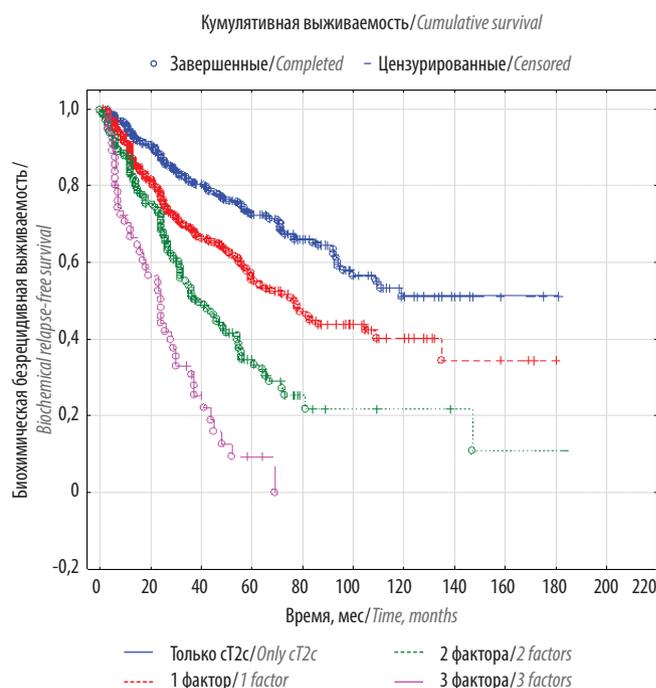
Table 9. Survival of patients with high-risk prostate cancer after surgical treatment

Период наблюдения, лет Follow-up time, years	Безрецидивная выживаемость, мес Relapse-free survival, months	Общая выживаемость, мес Overall survival, months	Опухольеспецифическая выживаемость, мес Cancer-specific survival, months
5	57,4 ± 1,8	94,7 ± 0,8	97,9 ± 0,5
10	39,6 ± 2,7	82,7 ± 2,6	91,5 ± 2,0
15	—	57,0 ± 8,9	67,7 ± 15,6

Отдаленные онкологические результаты в общей группе больных. Отдаленные показатели выживаемости оценивали по методу множительных оценок Каплана–Майера. Критерием биохимического рецидива являлось трехкратное последовательное повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл после операции. Отдаленные результаты хирургического лечения оценены у 1047 (69,5 %) больных. Медиана периода наблюдения составила 58 мес, средний период наблюдения – 63,5 ± 36,6 (1–196) мес. За этот период в общей группе больных биохимический рецидив диагностирован у 440 (29,2 %) пациентов. Показатели 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости (БРВ) в общей группе больных составили 57,4 ± 1,8 %, 5-летней общей (ОВ) и опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) – 94,4 ± 0,9 и 97,7 ± 0,6 % соответственно. Показатели биохимической БРВ, ОВ и ОСВ за различные периоды наблюдения отобразены в табл. 9.

Отдаленные онкологические результаты в группах. В зависимости от наличия и количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ биохимический рецидив регистрировали с различной частотой, также выявлены различия в показателях выживаемости. При стратификации больных на группы показатели БРВ статистически значимо различались ($p < 0,0001$) (см. рисунок). Необходимо отметить, что по результатам анализа достигнуты статистически значимые различия частоты возникновения биохимического рецидива и показателей БРВ в группах, также получена тенденция различий в показателях ОВ и ОСВ в группах (табл. 10). Показатели выживаемости больных РПЖ сТ2с с отсутствием неблагоприятных прогностических факторов оказались сопоставимы с показателями выживаемости больных РПЖ промежуточного риска.

Анализ типа прогрессирования РПЖ. При анализе типа рецидива или прогрессирования РПЖ у больных в общей группе установлено, что локальный рецидив диагностирован у 72 (6,9 %) больных, а прогрессирование зарегистрировано у 115 (11 %). В зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза в группах больных РПЖ частота выявления местного рецидива и прогрессирования различалась, данные



Показатели биохимической безрецидивной выживаемости больных раком предстательной железы в группах
Biochemical relapse-free survival of prostate cancer patients in groups

представлены в табл. 11. Необходимо отметить, что результаты анализа продемонстрировали статистически значимые различия частоты возникновения местного рецидива и прогрессирования заболевания в группах.

Анализ факторов прогноза. По данным многофакторного регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми клиническими предикторами возникновения биохимического рецидива явились наличие ожирения ($p = 0,02$; отношение рисков (ОР) 1,28; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,58), уровень ПСА >20 нг/мл ($p < 0,001$; ОР 1,84; 95 % ДИ 1,51–2,23), стадия сТ3а–b ($p < 0,001$; ОР 1,61; 95 % ДИ 1,32–1,97), >50 % биоптатов с наличием опухолевой ткани ($p < 0,001$; ОР 1,78; 95 % ДИ 1,43–2,22) и низкодифференцированный РПЖ по данным биопсии (ISUP 4–5) ($p < 0,001$; ОР 1,67; 95 % ДИ 1,3–2,15). По данным многофакторного

Таблица 10. Показатели выживаемости больных раком предстательной железы в группах, %

Table 10. Survival of prostate cancer patients in groups, %

Выживаемость Survival	Только cT2c (n = 608) Only cT2c (n = 608)	1 фактор (n = 528) 1 factor (n = 528)	2 фактора (n = 282) 2 factors (n = 282)	3 фактора (n = 89) 3 factors (n = 89)	p
Безрецидивная: Relapse-free:					
5 лет 5-year	72,4 ± 2,5	57,1 ± 3,0	3,7 ± 4,3	8,0 ± 4,9	<0,0001
10 лет 10-year	52,2 ± 4,6	40,5 ± 4,3	21,8 ± 3,9	—	
15 лет 15-year	52,2 ± 1,6	36,2 ± 1,8	10,9 ± 2,3	—	
Общая: Overall:					
5 лет 5-year	94,9 ± 1,3	94,6 ± 1,5	91,5 ± 2,8	93,8 ± 3,8	0,72
10 лет 10-year	82,3 ± 4,1	79,9 ± 4,9	72,1 ± 8,8	—	
15 лет 15-year	72,7 ± 3,5	62,0 ± 5,3	48,6 ± 1,6	—	
Опухлевоспецифическая: Cancer-specific:					
5 лет 5-year	98,9 ± 1,1	98,6 ± 1,2	93,7 ± 2,4	95,8 ± 4,6	0,21
10 лет 10-year	91,3 ± 3,5	88,6 ± 3,2	84,0 ± 9,2	—	
15 лет 15-year	89,5 ± 3,8	81,6 ± 3,4	61,6 ± 9,9	—	

Таблица 11. Частота встречаемости выявления местного рецидива и прогрессирования у больных раком предстательной железы в группах, n (%)

Table 11. Frequency of local recurrence and disease progression in prostate cancer patients in groups, n (%)

Показатель выживаемости Survival parameters	Только cT2c Only cT2c	1 фактор 1 factor	2 фактора 2 factors	3 фактора 3 factors	p
Местный рецидив Local recurrence	15 (3,4)	28 (7,1)	23 (12,0)	6 (10,5)	0,006
Прогрессирование Progression	27 (6,0)	36 (9,2)	31 (16,1)	21 (36,8)	< 0,001
Смерть от рака предстательной железы Death due to prostate cancer	14 (3,1)	14 (3,6)	10 (5,2)	2 (3,5)	0,7

регрессионного анализа Кокса, наиболее значимыми послеоперационными предикторами возникновения биохимического рецидива явились стадия pT3a–b, дифференцировка опухоли и наличие метастазов в тазовых ЛУ. Таким образом, наличие инвазии опухоли за пределы капсулы и инвазии в семенные пузырьки (pT3a–b) снижало показатели биохимической БРВ в 1,97 раза ($p < 0,001$; ОР 1,97; 95 % ДИ 1,74–2,23). В случае наличия низкодифференцированной опухоли (ISUP 4–5) показатели БРВ снижались в 1,92 раза ($p < 0,001$; ОР 1,92; 95 % ДИ 1,51–2,43). Наличие лимфогенных метастазов при плановом гистологическом

исследовании также значительно уменьшало показатели биохимической БРВ в 3,85 раза ($p < 0,001$; ОР 3,85; 95 % ДИ 3,17–4,68). Выявление ≥ 2 метастазов снижало показатели ПСА-БРВ на 52 % ($p = 0,039$; ОР 1,52; 95 % ДИ 1,02–2,26).

Выявлена тенденция влияния локализации лимфогенных метастазов на показатель биохимической БРВ. В случае выявления метастазов в общих подвздошных и/или пресакральных ЛУ показатель 5-летней биохимической выживаемости составил 12,9 %, а в случае локализации лимфогенных метастазов более дистально, т. е. во внутренних подвздошных, наружных

подвздошных или obturatorных ЛУ, данный показатель составил 24,8 % ($p = 0,0011$). Так, в случае выявления метастазов в общих подвздошных ЛУ и/или пресакральных ЛУ показатели БРВ снижались на 40 % ($p = 0,05$; ОР 1,4; 95 ДИ 0,99–1,98).

Наиболее значимыми предоперационными факторами, ассоциированными с прогрессированием РПЖ, явились процент положительных биоптатов >50 % ($p < 0,001$; ОР 2,53; 95 % ДИ 1,6–3,99) и стратификация больных в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза ($p < 0,001$; ОР 2,99; 95 % ДИ 1,97–4,54). Среди послеоперационных факторов статистически значимое влияние на выживаемость до прогрессирования имели дифференцировка опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона ($p = 0,001$; ОР 1,32; 95 % ДИ 1,12–1,57), наличие инвазии опухоли в строму семенных пузырьков ($p < 0,001$; ОР 2,6; 95 % ДИ 1,6–4,22), наличие лимфогенных метастазов ($p < 0,001$; ОР 2,47; 95 % ДИ 1,55–3,94) и плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,02$; ОР 2,48; 95 % ДИ 1,16–5,3). Показатели 5-летней выживаемости до выявления метастазов в группе больных с метастазами в ЛУ дистальной локализации (наружные подвздошные ЛУ и/или внутренние подвздошные ЛУ и/или obturatorные ЛУ) составили 78,0 % против 61,4 % в группе больных с метастазами в общих подвздошных и/или пресакральных ЛУ ($p = 0,0235$).

Среди предоперационных факторов только процент положительных биоптатов статистически значимо ассоциирован с показателями ОСВ. Таким образом, при наличии менее 50 % положительных биоптатов риск смерти по причине прогрессирования РПЖ снижался в 4,23 раза ($p < 0,001$; ОР 4,23; 95 % ДИ 1,84–9,7). Среди послеоперационных факторов статистически значимое влияние на показатели ОСВ оказывали наличие инвазии опухоли за капсулу РПЖ ($p < 0,001$; ОР 1,81; 95 % ДИ 1,34–2,44), низкодифференцированной опухоли ($p = 0,016$; ОР 2,74; 95 % ДИ 1,21–6,23), метастазов в ЛУ ($p < 0,001$; ОР 2,77; 95 % ДИ 1,74–4,42), а также плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,015$; ОР 2,58; 95 % ДИ 1,2–5,52).

На показатели ОВ статистически значимое влияние, по данным регрессионного анализа Кокса, оказывали наличие метастазов в ЛУ ($p = 0,01$; ОР 1,91; 95 % ДИ 1,16–3,14) и плотность метастатического поражения ЛУ >9 % ($p = 0,0018$; ОР 6,16; 95 % ДИ 1,97–19,29).

Обсуждение

Рак предстательной железы остается одним из наиболее актуальных вопросов онкологии. Приблизительно треть мужчин с впервые выявленным РПЖ относятся к группе высокого риска прогрессирования по причине наличия одного или нескольких неблагоприятных

факторов (высокий уровень ПСА >20 нг/мл, верификация низкодифференцированной опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона, наличие местно-распространенной опухоли). По данным литературы, хирургическое лечение этой категории пациентов позволяет добиться удовлетворительных онкологических результатов.

Так, С. R. Mitchell и соавт. опубликовали результаты наблюдения за больными РПЖ высокого риска после хирургического лечения. У всех больных диагностировали местно-распространенный РПЖ. Срок наблюдения после хирургического лечения составил 20 лет, при этом 42 % пациентов не получали никакой адъювантной терапии. Показатели ОСВ за время наблюдения составили 81 % [12].

А. Briganti и соавт. также опубликовали результаты лечения 2065 больных РПЖ, которым была выполнена РПЭ. Критерием исключения из исследования являлось проведение адъювантной гормональной и/или лучевой терапии. За период наблюдения 70 мес показатели 5-летней ПСА-БРВ составили 55,2 %, 10-летней опухолевоспецифической смертности – 14,8 %. При анализе показателей выживаемости отмечено, что при выявлении биохимического рецидива ранее чем через 3 года после операции показатели опухолевоспецифической смертности были выше по сравнению с таковыми у больных, у которых рецидив возникал позднее 3 лет после хирургического лечения (19,1 и 4,4 % соответственно; $p < 0,001$) [13].

Важно подчеркнуть, что группа больных РПЖ высокого риска является достаточно гетерогенной. Это связано с тем, что в данную группу могут быть включены пациенты как с одним неблагоприятным фактором прогноза, так и с 2–3. Следовательно, показатели выживаемости больных в зависимости от количества неблагоприятных факторов прогноза также будут различными. Данный тезис подтверждают результаты опубликованных исследований.

Так, S. Joniau и соавт. провели ретроспективное многоцентровое исследование, целью которого была оценка результатов хирургического лечения больных РПЖ высокого риска. Также авторы оценили степень влияния предоперационных факторов прогноза на показатели выживаемости [14]. В анализ были включены 1360 больных РПЖ высокого риска, которым выполняли РПЭ с ТЛАЭ. Для определения степени влияния факторов прогноза на показатели выживаемости больных пациентов разделили на группы в зависимости от уровня ПСА (≤ 20 нг/мл или > 20 нг/мл), дифференцировки опухоли (индекс Глисона 2–7 или ≥ 8) и клинической стадии (сT1–2 или T3–4). К группе «хорошего» прогноза (наличие 1 из 3 факторов) были отнесены 887 больных, к группе «промежуточного» прогноза (уровень ПСА >20 нг/мл и сT3–4) – 217, к группе «неблагоприятного» прогноза (индекс Глисона 8–10 в комбинации как минимум с одним

из факторов) – 256. За период наблюдения 60 мес умерли 60 больных по причине прогрессирования РПЖ. Показатели 5- и 10-летней ОСВ составили соответственно 96,4 и 91,3 %. В группах больных с различным количеством факторов прогноза достигнуты различия в показателях 5- и 10-летней ОСВ: 98,7 и 95,4 %; 96,5 и 88,3 %; 88,8 и 79,7 % в группах «хорошего», «промежуточного» и «неблагоприятного» прогноза соответственно ($p < 0,05$). Статистически значимые различия продемонстрировал анализ показателей выживаемости без прогрессирования и ОВ: больные с наличием 1 неблагоприятного фактора имели большие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых выявляли 2–3 неблагоприятных фактора. Предиктором развития рецидива и смерти от РПЖ явилась низкая дифференцировка опухоли 8–10 баллов по шкале Глисона (ОР 3,12), высокий уровень ПСА >20 нг/мл (ОР 2,26) и наличие местнораспространенного РПЖ (ОР 1,98) [14].

Проанализировав результаты исследования, можно сделать вывод о том, что стандартная классификация РПЖ возможно требует модификации с подразделением пациентов на группы с «умеренным» и крайне высоким риском прогрессирования РПЖ, что позволит выработать рациональную тактику лечения после хирургического лечения.

Ж.В. Веаувал и соавт. провели схожее по дизайну исследование. Всего были включены 615 больных РПЖ высокого риска, всем выполняли хирургическое лечение. Больных распределили в группы в зависимости от количества неблагоприятных прогностических факторов (сТ2 – Т3, уровень ПСА >20 нг/мл, дифференцировка опухоли >7 баллов по шкале Глисона). У 411 (79,5 %) больных выявлен 1 неблагоприятный фактор, у 93 (18 %) – 2 фактора, у 13 (2,5 %) – все 3 фактора. В зависимости от количества неблагоприятных факторов показатели выживаемости без рецидива различались и составили 56,4 % в группе больных с 1 фактором, 27,06 % в группе пациентов с 2 факторами и только 18,46 % у пациентов с наличием всех 3 факторов. Авторы сделали вывод о том, что показатели выживаемости больных РПЖ высокого риска после РПЭ во многом

зависят от количества неблагоприятных факторов прогноза, что влияет на агрессивность опухоли и характер течения опухолевого процесса [15].

В нашем исследовании также продемонстрированы различия показателей выживаемости больных РПЖ высокого риска в зависимости от факторов прогноза. Возможно, внесение корректировки в классификацию больных РПЖ позволит в дальнейшем более рационально определять лечебную тактику у больных данной категории.

Заключение

Больным РПЖ высокого риска прогрессирования возможно выполнение РПЭ с расширенной ТЛАЭ по причине относительной безопасности и эффективности. Для определения рациональной лечебной тактики рекомендовано использовать расширенную классификацию больных внутри группы (в зависимости от количества неблагоприятных факторов), поскольку количество факторов прогноза оказывает влияние на показатели выживаемости. Необходимо выполнять расширенную ТЛАЭ, поскольку при проведении стандартной лимфодиссекции частота выявления лимфогенных метастазов снижается практически вдвое. У больных РПЖ с наличием 3 неблагоприятных факторов прогноза (уровень ПСА >20 нг/мл, индекс Глисона 8–10, сТ3а–Т3б) при выполнении ТЛАЭ рекомендовано дополнительно удалять пресакральную клетчатку с ЛУ, поскольку частота выявления лимфогенных метастазов в данной анатомической области достигает 9,8 %. Выявление лимфогенных метастазов в общих подвздошных и пресакральных ЛУ является неблагоприятным прогностическим фактором. При выявлении неблагоприятных факторов прогноза по результатам планового гистологического исследования операционного материала (наличие местно-распространенной опухоли при плановом гистологическом исследовании, наличие лимфогенных метастазов, число метастазов в ЛУ ≥ 2 , а также плотность метастатического поражения >9 %) по данным прижизненного морфологического исследования операционного материала необходимо рассмотреть вопрос о назначении адъювантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Perner C., Ebot E., Wilson K. et al. The Epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2018;8(12):a030361. DOI: 10.1101/cshperspect.a030361.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал
3. ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
4. Крашенинников А.А., Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. и др. Лечение больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2019;8(6):460–5. [Krashenninnikov A.A., Alekseev B.Ya., Nyushko K.M. et al. Treatment of patients with prostate cancer at high risk of its progression. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2019;8(6):460–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/onkolog20198061460.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 236 p. (In Russ.)].
5. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N. et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2020. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046.
6. Yaxley J., Geoffrey D., Suzanne K. et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy *versus* open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30592-X.
7. Joniau S., Hsu C., Gontero P. et al. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46:164. DOI: 10.3109/00365599.2011.637956.
8. Ward J.F., Jeffrey M.S., Michael L.B. et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95:751. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05394.x.
9. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Алексеев Б.Я. и др. Методика и результаты лучевой терапии рака предстательной железы. *Российский онкологический журнал* 2006;(6):9–13. [Daryalova S.L., Boyko A.V., Alekseev B.Ya. et al. Methods and results of radiation therapy for prostate cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Oncology Journal* 2006;(6):9–13. (In Russ.)].
10. Moris L., Cumberbatch M., van den Broeck T. et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol* 2020;77(5):614–27. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.01.033.
11. Stranne J., Brasso K., Brennhovd B. et al. SPCG-15: a prospective randomized study comparing primary radical prostatectomy and primary radiotherapy plus androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer. *Scand J Urol* 2018;52(5–6):313–20. DOI: 10.1080/21681805.2018.1520295.
12. Mitchell C.R., Boorjian S.A., Umbreit E.C. et al. 20-Year survival after radical prostatectomy as initial treatment for cT3 prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1709–13. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11372.x.
13. Briganti A., Karnes R.J., Gandaglia G. et al. European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(4):163.e7–13. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.11.018.
14. Joniau S., Briganti A., Gontero P. et al. European Multicenter Prostate Cancer Clinical and Translational Research Group (EMPaCT). Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.01.020.
15. Beauval J.B., Roumiguié M., Filleron T. et al. Biochemical recurrence-free survival and pathological outcomes after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *BMC Urol* 2016;16(1):26. DOI: 10.1186/s12894-016-0146-6.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев, Н.В. Воробьев: разработка дизайна исследования;
 А.А. Крашенинников: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных;
 К.М. Нюшко: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;
 А.Д. Каприн: научное редактирование.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev, N.V. Vorobyev: study design development;
 A.A. Krashennnikov: reviewing of publications of the article's theme, article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
 K.M. Nyushko: study design development, analysis of the obtained data;
 A.D. Kaprin: scientific editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
 А.А. Крашенинников / A.A. Krashennnikov: <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
 К.М. Нюшко / K.M. Nyushko: <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>
 Н.В. Воробьев / N.V. Vorobyev: <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России.
 Compliance with patient rights and principles of bioethics
 The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

Статья поступила: 10.08.2020. Принята к публикации: 28.11.2020.

Article submitted: 10.08.2020. Accepted for publication: 28.11.2020.