

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ  
И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

УДК 616.65-006.6:616-08 (043.3) (476)

**ПОЛЯКОВ**

**Сергей Львович**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ III-IV СТАДИИ БЕЗ ОТДАЛЕННЫХ  
МЕТАСТАЗОВ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск, 2018

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный консультант: **Суконко Олег Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Курчин Вячеслав Петрович**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник хирургического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Крутилина Нина Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Матвеев Всеволод Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе и исполняющий обязанности заведующего отделением онкоурологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 19 сентября 2018 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail NArtemova@omr.med.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » июля 2018 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций  
доктор медицинских наук, доцент

Н.А. Артемова

## ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Республике Беларусь выросла в 2,5 раза. Рост заболеваемости напрямую связан с широким внедрением определения простат-специфического антигена (ПСА) и программы скрининга РПЖ, что в свою очередь повлияло на увеличение локализованных форм заболевания и уменьшение первичных метастатических. Однако количество пациентов с местно-распространенными формами болезни остается достаточно высоким. Так, по данным канцер-регистра Республики Беларусь, процент III стадии заболевания в 2015 году составил 39% [Океанов А.Е. с соавт., 2016]. В настоящее время стандартным лечением РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов является дистанционная лучевая терапия (ЛТ) в комбинации с гормональной терапией (ГТ) [William R. et al., 2013]. В тоже время у отдельных пациентов с клинической III стадией может выполняться радикальная простатэктомия (РПЭ). При использовании только традиционной ЛТ показатели 5-ти и 10-ти летней безрецидивной выживаемости составляют соответственно 39–55% и 28–44% [Hadley J. et al., 2010]. Это может объясняться наличием гормонально-нечувствительных раковых клеток, резистентных к адъювантной ГТ и невозможности подвести максимально канцерицидную дозу на предстательную железу без повреждения соседних органов.

По данным ряда исследовательских протоколов улучшение результатов лечения можно добиться за счет применения современных технологий ЛТ и разработки новых схем ранней цитостатической терапии. Увеличение дозы более 70 Гр при использовании 3D конформного облучения может позволить увеличить безрецидивную выживаемости примерно на 20-30% [Kuban D. A. et al., 2008]. Кроме того, ряд крупных исследований продемонстрировал, что применение длительной ГТ у этих пациентов может улучшить результаты лечения, особенно в подгруппе с наиболее агрессивными формами [Bolla M. et al., 2010]. Несмотря на эти обнадеживающие результаты, у значительной части пациентов данной категории в последующем отмечается прогрессирование болезни.

До недавнего времени РПЖ считался химиорезистентной опухолью. Все попытки применения цитостатической терапии в случаях кастрат-резистентного метастатического рака были направлены лишь на улучшение качества жизни этих пациентов. В 2004 году появились первые сообщения о продлении жизни у пациентов с метастатическим РПЖ, резистентном к кастрации, при использовании схем химиотерапии на основе доцетаксела [Tannock I. F. et al., 2004; Petrylak D. P. et al., 2004]. Таким образом, принимая во внимание эффективность химиотерапии при кастрат-резистентном РПЖ,

можно предположить, что последняя в сочетании с ЛТ на основе современных технологий подведения высоких доз на фоне ГТ улучшит результаты лечения местно-распространенного РПЖ с и без регионарных метастазов.

Учитывая неблагоприятные результаты лечения данной категории пациентов (рецидивы заболевания развиваются у 50-70% мужчин) [Суконко О. Г. с соавт., 2007], опубликован ряд исследований по изучению использования противоопухолевой химиотерапии при гормоно-чувствительном РПЖ, которую применяли перед выполнением РПЭ. Исследования носили пилотный характер и не смогли продемонстрировать преимуществ использования химиотерапии в отношении эффективности. В доступной литературе обнаружено только 1 исследование по адъювантной химиотерапии митоксантроном при местно-распространенном РПЖ, в котором получены обнадеживающие результаты [Wang J. et al., 2000].

Анализ данных литературы показал, что поиск новых эффективных методов лечения пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, является актуальной проблемой онкологии.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках темы Государственной научно-технической программы «Лечебные и диагностические технологии», подпрограмма «Онкология» на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» «Разработать новый метод комплексного лечения больных РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов» номер госрегистрации 20101035 от 21 мая 2010 г., 2010-2014 гг. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016-2020 годы (Указ Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 № 166, раздел 4 «Медицина, фармацевция, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»).

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* повысить эффективность лечения пациентов с впервые выявленным РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов за счет разработки новых методов комплексного лечения с использованием современных технологий ЛТ, полихимиотерапии и ГТ.

*Задачи исследования:*

1. Провести популяционный анализ отдаленных результатов хирургического, гормонального и лучевого лечения пациентов, страдающих местно-распространенным РПЖ без отдаленных метастазов.
2. Разработать новый комплексный метод лечения РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов с использованием полихимиотерапии на фоне 3D конформной ЛТ и длительной андрогенной депривации.
3. Разработать новый метод адъювантного лечения с использованием полихимиотерапии (ПХТ) у пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, которым выполнялась РПЭ.
4. Изучить переносимость (частоту осложнений и токсичность) разработанных методов лечения.
5. В рамках проспективного рандомизированного исследования изучить отдаленные результаты разработанных новых методов лечения РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов по сравнению со стандартным подходом.

**Научная новизна**

1. Впервые проведен популяционный анализ эффективности лечения пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, в онкологических учреждениях Республики Беларусь за последние 20 лет.
2. Разработан новый метод комплексного лечения пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, с использованием 3-D конформной ЛТ на фоне ГТ терапии и полихимиотерапии с использованием доцетаксела и винорельбина.
3. Разработан новый метод адъювантной полихимиотерапии доцетакселом и винорельбином у пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, после выполнения РПЭ.
4. В ходе проспективного рандомизированного исследования изучены отдаленные результаты и побочные эффекты новых разработанных методов терапии, определены показания и противопоказания к проведению комплексного лечения при местно-распространенном РПЖ.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Впервые проведенное в Республике Беларусь популяционное исследование продемонстрировало неуклонный рост числа впервые выявленного местно-распространенного РПЖ, начиная с 2000 года, что связано с началом активного определения уровня ПСА на фоне отсутствия в республике организованных программ скрининга и раннего выявления данного заболевания. За период с 1990 по 2006 годы лечение пациентов с местно-

распространенным раком РПЖ в основном не соответствовало международным стандартам: более 15% пациентов не получали никакого лечения, а в 45% случаев проводилась только паллиативная терапия. При этом наиболее эффективным у пациентов данной категории являлось радикальное хирургическое лечение, позволившее увеличить 15-летнюю общую выживаемость на 44,6% по сравнению с ГТ ( $p < 0,001$ ). ЛТ по радикальной программе на фоне длительной ГТ увеличивала данный показатель на 11,3% ( $p < 0,05$ ), однако, существовавшие в данный период методики проведения ЛТ не позволяли безопасно подвести к первичному очагу достаточную суммарную очаговую дозу, которая позволила бы добиться результатов, сравнимых с РПЭ.

2. У пациентов с местно-распространенным РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, получающих ЛТ на фоне длительной ГТ, эскалация суммарной дозы излучения с 72,0 Гр до 79,2 Гр позволяет статистически значимо увеличить раково-специфическую выживаемость (PCB) на 25,9% ( $p = 0,046$ ).

3. Разработанный метод комплексного лечения, включающий проведение 3D конформной ЛТ с эскалацией дозы до 79,2 Гр, 4 курса ПХТ по схеме доцетаксел+винорельбин и кастрацию, не увеличивает токсичность ГТ и ЛТ (токсических эффектов III-IV степени не зафиксировано) и статистически значимо на 23,3% ( $p = 0,044$ ) увеличивает 7-летнюю раково-специфическую выживаемость (PCB) у пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах без отдаленных метастазов ( $pN1M0$ ). При этом по результатам многофакторного анализа установлено, что метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов, выявленное по данным морфологического исследования после лапароскопической тазовой лимфаденэктомии, является единственным независимым прогностическим фактором в отношении PCB в общей когорте пациентов с местно-распространенным РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов.

4. Проведение адьювантной ПХТ по разработанной схеме доцетаксел+винорельбин удовлетворительно переносится пациентами и позволяет после РПЭ при РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов увеличить 9-летнюю выживаемость свободную от биохимического рецидива (BCBxP) на 23,6% по сравнению с хирургическим лечением ( $p = 0,041$ ). Применение ПХТ по разработанной схеме после РПЭ увеличивает 5-летнюю BCBxP у пациентов с суммой Глисона  $\leq 7$  на 18,9%, с опухолями pT3b-4 – на 24,3%, а при уровне ПСА до начала лечения более 20 нг/мл данный показатель увеличивается на 32,1% ( $p < 0,03$ ). В остальных подгруппах пациентов проведение данного лечения существенно не влияет на риск развития биохимического рецидива.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Участие автора в выполнении диссертационного исследования заключается в следующем: обоснована тема исследования; обработана медицинская документация и созданы электронные базы данных; автор являлся ответственным исполнителем темы НИР, в рамках которой выполнено настоящее исследование; проведен отбор пациентов для проспективного рандомизированного исследования; выполнено хирургическое лечение; проведены статистическая обработка данных и анализ полученных результатов, оформление диссертации; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Автором в соавторстве разработаны:

1. Новый способ комплексного лечения рака предстательной железы III или IV стадии без отдаленных метастазов (патент № 15634 от 06.12.2011) [51].

2. Новый способ адъювантного лечения рака предстательной железы III или IV стадии (патент № 15635 от 06.12.2011) [52].

3. Метод комплексного лечения пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадий без отдаленных метастазов, с использованием конформной ЛТ с эскалацией суммарной очаговой дозы облучения (инструкция по применению, регистрационный № 222–1210 от 19 мая 2011 г.) [48].

4. Метод адъювантной полихимиотерапии пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадий без отдаленных метастазов, после выполнения РПЭ (инструкция по применению, регистрационный № 219–1210 от 19 мая 2011 г.) [49].

5. Метод РПЭ при местно-распространенном раке предстательной железы (инструкция по применению, регистрационный № 080–0711 от 30 сентября 2011 г.) [50].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

1. The first congress and workshop of Geoargian association of oncological urology, 4-5 октября 2017 г., Тбилиси, Грузия.

2. XII Конгресс Российского общества онкоурологов, 5-6 октября 2017 г., г. Москва, Российская Федерация.

3. The 4<sup>th</sup> Baltic meeting in conjunction with the European association of urology, 26-27 мая 2017 г., г. Вильнюс, Литва.

4. The 5<sup>th</sup> annual Russian language program at American urological association, 9 мая 2016 г., г. Сан-Диего, США.

5. The 30<sup>th</sup> Anniversary congress of European association of urology, 20-24 марта 2015 г., г. Мадрид, Испания.

6. X Юбилейный Конгресс Российского общества онкоурологов, 1-2 октября 2015 г., г. Москва, Российская Федерация.

7. EAU 15<sup>th</sup> Central European Meeting, 2-4 октября 2015 г., г. Будапешт, Венгрия.

8. I Минский международный медицинский форум (секционное заседание онкологов), 6 ноября 2015 г., г. Минск, Беларусь.

9. EAU Baltic meeting, 23-25 мая 2014 г., г. Вильнюс, Литва.

10. VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., г. Казань, Российская Федерация.

11. VIII Конгресс Российского общества онкоурологов, 2-4 октября 2013 г., г. Москва, Российская Федерация.

12. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы диагностики и лечения онкоурологической патологии», 12 декабря 2014 г., г. Минск, Беларусь.

Разработанные методы лечения внедрены в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республиканском клиническом медицинском центре Управления делами Президента Республики Беларусь, Минском городском клиническом онкологическом диспансере, Витебском городском клиническом онкологическом диспансере, Гродненской областной клинической больнице.

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 52 научные работы: 2 монографии, 22 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК, (в том числе 2 публикации в странах СНГ и 5 в Европейском Союзе), 23 тезиса докладов международных научных конференций, 3 утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению, 2 патента на изобретение. Без соавторов опубликовано 5 статей в рецензируемых журналах.

Всего имеется 24 публикации по теме диссертации, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь. Общий объем опубликованных монографий и статей – 26,3 авторских листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 116 страницах и состоит из введения; общей характеристики работы; обзора литературы; материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в пяти главах, заключения и библиографического списка, содержащего 219 литературных источников, включая 52 публикации соискателя. Работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 48 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Настоящее исследование включает ретроспективную и проспективную части.

Материалом для ретроспективного исследования послужили данные о 1564 пациентах, которым в период 1990–2006 гг. был установлен диагноз РПЖ и по поводу, которого они проходили лечение и/или наблюдение в онкологических учреждениях Республики Беларусь. Критериями включения информации о пациентах в ретроспективный анализ явились следующие: морфологически подтвержденный рак предстательной железы (аденокарцинома); отсутствие отдаленных метастазов; степень распространенности злокачественного процесса, соответствующая Т3-4N0-1.

Наибольшее число пациентов проживали в Минской области (440 человек), наименьшее – в Гродненской (86 человек). Городские (994 человек) жители превосходили по численности сельских (570 человек).

Предметом исследования были отдаленные результаты лечения. Расчеты произведены с использованием методов дескриптивной эпидемиологии. В основу оценки заболеваемости положены сведения о впервые в жизни установленных случаях заболевания РПЖ, зарегистрированных и прошедших ежегодную верификацию на основе морфологических и клинических данных онкологических учреждений республики. Регистрация случаев проводилась по месту проживания пациентов на момент заболевания. Данные представлены по 5-летним возрастным группам, а также в виде стандартизированных коэффициентов. С целью сравнения сведений с показателями других стран и между областями республики применялся прямой метод стандартизации с использованием стандарта World.

В проспективную часть работы вошли 205 пациентов, которые проходили лечение в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2006–2010 гг. и были включены в рандомизированные исследования по разработке и изучению эффективности новых методов лечения: у предварительно кастрированных пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов с использованием 3D конформной ЛТ и полихимиотерапии (88 пациентов) и нового метода адьювантного лечения местно-распространенного РПЖ после РПЭ с использованием полихимиотерапии (117 пациентов).

Еще 46 пациентов, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской

радиологии им. Н.Н. Александра» в 2005–2010 гг. было проведено лучевое и гормональное лечение по поводу местно-распространенного РПЖ (сT3-4) на линейных ускорителях электронов в условиях 3D планирования без эскалации дозы, вошли в группу исторического контроля.

Оценка токсичности лечения проведена у всех пациентов в соответствии с критериями оценки общей токсичности Национального института рака STCAE v.3 для проведения клинических исследований. Степень тяжести лучевых реакций со стороны органов риска (мочевой пузырь, прямая кишка) определялась по шкале токсичности RTOG и RTOG/EORTC. При этом ранние реакции учитывались непосредственно после окончания ЛТ, к поздней токсичности относили реакции, наблюдавшиеся не ранее 3 месяцев после окончания облучения.

Биохимический рецидив (БхР) после РПЭ устанавливался в случае повышения уровня ПСА (более 0,2 нг/мл), которое отмечалось не менее, чем при 2 последовательных анализах крови.

За начало наблюдения принималась дата хирургического лечения или дата начала лучевой терапии. Датой завершения исследования считали 1 марта 2017 года.

Оценка отдаленных результатов лечения производилась путем определения ВСБхР, РСВ. Для оценки выживаемости использовался метод Каплан-Мейера. Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Вычислены величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости. Для определения факторов, влияющих на риск наличия метастатического поражения лимфоузлов, был выполнен регрессионный логистический анализ, вычислены отношения шансов (ОШ), их 95% ДИ и статистическая значимость. В качестве бинарного признака выступало положительное морфологическое заключение после РПЭ (pN1). Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 6.

### **Популяционный анализ отдаленных результатов лечения пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов**

**Эпидемиологическая ситуация по РПЖ в Республике Беларусь за период 1990-2010 гг.**

Анализ заболеваемости РПЖ за период с 1990-2010 гг. свидетельствует о ее продолжающемся росте. Интенсивный показатель заболеваемости на 100000 мужского населения увеличился с 11,5 до 66,0 ( $R^2 = 0,913$ ). Стандартизованный

показатель (World), позволяющий нивелировать влияние постарения населения на рост заболеваемости, увеличился среди мужчин с 10,5 до 46,2 ( $R^2 = 0,899$ ). Как и при многих других локализациях рака, опухоли предстательной железы редко возникают в молодом возрасте. Увеличение вероятности их возникновения начинается с 50-54 лет. Доля лиц до 60 лет среди вновь заболевших в 2010 году составляла 11%. Несмотря на то, что основную часть среди заболевших РПЖ составляют лица в возрасте 60 лет и старше, наблюдается увеличение заболеваемости и среди лиц моложе 50 и 60 лет почти в 2,5 раза по сравнению с 1990-1994 гг. (таблица 1).

Таблица 1. – Интенсивные показатели заболеваемости РПЖ населения Республики Беларусь в различных возрастных группах за два периода 1990-1994 гг. и 2006-2010 гг.

Возрастная группа	Интенсивные показатели заболеваемости на 100 тыс. мужского населения		Достоверность различий (t)	Уровень значимости (p)
	Анализируемый период			
	1990-1994	2006-2010		
До 50 лет	0,23	0,56	5,01	<0,001
51 – 60 лет	2,15	6,43	20,46	<0,001
61 год и старше	99,27	333,65	62,07	<0,001

За анализируемый период не отмечено тенденции к более раннему выявлению РПЖ. В 1990-1994 гг. по Республике Беларусь в I стадии выявлялось 3,3% случаев РПЖ, в 2006-2010 гг. этот показатель составил 3,4%. При этом выявление пациентов с III и IV стадиями увеличилось с 28,1% и 20,8% до 39,6% и 23,0% соответственно. О некотором улучшении состояния диагностики свидетельствует уменьшение доли пациентов с неустановленной стадией рака. В 2006 - 2010 гг. число таких случаев не превышало 1,6%, а в 1990-1994 гг. составляло 15,2%.

Выраженную тенденцию к росту имеет смертность населения от данного заболевания. Несмотря на более медленные темпы прироста заболеваемости уровень смертности увеличился почти в 3 раза с начала изучаемого периода. Вместе с тем, в два раза уменьшилось соотношение показателей смертности и заболеваемости, которое в 1990 г. составляло – 0,66, а в 2010 г. – 0,31, что

говорит о существенных успехах в результатах лечения и значительном отставании смертности от роста заболеваемости.

Основной причиной ранней смерти пациентов остается «запущенность» опухолевого процесса при выявлении заболевания. Одногодичная летальность при поздних стадиях заболевания остается достаточно высокой, несмотря на значимое снижение показателей при III и IV стадиях в 2010 г.

Указанные факты обосновывают необходимость проведения подробного анализа отдаленных результатов в зависимости от различных факторов прогноза и вида проведенного лечения у пациентов с местно-распространенным РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов.

### **Анализ влияния различных факторов на общую выживаемость**

В группу исследования вошли сведения о 1564 мужчинах с местно-распространенным РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов (T3-4N0-1M0), проходивших обследование и лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова и онкологических диспансерах Республики Беларусь в период с 1990 по 2006 годы включительно, диагноз которым был подтвержден морфологически.

Из анализируемой когорты 271 пациент в течение первого года после установления диагноза не получил специального лечения (отказ пациента от лечения, наличие противопоказаний, диагностические исследования, симптоматические методы лечения), 693 пациента получали только ГТ, 476 – ЛТ, 124 – выполнена РПЭ.

За период наблюдения в общей когорте пациентов умерло 1329 человек, из них от причин, связанных с основным заболеванием – 885. Медиана наблюдения составила 51,1 месяца. При анализе общей выживаемости в зависимости от проведенного лечения выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Установлено, что в группе пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение, медиана выживаемости достигла 139,4 месяца, 10- и 15-летняя ОВ составили  $61,8 \pm 4,6\%$  и  $49,7 \pm 5,9\%$  соответственно. В группе наименее благоприятного прогноза (отсутствие специального лечения) медиана времени жизни составила 24,9 месяца, 10- и 15-летняя ОВ –  $10,3 \pm 1,9\%$  и  $5,1 \pm 1,7\%$  соответственно. Медиана выживаемости пациентов, получивших только гормональное лечение была равна 40,0 месяцам, 10 лет пережили  $14,2 \pm 1,4\%$  пациентов, 15 лет –  $3,3 \pm 1,1\%$ . Показатели медианы времени жизни, 10- и 15-летней выживаемости в группе пациентов, получивших ГТ+ЛТ составили соответственно 66,0 месяца,  $27,7 \pm 2,1\%$  и  $16,4 \pm 2,1\%$ .

Отдельно были проанализированы отдаленные результаты лечения в группах РПЭ и ГТ в зависимости от состояния регионарных лимфатических узлов. Из числа 124 пациентов, подвергнутых РПЭ, поражение регионарных

лимфатических узлов по результатам послеоперационного исследования имело место в 46 (37,1%) случаях. В группе оперированных пациентов, у которых поражение лимфатических узлов отсутствовало, медиана выживаемости не достигнута, 10-летняя ОВ составила  $71,1 \pm 5,2\%$ . В группе pN1 медиана времени жизни составила 13,0 месяца, 10-летняя ОВ –  $46,5 \pm 7,8\%$  ( $p=0,02$ ).

Среди 693 мужчин, получавших только ГТ, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов cN1 имело место у 86 (12,4%) пациентов. Медиана выживаемости составила 22,0 месяца, 10-летняя ОВ –  $8,7 \pm 3,1\%$ . У пациентов с cN0 медиана времени жизни составила 43,5 месяца, 10-летняя ОВ –  $15,0 \pm 1,5\%$  ( $p=0,008$ ).

Анализ отдаленных результатов у пациентов, получавших ГТ и ЛТ в зависимости от клинической оценки категории N, выявил тенденцию к худшим показателям выживаемости при наличии метастатического поражения тазовых лимфоузлов: – медиана выживаемости в случае cN1 составила 42,9 месяца, 10-летняя ОВ –  $27,9 \pm 4,6\%$ . У пациентов с cN0 медиана времени жизни составила 68,8 месяца, 10-летняя ОВ –  $27,7 \pm 2,4\%$  ( $p=0,1$ ).

### **Анализ влияния различных факторов на РСВ**

При анализе РСВ медиана наблюдения составила 71,9 месяца, медиана выживаемости была равна 72,2 месяца, 10- и 15-летняя РСВ в общей когорте составили  $38,3 \pm 1,4\%$  и  $27,9 \pm 2,1\%$  соответственно.

При сравнительном анализе зависимости РСВ от вида проведенного лечения определено статистически значимое его влияние на указанный показатель ( $p<0,001$ ). Как и в случае ОВ, наилучшие результаты получены в группе радикально оперированных пациентов: 15-летняя выживаемость составила  $64,7 \pm 5,2\%$  (медиана выживаемости не достигнута). В то же время обращает на себя внимание, что 10- и 15-летняя РСВ в группе пациентов, не получавших специальное лечение в течение первого года после установления диагноза, составила соответственно  $29,3 \pm 5,2\%$  и  $20,7 \pm 5,1\%$  (медиана РСВ – 44,6 месяца).

У пациентов, подвергнутых кастрации без дополнительного локального воздействия (группа ГТ) медиана времени жизни составила 60,5 месяца, 10-летняя РСВ после проведения лечения составила  $30,3 \pm 2,2\%$ , 15-летняя –  $14,5 \pm 5,2\%$ .

Несколько лучшие результаты продемонстрировало комбинированное лечение (ГТ+ЛТ): 10-летняя и 15-летняя РСВ составили  $43,6 \pm 2,5\%$  и  $34,7 \pm 3,1\%$  соответственно (медиана РСВ – 83,2 месяца). Следует отметить, что при проведении попарного сравнения выживаемости между указанными группами все отличия в показателях продемонстрировали статистическую значимость ( $p<0,01$ ).

При сравнительном анализе РСВ оперированных пациентов в зависимости от состояния тазовых лимфатических узлов выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,03$ ). Медиана наблюдения в зависимости от степени распространенности РПЖ составила 117,8 и 118,2 месяца соответственно для пациентов с pN0 и pN1. Медиана времени жизни в группе пациентов с интактными и пораженными лимфатическими узлами не достигнута. Пяти и 10-летняя выживаемость в указанных группах составили  $88,3 \pm 3,7\%$ ,  $78,5 \pm 7,5\%$  и  $77,6 \pm 6,3\%$ ,  $57,8 \pm 7,6\%$  соответственно.

В отличие от ОВ, наличие клинико-рентгенологически определяемых метастазов в регионарных лимфоузлах оказало статистически значимое ( $p=0,002$ ) влияние на РСВ пациентов, получивших ЛТ и ГТ. 10-летняя выживаемость в группе пациентов с cN1 оказалась существенно ниже, чем в группе cN0 и составила  $34,2 \pm 5,0\%$  и  $46,1 \pm 2,8\%$  соответственно. Аналогичная закономерность выявлена и в группе мужчин, получивших только ГТ – десятилетняя выживаемость в группах cN0 и cN1 составила соответственно  $32,7 \pm 2,5\%$  и  $16,1 \pm 4,7\%$  ( $p < 0,001$ ).

**Метод комплексного лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин на фоне 3D конформной лучевой терапии, длительной гормонотерапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов**

**Разработка метода комплексной терапии**

Было проведено проспективное исследование по отработке схемы лечения у предварительно кастрированных пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов. В исследование было включено 5 пациентов в возрасте 62-70 лет (средний возраст – 66,9 года).

Во всех случаях на первом этапе выполнялась лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия и кастрация. Через 4-5 недель пациентам проводился курс дистанционной 3D конформной ЛТ. В объем облучения включались: на I этапе – предстательная железа, семенные пузырьки, регионарные лимфатические узлы; РОД-1,8 Гр; СОД-50,4 Гр; на II этапе – предстательная железа и семенные пузырьки; II этап проводился без перерыва; РОД-1,8 Гр, СОД-28,8 Гр. Всего за два этапа СОД на первичный составила 79,2 Гр. Облучение пациентов осуществлялось тормозным фотонным излучением линейных ускорителей.

На фоне ЛТ планировалось проведение ПХТ доцетакселом в дозе  $30 \text{ мг/м}^2$  внутривенно в виде 30-минутной инфузии 1 раз в неделю в сочетании с винорельбином  $15 \text{ мг/м}^2$  внутривенно. Предполагалось проведение 7

еженедельных курсов лечения. При плохой переносимости схемы планировалась коррекция дозы химиопрепаратов и количества курсов ПХТ.

У первого включенного в протокол исследования пациента после второго цикла ПХТ, проводимого на фоне ЛТ, развилась лейкопения III степени тяжести (уровень лейкоцитов в крови составил)  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ), после чего схема лечения была изменена. Вместо еженедельного введения химиопрепаратов, выполнялось введение 1 раз в 2 недели. Количество курсов одному пациенту было уменьшено до 4-х. При такой схеме химиотерапии в дальнейшем токсических эффектов III-IV степени у остальных четырех пациентов не отмечалось.

Острые лучевые реакции II степени со стороны мочевыводящих путей отмечены у 2 пациентов из 5. Все имевшие место проявления острой токсичности со стороны прямой кишки относились к I степени тяжести и не требовали специального лечения. Острая генитоуринарная и гастроинтестинальная токсичность III степени тяжести не зафиксирована.

### **Изучение клинической эффективности полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин и длительной гормонотерапии на фоне 3D конформной лучевой терапии**

#### **Характеристика объекта исследования**

Объектом исследования явился 91 пациент, страдающий РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов cT3a-4pN0-1M0, которым в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова проведено лечение в период с 2006 по 2010 гг. Медиана возраста, нижний и верхний квартили составили соответственно 66,5; 50,0; 84,0 лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, на первом этапе выполнялась хирургическая или медикаментозная кастрация с одномоментной лапароскопической тазовой лимфаденэктомией. В последующем проводилась рандомизация с помощью компьютерной программы, генерирующей случайные числа. Рандомизация осуществлялась отдельно для пациентов с или без регионарных метастазов (стратификация). Пациенты распределялись в две группы: контрольная группа – пациентам проводилась дистанционная ЛТ на зону регионарного метастазирования и на предстательную железу; исследуемая группа – пациентам проводилась аналогичная дистанционная ЛТ на фоне полихимиотерапии доцетакселом и винорельбином (таблица 2).

Таблица 2. – Характеристика пациентов в группах

Показатель	Группы пациентов		P
	контрольная	исследуемая	
Число пациентов	47	44	–
Средний уровень ПСА, нг/мл	31,2±24,8	45,5±38,6	0,045*
Средний возраст	67,2±6,78	65,5±6,07	0,8*
Местная распространенность процесса, абс. (%):			
сТ3а	11 (23,4)	8 (18,2)	0,2**
сТ3б	25 (53,2)	19 (43,2)	
сТ4	11 (23,4)	17 (36,6)	
Степень дифференцировки опухоли, абс. (%):			
Сумма Глисона ≤ 6	24 (51,1)	25 (56,8%)	0,3**
Сумма Глисона = 7	16 (34,0)	9 (20,5%)	
Сумма Глисона ≥ 8	7 (14,9)	10 (22,7%)	
Состояние регионарных лимфоузлов:			
N0, абс. (%):	30 (63,8)	25 (56,8)	0,1**
N1, абс. (%):	17 (36,2)	29 (43,2)	
Стадия заболевания, абс. (%):			
III стадия	23 (48,9)	19 (41,2)	0,2**
IV стадия	24 (51,1)	25 (58,8)	

Примечания: \* – Критерий U Манна-Уитни;

\*\* –  $\chi^2$  Пирсона.

Как видно из представленных данных, исследуемые группы пациентов были сопоставимы по характеристике опухолевого процесса (местной распространенности, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания) ( $p>0,05$ ), уровень ПСА статистически значимо оказался выше в исследуемой группе.

### **Осложнения и токсические эффекты терапии**

Осложнения лечения могут быть разделены на две группы: первая группа осложнений связана с хирургическим этапом лечения (хирургическая кастрация и лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия), вторая группа осложнений – это токсичность, обусловленная химиолучевым лечением.

*Хирургические осложнения.* Из 91 пациента, включенных в исследование, в 90 случаях выполнялась хирургическая кастрация (одному пациенту

проводилась терапия аналогами LH-RH). Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия была выполнена в 85 случаях. В 6 случаях пациенты отказались от хирургического вмешательства, состояние регионарных лимфатических узлов оценивалось по данным УЗИ и КТ таза. После двухсторонней орхиэктомии единственным осложнением, которое наблюдалось одинаково часто в обеих группах, было нагноение послеоперационной раны. В контрольной группе – у двух пациентов, и в исследуемой группе – у трех пациентов. Во всех случаях выполнялось дренирование раны и проводилась антибактериальная терапия.

Во время выполнения лапароскопической тазовой лимфаденэктомии в двух случаях было повреждение мочеточника, что потребовало перехода к открытой операции. В обоих случаях мочеточник был ушит на стенте, пациенты выписаны с выздоровлением.

В послеоперационном периоде после лапароскопической тазовой лимфаденэктомии у пациентов наблюдались следующие осложнения: абсцесс малого таза – у 2 (2,2%) пациентов, лимфокисты – у 4 (4,4%) пациентов, флеботромбоз – у 1 (1,1%) пациента, длительная (более 14 дней) лимфоррея – у 3 (3,3%). Лимфокисты и абсцессы были дренированы под контролем ультразвука. Остальные осложнения требовали консервативной терапии. Летальных случаев не было. Общий процент послеоперационных осложнений составил – 11,0%.

*Осложнения химиолучевого лечения.* В контрольной группе осложнения лучевой терапии у 6 (12,7%) пациентов привели к необходимости сделать перерыв в лечении, что явилось изменением схемы лечения. В исследуемой группе в 5 (11,4%) случаях лечение было проведено в 2 этапа. Таким образом, ранние лучевые реакции в виде выраженного цистита, не позволившие продолжить лечение без перерыва и потребовавшие медикаментозной терапии были представлены в виде острой генитоуринарной токсичности II степени по шкале RTOG, частота их в группах статистически значимо не различалась ( $p = 0,5$ ). В группе контроля в 2 (4,3%) случаях осложнения привели к прекращению лучевой терапии на СОД 74 Гр (острая гастроинтестинальная токсичность II степени).

В исследуемой группе лечение не было проведено до конца у 1 (2,3%) пациента, у которого развился сепсис и острая почечная недостаточность на фоне нейтропении III степени. Из необходимых 180 курсов полихимиотерапии доцетакселом и винорельбином, было проведено 170 курсов. В 7 случаях ПХТ была отменена из-за гематологических осложнений. И три курса не были проведены пациенту, у которого после первого курса ПХТ развились сепсис и острая почечная недостаточность (таблица 3).

Таблица 3. – Структура токсичности химиолучевого лечения в группах

Вид токсичности	Степень токсичности			
	I- степень		II-я степень	
	контрольная группа, n=47 абс. (%)	исследуемая группа, n=44 абс. (%)	контрольная группа, n=47 абс. (%)	исследуемая группа, n=44 абс. (%)
Гематологическая	4 (8,5)	5 (11,4)	0 (0,0)	3 (6,8)
Утомляемость	3 (6,4)	5 (11,4)	0 (0,0)	3 (6,8)
Лихорадка	3 (6,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	2 (4,5)
Диарея	4 (9,3)	2 (4,5)	2 (4,2)	1 (1,3)
Проктит	3 (6,4)	3 (6,8)	3 (7,0)	2 (4,4)
Цистит	7 (14,9)	8 (45,2)	6 (7,0)	5 (1,2)
Алопеция	0 (0,0)	7 (15,9)	0 (0,0)	1 (2,3)

В остальных случаях токсические проявления были I-II степени, наиболее часто наблюдались в исследуемой группе, что связано с дополнительным проведением полихимиотерапии. Таким образом, частота развития острой токсичности II степени, обусловленной ЛТ, в основной группе составила 18,2%, в контрольной – 23,4% ( $p = 0,1$ ). Токсические реакции II степени тяжести, обусловленной ПХТ, в основной группе имели место в 20,5% случаев.

### Отдаленные результаты лечения

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка РСВ (причина смерти – РПЖ). Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 86,7 месяца (максимальное время наблюдения – 117,1 месяца и минимальное – 3 месяца). За указанный срок от основного заболевания умерло 19 пациентов (20,9%) – 6 пациентов (13,6%) в основной группе и 13 (27,7%) пациентов в контрольной. Медиана РСВ в общей когорте пациентов достигнута не была, показатели 5- и 10-летней РСВ составили соответственно  $86,0 \pm 3,7\%$  и  $74,8 \pm 5,2\%$ .

При проведении анализа показателя в зависимости от изучаемой группы имела место тенденция к лучшим результатам при использовании разработанного метода комплексной терапии по сравнению со стандартным курсом лучевого лечения, однако статистически значимой разницы получено не было. Показатель 10-летней РСВ у пациентов, получивших стандартное лечение, составил  $65,0 \pm 8,7\%$ , в основной группе –  $84,8 \pm 5,7\%$  ( $p=0,06$ ).

С целью выявления подгруппы пациентов, у которых проведение химиолучевой и гормональной терапии может привести к статистически

значимому улучшению отдаленных результатов лечения, проведен сравнительный анализ РСВ. При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов, потенциально влияющих на раково-специфическую выживаемость пациентов, выступали: использованная схема терапии (ЛТ+ГТ против ЛТ+ГТ+ХТ), морфологическая характеристика опухоли (сумма Глисона 6 и менее против 7 и более), степень местного распространения опухоли по данным пальцевого ректального исследования (сТ3а против сТ3б-4), состояние тазовых лимфатических узлов по данным морфологического исследования (pN0 против pN1), возраст пациентов (моложе 65 лет против 65 лет и старше) и уровень ПСА до операции (таблица 4).

Таблица 4. – Однофакторный анализ переменных

Переменные	Результаты регрессионного анализа		
	ОР	95% ДИ	p <sub>Сох</sub>
Уровень ПСА, нг/мл	0,99	0,98-1,01	0,9
Сумма Глисона: 7-10 против ≤ 6	1,59	0,94-2,69	0,08
Вид проведенного лечения: ЛТ+ГТ+ХТ против ЛТ+ГТ	0,4	0,15-1,04	0,07
Возраст, лет: ≥65 лет против младше 65лет	2,37	0,85-5,58	0,09
pN0 против pN1	3,72	1,41-9,8	0,008
сТ3а против сТ3б-4	1,36	0,71-2,6	0,3

Согласно полученным результатам, статистически значимое влияние на риск смерти от основного заболевания оказывало только наличие поражения лимфатических узлов. Уровень ПСА и клиническая стадия в качестве прогностических факторов статистической значимости не продемонстрировали. Возраст, степень злокачественности опухоли и вид проведенного лечения имели тенденцию к оказанию влияния на изучаемый признак ( $p < 0,1$ ).

При мультивариантном анализе (метод одновременного включения всех регрессоров в модель) статистически значимое влияние на РСВ (независимое прогностическое значение) имело только состояние регионарных лимфатических узлов (таблица 5).

Таблица 5. – Многофакторный анализ переменных в предсказании РСВ

Переменные	Результаты регрессионного анализа		
	ОР	95% ДИ	p <sub>Сох</sub>
Сумма Глисона: 7-10 против ≤ 6	2,58	0,97-6,85	0,057
Вид проведенного лечения: ЛТ+ГТ+ХТ против ЛТ+ГТ	0,417	0,13-0,98	0,085
Возраст, лет: ≥65 лет против младше 65 лет	1,64	1,02-8,97	0,2
pN0 против pN1	3,29	1,41-9,8	0,008

Данные о показателях РСВ в зависимости от состояния тазовых лимфоузлов представлены в таблице 6.

Таблица 6. – РСВ в зависимости от категории pN

Группирующий фактор	Показатели выживаемости			p <sub>log-rank</sub>
	медиана, мес.	5-летняя	7-летняя	
pN0	не достигнута	90,1±4,2%	86,0±5,7%	0,004
pN1	не достигнута	73,9±7,5%	63,9±8,4%	

Учитывая существенное негативное влияние наличия метастатического поражения тазовых лимфоузлов на прогноз жизни пациентов (ОР = 3,29; 95% ДИ 1,41-9,8, p = 0,008), был проведен подгрупповой анализ РСВ в зависимости от регионарной распространенности заболевания и вида проведенного лечения. Пациенты были стратифицированы на 4 подгруппы: pN0 и ЛТ+ГТ, pN0 и ЛТ+ГТ+ХТ, pN1 и ЛТ+ГТ, pN1 и ЛТ+ГТ+ХТ.

Было выявлено, что у пациентов без регионарных метастазов показатели РСВ для групп ЛТ+ГТ+ХТ и ЛТ+ГТ статистически значимо не различались: медиана выживаемости не достигнута, 10-летняя РСВ у пациентов контрольной и основной групп составила соответственно 81,1±9,4% и 91,5±5,8% (p = 0,4).

Напротив, у пациентов с гистологически подтвержденным поражением тазовых лимфоузлов была получена существенная разница в показателе РСВ в пользу разработанного комплексного метода лечения. Семилетняя РСВ пациентов в исследуемой группе составила 75,6±9,6% (при медиане

наблюдения 92,7 месяца, медиана выживаемости не достигнута), в то время как после лучевого и гормонального лечения 7-летняя РСВ была равна  $52,3 \pm 12,5\%$ , (медиана выживаемости – 88,6 месяцев, ( $p = 0,04$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – РСВ в зависимости от вида лечения при категории pN1

Группа	Показатели выживаемости			P log-rank
	медиана, мес.	5-летняя	7-летняя	
Основная	88,6	$88,2 \pm 7,8$	$75,6 \pm 9,6$	0,044
Контрольная	не достигнута	$58,8 \pm 11,9$	$52,3 \pm 12,5$	

Второй конечной точкой исследования выступала ОВ. За период наблюдения в общей когорте пациентов было зарегистрировано 37 смертей от любых причин. Медиана периода наблюдения при анализе ОВ в общей когорте пациентов составила 91,2 месяца, медиана времени жизни составила 106,6 месяца, показатели 5- и 10-летней ОВ составили соответственно  $80,0 \pm 4,2\%$  и  $45,3 \pm 9,1\%$ . При анализе общей выживаемости в зависимости от вида проведенного лечения статистически значимые различия не выявлены ( $p_{\text{log-rank}}=0,2$ ). Установлено, что в группе пациентов, получивших ГТ+ЛТ медиана выживаемости достигнута не была, 10-летняя ОВ составила  $50,8 \pm 8,2\%$ . В группе ГТ+ЛТ+ХТ медиана времени жизни составила 106,9 месяца, 10-летняя ОВ составила  $43,9 \pm 9,6\%$ .

#### **Анализ влияния эскалации дозы излучения на раково-специфическую выживаемость**

С целью выявления влияния эскалации дозы на отдаленные результаты лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ была сформирована группа исторического контроля, в которую вошли 46 пациентов, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2005–2008 гг. было проведено лучевое и гормональное лечение по поводу местно-распространенного РПЖ (сТ3-4) на линейных ускорителях электронов в условиях 3D планирования, но без эскалации дозы. Всем пациентам до начала ЛТ была выполнена кастрация.

Предлучевая подготовка, дозиметрическое планирование и реализация планов облучения была аналогичной, как и в проспективной группе. Объем облучения включал предстательную железу и семенные пузырьки, а также зоны регионарных лимфоузлов. Разовая очаговая доза (РОД) составила 2 Гр, одна

фракция в день, 5 фракций в неделю. Медиана суммарной очаговой дозы (СОД), подведенной на предстательную железу, была равна 72,0 Гр (70-74 Гр), на регионарный лимфатический аппарат – 44 Гр. Управление процессом ЛТ по изображениям не применялось.

Принимая во внимание положительное влияние дополнительного применения ПХТ на выживаемость пациентов, из проспективной когорты были исключены случаи, относившиеся к основной группе. Таким образом, в группу проспективного сравнения вошли 47 пациентов (таблица 8).

Таблица 8. – Характеристика пациентов в группах

Показатель	Группы пациентов		P
	историческая	проспективная	
Число пациентов	46	47	–
Медиана уровня ПСА, нг/мл	25,1	28,8	0,1*
Средний возраст, лет	70,2±6,9	66,9±6,4	0,01*
Медиана возраста, лет	71	67	
Местная распространенность процесса, абс. (%):			0,5**
сТ3	39 (84,8)	36 (76,6)	
сТ4	7 (15,2)	11 (23,4)	
Степень дифференцировки опухоли, абс. (%):			0,3**
Сумма Глисона ≤ 6	25 (54,4)	24 (51,1)	
Сумма Глисона = 7	11 (23,9)	16 (34,0)	
Сумма Глисона ≥ 8	10 (21,7)	7 (14,9)	
Состояние регионарных лимфоузлов:			–
N0, абс. (%):	45 (100)***	30 (63,8)****	
N1, абс. (%):	0 (0)	17 (36,2)****	
Медиана СОД	72,0 Гр	79,2 Гр	0,02*

Примечания: \* – Критерий U Манна-Уитни;

\*\* –  $\chi^2$  Пирсона.

\*\*\* – cN.

\*\*\*\* – pN

Группы были сопоставимы по всем основным характеристикам, за исключением возраста, медиана которого в исторической когорте оказалась несколько выше (71 год против 67 лет в проспективной группе).

За период наблюдения в общей когорте пациентов было зарегистрировано 34 смерти от причин, связанных с основным заболеванием. В группе исторического контроля умерло 22 человека, в проспективной группе – 12.

При анализе раково-специфической выживаемости после ЛТ в зависимости от группы выявлены статистически значимые различия ( $p=0,046$ ). Установлено, что в группе пациентов, которым лучевая терапия проводилась в условиях эскалации дозы до СОД 79,2 Гр медиана выживаемости достигнута не была, 7-летняя РСВ составила  $75,0\pm 7,8\%$ . В группе стандартного лучевого лечения медиана времени жизни составила 76,8 месяца, 7-летняя РСВ оказалась существенно ниже и составила  $49,1\pm 10,9\%$ .

### **Метод адъювантного лечения с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин при раке предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии**

#### **Разработка метода адъювантной терапии**

Было проведено проспективное исследование по отработке схемы лечения у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов, которым выполнялась радикальная простатэктомия. Критериями отбора пациентов в протокол служили следующие показатели: гистологически верифицированный РПЖ (аденокарцинома) в стадии pT3-4N0M0 или pT2-4N1M0; известный уровень ПСА перед включением в протокол; возраст: 18 лет и старше; число лейкоцитов в периферической крови не ниже  $3,0\times 10^9/\text{л}$ ; тромбоцитов – не ниже  $130\times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин не ниже 110 г/л; адекватная функция печени и почек (АСТ не более, чем в 2 раза выше нормы, креатинин сыворотки не более 150 мкмоль/л); общее состояние по шкале Карновского 100 – 70; отсутствие психоза, деменции либо нарушенного психического статуса вследствие других причин; отсутствие психологических, семейных, социальных и географических причин, препятствующих участию пациента в исследовании и осуществлению наблюдения за ним; информированное согласие пациента на участие в протоколе до начала исследования; отсутствие злокачественных новообразований в течение последних 5 лет в анамнезе, кроме поверхностного рака кожи; РПЭ с тазовой лимфаденэктомией не ранее, чем за 3 мес. до включения в протокол; при выявлении метастазов в тазовых лимфоузлах после радикальной простатэктомии (pN1) должна быть выполнена хирургическая либо медикаментозная кастрация; отсутствие ЛТ на область таза в анамнезе.

В исследование включено 5 человек в возрасте 64-68 лет (средний возраст – 65,8 года) в стадии pT3a-T3bN0M0. Пациентам через 4-5 недель после операции проводилась полихимиотерапия доцетакселом в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в виде 60-минутной инфузии 1 раз в 3 недели в сочетании с винорельбином в дозе 20 мг/м<sup>2</sup> внутривенно 1 раз в 21 день. Проведено по 4 курса лечения. Оценка токсичности химиотерапии производилась в соответствии с критериями CTCAE v.3.

Все 5 пациентов перенесли лечение удовлетворительно. После суммарно 20 курсов полихимиотерапии токсических эффектов III-IV степени не отмечалось. Токсические эффекты I-II степени развились после 17/20 циклов ПХТ.

Полученные данные этапа исследования по отработке схемы лечения рака предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов в адьювантном режиме после выполнения радикальной простатэктомии, показали, что разработанная схема может быть применена в проспективном исследовании.

**Изучение клинической эффективности адьювантной полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии**

**Характеристика объекта исследования**

С 2006 по 2010 годы в исследование были включены 112 пациентов. Средний возраст составил 65±6,34 лет (минимальный 44 года, максимальный 78 лет).

После проведения рандомизации в группу, где выполнялась радикальная простатэктомия с последующим наблюдением, вошли 59 пациентов (контрольная группа). В исследовательскую группу вошли 53 пациента, это пациенты, которым после радикальной простатэктомии проводились курсы полихимиотерапии (таблица 9).

Таблица 9. – Характеристика пациентов в группах

Показатель	Группы пациентов		P
	контрольная	исследуемая	
Число пациентов	59	53	–
Медиана ПСА, нг/мл	18,3	16,0	0,45*

Продолжение таблицы 9

Средний возраст	65,5±5,8	64,3±6,9	0,8*
Местная распространенность процесса, абс. (%):			
pT2c	4 (6,8)	1 (1,2)	0,2**
pT3a	23 (39,0)	18 (34,0%)	
pT3b	32 (54,2)	32 (60,4%)	
pT4a	0	2 (3,8%)	
Степень дифференцировки опухоли, абс. (%):			
Сумма Глисона ≤ 6	34 (57,6)	27 (51,9)	0,3**
Сумма Глисона = 7	15 (25,5)	16 (30,8)	
Сумма Глисона ≥ 8	10 (16,9)	9 (17,3)	
Состояние регионарных лимфоузлов:			
N0, абс. (%):	41 (69,5)	36 (67,9)	0,1**
N1, абс. (%):	18 (30,5)	17 (32,1)	
R1, абс. (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	
Стадия заболевания, абс. (%):			
III стадия	41 (69,5)	36 (67,9%)	0,2**
IV стадия	18 (30,5)	17 (32,1%)	

Примечания: \* – Критерий U Манна-Уитни;

\*\* –  $\chi^2$  Пирсона.

В группе пациентов, подвергнутых РПЭ и адъювантной ХТ, гормональное лечение применено у 17 (32,1%) в виде хирургической кастрации, показанием к которой явилось выявленное при послеоперационном гистологическом исследовании метастатическое поражение тазовых лимфатических узлов. В группе контроля данный показатель практически не отличался и составил 30,5%.

### **Осложнения и токсические эффекты**

*Хирургические осложнения.* Были проанализированы осложнения лечения пациентов в обеих группах. К первой категории осложнений можно отнести осложнения, которые связаны с выполнением радикальной простатэктомии, т.е. хирургические осложнения. Структура послеоперационных осложнений после 112 радикальных простатэктомий была следующей: абсцесс – у 1 (0,9%) пациента, лимфокиста – у 4 (3,6%) пациентов, длительная (более 14 дней

лимфоррея) – у 4 (3,6%), стриктура уретропузырного анастомоза – у 1 (0,9%), кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки – у 1 (0,9%).

Общий процент послеоперационных осложнений составил 9,8%. Осложнений, приведших к смерти пациентов не было. Различий в контрольной и исследуемой группах в структуре осложнений не было.

Медиана времени стояния уретрального катетера в послеоперационном периоде составила 10 дней (минимально – 7 дней, максимально – 21 день).

**Токсические проявления химиотерапии.** Вторая группа осложнений связана с непосредственным проведением полихимиотерапии. Всего пациентам исследуемой группы было проведено 187 курсов ПХТ доцетакселом с винорельбином по разработанной схеме (по плану должно было быть 212 курсов). У 10 пациентов потребовалась коррекция дозы и курсов лечения. В 7 случаях пациенты не являлись для проведения полихимиотерапии, в одном случае развилась лейкопения тяжелой степени, и пациент в дальнейшем отказался от проведения ПХТ. И в одном случае у пациента развилась острая почечная недостаточность. В одном случае был диагностирован флеботромбоз.

В целом токсичность использованного режима лечения была умеренной (таблица 10).

Таблица 10. – Токсические эффекты адъювантной химиотерапии

Токсические проявления	Степень токсичности, абс. (%)			
	I	II	III	IV
Анемия	9 (4,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лейкопения	5 (2,7)	3 (5,7)	2 (1,1)	1 (0,5)
Тромбоцитопения	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
АСТ	11 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
АЛТ	11 (5,8)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Тошнота, рвота	9 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Мочевина	3 (1,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)
Аллопеция	15 (8,0)	8 (4,3)	3 (1,6)	0 (0,0)
Нарушения сердечного ритма	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Лихорадка	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Анемии отмечались в 10 случаях, реакций III-IV степени не было. В группе ПХТ наблюдалось 11 лейкопений, из которых 3 были III-IV степени. Тромбоцитопении и повышение уровня билирубина наблюдались редко, следует отметить что в 1 случае тромбоцитопения была III степени. Повышение уровня АСТ наблюдалось в 11 случаях, повышение АЛТ было также отмечено в 11 случаях. Все указанные реакции были I-II степени. Тошнота и рвота

наблюдались в ходе 9 курсов полихимиотерапии. Нарушения функции почек I-II степени наблюдались в 5 случаях, причем в одном случае развилось острое повреждение почек. Проводилась консервативная терапия, после которой функция почек была полностью восстановлена. Выпадение волос наблюдалось в 26 случаях. После 3 ПХТ выпадение волос было полным. Кардиальные и инфекционные осложнения наблюдались редко и были преходящими. Только в двух случаях из 187 курсов ПХТ развились тяжелые осложнения IV степени токсичности, потребовавшие отказа от продолжения лечения. Летальных осложнений не было.

Таким образом, проведение адъювантной полихимиотерапии после радикальной простатэктомии отличалось удовлетворительной переносимостью (полный курс проведен в 79% случаев).

### **Отдаленные результаты лечения**

Первичной конечной точкой исследования явилась оценка выживаемости, свободной от биохимического рецидива (ВСБхР). Медиана наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 81,7 месяца (максимальное время наблюдения – 117,1 месяца и минимальное – 3 месяца). За указанный срок БхР был зафиксирован у 40 пациентов (36,0%): – у 15 пациентов (28,3%) в основной группе и у 25 (42,4%) пациентов в контрольной. Медиана ВСБхР в общей когорте пациентов достигнута не была, показатели 5- и 9-летней ВСБхР оставили соответственно  $65,2 \pm 4,6\%$  и  $62,8 \pm 7,4\%$ .

При сравнении выживаемости до биохимического рецидива в группах в зависимости от методов лечения, были получены статистически значимые различия.

Установлено, что у пациентов основной группы медиана выживаемости достигнута не была, 9-летняя ВСБхР составила  $70,3 \pm 6,5\%$ . В группе контроля медиана времени жизни также достигнута не была, 9-летняя ВСБхР составила  $56,7 \pm 6,6\%$  ( $p = 0,041$ ).

Таким образом, применение химиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин позволило статистически значимо на 13,6% улучшить безрецидивную выживаемость по сравнению с контролем.

С целью выделения подгрупп пациентов, у которых наиболее оправдано применение адъювантной химиотерапии в изолированном виде, был проведен подгрупповой анализ показателей ВСБхР в зависимости от степени местного распространения злокачественного процесса (pT2c-3a по сравнению с pT3b-4), дооперационного уровня ПСА ( $\leq 20,0$  нг/мл по сравнению с  $> 20,0$  нг/мл), степени злокачественности (сумма Глисона  $\leq 7$  по сравнению с 8-10) и состояния тазовых лимфоузлов (pN0 по сравнению с pN1).

Было выявлено, что у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (сумма Глисона 8-10) показатели ВСБхР для основной и контрольной групп статистически значимо не различались: 5-летняя ВСБхР у пациентов, перенесших РПЭ и химиотерапию и только РПЭ составила соответственно  $66,7 \pm 15,7\%$  и  $60,0 \pm 15,1\%$  ( $p = 0,9$ ).

Напротив, у пациентов с суммой Глисона  $\leq 7$  была получена существенная разница в показателе выживаемости в пользу комбинированного метода лечения: 5-летняя ВСБхР пациентов основной подгруппы составила  $76,4 \pm 6,5\%$ , в то время как, после только хирургического лечения 5-летняя ВСБхР была равна  $57,5 \pm 7,2\%$  (медиана выживаемости в обеих группах не достигнута) ( $p = 0,015$ ).

При анализе выживаемости в подгруппе пациентов со степенью местной распространенности опухолевого процесса, соответствующей рТ2с-3а установлено, что применение ХТ не оказывало статистически значимого влияния на результаты лечения: 5-летняя ВСБхР у пациентов основной и контрольной группы составила соответственно  $73,7 \pm 10,1\%$  и  $66,2 \pm 9,2\%$  ( $p = 0,5$ ). В то же время, результаты хирургического лечения в подгруппе пациентов с рТ3b-4 имели статистически значимую ( $p = 0,03$ ) тенденцию к демонстрации более низких показателей выживаемости по сравнению с хирургическим, дополненным адъювантной ХТ: 5-летняя ВСБхР в случаях РПЭ и РПЭ+ХТ составила соответственно  $48,7 \pm 9,0\%$  и  $73,0 \pm 7,7\%$ . Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, в группе контроля составила 42,4 месяца.

Оценка выживаемости в зависимости от дооперационного уровня ПСА выявила статистически значимые различия в ВСБхР у пациентов с высоким ( $> 20,0$  нг/мл) значением показателя в изучаемых группах ( $p = 0,01$ ).

Медиана выживаемости в основной группе не достигнута, 5-летняя ВСБхР составила соответственно  $82,1 \pm 8,1\%$ . Напротив, у пациентов, не получавших адъювантное лечение, показатель ВСБхР составил всего  $50,0 \pm 9,4\%$  (медиана выживаемости – 31,2 месяца).

У пациентов с уровнем ПСА менее 20,0 нг/мл разницы в выживаемости получено не было: 5-летняя ВСБхР в группах РПЭ и РПЭ+ХТ составила соответственно  $66,6 \pm 8,6\%$  и  $69,0 \pm 8,6\%$ , медиана выживаемости не достигнута ( $p = 0,6$ ).

Поражение лимфатических узлов в основной группе имело место у 17 (32,1%) пациентов, в группе контроля – у 18 (30,5%). Всем пациентам после получения морфологического заключения выполнена кастрация, ЛТ не проводилась.

Медиана выживаемости пациентов с поражением лимфатических узлов в обеих группах не достигнута, 5-летняя ВСБхР составила  $76,5 \pm 7,3\%$ . У пациентов с N0 медиана времени жизни также достигнута не была, 5-летняя

выживаемость демонстрировала тенденцию к худшим результатам и составила  $60,8 \pm 5,6\%$ , однако разница статистически не значима ( $p = 0,09$ ).

При проведении подгруппового анализа установлено, что как при интактных, так и при метастатически пораженных лимфатических узлах применение адъювантной химиотерапии не продемонстрировало статистически значимого прироста в выживаемости пациентов.

Пятилетняя ВСБхР у пациентов с pN0 в группах РПЭ и РПЭ+ХТ составила соответственно  $53,7 \pm 7,8\%$  и  $69,0 \pm 7,8\%$ , медиана выживаемости не достигнута ( $p = 0,067$ ), при наличии нодального поражения –  $70,8 \pm 11,0\%$  и  $82,4 \pm 9,2\%$  ( $p = 0,4$ ). Полученную разницу в показателях выживаемости между пациентами с интактными и пораженными лимфатическими узлами возможно объяснить влиянием на риск развития БхР длительной андрогенной депривации в группе pN1, что делает затруднительным оценку влияния адъювантной химиотерапии на отдаленные результаты лечения у данных пациентов.

Принимая во внимание необходимость применения длительной гормональной терапии при метастатическом поражении лимфоузлов, отдельно было проанализировано влияние различных факторов на риск наличия метастазов. В таблице 11 представлен результат однофакторного анализа (логистическая регрессия) в отношении предсказания pN1 на основании пред- и послеоперационных факторов.

Таблица 11. – Монофакторный анализ

Переменная	Результаты		
	ОШ	95% ДИ	P
pT2c-3a против pT3b	1,82	0,78-4,22	0,2
Сумма Глисона после РПЭ: ≤ 7 против 8-10	2,9	1,01-8,01	0,037
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл: ≤ 20,0 против > 20,0	1,5	0,67-3,37	0,3

Как следует из представленных в таблице 11 результатов, по данным моновариантного анализа только степень злокачественности опухоли была статистически значимо ассоциирована с риском метастатического поражения регионарных лимфоузлов. В таблице 12 представлены данные о частоте выявления метастазов в зависимости от суммы Глисона.

Таблица 12. – Частота выявления метастазов  
в зависимости от суммы Глисона

Сумма Глисона	Состояние лимфоузлов	
	pN0	pN1
7 и менее	73,1% (68/93)	26,9% (25/93)
8 и более	47,4% (9/19)	52,6% (10/19)

Как следует из таблицы, при наличие низкодифференцированного РПЖ метастатическое поражение было выявлено более, чем у 1/2 пациентов и явилось основанием для назначения длительной гормонотерапии, что могло обусловить отсутствие дополнительного эффекта от химиотерапии у пациентов с высокозлокачественной аденокарциномой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. С 2000 года отмечается неуклонный рост числа впервые выявленных пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы, что связано с активным внедрением в Республике Беларусь определения уровня ПСА, а также с разработкой программ раннего выявления и скрининга рака предстательной железы. Большинство пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы (РПЖ) не получали лечения, соответствующего международным стандартам – 15% пациентов не получали никакого лечения, а в 45% случаев проводилась только паллиативная гормональная терапия. Анализ отдаленных результатов лечения подтвердил эффективность радикальной простатэктомии в лечении пациентов с местно-распространенным РПЖ по сравнению с гормональной терапией или сочетания гормональной терапии с лучевой терапией без эскалации дозы (СОД 64-70 Гр), 15-летняя выживаемость составила  $49,7 \pm 5,9\%$ ,  $3,3 \pm 1,1\%$  и  $16,4 \pm 2,1\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Ранее существовавшие методики проведения дистанционной лучевой терапии не позволяли безопасно подвести к первичному очагу достаточную суммарную очаговую дозу, которая позволила бы получить результаты выживаемости, сравнимые с радикальной простатэктомией [1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 22, 37, 38, 46].

2. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов ухудшает результаты лечения пациентов с местно-распространенным раком

предстательной железы. У пациентов после радикальной простатэктомии в группах с интактными и пораженными лимфатическими узлами 5- и 10-летняя раково-специфическая выживаемость составила  $88,3\pm 3,7\%$ ,  $78,5\pm 78,5\%$  и  $77,6\pm 6,3\%$ ,  $57,8\pm 7,6\%$  соответственно ( $p<0,05$ ). У пациентов, которым проводилась лучевая терапия в сочетании с гормональной терапией десятилетняя раково-специфическая выживаемость при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов оказалась статистически значимо ниже, чем в группе cN0 и составила  $34,2\pm 5,0\%$  и  $46,1\pm 2,8\%$  соответственно ( $p<0,05$ ). Аналогичная закономерность выявлена у мужчин, которым проводили только гормональную терапию: 10-летняя раково-специфическая выживаемость в группах cN0 и cN1 составила соответственно  $32,7\pm 2,5\%$  и  $16,1\pm 4,7\%$  ( $p<0,001$ ) [3, 9, 12, 16, 21, 26, 39, 40].

3. Разработан метод комплексной терапии местно-распространенного РПЖ, предусматривающий проведение дистанционной 3D конформной лучевой терапии с эскалацией СОД до 79,2 Гр и 4-х курсов полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин, а также длительной андрогенной депривации, который удовлетворительно переносится пациентами, не сопровождается усилением токсичности гормональной и лучевой терапии: частота развития выраженных (II ст.) острых лучевых реакций в основной группе составила 18,2%, в контрольной – 23,4% ( $p=0,1$ ). При проведении полихимиотерапии частота развития токсических реакций II и III степени тяжести составила соответственно 20,5% и 2,3%, токсичность IV степени не зафиксирована [19, 23, 33, 35, 36, 44].

4. В прогностически неблагоприятной когорте пациентов с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (pN1), верифицированных с помощью лапароскопической тазовой лимфаденэктомии, полихимиотерапия по схеме доцетаксел + винорельбин в сочетании с лучевой терапией и андрогенной депривацией в 1,5 раза повышает 7-летнюю раково-специфическую выживаемость (PCB) с  $52,3\pm 12,5\%$  до  $75,6\pm 9,6\%$  ( $p_{\log\text{-rank}}=0,044$ ) в сравнении с контрольной группой. В равной мере и эскалация суммарной дозы излучения с 72,0 Гр до 79,2 Гр у пациентов, получавших гормональную и лучевую терапию по поводу местно-распространенного РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов, повышает в 1,5 раза 7-летнюю PCB с  $49,1\pm 10,9\%$  до  $75,0\pm 7,8\%$  ( $p_{\log\text{-rank}}=0,046$ ) [1, 3, 5, 19, 20, 21, 23, 24, 35, 36, 42, 44, 47].

5. Разработан метод адъювантной полихимиотерапии после радикальной простатэктомии по схеме доцетаксел + винорельбин, который характеризуется удовлетворительной переносимостью. Так частота развития тяжелых (III-IV степени) токсических реакций составила 4,3%, летальных осложнений не отмечено. Применение разработанной схемы лечения улучшило показатели выживаемости свободной от биохимического рецидива по сравнению с группой

наблюдения: 9-летняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах составила  $70,3 \pm 6,5\%$  и  $56,7 \pm 6,6\%$  ( $p_{\log\text{-rank}}=0,041$ ) [10, 18, 23, 24, 31, 32, 41, 43].

6. У пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (сумма Глисона 8-10) показатели выживаемости свободной от биохимического рецидива для основной и контрольной групп статистически значимо не различались: 5-летняя выживаемость свободная от биохимического рецидива у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию с и без адъювантной полихимиотерапии составила соответственно  $66,7 \pm 15,7\%$  и  $60,0 \pm 15,1\%$  ( $p=0,9$ ). У пациентов с суммой Глисона  $\leq 7$  была получена статистически значимая разница в выживаемости в пользу комплексного метода лечения: 5-летняя выживаемость свободная от биохимического рецидива у пациентов исследуемой группы составила  $76,4 \pm 6,5\%$ , после только хирургического лечения –  $57,5 \pm 7,2\%$  ( $p=0,015$ ) [8, 18, 21, 24, 30, 31, 32, 33, 41, 43].

7. У пациентов со степенью местной распространенности опухолевого процесса pT3b-4 применение адъювантной полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин после радикальной простатэктомии статистически значимо ( $p=0,03$ ) повысило 5-летнюю выживаемость свободную от биохимического рецидива в 1,5 раза с  $48,7 \pm 9,0\%$  до  $73,0 \pm 7,7\%$  [14, 18, 21, 24].

8. В неблагоприятной по прогнозу группе пациентов с уровнем ПСА более 20 нг/мл до начала лечения адъювантная полихимиотерапия по схеме доцетаксел + винорельбин после радикальной простатэктомии повысила 5-летнюю выживаемость свободную от биохимического рецидива в 1,6 раза с  $50,0 \pm 9,4\%$  до  $82,1 \pm 8,1\%$  ( $p=0,01$ ) [18, 21, 24, 41, 43].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов**

**Комплексное лечение пациентов, страдающих местно-распространенным РПЖ с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин на фоне 3D конформной лучевой терапии и длительной гормонотерапии**

Лечение по разработанному методу проводится при наличии следующих показаний: гистологически верифицированный первичный (гормон-чувствительный) местно-распространенный РПЖ (аденокарцинома) III-IV стадии без отдаленных метастазов (T3-4N0-1M0); ПСА до начала гормонотерапии менее 100 нг/мл; отсутствие хронической задержки мочи (количество остаточной мочи не более 100 мл); число лейкоцитов в периферической крови не ниже  $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ , тромбоцитов – не ниже  $130,0 \times 10^9 / \text{л}$ ; адекватная функция печени и почек (аспартат-аминотрансфераза не более чем в 2 раза выше нормы, креатинин сыворотки крови не более 150,0 мкмоль / л);

общее состояние по шкале Карновского 70-100 баллов; отсутствие лучевой терапии на область таза в анамнезе.

На первом этапе выполняется лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия и начинается длительная андрогенная депривация. Через 4-5 недель пациентам проводится курс дистанционной 3D конформной ЛТ с включением в объем облучения на I этапе предстательной железы, семенных пузырьков и регионарных лимфатических узлов (РОД-1,8 Гр; СОД-50,4 Гр); на II этапе – предстательной железы и семенных пузырьков (II этап проводится без перерыва, РОД-1,8 Гр, СОД-28,8 Гр). Облучение пациентов осуществляется тормозным фотонным излучением линейных ускорителей с энергией 6–18 МВ, имеющих многопластинчатую диафрагму (коллиматор) и систему верификации позиционирования пациента.

После первого сеанса лучевой терапии в этот же день начинается ПХТ по схеме: доцетаксел  $30 \text{ мг/м}^2$  внутривенно в виде 30-минутной инфузии + винорельбин  $15 \text{ мг/м}^2$  внутривенно.

Перед введением доцетаксела назначается премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 6 и 1 час до нее; в последующем дексаметазон в дозе 8 мг вводится пациентам каждые 12 часов в течение двух суток. Указанный курс полихимиотерапии проводится 1 раз в 2 недели (всего за время проведения лучевой терапии пациенту выполняются 4 курса полихимиотерапии) [48].

### **Адьювантное лечение с использованием полихимиотерапии по схеме доцетаксел + винорельбин у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов после радикальной простатэктомии**

Показаниями к проведению адьювантного лечения по разработанной схеме являются: местно-распространенный РПЖ (аденокарцинома) III-IV стадии без отдаленных метастазов (pT2N1 или pT3-4N0-1); число лейкоцитов в периферической крови не ниже  $3,0 \times 10^9 / \text{л}$ , тромбоцитов – не ниже  $130,0 \times 10^9 / \text{л}$ ; адекватная функция печени и почек (аспартат-аминотрансфераза не более, чем в 2 раза выше нормы, креатинин сыворотки крови не более  $150,0 \text{ мкмоль} / \text{л}$ ); общее состояние по шкале Карновского 70-100 баллов.

На первом этапе выполняется расширенная РПЭ, особенностями которой являются: 1) удаление препарата единым блоком предстательной железы вместе с семенными пузырьками и прилегающей жировой клетчаткой; 2) рассечение дорсального венозного комплекса отступя 10-15 мм от верхушки простаты, пересечение уретры на – 3 мм от верхушки, широкое иссечение сосудисто-нервных пучков и шейки мочевого пузыря; 3) в ходе операции выполняется расширенная тазовая лимфодиссекция включающая удаление дистальных общих, наружных и внутренних подвздошных, запираательных и

пресакральных лимфоузлов с обеих сторон, при визуальных изменениях удаляются также проксимальные лимфоузлы вокруг общей подвздошной артерии [1, 50].

После выполнения РПЭ и нормализации общего состояния пациента, через 3-6 недель после операции, проводится 4 курса ПХТ по схеме: доцетаксел  $70 \text{ мг/м}^2$  внутривенно в виде 60-минутной инфузии 1 раз в 21 день в сочетании с винорельбином  $20 \text{ мг/м}^2$  внутривенно 1 раз в 21 день.

Перед введением доцетаксела назначается премедикация дексаметазоном  $8 \text{ мг}$  за 12, 6 часов до химиотерапии и за 1 час до нее; в последующем дексаметзон в дозе  $8 \text{ мг}$  вводится пациенту каждые 12 часов в течение 2-х суток [49].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Монографии

1. Онкоурология / А. С. Мавричев, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Н. И. Доста, А. В. Строчкий, Р. С. Исмаил-заде. – Минск : БелЦНМИ, 2001. – 276 с.
2. Скрининг рака предстательной железы в Республике Беларусь / С. А. Красный, О. Г. Суконко, Д. Т. Тарендь, П. И. Моисеев, С. Л. Поляков. – Минск : Принтхаус, 2015. – 160 с.

### Статьи в журналах и сборниках, включенных в перечень ВАК

3. Современный подход к стадированию и лечению рака мочевого пузыря и предстательной железы / С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. С. Мавричев, О. Г. Суконко, А. Н. Волков, П. С. Кушниренко, А. В. Полуянчик, А. И. Ролевич, Е. М. Барабанов, А. В. Губар // Актуальные проблемы онкологии и мед. радиологии : сб. науч. работ / НИИ онкологии и мед. радиологии им. Н.Н. Александрова; под ред. Е. А. Короткевича. – Минск, 2000. – С. 195–207.
4. Heidenreich, A. Salvage radical prostatectomy / A. Heidenreich, C. H. Ohlmann, S. Polyakov // Eur. Urol. Suppl. – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 47–52.
5. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in bladder and prostate cancer / A. Heidenreich, C. H. Ohlmann, S. Polyakov // Eur. Urol. Suppl. – 2005. – Vol. 4, № 4 – P. 15–24.
6. Результаты радикальной простатэктомии при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы / О. Г. Суконко, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков, С. А. Красный, А. В. Полуянчик, А. Г. Жегалик // Онколог. журн. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 98–108.
7. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy / A. Heidenreich, C. H. Ohlmann, S. Polyakov // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 29–37.
8. Роль комбинированного использования клинической стадии, уровня ПСА и суммы Глисона в улучшении дооперационной диагностики рака предстательной железы / О. Г. Суконко, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков, С. А. Красный, А. В. Полуянчик, Т. И. Набебина // Онкоурология. – 2008. – № 2. – С. 48–52.
9. Факторы прогноза клинического прогрессирования после радикального хирургического лечения больных раком предстательной железы / Э. Ш. Халилов, С. А. Красный, О. Г. Суконко, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич, А. В. Карман // Мед. панорама. – 2011. – Т. 121, № 4. – С. 64–67.

10. Факторы прогноза биохимического рецидива после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы / Э. Ш. Халилов, О. Г. Суконко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич, А. А. Минич // Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 49–56.

11. Дифференциальное прогнозирование местного рецидива и системного прогрессирования после радикального хирургического лечения больных раком простаты / С. А. Красный, Э. Ш. Халилов, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков, А. С. Мавричев, А. Н. Волков, А. А. Минич // Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 105–111.

12. Отдаленные результаты хирургического лечения клинически местно-распространенного рака предстательной железы / Э. Ш. Халилов, С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. С. Мавричев, А. И. Ролевич // Мед. новости. – 2011. – № 6. – С. 77–80.

13. Рак предстательной железы в Республике Беларусь / А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. А. Евмененко // Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 15–24.

14. Мультифокальная биопсия зоны везико-уретрального анастомоза под контролем трансректального ультразвукового исследования у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы / П. Д. Демешко, А. В. Карман, А. И. Ролевич, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. В. Богусевич, В. С. Дударев // Онколог. журн. – 2012. – Т. 6, № 1. – С. 52–57.

15. Рак предстательной железы в Республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра / О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. Е. Океанов, П. И. Моисеев, С. Л. Поляков, А. А. Евмененко, Д. Т. Тарендь // Здравоохранение. – 2013. – № 11. – С. 34–42.

16. Radical prostatectomy vs radiotherapy in high-risk prostate cancer patients: two centre experience / A. Ulys, A. Ulyte, P. Dziameshka, O. Sukonko, S. Krasny, S. Polyakov, G. Smailyte // Lithuanian Surgery. – 2014. – V.13, № 4. – P. 234–243.

17. High-risk prostate cancer: factors predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy / A. Ulys, A. Ulyte, P. Dziameshka, O. Sukonko, S. Krasny, S. Polyakov, G. Smailyte // Acta Medica Lituanica. – 2015. – Vol. 22, № 3. – P. 123–130.

18. Поляков, С. Л. Адъювантная химиотерапия после радикальной простатэктомии у пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С. Л. Поляков // Онкоурология. – 2017. – Т. 13, № 4. – С. 79–84.

19. Поляков, С. Л. Влияние эскалации дозы излучения на раково-специфическую выживаемость пациентов, страдающих раком предстательной

железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С. Л. Поляков // Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 32–36.

20. Результаты лучевой и гормональной терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии с высоким риском системного прогрессирования / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Степанович, А. А. Минич // Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 27–31.

21. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и адъювантной лучевой терапии у пациентов, страдающих местно-распространенным раком предстательной железы / С. А. Красный, П. Д. Демешко, С. Л. Поляков, Е. А. Степанович, А. А. Минич // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2017. – Т. 61, № 5. – С. 109–114.

22. Поляков, С. Л. Популяционный анализ результатов лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С. Л. Поляков // Онколог. журн. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 52–56.

23. Поляков, С. Л. Непосредственные результаты комплексного лечения с использованием полихимиотерапии у пациентов, страдающих местно-распространенным раком предстательной железы / С. Л. Поляков // Мед. журн. – 2018. – № 1. – С. 109–112.

24. Поляков, С. Л. Отдаленные результаты комплексной терапии местно-распространенного рака предстательной железы / С. Л. Поляков // Здоровоохранение. – 2018. – № 1. – С. 75–80.

### **Статьи в журналах, материалы конференций и тезисы докладов**

25. Анализ результатов хирургического лечения рака предстательной железы / О. Г. Суконко, А. И. Ролевич, С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. В. Полуянчик // Актуальные вопросы диагностики и лечения рака предстательной железы : материалы международной науч.-практ. Конф., Минск, 27-28 окт. 2006 г. – Минск : ГУ НИИОМР им. Н.Н. Александрова, 2006. – С. 53–61.

26. Лапароскопическая тазовая лимфаденэктомия в лечении больных раком предстательной железы / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, А. Н. Волков, А. И. Ролевич, А. А. Мохорт, А. А. Минич, Э. Ш. Халилов // V конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 6–8 окт. 2010 г. – Москва, 2010. – С. 98.

27. Отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных раком предстательной железы после выявления биохимического рецидива / Э. Ш. Халилов, С. А. Красный, О. Г. Суконко, А. И. Ролевич, А. С. Мавричев, С. Л. Поляков, А. Н. Волков, Т. И. Набебина // V конгресс российского общества

онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 6–8 окт. 2010 г. – Москва, 2010. – С. 110.

28. Выживаемость радикально оперированных больных раком предстательной железы после выявления клинического прогрессирования / Э. Ш. Халилов, С. А. Красный, О. Г. Суконко, А. С. Мавричев, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков, П. Д. Демешко // V конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 6–8 окт. 2010 г. – Москва, 2010. – С. 110.

29. Влияет ли клиническая местная распространенность рака предстательной железы на частоту развития осложнений радикальной простатэктомии? / А. И. Ролевич, С. А. Красный, Э. Ш. Халилов, О. Г. Суконко, С. Л. Поляков, В. Ю. Василевич // VI конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 5–7 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 132.

30. Химиолучевая терапия больных раком предстательной железы III-IV стадий без отдаленных метастазов: предварительные результаты / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, И. И. Минайло, С. А. Красный, А. И. Ролевич, О. И. Моисеева, Е. Л. Слобина // VI конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 5–7 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 127–128.

31. Адьювантная полихимиотерапия после радикальной простатэктомии у больных местно-распространенным раком предстательной железы: 3-летние результаты применения / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич, А. Н. Волков // VI конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 5–7 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 127.

32. Трехлетние результаты применения адьювантной полихимиотерапии после радикальной простатэктомии у больных местно-распространенным раком предстательной железы / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич, А. Н. Волков // IV съезда онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3-5 ноября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 21–22.

33. Предварительные результаты химио-лучевого лечения больных раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, И. И. Минайло, С. А. Красный, А. И. Ролевич, О. И. Моисеева, Е. Л. Слобина // IV съезда онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3-5 ноября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 36.

34. Анализ зависимости частоты осложнений радикальной простатэктомии от клинической степени распространенности опухоли / А. И. Ролевич, С. А. Красный, Э. Ш. Халилов, О. Г. Суконко, С. Л. Поляков, В. Ю. Василевич // IV съезда онкологов Республики Беларусь : материалы съезда, Минск, 3-5 ноября 2011 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2011. – Т. 5, № 3. – С. 40.

35. Комплексное лечение больных раком предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов с использованием конформной лучевой терапии / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич, И. И. Минайло, О. И. Моисеева, Е. Л. Слобина // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы съезда, Астана, 5–7 сентября 2012 г. – Астана, 2012. – С. 412–413.

36. Результаты лучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, А. И. Ролевич, И. И. Минайло, О. И. Моисеева, Е. Л. Слобина // VIII конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 2–4 окт. 2013 г. – Москва, 2013. – С. 82–83.

37. Динамика 5-летней относительной выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы в Республике Беларусь / А. Е. Океанов, С. А. Красный, А. А. Евмененко, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сентября 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 72–73.

38. Сравнение стандартизованной относительной выживаемости при раке предстательной железы в Республике Беларусь и Европе / А. Е. Океанов, С. А. Красный, А. А. Евмененко, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сент. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 73.

39. Валидизация формулы Роача в оценке риска наличия метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Леусик // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сентября 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 694.

40. Предикторы метастатического поражения тазовых лимфатических узлов у пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, Е. А. Леусик // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сентября 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 694.

41. Эффективность адьювантной химиотерапии после хирургического лечения местно-распространенного рака предстательной железы / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сент. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2014. – № 3. – С. 738.

42. Мультимодальное лечение пациентов с местно-распространенным раком предстательной железы с использованием 3D конформной лучевой

терапии, гормоно- и химиотерапии / С. Л. Поляков, О. И. Моисеева, И. И. Минайло, А. И. Ролевич, С. А. Красный, О. Г. Суконко // VIII съезд онкологов и радиологов СНГ и Евразии : тез. съезда, Казань, 16–18 сент. 2014 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онкол. журн. – 2014. – № 3. – С. 738–739.

43. Среднесрочные результаты проспективного рандомизированного исследования по оценке эффективности адъювантной химиотерапии после хирургического лечения местно-распространенного рака предстательной железы / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич // IX конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 1–3 окт. 2014 г. – Москва, 2014. – С. 41.

44. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих раком предстательной железы с высоким риском / П. Д. Демешко, С. А. Красный, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков // X юбилейный конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 1–2 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 41.

45. Безметастатическая выживаемость после спасительной лучевой терапии у пациентов с биохимическим рецидивом рака предстательной железы / П. Д. Демешко, С. А. Красный, А. И. Ролевич, С. Л. Поляков // X юбилейный конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 1–2 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 40–41.

46. Динамика относительной выживаемости при раке предстательной железы в Республике Беларусь и ее территориальные вариации / С. Л. Поляков, А. А. Евмененко, А. Е. Океанов, А. И. Ролевич, С. А. Красный, О. Г. Суконко // X юбилейный конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 1–2 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 57–58.

47. Влияние расщепленного курса дистанционной лучевой терапии на показатели скорректированной выживаемости при местно-распространенном раке предстательной железы / А. Н. Рябчевский, П. Д. Демешко, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич // X юбилейный конгресс российского общества онкоурологов : материалы конгресса, Москва, 1–2 окт. 2015 г. – Москва, 2015. – С. 59–60.

### **Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь**

48. Комплексное лечение пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадий без отдаленных метастазов, с использованием конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной очаговой дозы облучения : инструкция по применению № 222–1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19 мая 2011 г. / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской

радиологии им. Н. Н. Александрова» ; сост. О. Г. Суконко, С. А. Красный, И. И. Минайло, С. Л. Поляков, О. И. Моисеева, Е. Л. Слобина, А. И. Ролевич. – Минск, 2011. – 4 с.

49. Адьювантная полихимиотерапия пациентов, страдающих раком предстательной железы III-IV стадий без отдаленных метастазов, после выполнения радикальной простатэктомии : инструкция по применению. Регистр. № 219–1210 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 19 мая 2011 г. / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» ; сост. О. Г. Суконко, С. А. Красный, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич. – Минск, 2011. – 4 с.

50. Радикальная простатэктомия при местно-распространенном раке предстательной железы: инструкция по применению. Регистр. № 080–0711 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30 сентября 2011 г. / Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова» ; сост. С. А. Красный, О. Г. Суконко, Э. Ш. Халилов, С. Л. Поляков, А. И. Ролевич. – Минск, 2011. – 16 с.

### **Патенты на изобретение**

51. Способ комплексного лечения рака предстательной железы III или IV стадии без отдаленных метастазов : пат. ВУ 15634 Респ. Беларусь / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный А. И. Ролевич, И. И. Минайло, Е. Л. Слобина, О. И. Моисеева. – Оpubл. 30.04.2012.

52. Способ адьювантного лечения рака предстательной железы III или IV стадии : пат. ВУ 15635 Респ. Беларусь / С. Л. Поляков, О. Г. Суконко, С. А. Красный, А. И. Ролевич. – Оpubл. 30.04.2012.

## РЭЗЮМЭ

Палякоў Сяргей Львовіч

### Комплекснае лячэнне раку прадсталёвай залозы III-IV стадыі без аддаленых метастазаў

**Ключавыя словы:** рак прадсталёвай залозы, радыкальная прастатэктамія, дыстанцыйная ПТ, поліхіміятэрапія, гармонатэрапія.

**Мэта даследавання:** павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з упершыню выяўленым ракам прадсталёвай залозы (РПЗ) III-IV стадыі без аддаленых метастазаў за кошт распрацоўкі новых метадаў комплекснага лячэння з выкарыстаннем сучасных тэхналогій прамянёвай тэрапіі (ПТ), поліхіміятэрапіі (ПХТ) і гармонатэрапіі (ГТ).

**Матэрыял і метады даследавання:** вивучаны аддаленыя вынікі лячэння 1564 пацыентаў, якім у перыяд 1990–2006 гг. быў пастаўлены дыягназ РПЗ; 205 пацыентаў уключаны ў рандамізаваныя даследаванні па распрацоўцы і вивучэнні эфектыўнасці новых метадаў лячэння: у пацыентаў, якія пакутуюць на РПЗ III-IV стадыі без аддаленых метастазаў з выкарыстаннем ГТ, 3D канформнай ПТ і ПХТ (88 пацыентаў) і новага метаду ад’ювантнага лячэння мясцова-распаўсюджанага РПЗ пасля радыкальнай прастатэктаміі (РПЭ) з выкарыстаннем ПХТ (117 пацыентаў); яшчэ 46 пацыентаў, якім было праведзена ПТ і ГТ з нагоды мясцова-распаўсюджанага РПЗ, але без эскалацыі дозы, увайшлі ў групу гістарычнага кантролю.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню праведзенае ў Рэспубліцы Беларусь папуляцыйнае даследаванне прадэманстравала няўхільны рост колькасці ўпершыню выяўленага мясцова-распаўсюджанага РПЗ, пачынаючы з 2000 года, што звязана з пачаткам актыўнага вызначэння ўзроўню ПСА на фоне адсутнасці ў рэспубліцы арганізаваных праграм скрынінгу і ранняга выяўлення дадзенага захворвання. Распрацаваны метады комплекснага лячэння, які ўключае правядзенне 3D канформнай ПТ з эскалацыйнай дозы да 79,2 Гр, 4 курсы ПХТ па схеме дацэтаксел + вінарэльбін і хірургічную кастрацыю, не павялічвае таксічнасць ГТ і ПТ і на 23,3% ( $p = 0,044$ ) павялічвае 7-гадовую ракава-спецыфічную выжывальнасць у пацыентаў з метастазамі ў рэгіянальных лімфатычных вузлах без аддаленых метастазаў. Правядзенне ад’ювантнай ПХТ па распрацаванай схеме дацэтаксел + вінарэльбін здавальняюча пераносіцца пацыентамі і дазваляе пасля РПЭ пры РПЗ III-IV стадыі без аддаленых метастазаў павялічыць 9-гадовую выжывальнасць свабодную ад біяхімічнага рэцыдыву на 23,6% у параўнанні з хірургічным лячэннем ( $p = 0,041$ ).

**Ступень выкарыстання:** вынікі працы ўкаранены ў практыку ва ўстановах аховы здароўя Рэспублікі Беларусь.

**Вобласць прымянення:** анкалогія, прамянёвая тэрапія, уралогія.

## РЕЗЮМЕ

**Поляков Сергей Львович**

### **Комплексное лечение рака предстательной железы III-IV стадии без отдаленных метастазов**

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, дистанционная ЛТ, полихимиотерапия, гормонотерапия.

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения пациентов с впервые выявленным раком предстательной железы (РПЖ) III-IV стадии без отдаленных метастазов за счет разработки новых методов комплексного лечения с использованием современных технологий лучевой терапии (ЛТ), полихимиотерапии (ПХТ) и гормонотерапии (ГТ).

**Материал и методы исследования:** изучены отдаленные результаты лечения 1564 пациентов, которым в период 1990–2006 гг. был установлен диагноз РПЖ; 205 пациентов включены в рандомизированные исследования по разработке и изучению эффективности новых методов лечения: у пациентов, страдающих РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов с использованием ГТ, 3D конформной ЛТ и ПХТ (88 пациентов) и нового метода адъювантного лечения местно-распространенного РПЖ после РПЭ с использованием ПХТ (117 пациентов); еще 46 пациентов, которым было проведено ЛТ и ГТ по поводу местно-распространенного РПЖ, но без эскалации дозы, вошли в группу исторического контроля.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые проведенное в Республике Беларусь популяционное исследование продемонстрировало неуклонный рост числа впервые выявленного местно-распространенного РПЖ, начиная с 2000 года, что связано с началом активного определения уровня ПСА на фоне отсутствия в республике организованных программ скрининга и раннего выявления данного заболевания. Разработан метод комплексного лечения, включающий проведение 3D конформной ЛТ с эскалацией дозы до 79,2 Гр, 4 курса ПХТ по схеме доцетаксел+винорельбин и хирургическую кастрацию, не увеличивает токсичность ГТ и ЛТ и на 23,3% ( $p=0,044$ ) увеличивает 7-летнюю раково-специфическую выживаемость у пациентов с метастазами в регионарных лимфатических узлах без отдаленных метастазов. Проведение адъювантной ПХТ по разработанной схеме доцетаксел+винорельбин удовлетворительно переносится пациентами и позволяет после РПЭ при РПЖ III-IV стадии без отдаленных метастазов увеличить 9-летнюю выживаемость свободную от биохимического рецидива на 23,6% по сравнению с хирургическим лечением ( $p=0,041$ ).

**Степень использования:** результаты работы внедрены в практику в учреждениях здравоохранения Республики Беларусь.

**Область применения:** онкология, лучевая терапия, урология.

**ABSTRACT****Polyakov Sergey Lvovich****Complex treatment of stage III-IV prostate cancer without remote metastases**

**Keywords:** prostate cancer, radical prostatectomy, external beam radiation therapy, polychemotherapy, hormonal therapy.

**Aim of the research:** to improve effectiveness of treatment of patients newly diagnosed with stage III-IV prostate cancer (PC) without remote metastases by way of developing new methods of complex therapy using modern technologies of beam radiation therapy (BRT), polychemotherapy (PCT) and hormonal therapy (HT).

**Materials and methods:** remote results of treatment of 1564 patients, who were diagnosed with PC within the period 1990-2006, were studied; 205 patients were included in randomized researches on development and study of the effectiveness of new treatment methods: in patients with stage III-IV prostate cancer without remote metastases with application of HT, 3D conformal BRT and PCT (88 patients) and a new method of adjuvant therapy of locally advanced PC upon radical prostatectomy (RPE) with application of PCT (117 patients); 46 more patients, who underwent BRT and HT for locally advanced PC, but without dose escalation, were included into the historical control group.

**Results and their novelty:** first population-based study in the Republic Belarus has shown steady increase in the amount of incidences of newly diagnosed locally advanced prostate cancer starting from 2000, what is connected with the beginning of active determining of PCA level against in the absence of organized programs for screening and early detection of this disease in the republic. A method of complex treatment was elaborated, which includes performing 3D conformal BRT with dose escalation up to 79.2 Gy, 4 PCT courses under the scheme docetaxel+vinorelbine and surgical castration, which does not cause increased toxicity of HT and BRT and increases 7 years cancer-specific survival in patients with metastases in regional lymph nodes without remote metastases by 23.3% ( $p=0.044$ ). Adjuvant PCT under the elaborated scheme docetaxel+vinorelbine is tolerated by patients satisfactorily and allows increasing 9-year survival free of biochemical recurrence after RPE in case of stage III-IV PC without remote metastases by 23.6% as compared to surgical therapy ( $p=0.041$ ).

**Extent of application:** research results were introduced and are used in healthcare institutions of the Republic of Belarus.

**Field of application:** oncology, beam radiation therapy, urology.

**Поляков Сергей Львович**

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ III-IV СТАДИИ БЕЗ ОТДАЛЕННЫХ  
МЕТАСТАЗОВ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.12 – онкология

Ответственный за выпуск С.Л. Поляков

Подписано в печать 05.07.2018г. Формат 60x80 1/16.  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Усл. печ. 3,16 л. Уч.-изд. 2,8 л. Тираж 60 экз. Заказ 130.

Отпечатано в типографии РУП «НПЦ НАН Беларуси  
по механизации сельского хозяйства»  
220049, г. Минск, ул. Кнорина, 1, корп. 3.  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/341 от 02.06.2014г.