

**М. В. Беркут<sup>1\*</sup>, С. А. Рева<sup>1,4</sup>, А. С. Артемьева<sup>2</sup>, С. С. Толмачев<sup>2</sup>, С. Б. Петров<sup>1,3</sup>,  
Н. А. Щекутеев<sup>1</sup>, Д. Х. Латипова<sup>3</sup>, И. В. Гайворонский<sup>5</sup>, В. С. Чирский<sup>6</sup>, А. К. Носов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова», отделение онкоурологии и общей онкологии,

<sup>2</sup> патологоанатомическое отделение,

<sup>3</sup> научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации;

<sup>4</sup> ПСПбГ медицинский университет им. И. П. Павлова, клиника урологии, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова», кафедра нормальной анатомии,

<sup>6</sup> кафедра патологической анатомии, Санкт-Петербург, Россия

## **ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ**

УДК: 616.65-089.87

Роль лечебного патоморфоза (ЛП), развивающегося в результате системной терапии локализованного и метастораспространенного рака предстательной железы (РПЖ) до конца не изучена. Прежде всего, отсутствуют четкие критерии ЛП и данные о взаимосвязи ЛП и значений общей или безрецидивной выживаемости. Учитывая возросший интерес к проведению неoadъювантной химиогормональной терапии (НХГТ) с последующим выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ), мы оценили частоту развития ЛП на фоне медикаментозной терапии, его влияние на онкологические показатели у пациентов с раком простаты высокого и очень высокого риска прогрессирования.

*Ключевые слова:* рак простаты, радикальная простатэктомия, неoadъювантная терапия, химиотерапия, гормональная терапия, патоморфоз.

**M. V. Berkut, S. A. Reva, A. S. Artemjeva, S. S. Tolmachev, S. B. Petrov,  
N. A. Schekuteev, D. H. Latipova, I. V. Gajvoronskij, V. S. Chirskij, A. K. Nosov**

## **FEATURES OF PATHOLOGICAL RESPONSE OF PROSTATE CANCER AFTER NEOADJUVANT THERAPY**

The role of pathological response (PR) which develops as a result of systemic therapy for localized and locally advanced prostate cancer (PCa) still not fully understood. There are no clear indications for neoadjuvant therapy (NT) and no data on the relationship between NT and median of overall or disease-free survival. Given the increased interest in neoadjuvant chemohormonal therapy (NCHT) followed by radical prostatectomy (RPE), we evaluated the incidence of drug development during NT therapy and effects on patients with prostate cancer at a high and very high risk group progression.

*Key words:* prostate cancer, radical prostatectomy, neoadjuvant therapy, chemotherapy, hormonal therapy, pathological response.

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к наиболее распространенным злокачественным новообразованиям [15]. При этом в среднем в 20–25 % случаев заболевание относится к группе высокого и очень высокого риска [7, 10, 12]. Пациенты с этими характеристиками более склонны к прогрессированию, метастазированию, смерти от заболевания [8]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, лечение таких пациентов сводится к применению хирургии в рамках мультимодального подхода [9, 14].

Одним из предложенных ранее вариантов является неoadъювантная химиогормональная терапия, показавшая эффективность у опреде-

ленной категории пациентов [2]. Тем не менее на сегодня не предложены критерии прогноза, которые могли бы позволить предположить эффективность комбинированного подхода (НХГТ с последующей РПЭ) и эффект от его проведения.

В то же время, несмотря на то что современные возможности позволяют определить потенциальные биологические/молекулярные маркеры в опухолевых образцах, полученных до и после системной терапии [11], морфологические критерии после проведения НХГТ и эффект влияния системного лечения на опухолевую ткань при раке предстательной железы высокого и очень высокого риска до сих пор не определены.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить морфологические характеристики ткани предстательной железы на фоне проведенной системной химиогормональной терапии, взаимосвязь этих изменений с безрецидивной выживаемостью больных.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с марта 2014 по декабрь 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова проведено исследование оценки безопасности и эффективности НХГТ у пациентов с диагнозом РПЖ-В(ОВ)Р, получившее одобрение локального этического комитета ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, протокол № 1 от 13.02.2014 г. До выполнения процедур всеми пациентами было подписано информированное согласие об участии в исследовании. Стадирование проводилось согласно стандартам Европейской ассоциации урологов, актуальным на момент включения в исследование.

Полный курс НХГТ и последующей РПЭ проведен 36 пациентам. Характеристики пациентов до лечения представлены в таблице. Пять пациентов исключены из анализа в связи с отсутствием гистологического материала на момент проведения иммуногистохимического анализа (ИГХ). В окончательный ретроспективный анализ включены результаты лечения 31 пациента.

В ходе неoadъювантной терапии пациенты получали 6 введений препарата «Дегареликс» в инициальной дозе 240 мг, разделенной на 2 введения по 120 мг с поддерживающей дозой 80 мг через 1 месяц после введения начальной дозы, 1 раз в 28 дней, с общей продолжительностью медикаментозного лечения 6 месяцев. Также осуществлялось проведение 6 циклов терапии препаратом «Доцетаксел» (внутривенно капельно 75 мг/м<sup>2</sup>) каждые 3 недели, в комбинации с дексаметазоном за 12, 1 час до введения и через 6, 12, 30 часов после введения доцетаксела. После завершения курса НХГТ всем пациентам проведено оперативное лечение в объеме лапароскопической радикальной простатэктомии без нервосбережения, с двухсторонней лимфаденэктомией (ЛАЭ) до бифуркации аорты/нижней брыжеечной артерии. Результаты оценки эффективности неoadъювантной терапии и хирургического лечения представлены нами ранее [4].

Патоморфологическое исследование операционного материала проводилось с анализом гистоархитектоники и цитологических признаков – наличие ядрышек, обнаружение интактных опухолевых желез или отдельных клеток, процент клеточной плотности в пределах опухолевого

ложа (размер рассчитан по границе инвазивного компонента опухоли), что позволило разделить образцы на три отдельные группы по системе ABC [13]. Согласно этой системе, к группе А отнесены случаи с преобладанием изолированных опухолевых клеток и отдельных клеточных кластеров, к группе В – образцы с наличием как интактных, так и хорошо сформированных или сливающихся желез, группе С – случаи с преобладанием крибриформного паттерна и наличием интрадуктальной карциномы. Присутствие гиалиновых телец *Corpora amilacea* рассматривалось как самостоятельный предиктивный фактор и не вошло в данную систему признаков.

В качестве иммуногистохимических маркеров были исследованы следующие показатели: p53, bcl-2, p16, ki67, андрогеновые рецепторы, с-тум, ERG, PTEN. Данный анализ выполнен методом построения TMA матриц согласно стандартному протоколу.

Произведено распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений. Статистический анализ был проведен с использованием программы «STATISTICA» (версия 10; StatSoft Inc., USA). P-values <0,05 был принят достаточным для множественного сравнения.

Взаимосвязь распространенности опухоли и отношения к группе по системе ABC определена при помощи дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках пациентов были использованы линейные методы статистики: тест Манна – Уитни, тест Фишера, критерий Вилкоксона. Для сравнения БРВ между группами (ABC) использован Log-rank тест. Критерий Фишера использован для оценки влияния потери экспрессии генов на выявление метастатической формы рака предстательной железы, степени дифференцировки аденокарциномы по критериям ISUP и распределения по критерию ABC.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего у 31 пациента проанализировано 480 микропрепаратов биопсийного материала и 775 стёкол операционного материала. Характеристики пациентов перед лечением представлены в таблице. Медиана наблюдения составила 28,5 (6–48) месяцев.

Распределение пациентов в зависимости от степени дифференцировки по шкале ISUP также представлено в таблице.

## Характеристики пациентов до начала лечения

Показатель	Результат (n = 36)
Возраст (лет) (средн, IQR) $\pm$ SD	62,88 $\pm$ 7,37
Объем простаты при постановке диагноза (мл) (средн, IQR)	45,91 $\pm$ 34,56
Объем простаты на момент операции (мл) (средн, IQR)	37,77 $\pm$ 29,06
ПСА при постановке диагноза, нг/мл (средн, IQR)	31,83 $\pm$ 28,08
ПСА на момент операции, нг/мл (средн, IQR)	0,82 $\pm$ 1,0
<i>Гистологическая оценка биоптатов по шкале ISUP</i>	
ISUP1	4
ISUP2	9
ISUP3	8
ISUP4	10
ISUP5	5
<i>Клиническая стадия (TNM)</i>	
$\leq$ T2b	2
T2c	2
T3a	11
$\geq$ T3b	21
N1	10

*Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; ХГТ – химиогормональная терапия; ПСА – простатспецифический антиген; ISUP – international society of urologists. IQR – interquartile range; SD – стандартное отклонение.*

Изменения гистоархитектоники аденокарциномы предстательной железы оценены по следующим критериям: интактные опухолевые железы, изолированные опухолевые клетки, наличие стромального компонента, бесклеточной стромы, криброзный паттерн, интрадуктальная карцинома и наличие солидных полей (рис. 1). Гистологическая оценка образцов опухоли после проведенного комбинированного лечения показала, что архитектурные паттерны в остаточной опухоли РПЖ представлены преимущественно интактными железами или отдельными клеточными кластерами диффузно во всем объеме препарата в 27,8 % (10 из 31) случаев и в половине случаев в виде отдельных очагов (18 из 31). В большинстве случаев (42,0 %) отдельно лежащие опухолевые клетки не выявлены. Криброзный компонент в различной степени отмечен в 64 % случаев, а интрадуктальная карцинома только в 22,2 % случаев изученного материала.

Дальнейшая стратификация данных морфологического анализа по системе ABC показала, что в зависимости от степени проявления признаков лечебного патоморфоза могут быть

разделены следующим образом: 32,3 % опухолей (n = 10) были отнесены к группе А, 51,6 % – к группе В (n = 16) и 16,1 % – к группе С (n = 5). Распределение полученных данных по степени распространенности процесса в зависимости от выявленной группы патоморфологических изменений показало, что в группе А 9,68 % изученных случаев представлено локализованным процессом, столько же случаев – местно-распространенные формы и 16,1 % с вовлечением регионарных лимфоузлов.

В группе В 7 случаев (22,58 %) представлено образцами с локализованным процессом, местно-распространенные формы РПЖ выявлены у 4 пациентов (12,9 %), распространение процесса на тазовые лимфатические узлы – у 5 (16,13 %) пациентов. К группе С не отнесено ни одного случая локализованного рака простаты, и по 2 случая (12,9 %) – местно-распространенной формы высокого и очень высокого риска.

Дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса выявил достоверное отличие частоты более локализованных форм РПЖ по системе ABC ( $p = 0,028$ ). Однако при проведении данного

анализа достоверно не выявлено связи между разделением по системе ABC и предоперационным уровнем ПСА, наличием позитивного хирургического края (R+), патологоанатомической стадии заболевания (pT) или распространением заболевания на регионарные лимфоузлы (pN1) и наступлением прогрессии заболевания.

В то же время статистически доказана связь между отдельными архитектурными компонентами аденокарциномы простаты, такими как интенсивность окраски ядрышек в клетках эпителия желез, присутствие гиалиновых телец и доминирование отдельных опухолевых клеток (p < 0,005).

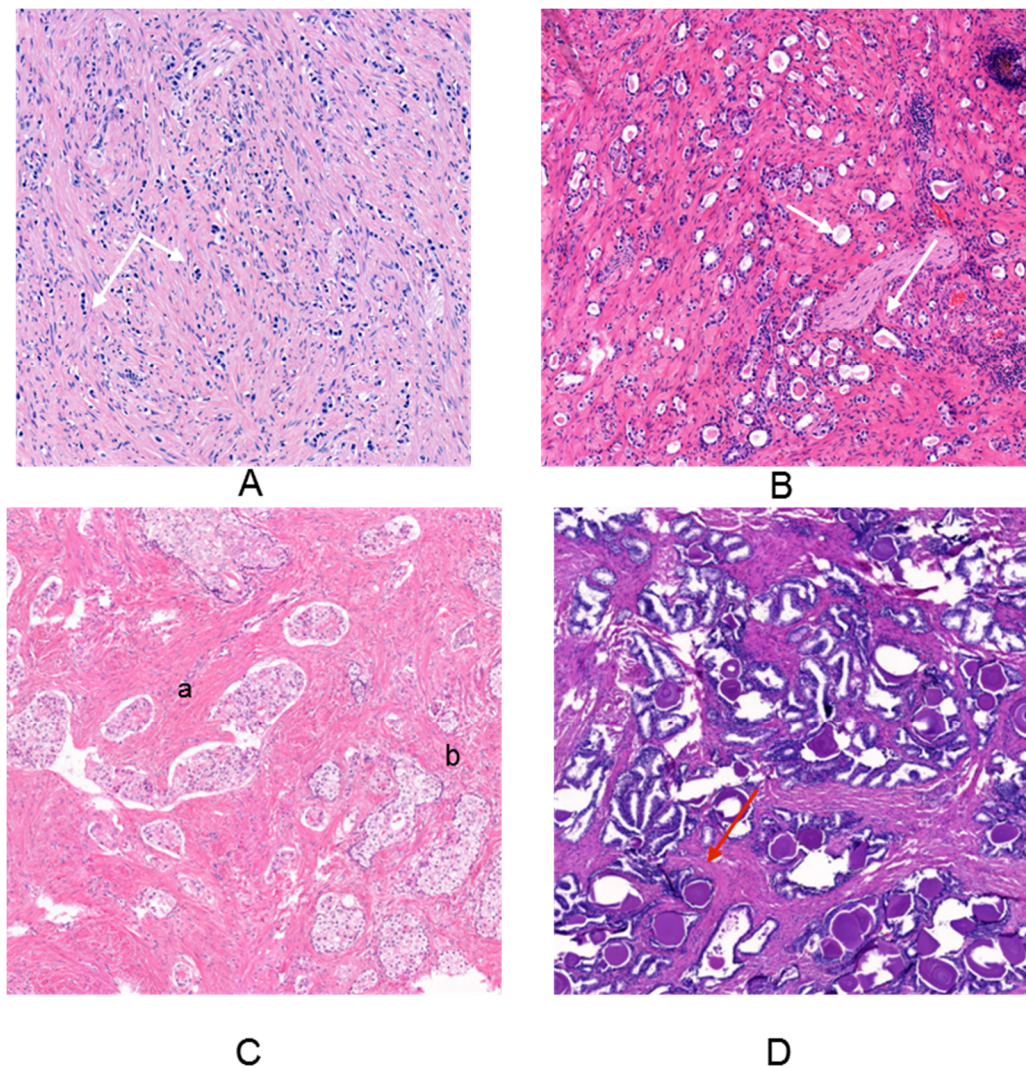


Рис. 1. Гистоархитектурные проявления лечебного патоморфоза, используемые в системе ABC: А – аденокарцинома предстательной железы, ISUP5, группа А. Стрелкой указаны изолированные опухолевые клетки, кластеры, цепочки клеток. Окраска гематоксилином и эозином, x200; В – аденокарцинома предстательной железы, ISUP 3, группа В. Стрелкой указаны сохраненные опухолевые железы. Окр. гематоксилин/эозин, x200; С – аденокарцинома предстательной железы, ISUP4, группа С. Интрадуктальная карцинома (а), криброзный компонент (b). Окр. гематоксилином и эозином, x200; D – группа Д стрелкой указаны участки застывшего секрета желез. Окраска гематоксилин/эозин, x200

Дополнительно была исследована потенциальная корреляция системы ABC с данными о случаях биохимического рецидива (рис. 2). В данной группе комбинированного лечения средняя продолжительность наблюдения составила (32,78 ± 16,49) месяца (3,0–64,0), при

этом медиана БРВ составила (16,33 ± 3,18) месяца (CI 95 %: 15,5–24,95). В ходе настоящего анализа было установлено, что уровень БРВ резко варьировал между группами. Наибольшая медиана БРВ выявлена в группе В – (23,02 ± 12,61) месяца.

Пациенты из группы А и С не смогли достичь уровня общей медианы БРВ:  $(11,7 \pm 6,43)$  и  $(16,19 \pm 16,54)$  месяцев соответственно. Тем не менее при сравнении БРВ между группами статистически достоверной разницы не достигнуто ( $\chi^2 = 5,414209$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,06675$ ).

В связи с этим проведено разделение выявленных признаков гистоархитектоники в операционном материале по принципу более благоприятного и менее благоприятного прогноза на вероятность повышения ПСА в послеоперационном периоде  $>0,2$  нг/мл. Группа В осталась без изменений (данные 16 пациентов), а группы

А и С объединены между собой с учетом общего негативного влияния архитектурного и цитологического параметров на выживаемость. Таким образом, в группу А + С вошли 14 пациентов, при этом был выровнен дисбаланс по патоморфологическим стадиям. При повторном сравнении БРВ между новыми группами Log-rank тест выявил достоверную разницу между временем до наступления рецидива заболевания: в группе А + С  $(12,79 \pm 9,23)$  месяца против группы В  $(23,023 \pm 12,61)$  месяца, что превышает общую медиану БРВ для всей группы НХГТ на 6,7 месяцев.

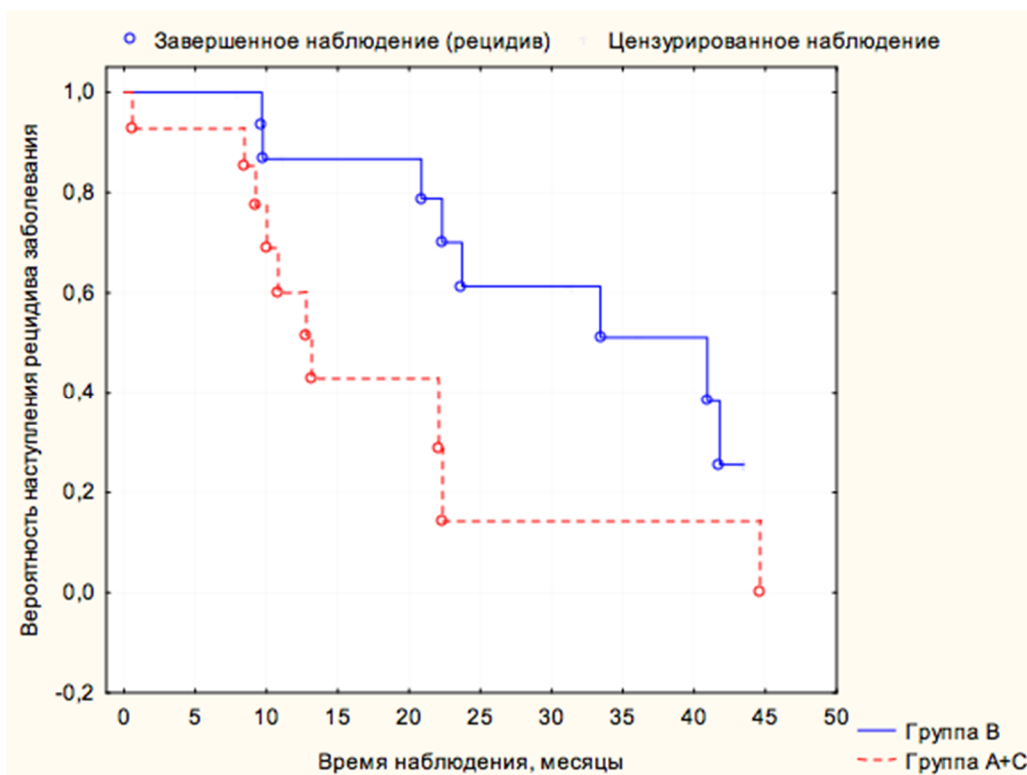


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость больных с РП-В(ОВ)Р в зависимости от степени выраженности изменений гистоархитектоники аденокарциномы по системе ABC

Для оценки экспрессии тканевых и эпигенетических маркеров прогрессирования и агрессивности опухолевого процесса на фоне проведенного предоперационного лечения выполнено иммуногистохимическое исследование 32 блоков биопсийного и 31 блока операционного материала методом формирования ТМА-матрицы. Тканевые матрицы содержали 84 тканевых фрагмента РПЖ, из них 9 наблюдений были представлены локализованным раком простаты, 7 местно-распространенными формами и 15 – с вовлечением регионарных лимфоузлов.

При окраске антителами к белку p53 выявлено 6 (18,75 %) случаев мутантного фено-

типа до НХГТ и только 2 случая (6,4 %) мутантного типа окрашивания после терапии (рис. 3). При этом до терапии 4 случая с наличием окрашивания p53, характерным для мутантного фенотипа, соответствовали местнораспространенному процессу РПЖ, а в 2 случаях выявлено вовлечение регионарных лимфоузлов (урТхN1). Тем не менее в 51,6 % ( $n = 16$ ) случаев, вне зависимости от статуса p53, наблюдалось уменьшение pT стадии после терапии.

Оба случая мутантного типа экспрессии белка p53 соответствовали местнораспространенной форме рака предстательной железы крайне низкой степени дифференцировки

(ISUP5). Медиана БРВ у этих пациентов составила  $(15,25 \pm 9,63)$  месяца.

При окраске биопсийного материала на Ki-67 только у двух пациентов (6,4 %) до операции выявлена низкая доля клеток экспрессирующих белок Ki-67 (рис. 4), в остальных случаях средний пролиферативный индекс составил  $\Delta(9,3 \pm 6,78)$ . После проведенного кур-

са комбинированного лечения у 93,54 % пациентов (у 16,7 % из них диагностирована стадия урТхN1) отмечено статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности до  $\Delta(2,83 \pm 2,16)$  (CI 95 %: 1,96—1,03,  $p = 0,009$ ) в рамках исследуемых фрагментов и только в двух случаях незначительное увеличение индекса.

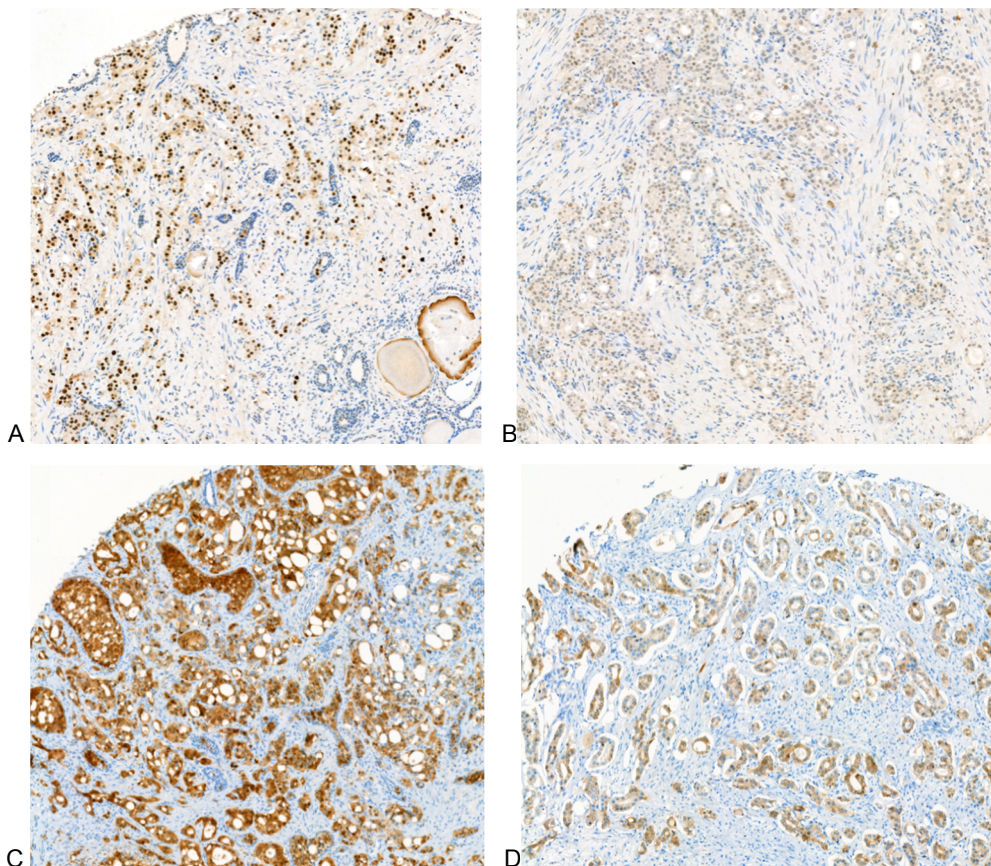


Рис. 3. А – Выраженная ИГХ реакция на маркер p53 (мутантный тип) после НХГТ; В – сниженная ИГХ реакция на маркер p53 (дикий тип) после НХГТ; С – ИГХ реакция на белок p16 до НХГТ (block type); D – ИГХ реакция на белок p16 после НХГТ (non-block type), x200

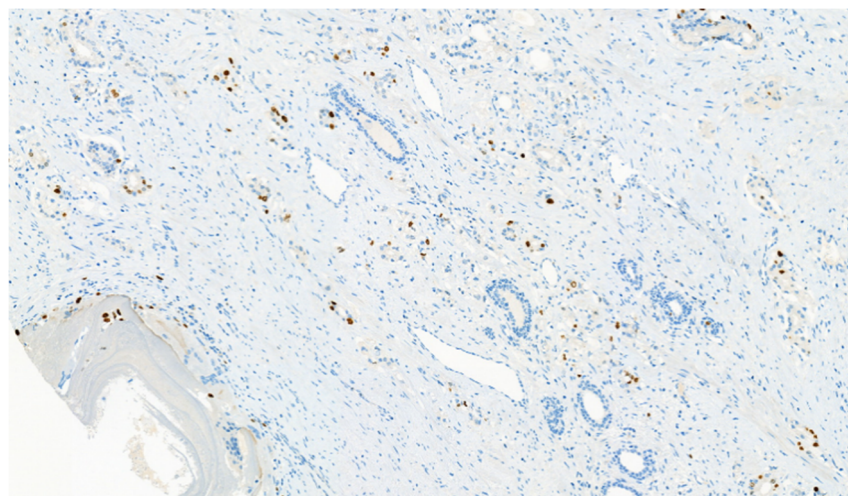


Рис. 4. ИГХ реакция после НХГТ на белок Ki-67 (индекс пролиферативной активности 10 %), x200

ИГХ-исследование с онкопротеином Bcl-2, являющимся блокатором апоптоза, не выявило статистически значимого изменения экспрессии белка в исследованных образцах ( $p > 0,05$ ). Так, на предоперационном этапе у всех пациентов выявлено полное отсутствие экспрессии Bcl-2, а после комбинированного лечения экспрессия появилась только в 5,5 % (2 пациента).

В то же время при оценке другого регулятора клеточного цикла p16 (ингибиторциклин-зависимой киназы 4, рис. 3С, D) выявлено достоверное снижение уровня экспрессии белка с 55,5 % (20 из 32 биоптатов) до 25,0 % после неoadъювантной терапии (9 из 31 биоптатов).

Экспрессия ERG в биоптатах выявлена в 65,6 % случаев, однако на фоне терапии статистически значимой потери экспрессии не выявлено,

и составила 52,0 % ( $n = 16$ ,  $p = 0,345$ ). До НХГТ у  $\frac{1}{4}$  ( $n = 8$ ) пациентов выявлено позитивное окрашивание на PTEN (рис. 5А), однако после комбинированного лечения отмечается полная потеря экспрессии данного фактора (рис. 5В). При однофакторном анализе показано влияние потери экспрессии данного белка на развитие метастатической формы рака предстательной железы урТхN1 ( $p = 0,01$  по критерию Фишера), наличие более низкой степени дифференцировки аденокарциномы по шкале ISUP ( $p = 0,013$  по критерию Фишера) и распределение по критерию ABC ( $p = < 0,05$  по критерию Фишера). Положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к белку c-MYC после операции выявлена у 24 пациентов (77,4 %), негативная реакция – только у 7 пациентов (22,6 %).

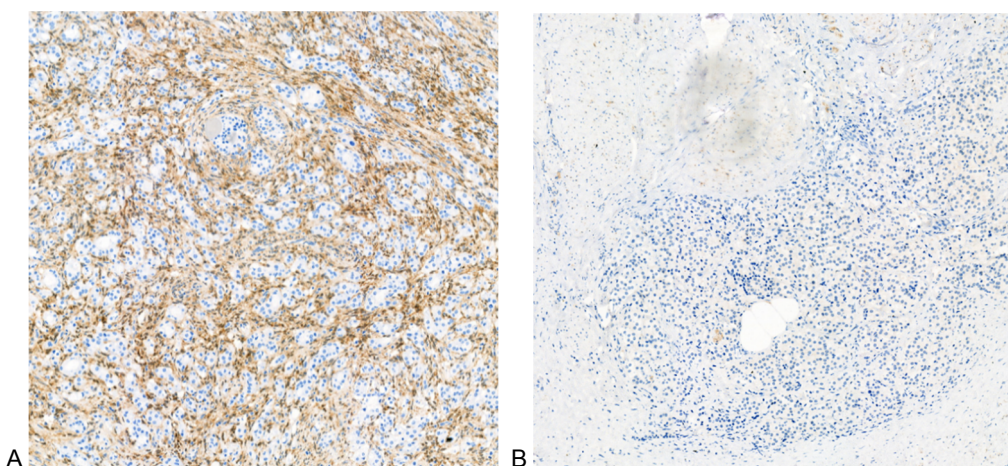


Рис. 5. А – Позитивная PTEN-реакция до НХГТ, х200; В – Полная потеря экспрессии PTEN после НХГТ, х200

Полуколичественный анализ распределения рецепторов к андрогенам выявил более высокий уровень их экспрессии до терапии ( $79,16 \pm 22,34$  %), однако после нее статистически значимой потери рецепторов на исследованных образцах опухолевой ткани не получено: ( $52,5 \pm 28,88$  % ( $p = 0,15$  по Вилкоксоу) и только в одном случае не выявлена позитивная окраска на андрогеновые рецепторы. Среднее количество иммуногистохимически позитивных на рецепторы к андрогенам ядер опухолевых клеток в группе патоморфоза А составило ( $61,7 \pm 31,53$  %), в группе патоморфоза В ( $50,75 \pm 30,88$  %) и в группе С – ( $49,4 \pm 24,27$  %), и достоверно не отличалось между группами ( $p = 0,66$  по критерию  $\chi^2$ ) и не может служить прогностическим критерием наступления раннего биохимического рецидива экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена c-MYC ( $r = 0,78$  при  $p < 0,005$ ). При проведении многофакторного дисперсионного анализа MANOVA выявлена сильная зависимость между активностью протоонкогена и

экспрессией андрогеновых рецепторов (уровень значимости критерия Фишера  $p = 0,002$ ), и распределением пациентов по системе ABC (уровень значимости критерия Фишера  $p = 0,005$ ).

Лечебный патоморфоз – это типовые и стойкие изменения клинических и морфологических проявлений опухоли под воздействием лечения. Понятие лечебного патоморфоза введено в конце 70-х – начале 80-х гг. прошлого столетия с момента внедрения неoadъювантного подхода к лечению злокачественных новообразований [12].

Для оценки эффективности проводимой предоперационной лучевой и/или химиотерапии широко применяют изучение терапевтического патоморфоза в опухолевой ткани. Принято считать, что наиболее полно действие цитостатиков или гамма-терапии отражают такие признаки, как дистрофические, некротические изменения, полиморфизм опухолевых клеток, митотическая активность, выраженность фиброза и гиалиноза опухолевой ткани. Полный

лечебный патоморфоз в литературе обозначен, как полное отсутствие опухолевых клеток. Однако не смотря на обилие систем по оценки патоморфологического ответа, основанных на количественной и полуколичественной оценке доли жизнеспособных опухолевых клеток, универсальной системы лечебного патоморфоза рака предстательной железы не существует.

Используемые в работе патоморфологами системы Г. А. Лавниковой (1972), Е. Ф. Лушниковой (1977), Н. А. Краевского (1977) нельзя однозначно применять для оценки изменений РПЖ ввиду их универсальности и неспецифичности для предстательной железы [3, 5].

Ранее С. Murphy и соавт., по данным результатов лечения 37 пациентов после неoadъювантной гормональной терапии, выявили 9 признаков изменения гистоархитектоники ткани железы на фоне терапии, включая ранее предложенную систему оценки патоморфоза по системе ABC [11]. Последняя оказалась наиболее воспроизводимым подходом к оценке патоморфоза для предстательной железы, по результатам РПЭ, после неoadъювантной гормональной терапии ( $\kappa = 0,56-0,7$ ) [6]. Тем не менее, несмотря на наличие критериев лечебного патоморфоза в целом, наше исследование оказалось первым, оценившим специфические критерии изменения ткани РПЖ, возникающего под воздействием комбинированного применения химиопрепарата и гормонального препарата.

Система оценки ABC представляется простой и удобной для использования, однако и в ней некоторые моменты нуждаются в пояснении. Так, в соответствии с ранее представленным определением, в нашей работе показаны различия в частоте встречаемости (группа В – более 50 %) и агрессивности (группы А и С – наибольшая частота местнораспространенного процесса). Эти данные отличаются от результатов Efstathiou E. и соавт., у которых к группе В отнесены менее 20 % пациентов, а основная часть больных имела крибриформный паттерн и/или интрадуктальный компонент – группа С (72 %) [13]. Объяснением этому может быть различие в схемах неoadъювантной терапии: только четверть пациентов в этой работе получали доцетаксел (28 из 115; примерно такое же количество – только гормональную терапию и половина – кетоконазол, эстрамустин, доксорубицин или винбластин), тогда как в нашем исследовании все пациенты ( $n = 31$ ) получили курс химиогормональной терапии в полном объеме.

Различия с ранее опубликованными данными отмечены и в оценке онкологических по-

казателей. В работе Efstathiou E. и соавт. в течение 6,6 лет наблюдения у около половины пациентов группы С отмечен БХР, а в группах А и В этот показатель составил около 13 % [13]. В нашей работе наибольшая медиана БРВ также выявлена в группе В [(23,02 ± 12,61) месяца], однако безрецидивная выживаемость была значительно ниже не только в группе С [(16,19 ± 16,54) месяца], но и в группе А (11,7 ± 6,43). В связи с этим, для получения статистической достоверности в разнице онкологических показателей, мы объединили пациентов из группы А и С, получив достоверную разницу БРВ между группами А + С [(12,79 ± 9,23) месяца] и В [(23,023 ± 12,61) месяца]. При этом в группе В чаще остальных (43,7 %) встречались случаи локализованного процесса РПЖ.

Выявленные нами изменения в окраске биопсийного и операционного материала на заявленные выше ИГХ-маркеры были оценены в ряде других публикаций, в том числе и при местно-распространенном РПЖ [5], однако впервые оценка произведена после совместного применения доцетаксела и антагониста ЛГРГ при РПЖ высокого риска. По нашим данным выявлено снижение частоты мутантного фенотипа белка p53 после НХГТ, а также статистически достоверное снижение индекса пролиферативной активности Ki-67 у 80 % пациентов (в том числе и при метастатическом поражении региональных лимфоузлов) по сравнению с данными анализа биопсийного материала. По нашим материалам отмечено достоверное снижение уровня экспрессии белка p16 на 30 % (с 55 до 25 %) после неoadъювантной терапии, снижение частоты экспрессии ERG с 66,7 % (в биоптатах) до 52,0 % (операционный материал) и частоты позитивного окрашивания на PTEN до полной потери окрашивания на данный белок после неoadъювантной терапии. Кроме того, была выявлена достаточно сильная зависимость между уровнем ИГХ-окраски на белок c-MYC и экспрессией андрогеновых рецепторов, а также их распределением по системе ABC.

С учетом ранее выявленных данных [3] о возможном влиянии активированного гена c-MYC в клеточных линиях рака предстательной железы, нарушение регуляции которого обеспечивает формирование кастрационно-резистентного штамма клеток аденокарциномы, уровень экспрессии андрогеновых рецепторов и протоонкогена c-MYC дополнительно был подвергнут анализу на выявление взаимосвязи между этими показателями. Наши данные о линейной связи между изучаемыми параметрами



могут косвенно демонстрировать отсутствие влияния НХГТ на формирование КРРПЖ среди изучаемых пациентов. В то же самое время ряд маркеров не подтвердил свою прогностическую значимость при оценке эффекта НХГТ: ИГХ-исследование с Vcl-2 не выявило статистически значимого изменения экспрессии белка в исследованных образцах до и после НХГТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неoadъювантная терапия с использованием доцетаксела и дегареликса может улучшить результаты лечения рака простаты у больных с высоким и очень высоким риском прогрессирования заболевания, а выявленные данные об изменениях в ткани предстательной железы могут позволить прогнозировать продолжительность эффекта после химиогормонального лечения с последующим оперативным вмешательством.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, Ki-67 в молочной железе в норме, при раке и доброкачественных опухолях / А. С. Шайкина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 34–37.
2. Исследование безопасности и эффективности химиотерапии доцетакселом перед радикальной простатэктомией у больных раком предстательной железы промежуточного и высокого риска (наблюдение в течение 11,4 года) / А. К. Носов [и др.] // Онкоурология. – 2014. – № 4. – С. 52–61.
3. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях / А. А. Лисаева [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № (4). – С. 19–23.
4. Неoadъювантная терапия у больных раком предстательной железы высокого и очень высокого риска / А. К. Носов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2019. – № 65 (5). – С. 726–735.
5. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadъювантной системной терапии / В. О. Башлык [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2018. – № 14 (1). – С. 12–19.
6. A Novel System for Estimating Residual Disease and Pathologic Response to Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer / C. Murphy [et al.] // The Prostate. – 2016. – Vol. 76 (14). – P. 1285–1292.
7. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era / A. V. D'Amico [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21 (11). – P. 2163–2172.
8. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer / M. R. Cooperberg [et al.] // Cancer. 2010. – Vol. 116 (22). – 5226–5234.
9. Goldberg, H. Defining high-risk prostate cancer / H. Goldberg, J. Baniel, O. Yossepowitch // Current opinion in urology. – 2013. – Vol. 23 (4). – P. 337–341.
10. High-risk prostate cancer in the United States, 1990–2007 / M. R. Cooperberg [et al.] // World Journal of Urology. – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 211–218.
11. Initial modulation of the tumor microenvironment accounts for thalidomide activity in prostate cancer / E. Efstathiou [et al.] // Clinical cancer research. – 2007. – Vol. 13 (4). – P. 1224–1231.
12. Metastasis after radical prostatectomy or external beam radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer: a comparison of clinical cohorts adjusted for case mix / M. J. Zelefsky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. 2010. – Vol. 28 (9). – P. 1508–1513.
13. Morphologic Characterization of Preoperatively Treated Prostate Cancer: Toward a Post-Therapy Histologic Classification / E. Efstathiou [et al.] // European urology. – 2010. – Vol. 57 (6). – P. 1030–1038.
14. Prostate cancer, Version 3.2012: featured updates to the NCCN guidelines / J. L. Mohler [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2012. – Vol. 10(9). – P. 1081-7.
15. Siegel, R.. Cancer statistics / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // Cancer Journal for Clinicians. 2013. – Vol. 63 (1). – P. 10–30.