



Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска

© Сергей А. Рева^{1,2}, Александр В. Арнаутов¹, Александр К. Носов²,
Мария В. Беркут², Сергей Б. Петров^{1,2,3}, Алексей М. Беляев^{2,4}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

³ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России

194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Аннотация

Введение. На сегодняшний день вопрос о влиянии времени от диагностической биопсии предстательной железы до радикальной простатэктомии на результаты лечения остаётся актуальным.

Цель исследования. Оценить влияние интервала времени от постановки диагноза до радикального лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) на патоморфологические характеристики опухоли и отдалённые онкологические результаты.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ высокого риска, которым в период с 2001 по 2019 годы в трёх лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга проведена радикальная простатэктомия с расширенной лимфаденэктомией, и оценка влияния на отдалённые результаты времени от биопсии предстательной железы до радикального лечения.

Результаты. Увеличение интервала времени до хирургического лечения свыше 3 месяцев не сказалось на патоморфологических характеристиках опухоли. 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 79,7%, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения меньше 30 суток, 30 – 90 суток и более 90 суток, соответственно. Время до радикального лечения не оказало влияния на общую и раково-специфическую выживаемость.

Заключение. Интервал времени от момента выполнения биопсии до проведения хирургического вмешательства, не превышающий 3 месяца, является наиболее благоприятным в отношении отдалённых результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; выживаемость; интервал до лечения

Аббревиатуры: безрецидивная выживаемость (БРВ); биохимический рецидив (БХР); интервал времени (ИВ); лимфаденэктомия (ЛАЭ); общая выживаемость (ОВ); пальцевое ректальное исследование (ПРИ); простатический специфический антиген (ПСА); простатический специфический мембранный антиген (ПСМА); положительный хирургический край (ПХК); позитронно-эмиссионная томография / компьютерная томография (ПЭТ / КТ); рак предстательной железы (РПЖ); рак предстательной железы высокого риска (РПЖ-ВР); радикальная простатэктомия (РПЭ); раковоспецифическая выживаемость (РСВ)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Фортале, Бразилия, в октябре 2013 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** С.А. Рева — концепция исследования, разработка дизайна исследования, обзор литературы, анализ данных, написание текста рукописи, научное редактирование, критический обзор, научное руководство; А.В. Арнаутов — обзор литературы, сбор и анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, софтверная поддержка; А.К. Носов — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство; М.В. Беркут — сбор и анализ

данных, написание текста рукописи; С.Б. Петров, А.М. Беляев — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное редактирование, критический обзор, научное руководство. ✉ **Корреспондирующий автор:** Сергей Александрович Рева; sgreva79@mail.ru
Поступила в редакцию: 14.07.2022. **Принята к публикации:** 13.09.2022. **Опубликована:** 26.09.2022. **Для цитирования:** Рева С.А., Арнаут-ов А.В., Носов А.К., Беркут М.В., Петров С.Б., Беляев А.М. Влияние времени от установления диагноза до радикальной простатэктомии на онкологические результаты при раке предстательной железы высокого риска. *Вестник урологии*. 2022;10(3):00-00. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-44-53.

The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer

© Sergey A. Reva^{1,2}, Aleksander V. Arnautov¹, Aleksander K. Nosov², Mariya V. Berkut², Sergey B. Petrov^{1,2,3}, Aleksey M. Belyaev^{2,4}

¹ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russian Federation, 197022

² Petrov National Medical Research Center of Oncology
68 Leningradskaya St., Pesochnyy, St. Petersburg, 197758, Russian Federation

³ Nikiforov Centre of Emergency and Radiation Medicine
4/2 Akademik Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

⁴ Mechnikov North-Western State Medical University
41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

Abstract

Introduction. To date, the impact of the time interval from diagnostic prostate biopsy to radical prostatectomy on treatment outcomes remains a topical issue.

Objective. To evaluate the effect of the timespan from diagnosis to radical treatment of prostate cancer (PCa) patients on tumor morphology and long-term oncological outcomes.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of patients with high-risk PCa who underwent radical prostatectomy with extended lymphadenectomy from 2001 to 2019 in three St. Petersburg clinics was performed. The influence of the time interval from prostate biopsy to radical treatment on long-term outcomes was assessed.

Results. An increase in the time interval before surgical treatment over three months did not affect the tumor morphology. Five-year biochemical relapse-free survival was 79.7%, 67.8% and 52.5% among patients with time interval from biopsy to surgical treatment less than 30 days, 30 – 90 days and more than 90 days, respectively. The time interval prior to radical treatment did not have any effect on overall and cancer-specific survival.

Conclusion. The time interval from prostate biopsy to surgical intervention, not exceeding 3 months, is the most favorable with respect to long-term outcomes.

Keywords: prostate cancer; radical prostatectomy; biochemical relapse; survival; interval before treatment

Abbreviations: biochemical relapse (BCR); cancer-specific survival (CSS); digital rectal examination (DRE); high-risk prostate cancer (HR-PCa); lymphadenectomy (LAE); overall survival (OS); positive surgical margin (PSB); positron emission tomography/computed tomography (PET/CT); prostate cancer (PC); prostate specific antigen (PSA); prostate specific membrane antigen (PSMA); radical prostatectomy (RP); relapse-free survival (RFS); time interval (TI)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest. **Ethical statement.** The study was carried out in accordance with the provisions of the Helsinki Declaration (revised in Fortaleza, Brazil, in October 2013). **Informed consent.** All patients signed informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** S.A. Reva — research concept, research design development, literature review, data collection, data analysis, statistical data processing, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript, scientific editing, critical review, supervision; A.V. Arnautov — literature review, data collection, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript, software support; A.K. Nosov — research concept, research design development, biological material processing, supervision; M.V. Berkut — data acquisition, data analysis, drafting the manuscript; S.B. Petrov, A.M. Belyaev — research concept, research design development, work with biological material, scientific editing, critical review, supervision. ✉ **Corresponding author:** Sergey Aleksandrovich Reva; e-mail: sgreva79@mail.ru **Received:** 07/14/2022. **Accepted:** 09/13/2022. **Published:** 09/26/2022. **For citation:** S.A. Reva, A.V. Arnautov, A.K. Nosov, M.V. Berkut, S.B. Petrov, A.M. Belyaev. The impact of the time interval from diagnosis to radical prostatectomy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer. *Vestn. Urol.* 2022;10(3):44-53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-3-44-53.

Введение

Время до выполнения хирургического лечения при онкологических заболеваниях всегда было предметом активного обсуждения. Изменившаяся в последнее время концепция в отношении локализованных форм рака предстательной железы (РПЖ) позволила пересмотреть подходы не только к неагрессивным вариантам, но и к РПЖ высокого риска (РПЖ-ВР).

Несмотря на то, что отечественные стандарты подразумевают как можно более раннее оказание медицинской помощи онкологическим пациентам, в ряде ситуаций (социально-географические причины, необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ, продолжительное лечение осложнений или воспалительного процесса после биопсии простаты и другие) выполнить это затруднительно. Сложившаяся в начале 2020 года эпидемиологическая ситуация обострила значение влияния интервала времени (ИВ) до начала лечения заболевания, которое было вынужденно отложено для многих пациентов. Более того, многие организации, такие как Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU), Национальная всеобщая онкологическая сеть (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и другие сформировали собственные рекомендации по тактике с пациентами с верифицированным РПЖ (в том числе и высокого риска) в условиях пандемии [1, 2]. Тем не менее вопрос о влиянии интервала времени до начала лечения РПЖ на онкологические результаты чрезвычайно актуален.

Цель исследования. Оценить влияние интервала времени от постановки диагноза до радикального лечения больных раком предстательной железы на патоморфологические характеристики опухоли и отдалённые онкологические результаты.

Материалы и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с РПЖ высокого риска, которым в период с 2001 по 2019 годы в трёх лечебных учреждениях г. Санкт-Петербурга (отделение онкоурологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, отделение онкоурологии ПСБГМУ им. И.П. Павлова, отделение урологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова) выполнено радикальное

хирургическое лечение в объёме радикальной простатэктомии (РПЭ) с расширенной лимфаденэктомией.

Критерии включения. Все пациенты имели высокий риск прогрессирования вследствие как минимум одного из критериев: уровень ПСА > 20 нг/мл, группа ISUP 4 – 5 (сумма Глисона > 8), степень местной распространённости сТ3а и выше. Стадирование проводили согласно стандартам EAU, актуальным на момент выявления заболевания. Критериями включения в исследование были морфологически подтверждённая аденокарцинома предстательной железы, локализованные и местнораспространённые формы, отнесённые по критериям NCCN к группе высокого риска прогрессирования [3], отсутствие региональных и отдалённых метастазов, отсутствие в анамнезе ранее терапии, проводимой по поводу рака простаты, возраст ≤ 75 лет, индекс Karnofsky > 70%, отсутствие активной сопутствующей патологии (включая второе онкозаболевание), полная информация о клиническом стадировании, лечебном этапе, результатах патоморфологического исследования биопсийного и послеоперационного материала, данные послеоперационного наблюдения в течение как минимум одного года. Из исследования исключены пациенты с метастатическим (отдалённые метастазы и/или поражение регионарных лимфоузлов) процессом, а также получившие с момента постановки диагноза до РПЭ лучевую терапию или системное лечение (гормональную, химиогормональную терапию).

Обследование до операции и стадирование. На этапе консультирования после обследования все пациенты были проинформированы со взятием согласия, что диагностика распространённости процесса и коррекция сопутствующей патологии при необходимости могут потребовать больше времени и увеличить ИВ до выполнения операции. Тактика и конфиденциальность данных соответствовали принципам Хельсинкской декларации. Стадирование и стратификацию в группу высокого риска проводили на основании объективного обследования (включая пальцевое ректальное исследование), лабораторных показателей (ПСА), данных биопсии (выполняли под трансректальным ультразвуковым контролем, взятием обычно 12 – 16 столбиков ткани из обеих долей простаты, семенных пузырьков) согласно

системе классификации Международного общества уропатологов (International Society of Urological Pathology, ISUP) пересмотров 2005, 2014 годов, данных лучевой диагностики (МРТ таза, КТ грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфия).

ИВ считали количество суток между выполнением биопсии простаты и выполнением РПЭ. В зависимости от ИВ пациенты были разделены на группы: получившие хирургическое лечение в течение 30 дней, в промежутках между 30 и 90 днями и более 90 дней.

Хирургическое лечение и патоморфологическая оценка препарата. Всем пациентам планировали выполнение лапароскопической радикальной простатэктомии (удаление предстательной железы, семенных пузырьков) без нервосбережения, с двухсторонней расширенной лимфаденэктомией (ЛАЭ) в ранее описанном объеме [4]. Все операции были выполнены одним из хирургов бригады, каждый из которых обладал на момент её выполнения опытом лапароскопических вмешательств (А.Н., С.П., С.Р.). Согласно рекомендациям [5], оценку патоморфологического материала проводили до начала лечения и после РПЭ.

Неблагоприятные патоморфологические изменения определяли как повышение агрессивности опухоли (по сравнению с биопсийным материалом), местнораспространённый процесс (pT3a) или инвазия в семенные пузырьки, позитивный хирургический край или наличие метастазов в регионарные лимфоузлы (pN1).

Режим наблюдения и оценки эффективности лечения. Динамику ПСА оценивали путём сравнения показателя до начала лечения, далее — ежемесячно до хирургического лечения, после него — через 1 месяц, далее — каждые 3 месяца до 2 лет, далее — каждые 6 месяцев. После РПЭ при достижении уровня ПСА < 0,2 нг/мл его дальнейший рост в виде двух последовательных повышений выше уровня более 0,2 нг/мл расценивали как биохимический рецидив (БХР).

Влияние времени с момента биопсии до радикальной простатэктомии определяли по разнице между группами неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик (ПХК, местная распространённость, сумма Глисона 8 и выше, метастатическое поражение регионарных лимфоузлов), выживаемость без БХР, выживаемость без отдалённых метастазов,

раковоспецифическая (PCB) и общая выживаемость (OB).

Методы статистического анализа. Статистический анализ был проведён с использованием программы «GraphPad Prism» ver. 8.0.1 (“GraphPad Software Inc.”, LaJolla, CA, USA). Показатели подвергнуты анализу на нормальность распределения с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Общая, раковоспецифическая и безрецидивная выживаемости (OB, PCB и БРВ) оценены по методу Kaplan-Mayer с использованием log-rank-теста. Статистически значимым было принято значение $p < 0,05$. Для оценки достоверности различий анализируемых параметров в выборках были использованы следующие методы статистики: Pearson chi-square, тест Mann-Whitney, t-критерий Student, критерий Wilcoxon, поправка Bonferroni для множественных сравнений.

Результаты

За указанный период времени пролечено и соответствовало критериям включения в анализ 305 пациентов. Предоперационные характеристики пациентов во всех группах были сопоставимы по возрасту, уровню общего ПСА, степени дифференцировки (сумме Глисона) (табл. 1). Медиана наблюдения за пациентами в группе получивших лечение в течение менее 30 суток, 30-90 суток и более 90 суток составила соответственно 83,6 (67,9 – 110,2), 81,6 (63,5 – 107,3) и 77,5 (60,5 – 105,3) месяцев.

Основными причинами отсроченного получения лечения были социально-географические сложности (удалённое проживание и время оформления документации, невозможность госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией), необходимость коррекции сопутствующих заболеваний, проведение неoadъювантной терапии, а также нежелание пациента проводить лечение в момент выявления РПЖ.

Ранние онкологические результаты лечения пациентов с РПЖ-ВР представлены в таблице 2. Основные морфологические характеристики не отличались между пациентами, имевшими время наблюдения от биопсии до хирургического лечения менее 30 суток и 30 – 90 суток ($p > 0,05$). Увеличение интервала времени до хирургического лечения свыше 3 месяцев не сказалось на патоморфологических характеристиках опу-

Таблица 1. Характеристики пациентов до начала лечения
Table 1. Characteristics of patients before treatment

Характеристики <i>Characteristics</i>	Время от биопсии до хирургического лечения <i>Time interval from biopsy to surgical treatment</i>			p
	< 30 суток < 30 days (n = 65)	30 – 90 суток 30 – 90 days (n = 162)	> 90 суток > 90 days (n = 78)	
Возраст, лет [средн. (IQR) ± SD] <i>Age, years</i> [<i>mean (IQR) ± SD</i>]	63,0 (59,0 – 68,5) ± 6,6	64,5 (59,0 – 69,0) ± 6,4	62,0 (58,7 – 67,0) ± 6,7	0,566
ПСА при постановке диагно- за, нг/мл [медиана (IQR)] <i>PSA at diagnosis, ng/ml</i> [<i>median (IQR)</i>]	17,6 (11,0 – 27,0)	20,5 (11,0 – 30,2)	21,0 (12,3 – 30,5)	0,513
Сумма Глисона по данным биопсии [n (%)] <i>Gleason score according to biopsy [n (%)]</i> :				
ISUP1	25 (38,5)	59 (36,4)	21 (26,9)	0,259
ISUP2	14 (21,5)	44 (27,2)	19 (24,4)	0,663
ISUP3	7 (10,8)	13 (8,0)	11 (14,1)	0,339
ISUP4	16 (24,6)	40 (24,7)	23 (29,5)	0,704
ISUP5	3 (4,6)	6 (3,7)	4 (5,1)	0,865
Клиническая стадия (сTNM) [n (%)] <i>Clinical stage (cTNM) [n (%)]</i> :				
< T2b	8 (12,3)	35 (21,6)	20 (25,6)	0,132
T2c	17 (26,2)	47 (29,0)	18 (23,1)	0,615
T3a	31 (47,7)	54 (33,3)	19 (24,4)	0,013
> T3b	9 (14,5)	26 (16,1)	21 (26,9)	0,920

Примечание. ПСА — простатспецифический антиген; ISUP — International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов
Note. PSA — prostate-specific antigen; ISUP — International Society of Urological Pathology

холи. При этом назначение адъювантной терапии было проведено у 63 (20,7%), частота лечения не различалась между группами.

Анализ Kaplan-Meier показал, что 5-летняя выживаемость без БХР была 79,7 %, 67,8% и 52,5% среди пациентов с временем от биопсии до хирургического лечения соответственно меньше 30 суток, 30 – 90 и более 90 суток (рис. 1). Сравнение показателей РСВ и ОВ между пациентами, получившими лечение в разные сроки с момента биопсии, не показало разницы в выживаемости в зависимости от ИВ (рис. 2)

Обсуждение

Результаты первых работы, посвящённых вопросу срочности выполнения РПЭ, были противоречивыми. Так, в одной из первых работ, оценившей влияние ИВ на показатели выживаемости при раке простаты, показано, что среди 645 пациентов (позадилонная РПЭ с 1987 по 1997 годы) 10-летняя выживаемость без БХР была значительно выше у тех больных, которым была выполнена операция в течение первых 3 месяцев после биопсии простаты

(74,6%) по сравнению с большим ИВ (61,3%, $p < 0,05$) [6]. Параллельно М.А. Khan et al. (2004) провели анализ результатов лечения группы больных, выполненный после длительного наблюдения (радикальное хирургическое лечение проводилось в 1989 – 1994 годы) за 926 пациентами после позадилоной РПЭ. При этом только 162 пациента были прооперированы в течение 60 дней после биопсии простаты. В группе пациентов, получивших лечение в первые 5 месяцев после установки диагноза 5- и 10-летняя выживаемость без БХР составили, соответственно, 89% и 87% ($p < 0,04$ в анализе с группой лечения в течение 5 месяцев после биопсии). Различий в выживаемости без БХР между пациентами, получившими лечение в разные сроки, выявлено не было. Тем не менее, в данной работе использовались отличающиеся от анализируемых в сегодняшние дни методы клинической оценки стадии, стратификации по группам риска и критерии патоморфологической оценки. Так, среди включённых в анализ пациентов и пролеченных в срок > 4 месяцев после биопсии было только трое (2%) с клиниче-

Таблица 2. Корреляция патоморфологических результатов и времени до РПЭ
Table 2. Correlation of pathomorphological results and time interval to prostatectomy

Характеристики <i>Characteristics</i>	Время от биопсии до хирургического лечения <i>Time from biopsy to surgical treatment</i>			p
	< 30 суток <i>< 30 days</i> (n = 65)	30 – 90 суток <i>30 – 90 days</i> (n = 162)	> 90 суток <i>> 90 days</i> (n = 78)	
Сумма Глисона по данным морфологического исследования [n (%)]: <i>Gleason score according to pathomorphological data [n (%)]:</i>				
ISUP1	14 (21,5)	25 (15,4)	11 (14,1)	0,436
ISUP2	29 (44,6)	56 (34,6)	28 (35,9)	0,355
ISUP3	10 (15,4)	44 (27,2)	17 (21,8)	0,154
ISUP4	8 (12,3)	21 (12,9)	12 (15,4)	0,835
ISUP5	4 (6,2)	16 (9,9)	10 (12,8)	0,410
Местная распространённость (pT) [n (%)]: <i>Advanced T stage (pT) [n (%)]</i>				
< T2b	8 (12,3)	8 (5,0)	7 (9,0)	0,140
T2c	25 (38,5)	77 (47,5)	33 (42,3)	0,425
T3a	16 (24,6)	30 (18,5)	9 (11,5)	0,124
> T3b	16 (24,6)	47 (29,0)	29 (37,2)	0,238
Поражение региональных ЛУ (pN1) [n (%)] <i>Involvement of regional lymph nodes (pN1) [n (%)]</i>				
ПХК [n (%)] <i>PSM [n (%)]</i>	11 (16,9)	35 (21,6)	21 (26,9)	0,351
Назначение адъювантной терапии [n (%)]: <i>Adjuvant therapy appointment [n (%)]</i>				
Всего <i>Total</i>	12 (18,5)	31 (19,1)	20 (25,6)	0,449
ГТ <i>HT</i>	9 (13,9)	15 (9,3)	9 (11,5)	0,585
ЛТ <i>RT</i>	3 (4,6)	14 (8,6)	8 (10,3)	0,577
ГТ + ЛТ <i>HT + RT</i>	0 (0,0)	2 (1,2)	3 (3,9)	0,920

Примечание. ГТ — гормональная терапия; ЛТ — лучевая терапия; ЛУ — лимфоузлы; ПХК — положительный хирургический край; ISUP — International Society of Urological Pathology, международное общество уропатологов

Note. HT — hormonal therapy; RT — radiation therapy; LN — regional lymph nodes; PSM — positive surgical margin

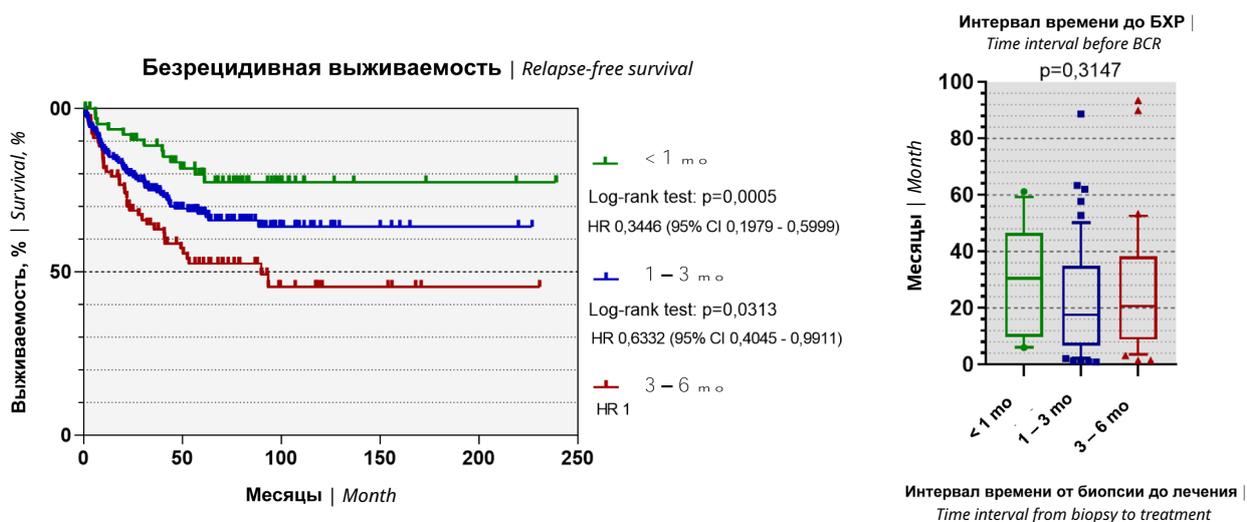


Рисунок 1. Выживаемость без биохимического рецидива среди больных раком предстательной железы высокого риска с различными интервалами времени (А) и диапазон времени до развития биохимического рецидива в группах (статистически значимо не различается) (В)

Figure 1. Biochemical-free survival among high-risk prostate cancer patients with different time intervals (A) and the time interval before the development of biochemical relapse in the groups (statistically insignificant) (B)

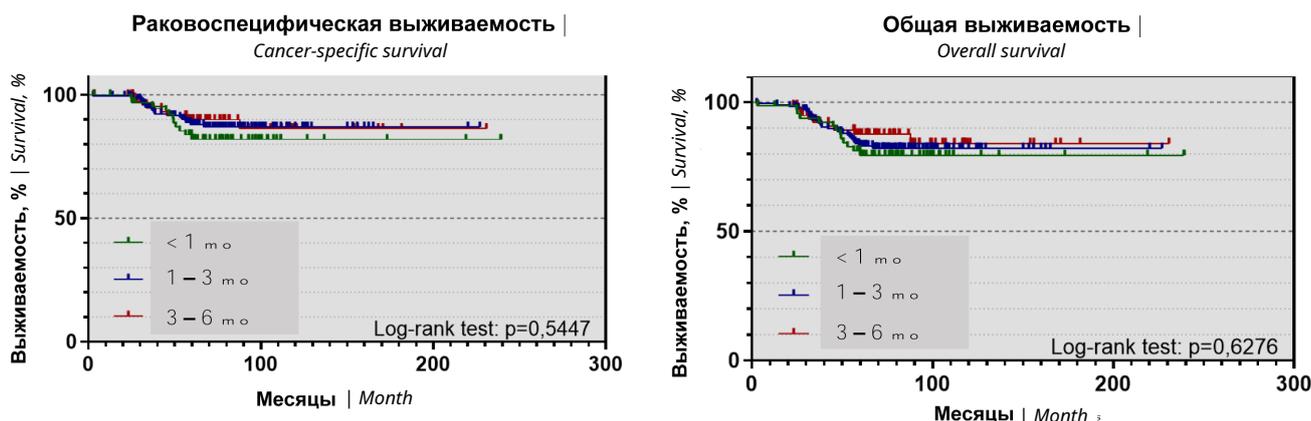


Рисунок 2. Раковоспецифическая (А) и общая (В) выживаемость в группах с различным интервалом времени до РПЭ
Figure 2. Cancer-specific (A) and overall (B) survival in groups with different time intervals before prostatectomy

ски местнораспространённым процессом (устанавливался только на основании данных пальцевого ректального исследования (ПРИ)), тогда как патоморфологически Т3а и больше выявлялась у 40,6% больных [7].

В оценке влияния ИВ на результаты РПЭ D. Patt et al. (2020) показали, что во второй квартал 2020 года количество РПЭ уменьшилось приблизительно на 50% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года [8]. В данном анализе не учитывается определение «интервал времени» и «отсроченное лечение», которое в разных исследованиях трактуется по-разному. Большинство авторов (в том числе и современных) расценивают ИВ в определении отсроченного лечения как 3 месяца [9, 10], тогда как в некоторых работах этот интервал составлял 6 месяцев [11], а другие не имели пограничных значений, включая различные интервалы: фиксированные — ≤ 3 , 4 – 6, 7 – 12, 12 – 26 и больше 26 недель [12] или непрерывно-переменные [13].

Среди работ, учитывающих используемые в настоящее время критерии высокого риска прогрессирования, принято оценивать как ранние результаты, такие как неблагоприятная патоморфология по сравнению с клиническими данными (повышение степени местной распространённости, агрессивности опухоли, частота ПХК, местной распространённости, инвазии в семенные пузырьки и рN+) и частота назначения адъювантного лечения, так и отдалённые онкологические показатели (выживаемость без БХР, РСВ, ОВ).

Изменение патоморфологических показателей в связи со временем до лечения — наиболее частая первичная конечная точка во многих исследованиях. Анализ результа-

тов лечения 332 пациентов (РПЭ с 2014 по 2018 годы) показал влияние увеличения ИВ более чем на 3 месяца на большую частоту экстрапростатического распространения (рТ3) ($p = 0,04$) [10], тогда как P. Patel et al. (2019) не выявили различий в каких-либо неблагоприятных патоморфологических результатах (ПХК, рТ3 и выше, N+), если РПЭ выполняется с задержкой до 6 месяцев [14]. В нашем исследовании при выполнении РПЭ в срок более чем 3 месяца после биопсии отмечено повышение частоты положительного хирургического края по сравнению с теми, кто был прооперирован в первые 30 суток после постановки диагноза, однако различий по этому показателю среди получивших лечение в первые 30 суток и в 1 – 3 месяца после операции выявлено не было.

Наиболее неоднозначно ситуация выглядит с влиянием ИВ на вероятность развития БХР. Среди имеющихся на сегодняшний день в распоряжении исследований, несколько при РПЖ-ВР показали влияние времени между биопсией и РПЭ на частоту рецидива, однако единого мнения о его продолжительности нет. Среди показавших влияние ИВ на БХР наименьший период отмечен у M. Zanaty et al. (2018). В их работе, включившей в анализ 619 пациентов, только отнесённые к высокому риску прогрессировали по критериям D'Amico имели выше вероятность БХР при выполнении РПЭ более чем через 3 месяца с момента биопсии по сравнению с меньшим ИВ ($p < 0,001$) [13]. Значительно больший ИВ получен в исследовании N. Fossati et al. (2017): первые 12 месяцев с момента выполнения биопсии не повышают риск БХР, а после этого периода в группе высокого риска вероятность рецидива становится достоверно выше ($HR = 1,02$; $p =$

0,0005) [15]. В то же время в ряде современных работ не выявлено взаимосвязи ИВ между биопсией и лечением с риском БХР и РСВ [16]. Аналогичные результаты в этом исследовании показаны в отношении влияния времени до начала лечения на ещё один онкологический показатель — выживаемость без метастазов. Она также не различалась у тех, кто получил лечение в 3 месяца и более 3 месяцев после постановки диагноза, даже у пациентов с наиболее агрессивными опухолями (сумма Глисона 9 – 10): развития метастазов в течение 5 лет в этой подгруппе не отмечено, соответственно, у 81% и 71% ($p = 0,9$). По полученным нами данным, выполнение РПЭ в срок более 90 суток приводит к снижению безрецидивной выживаемости. При этом различий в онкологических результатах между теми, кто был прооперирован в течение 30 суток после выполнения биопсии и пролеченными в срок 1 – 3 месяца не выявлено.

Наши результаты не показали различий между РСВ и ОВ во всех трёх группах — прооперированных в течение месяца после установки диагноза, 1 – 3 месяцев и более чем 3 месяца. В то же время недавний системный обзор E. Laukhtina et al. (2021), включивший в анализ влияния времени до начала лечения на онкологические результаты 19 исследований, показал значимые различия в результатах исследований о влиянии интервала между биопсией и РПЭ на онкологические результаты. Авторами сделан вывод о том, что, несмотря на кажущееся безопасное наблюдение за пациентами с раком простаты высокого риска до 2 – 3 месяцев, нет единого мнения о допустимом ИВ, после которого можно с уверенностью говорить об ухудшении онкологических результатов [17].

Таким образом, большинство современных данных говорит о том, что, вероятно, риск нерешённых и приводящих к отсрочке лечения проблем (например, риск коронавирусной инфекции или нестабилизированной сопутствующей патологии) оказывает более выраженное влияние на выживаемость чем онкологические характеристики [18]. Кроме того, практически нет исследований, подтверждающих влияние ИВ на такие онкологические показатели, как РСВ и ОВ.

Влияние на ИВ могут оказывать методы исследования, которые используются в первичной диагностике неметастатического РПЖ относительно недавно, напри-

мер, ПЭТ/КТ. Так, A.L. Nesbitt et al. (2020), проанализировав 332 случая обследования и лечения пациентов с РПЖ высокого риска выявили, что проведение первичного стадирования с использованием ПСМА и ПЭТ/КТ по сравнению с пациентами, у которых оценка распространённости проводилась по стандартной методике (КТ и остеосцинтиграфия), приводит к увеличению времени между биопсией и постановкой окончательного диагноза ($47,1 \pm 40,4$ против $32,3 \pm 22,9$ дней; $p < 0,01$), однако в целом уменьшает время между биопсией и хирургическим лечением ($109,5 \pm 64,7$ против $132,5 \pm 70,8$ дней, $p < 0,01$) [10]. В нашем исследовании с 2017 года 32 пациентам выполнена ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -PSMA или ^{11}C -холином. При невозможности проанализировать по отдельности ИВ на этапе диагностики среднее общее время до выполнения РПЭ в группе РПЖ-ВР — 73,7 (от 18 до 179) дней при выполнении ПЭТ/КТ. Учитывая возможную пользу в принятии решения относительно лечебной тактики при выполнении ПЭТ/КТ пациентам с РПЖ-ВР [19], такой подход в диагностике распространённости процесса у этих пациентов представляется целесообразным.

Заключение

Время с момента выявления заболевания до хирургического лечения не является основным определяющим фактором при РПЖ. Тем не менее интервал времени от момента выполнения биопсии и получения гистологического заключения на проведение хирургического вмешательства должен составлять не более 3 месяцев. В случае превышения этого срока отмечается повышение частоты положительного хирургического края (по сравнению с теми, кто был прооперирован в первые 30 суток после постановки диагноза). Кроме того, выполнение РПЭ в срок более 90 суток приводит к снижению безрецидивной выживаемости. При этом не существует различий в онкологических результатах между теми, кто был прооперирован в течение 30 суток после выполнения биопсии и пролеченными в срок 1 – 3 месяца.

Таким образом, в случае РПЖ высокого риска интервал времени до 3 месяцев можно считать безопасным в отношении выявления менее благоприятных патоморфологических характеристик и выживаемости без БХР.

Литература / References

1. Wallis CJD, Catto JWF, Finelli A, Glaser AW, Gore JL, Loeb S, Morgan TM, Morgans AK, Mottet N, Neal R, O'Brien T, Odisho AY, Powles T, Skolarus TA, Smith AB, Szabados B, Klaassen Z, Spratt DE. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Genitourinary Cancer Care: Re-envisioning the Future. *Eur Urol*. 2020;78(5):731-742. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.030>
2. Teoh JY, Ong WLK, Gonzalez-Padilla D, Castellani D, Dubin JM, Esperto F, Campi R, Gudaru K, Talwar R, Okhunov Z, Ng CF, Jain N, Gauhar V, Wong MC, Wroclawski ML, Tanidir Y, Rivas JG, Tiong HY, Loeb S; UroSoMe Working Group. A Global Survey on the Impact of COVID-19 on Urological Services. *Eur Urol*. 2020;78(2):265-275. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.05.025>
3. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012;80(5):1075-9. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.07.040>
4. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д., Арнаутов А.В., Зятчин И.В., Беркут М.В., Петров С.Б. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2020;(3):36-42.
5. Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D., Arnautov A.V., Zyatchin I.V., Berkut M.V., Petrov S.B. Results of treatment of patients with high-risk prostate cancer: multicenter analysis. *Experimental and clinical urology*. 2020;(3):36-42. (In Russ) <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42>
6. Blute ML, Bergstralh EJ, Iocca A, Scherer B, Zincke H. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2001;165(1):119-25. <https://doi.org/10.1097/00005392-200101000-00030>
7. Nam RK, Jewett MA, Krahn MD, Robinette MA, Tsihlias J, Toi A, Ho M, Evans A, Sweet J, Trachtenberg J. Delay in surgical therapy for clinically localized prostate cancer and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Can J Urol*. 2003;10(3):1891-8. PMID: 12892576
8. Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2004;172(5 Pt 1):1835-9. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000140277.08623.13>
9. Patt D, Gordan L, Diaz M, Okon T, Grady L, Harmison M, Markward N, Sullivan M, Peng J, Zhou A. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:1059-1071. <https://doi.org/10.1200/CCI.20.00134>
10. Diamand R, Ploussard G, Roumiguié M, Oderda M, Benamran D, Fiard G, Peltier A, Simone G, Van Damme J, Malavaud B, Iselin C, Descotes JL, Roche JB, Quackels T, Roumeguère T, Albisinni S. Timing and delay of radical prostatectomy do not lead to adverse oncologic outcomes: results from a large European cohort at the times of COVID-19 pandemic. *World J Urol*. 2021;39(6):1789-1796. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03402-w>
11. Nesbitt AL, Smith PG, Antoniou S, Evans GA, Pridgeon SW. Delay to radical prostatectomy: who, why and does it matter? *J Clin Urol*. 2020;14(3):207-212. <https://doi.org/10.1177/2051415820945933>
12. Filippou P, Welty CJ, Cowan JE, Perez N, Shinohara K, Carroll PR. Immediate versus delayed radical prostatectomy: updated outcomes following active surveillance of prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(3):458-63. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.011>
13. Westerman ME, Sharma V, Bailey GC, Boorjian SA, Frank I, Gettman MT, Thompson RH, Tollefson MK, Karnes RJ. Impact of time from biopsy to surgery on complications, functional and oncologic outcomes following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2019;45(3):468-477. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0196>
14. Zanaty M, Alnazari M, Ajib K, Lawson K, Azizi M, Rajih E, Alenizi A, Hueber PA, Tolmier C, Meskawi M, Saad F, Pompe RS, Karakiewicz PI, El-Hakim A, Zorn KC. Does surgical delay for radical prostatectomy affect biochemical recurrence? A retrospective analysis from a Canadian cohort. *World J Urol*. 2018;36(1):1-6. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2105-6>
15. Patel P, Sun R, Shiff B, Trpkov K, Gotto GT. The effect of time from biopsy to radical prostatectomy on adverse pathologic outcomes. *Res Rep Urol*. 2019;11:53-60. <https://doi.org/10.2147/RRU.S187950>
16. Fossati N, Rossi MS, Cucchiara V, Gandaglia G, Dell'Oglio P, Moschini M, Suardi N, Dehò F, Montorsi F, Schiavina R, Mottrie A, Briganti A. Evaluating the effect of time from prostate cancer diagnosis to radical prostatectomy on cancer control: Can surgery be postponed safely? *Urol Oncol*. 2017;35(4):150.e9-150.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2016.11.010>
17. Gupta N, Bivalacqua TJ, Han M, Gorin MA, Challacombe BJ, Partin AW, Mamawala MK. Evaluating the impact of length of time from diagnosis to surgery in patients with unfavourable intermediate-risk to very-high-risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2019;124(2):268-274. <https://doi.org/10.1111/bju.14659>
18. Laukhtina E, Sari Motlagh R, Mori K, Quhal F, Schuettfort VM, Mostafaei H, Katayama S, Grossmann NC, Ploussard G, Karakiewicz PI, Briganti A, Abufaraj M, Enikeev D, Pradere B, Shariat SF. Oncologic impact of delaying radical prostatectomy in men with intermediate- and high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2021;39(1):4085-4099. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03703-8>
19. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravias S, Babjuk M, Harding C, Breda A, Bex A; GORRG Group, Rassweiler JJ, Gözen AS, Pini G, Liatsikos E, Giannarini G, Mottrie A, Subramaniam R, Sofikitis N, Rocco BMC, Xie LP, Witjes JA, Mottet N, Ljungberg B, Rouprêt M, Laguna MP, Salonia A, Bonkat G, Blok BFM, Türk C, Radmayr C, Kitrey ND, Engeler DS, Lumen N, Hakenberg OW, Watkin N, Hamid R, Olsburgh J, Darraugh J, Shepherd R, Smith EJ, Chapple CR, Stenzl A, Van Poppel H, Wirth M, Sønksen J, N'Dow J; EAU Section Offices and the EAU Guidelines Panels. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organisation-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *Eur Urol*. 2020;78(1):21-28. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.056>
20. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shaker R, Wong LM, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Travani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)

Сведения об авторах

Сергей Александрович Рева — кандидат медицинских наук; заведующий онкологическим отделением №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
e-mail: sgreva79@mail.ru

Александр Валерьевич Арнаут — врач-уролог онкологического отделения №6 (андрологии и онкоурологии) НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
e-mail: av-arnautov@yandex.ru

Александр Константинович Носов — кандидат медицинских наук; заведующий отделением онкоурологии, старший научный сотрудник отделения общей онкологии и урологии, доцент методического аккредитационно-симуляционного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
e-mail: naku-ro@yandex.ru

Мария Владимировна Беркут — врач-уролог отделения онкоурологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
e-mail: berkutv91@gmail.com

Сергей Борисович Петров — доктор медицинских наук, профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; руководитель отделения урологии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Алексей Михайлович Беляев — доктор медицинских наук, профессор; директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный онколог Северо-Западного федерального округа
г. Санкт-Петербург, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
e-mail: oncl@rion.spb.ru

Information about the authors

Sergey A. Reva — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Center of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Researcher, Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
e-mail: sgreva79@mail.ru

Aleksander V. Arnautov — M.D.; Urologist, Oncology Division No. 6 (Andrology and Oncological Urology), Research Centre of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University)
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3550-0067>
e-mail: av-arnautov@yandex.ru

Aleksander K. Nosov — M.D., Cand.Sc.(Med); Head, Oncological Urology Division, Senior Researcher, Dept. of General Oncology and Urology, Assoc.Prof., Methodological Accreditation and Simulation Centre, Petrov National Medical Research Institute of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3850-7109>
e-mail: naku-ro@yandex.ru

Maria V. Berkut — M.D., Urologist; of the Oncological Urology Division, Petrov National Medical Research Institute of Oncology
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6276-1716>
e-mail: berkutv91@gmail.com

Sergey B. Petrov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Research Centre of Urology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University); Leading Researcher, Petrov National Medical Research Institute of Oncology; Head, Urology Division, Nikiforov Centre of Emergency and Radiation Medicine
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3460-3427>
e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Alexey M. Belyaev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Director, Petrov National Medical Research Institute of Oncology; Head, Dept. of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University; Chief Freelance Oncologist, North-Western Federal District
St. Petersburg, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5580-4821>
e-mail: oncl@rion.spb.ru