

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького Національна академія наук України

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького Національна академія наук України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПАЛІЙ МАКСИМ ІГОРОВИЧ

УДК 616.65-006-085.849:577.22.017

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО-
ЛАБОРАТОРНИХ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИХ
ПОКАЗНИКІВ**

222 - Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

М.І.Палій

Науковий керівник: Думанський Юрій Васильович, член-кореспондент
НАМНУ, доктор медичних наук, професор.

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Палій М. І. Удосконалення променевої терапії хворих на рак передміхурової залози з урахуванням клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних показників - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» зі спеціальності 222 «Медицина» (онкологія) – - Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, 20122.

Метою дослідження було обґрунтування доцільності використання клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів для оцінки агресивності перебігу раку передміхурової залози та підвищення ефективності променевої терапії (ПТ).

Для виконання поставленої мети на першому етапі проведено аналіз віддалених результатів лікування хворих на РПЗ з урахуванням показників клініко-патологічних маркерів пухлинного росту, таких як простатспецифічного антигену (PSA), загального тестостерону (TS), лютеїнізуючого гормону (LT), інсуліноподібного фактору росту (ISF1), активність простатичної кислої фосфатази (APP), лужної фосфатази (AP), глікозилгідролази (GH) у крові хворих на РПЗ та з'ясовано їх значення для моніторингу ефективності лікування і прогнозування перебігу захворювання.

До цього дослідження увійшли відомості про 1587 хворих на РПЗ, які перебували на обстеженні та лікуванні в Національному інституті раку за період із 2010 до 2021 року. Увесь контингент пацієнтів, залежно від поширеності пухлинного процесу, групи ризику, даних, що характеризують морфологічну структуру пухлини, характеру проведеного лікування і низки інших параметрів, був розділений на низку підгруп. У ряді випадків лікування мало консервативний характер, в інших було проведено комбіноване лікування, що охоплювало виконання радикальної

простатектомії з або без проведення лімфодисекції. Вік пацієнтів із РПЗ коливався в межах 52-82 років (у середньому $66,3 \pm 6,89$ років). Тривалість з моменту появи клінічної симптоматики до моменту встановлення діагнозу і його гістологічної верифікації становила від 5 місяців до 17 років (у середньому $3,2 \pm 0,19$ роки).

З урахуванням стадії захворювання хворі були розподілені таким чином: I стадія – у 489 (32,0%); II – у 428 (28,0%); III – у 205 (13,5%) і IV – у 404 (26,5%) хворих. T1 встановлено у 33,84% , T2 – у 40,96%, T3 - у 18,65% та T4 - у 6,55% хворих. Показники Nx, N0 і N1 відповідно виявлено в 3,84%, 65,41% і 30,75% випадків відповідно, M0 і M1 - у 77,37% і 22,63% хворих. Загалом із 1587 пацієнтів, які приймали участь у дослідженні, ураження різних груп лімфатичних вузлів (M1a, M1c і N1) виявлено у 600 хворих. Діагностика РПЗ та його метастазів базувалася на клінічних, лабораторних, променевих (рентгенологічних, комп'ютерних томографічних, сонографічних), фіброскопічних, цитологічних (гістологічних) методах дослідження. Були використані апарати “Toshiba Astelion” (Японія), “Philips Intera 1.5 tesla” (Нідерланди), “ItalRay” (Італія), “Envisor-Philips” (Нідерланди).

Параметри поширеності пухлинного процесу становили $3,2 \pm 0,12$ бала, розміру пухлини - $1,9 \pm 0,06$ бала, критерій Глісона (GS) - $6,4 \pm 0,08$ бала. Співвідношення периферичної до центральної форми РПЗ становило 3:1, локалізація пухлини в задньому відділі - у 903 (56,9%) випадках, у бічних - у 586 (36,9%), у передньому - у 98 (6,2%). Ацинарна аденокарцинома діагностована у 1490 (93,9%) від кількості обстежених хворих, у 98 (6,2%) - неацинарна (уротеліальна) карцинома. Показник STT становив $3,0 \pm 0,07$ у.о., GDT - $2,5 \pm 0,05$ балів, IWT - $17,2 \pm 1,18$ у.о.

Для порівняльної оцінки хворих на РПЗ нами, також, були використані показники низки загальновідомих маркерів (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) у крові умовно здорових донорів. Рівні в сироватці крові PSA, TS і LT вивчали імунохімічним аналізом із використанням

аналізатора “BioSan Thermo Shaker” і тест-системи “ХЕМА Со.” (Україна), активність APP та вміст ISF1 - імуноферментним аналізом (Varioskan LUX multimode microplate reader) з тест-системою “Thermo Fisher Scientific)” (США), активність GH і AP - за допомогою біохімічного аналізатора “Beckman Coulter AU480” (США).

В результаті виконання дисертаційної роботи вперше ідентифіковано комплекс клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних факторів, асоційований із агресивністю перебігу РПЗ, що може бути використано для оцінки доцільності використання ПТ. Доповнено існуючі відомості про зв'язок рівня клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) зі ступенем поширеності РПЗ та показниками загальної і безрецидивної виживаності хворих. Виявлено, що тривалість життя хворих на РПЗ, частота й характер рецидивування пухлини та ризик розвитку ускладнень залежать від методики проведеної ПТ (строки проведення, разова й сумарна вогнищеві дози, кількість полів опромінення, індекс маси тіла, тощо).

Для доцільності використання ПТ, а також з метою прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу у хворих, віднесених до проміжної групи ризику (Grade Group 2-3, n=23), також було вивчено рівні експресії низки тканинносцифічних онкогенних і онкосупресорних мікроРНК -21, -34а, -100. Доведено, що характерною ознакою РПЗ у хворих з індексом Глісона 7, у яких протягом 3 років розвинулись віддалені метастази у кісткову тканину, є збільшення рівня експресії мікроРНК-21 на тлі низької експресії мікроРНК -34а та -100. З'ясовано, що рівень експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 достовірно корелює з проліферативною активністю РПЗ ($r=0,56$, $-0,58$ та $-0,59$ відповідно). Крім того, встановлено достовірний зв'язок між показниками експресії мікроРНК-34а та рецепторів андрогенів ($r=0,53$).

Розроблено алгоритм ефективного використання ПТ при різних варіантах клінічного перебігу РПЗ. Виокремлено ряд прогностичних критеріїв, що

характеризують особливості організму і пухлинного процесу, що впливають на перебіг захворювання: розмір пухлини, наявність регіонарних та віддалених метастазів, клініко-лабораторних показників пухлинного росту IWT, LT, APP і AP, сумарна доза опромінення.

Доведено, що використання розробленого алгоритму дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення рецидивів захворювання і віддаленого метастазування, що дозволяє достовірно поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на РПЗ.

Із метою оптимізації персоніфікованого лікування хворих на РПЗ доведено раціональність комплексного аналізу APP і LT у крові хворих: активність $APP > 7,5$ нг/мл та $LT < 2,5$ мЕ/мл свідчить про необхідність застосування доз опромінення ≥ 70 Гр, в той час як при показниках $LT > 7,5$ мЕ/мл обов'язковим є призначення опромінення на шляхи регіонарного лімфовідтоку.

Обґрунтовано можливість використання показників активності APP та AP у крові хворих для оцінки ризику виникнення віддалених метастазів РПЗ у печінку та кістки скелету, відповідно, що забезпечує можливість оптимізації персоніфікованого лікування та дозволяє підвищити безрецидивну виживаність хворих.

Розроблено спосіб прогнозування перебігу РПЗ шляхом дослідження рівня експресії мікроРНК -21, -34 та -100 в пухлинній тканині, що в комплексі з індексом Глісона дозволяє виявляти хворих з високою ймовірністю розвитку рецидиву та сприяє підвищенню якості підбору тактики лікування на засадах індивідуалізованої терапії.

У 77 (39,5%) хворих у строки від 1 до 6 років після виконаної простатектомії (у середньому через $2,4 \pm 0,18$ року або $28,8 \pm 2,16$ місяців) у процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання, що також потребувало використання ПТ.

Отримані нами дані свідчать про те, що виникнення рецидиву захворювання пов'язане з вихідними показниками pN і GS, локалізацією і

поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, підтверджених при гістологічному дослідженні. На терміни виникнення рецидиву раку після операції впливали його локалізація в задньо-медіальних (Mid PZm) і задньо-бічних (Mid PZp) периферичних зонах (відповідно $D=3,10$, $p=0,014$ і $D=3,19$, $p=0,012$), а також показники pN ($D=2,37$, $p=0,048$) і GS ($D=3,21$, $p=0,011$).

Встановлено, що кількість полів опромінення та індекс маси тіла пацієнта впливають на формування променевих реакцій, що виражаються у вигляді після променевого дерматиту, коліту, циститу, уретриту, ентериту ($BF = 6,70$, $p = 0,010$), полінейропатії ($BF = 5,97$, $p = 0,015$) та гострої судинної недостатності ($BF = 20,59$, $p = 0,001$), а виникнення гострого тубуло-інтерстиціального нефриту пов'язане з сумарною осередковою дозою (СОД) ($BF = 7,43$, $p = 0,001$).0,001), тоді як виникнення гострого тубуло-інтерстиціального нефриту пов'язане із сумарною вогнищевою дозою (СОД) ($BF=7,43$, $p=0,007$).

Загалом, 5-річна виживаність хворих на РПЗ тісно залежить від вихідного рівня GS, методу проведеної ПТ (кількості полів опромінення), паралельного призначення ГТ і ХТ, а тривалість життя пацієнтів зворотно пов'язана зі строками початку ПТ після простатектомії та прямо співвідноситься із СОД, причому в процесі проведених лікувальних заходів зменшується вміст у крові маркерів пухлинного процесу (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP), що визначає характер вихідного перебігу захворювання.

Запропонований алгоритм використання «ранньої» ПТ після радикальної простатектомії у хворих на РПЗ дає змогу рідше (у 5,2 раз) та у більш віддалені строки (у середньому на 10 місяців) розвиватися рецидивам пухлинного процесу, нівелювати їхню залежність від сумарної вогнищевої дози опромінення та сумарної дози впливу на метастази в кістки скелета. Доведено, що при виникненні біохімічного рецидиву

пухлинного процесу і прогресуванні захворювання, можна рідше використовувати поєднання ПТ та ХТ (зокрема, антиметаболітів), частіше уникати ускладнень променевої та хіміотерапії, зокрема виключити розвиток полінейропатії, гострої судинної недостатності та гострого коронарного синдрому.

Особливості проведення ПТ у хворих на РПЗ впливають на інтегральні зміни маркерів пухлинного процесу, зокрема, на відновлення показників PSA і активності APP, причому в основній групі з «раннім» початком ПТ після простатектомії позитивні зміни досліджених параметрів істотніші і не залежали від поширеності пухлинного процесу, розмірів первинної пухлини, ступеня диференціювання. Водночас, характер динаміки рівнів PSA, APP і ISF1 тісно пов'язаний з вихідним IWT.

Запропонована нами методика лікування, що включає проведення курсу ПТ в ранньому післяопераційному періоді з урахуванням визначення рівня експресії тканинно-специфічних онкогенних і онкосупресорних мікроРНК, які регулюють велику кількість біологічних процесів, найважливішими з яких є проліферація, диференціювання, апоптоз, регуляція імунної відповіді і клітинний цикл, дала змогу підвищити на 1/3 5-річне виживання хворих, а тривалість життя пацієнтів після встановлення діагнозу була збільшена в 1,5 раз. Результатом дослідження є розробка алгоритму проведення ПТ з урахуванням розмірів пухлини, наявності метастазів у віддалених органах, параметрів IWT, LT, APP і AP і сумарної дози опромінення.

Ключові слова: рак передміхурової залози, променева терапія, радіочутливість, клініко-лабораторні та молекулярно-біологічні маркери, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, віддалені органи і кістки скелета, мікроРНК, мікроРНК-34а, мікроРНК -21, мікроРНК-100, лютропін, інсуліноподібний фактор росту 1, тестостерон, лужна фосфатаза, Глісон, простат специфічний антиген, PSA, ефективність лікування.

SUMMARY

Paliy M.I. Improvement of radiation therapy of patients with prostate cancer taking into account clinical, laboratory and molecular biological parameters - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health care", specialty 222 "Medicine" (oncology) - R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 20122.

The aim of the study was to substantiate the feasibility of using clinical and laboratory and molecular biological markers to assess the aggressiveness of prostate cancer and improve the effectiveness of radiation therapy (RT).

To accomplish this goal, the first stage was the analysis of long-term results of treatment of patients with PCa, taking into account the indicators of clinicopathological markers of tumor growth, such as prostate-specific antigen (PSA), total testosterone (TS) luteinizing hormone (LT), insulin-like growth factor (ISF1), activity of prostatic acid phosphatase (APP), alkaline phosphatase (AP), glycosyl hydrolase (GH) in the blood of patients with PCa and their significance for monitoring the effectiveness of treatment and predicting the course of the disease was determined.

This study included data on 1587 patients with PCa who were examined and treated at the National Cancer Institute between 2010 and 2021. The entire patient population, depending on the prevalence of the tumor process, risk group, data characterizing the morphological structure of the tumor, the nature of the treatment and a number of other parameters, was divided into a number of subgroups. In some cases, the treatment was conservative, while in others, combined treatment was performed, including radical prostatectomy with or without lymph node dissection. The age of patients with PCa ranged from 52-82 years (mean 66.3 ± 6.89 years). The duration from the onset of clinical symptoms to the diagnosis and its histological verification ranged from 5 months to 17 years (mean 3.2 ± 0.19 years).

Taking into account the stage of the disease, the patients were distributed as follows: Stage I - in 489 (32.0%); II - in 428 (28.0%); III - in 205 (13.5%) and IV - in 404 (26.5%) patients. T1 was diagnosed in 33.84%, T2 - in 40.96%, T3 - in 18.65% and T4 - in 6.55% of patients. Nx, N0, and N1 were detected in 3.84%, 65.41%, and 30.75% of cases, respectively, and M0 and M1 in 77.37% and 22.63% of patients. In total, out of 1587 patients who participated in the study, lesions of different groups of lymph nodes (M1a, M1c and N1) were detected in 600 patients. The diagnosis of PCa and its metastases was based on clinical, laboratory, radiation (radiological, computed tomographic, sonographic), fibroscopic, cytological (histological) methods of investigation.

The following devices were used: Toshiba Astelion (Japan), Philips Intera 1.5 tesla (Netherlands), ItalRay (Italy), Envisor-Philips (Netherlands).

The parameters of tumor prevalence were 3.2 ± 0.12 points, tumor size - 1.9 ± 0.06 points, Gleason score (GS) - 6.4 ± 0.08 points. The ratio of peripheral to central PCa was 3:1, tumor localization in the posterior region was in 903 (56.9%) cases, in the lateral region - in 586 (36.9%), and in the anterior region - in 98 (6.2%). Acinar adenocarcinoma was diagnosed in 1490 (93.9%) of the number of patients examined, and non-acinar (urothelial) carcinoma in 98 (6.2%). The STT score was 3.0 ± 0.07 units, GDT - 2.5 ± 0.05 points, IWT - 17.2 ± 1.18 units.

For the comparative evaluation of patients with PCa, we also used the values of a number of well-known markers (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) in the blood of conditionally healthy donors.

Serum levels of PSA, TS and LT were studied by immunochemical analysis using a BioSan Thermo Shaker analyzer and a XEMA LLC. (Ukraine), ARP activity and ISF1 content - by enzyme-linked immunosorbent assay (Varioskan LUX multimode microplate reader) with a Thermo Fisher Scientific test system (USA), GH and AP activity - using a Beckman Coulter AU480 biochemical analyzer (USA).

As a result of the dissertation work, a set of clinical, laboratory and molecular biological factors associated with the aggressiveness of the course of PCa was identified for the first time, which can be used to assess the feasibility of using RT. The existing data on the relationship between the level of clinical and laboratory markers of tumor growth (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) and the prevalence of PCa and the overall and progression-free survival rates of patients have been supplemented. It was found that the life expectancy of patients with PCa, the frequency and nature of tumor recurrence and the risk of complications depend on the methodology of radiotherapy (timing, single and total focal doses, number of radiation fields, body mass index, etc.).

For the expediency of using RT, as well as to predict the aggressiveness of the tumor process in patients classified as intermediate risk group (Grade Group 2-3, n=23), the expression levels of a number of tissue-specific oncogenic and tumor suppressor microRNAs -21, -34a, -100 - were also studied. It has been shown that a characteristic feature of PCa in patients with Gleason index 7 who developed distant bone metastases within 3 years is an increase in the expression of microRNA-21 against a background of low expression of microRNAs -34a and -100. It was found that the level of expression of tumor-associated microRNAs-21, -34a and -100 significantly correlates with the proliferative activity of cervical cancer ($r=0.56$, -0.58 and -0.59 , respectively). In addition, a significant relationship between the expression of microRNA-34a and androgen receptors was found ($r=0.53$).

An algorithm for the effective use of radiotherapy in different variants of the clinical course of cervical cancer has been developed. A number of prognostic criteria characterising the features of the organism and the tumor process that affect the course of the disease have been identified: tumor size, presence of regional and distant metastases, clinical and laboratory indicators of tumor growth IWT, LT, APP and AP, total radiation dose. It has been proven that the use of the developed algorithm can significantly reduce the incidence of

disease recurrence and distant metastasis, which significantly improves the immediate and long-term results of treatment of patients with PCa.

In order to optimise the personalised treatment of patients with PCa, the rationality of a comprehensive analysis of APP and LT in the blood of patients has been proved: APP activity >7.5 ng/ml and LT <2.5 mE/ml indicates the need for radiation doses of ≥ 70 Gy, while LT >7.5 mE/ml requires the administration of radiation to the regional lymphatic drainage system.

The possibility of using APP and AP activity in the blood of patients to assess the risk of distant metastases of PCa to the liver and skeletal bones, respectively, has been substantiated, which provides an opportunity to optimise personalised treatment and increases the recurrence-free survival of patients.

A method for predicting the course of PCa by studying the level of expression of microRNAs -21, -34 and -100 in tumor tissue was developed, which, in combination with the Gleason index, allows to identify patients with a high probability of recurrence and improves the quality of treatment tactics based on individualised therapy.

In 77 (39.5%) patients, in the period from 1 to 6 years after prostatectomy (on average, 2.4 ± 0.18 years or 28.8 ± 2.16 months), biochemical recurrence of the disease was detected during dynamic follow-up, which also required the use of RT.

Our data indicate that the occurrence of disease recurrence is associated with the initial pN and GS values, the location and extent of the tumor process, the presence of comorbid papillary bladder carcinoma, and lymph node metastases confirmed by histological examination. The timing of cancer recurrence after surgery was influenced by its localisation in the posterior-medial (Mid PZm) and posterior-lateral (Mid PZp) peripheral zones ($D=3.10$, $p=0.014$ and $D=3.19$, $p=0.012$, respectively), as well as pN ($D=2.37$, $p=0.048$) and GS ($D=3.21$, $p=0.011$).

It was found that the number of irradiation fields and the patient's body mass index affect the formation of radiation reactions, which are expressed in

the form of post-radiation dermatitis, colitis, cystitis, urethritis, enteritis (BF = 6,70, $p = 0.010$), polyneuropathy (BF = 5.97, $p = 0.015$) and acute vascular insufficiency (BF = 20.59, $p = 0.001$), and the occurrence of acute tubulointerstitial nephritis is associated with total focal dose (TFD) (BF = 7.43, $p = 0.001$).0.001), whereas the occurrence of acute tubulointerstitial nephritis was associated with total focal dose (TFD) (BF=7.43, $p=0.007$).

In general, the 5-year survival rate of patients with PCa is closely related to the initial level of GS, the method of radiotherapy (number of radiation fields), and the concurrent administration of RT and CRT, and the life expectancy of patients is inversely related to the timing of the start of RT after prostatectomy and directly correlates with the SOD, and in the course of treatment measures, the blood content of tumor markers (PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP) decreases, which determines the nature of the initial course of the disease.

The proposed algorithm for the use of "early" RT after radical prostatectomy in patients with PCa allows for less frequent (5.2 times) and longer (on average 10 months) recurrence of the tumor process, and to level their dependence on the total focal dose of radiation and the total dose of exposure to metastases in the bones of the skeleton. It has been proved that in case of biochemical recurrence of the tumour process and disease progression, it is possible to use a combination of RT and CT (in particular, antimetabolites) less often, to avoid complications of radiotherapy and chemotherapy more often, in particular, to exclude the development of polyneuropathy, acute vascular insufficiency and acute coronary syndrome.

The peculiarities of RT in patients with PCa affect the integral changes in tumor markers, in particular, the recovery of PSA and ARR activity, and in the main group with "early" initiation of RT after prostatectomy, the positive changes in the studied parameters are more significant and did not depend on the prevalence of the tumor process, the size of the primary tumor, and the degree of differentiation. At the same time, the nature of the dynamics of PSA, ARP and ISF1 levels is closely related to the baseline IWT.

Our proposed treatment methodology, which includes a course of radiotherapy in the early postoperative period, taking into account the determination of the expression level of tissue-specific oncogenic and tumor suppressor microRNAs that regulate a large number of biological processes, the most important of which are proliferation, differentiation, apoptosis, regulation of the immune response and the cell cycle, made it possible to increase the 5-year survival rate of patients by 1/3, and the life expectancy of patients after diagnosis was increased by 1.5 times. The study resulted in the development of a radiotherapy algorithm taking into account the size of the tumor, the presence of metastases in distant organs, IWT, LT, APP and AP parameters and the total radiation dose.

Key words: prostate cancer, radiotherapy, radiosensitivity, clinical, laboratory and molecular biological markers, metastasis to regional lymph nodes, distant organs and bones of the skeleton, microRNAs, microRNA-34a, microRNA-21, microRNA-100, lutropin, insulin-like growth factor 1, testosterone, alkaline phosphatase, Gleason, prostate-specific antigen, PSA, treatment efficacy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Синяченко О.В., Палій М.І., Думанський Ю.В., Єрмолаєва М.В., Столярова О.Ю. Гормональні маркери раку передміхурової залози й лікування хворих. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2020, Т. 16, №6, С.61-66.
2. Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Палій М.І., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В. Значимість окремих маркерів при різних варіантах перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія, 2020, Т10, №3-4(39-40), С.134-137.
3. Синяченко О.В., Думанський Ю.В., Столярова О.Ю., Палій М.І., Єрмолаєва М.В. Пухлинні маркери в процесі променевої терапії хворих на рак передміхурової залози. Буковинський медичний вісник, 2020, Т.24, №(96), С.105-109.
4. Столярова О.Ю., Палій М.І., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В. Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози. УРОЖ, 2021, Т. 29 №1, С.32-44.
5. Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації науки. 2023, №10(28), С.700-716.
6. Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Вісник проблем біології і медицини, 2023, вип.2 (169), С.201-210.
7. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Yu., Syniachenko O., Iermolaieva M. Survival rate of patients with prostate cancer during radiotherapy. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020, Vol. 1, №45, P.40-43.

8. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. *Annali d'Italia*. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.
9. Синяченко Т.Ю., Палий М.И., Верзилова С.Ф., Потапов Ю.А., Пилипенко В.В., Алиева Т.Ю. Современное течение рака предстательной железы. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*, №27(27), 2020, С.62-65.
10. Paliy M., Liventsova K., Syniachenko O., Iermolaieva M., Stoliarova O. Enzymed biomarkers of prostate cancer. *Sciences of Europe (Praha, Czech Republic)*, Vol.1, N54, P.10-14.
11. Палій М.І. Аналіз пухлиноасоційованих мікроРНК як потенційних біомаркерів у раку передміхурової залози // Тези міжнародної наукової конференції «Development of the healthcare sector in ukraine: the path towards the european union» 6 – 7 грудня 2023 р., м.Ченстохова, Республіка Польща. – 2023. – С. 27-30.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	30
1.1 Поширеність і клінічний перебіг раку передміхурової залози	30
1.2 Клініко-патогенетична значущість маркерів у хворих на РПЗ	32
1.3 Пухлинно-асоційовані мікро-РНК та їхня роль в оцінці агресивності перебігу захворювання у хворих на рак	37
1.4 Механізми та маркери метастазування РПЗ у кістки скелета	40
1.5 Променева терапія, як компонент комбінованого лікування РПЗ	41
1.6 Роль медкаментозної терапії у лікуванні РПЗ	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Клініко-патологічна характеристика ,методи обстеження та лікування хворих на РПЗ	54
2.2 Методи, використані для дослідження клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту у хворих на РПЗ	71
2.2.1 Виділення сироватки крові	71
2.2.2 Метод імуноферментного аналізу	71
2.2.3 Біохімічний аналіз	74
2.3 Морфологічний метод дослідження тканини РПЗ	74
2.4 Імуногістохімічне дослідження експресії молекулярних маркерів у тканині РПЗ	75
2.5 Біоінформатичні методи досліджень	76
2.5.1 Ідентифікація мікроРНК, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ	76
2.5.2 Вивчення особливостей експресії мікроРНК, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ	77
2.6 Метод ПЛР у реальному часі для визначення експресії мікроРНК у тканині РПЗ	77

2.6.1.	Виділення загальної РНК із клінічного матеріалу	77
2.6.2.	Зворотньо-транскрипційна ПЛР у реальному часі	78
2.7	Статистична обробка даних	80
РОЗДІЛ 3. ЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ		83
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ І ФАКТОРИ, ЩО ЇЇ ВИЗНАЧАЮТЬ		93
4.1	Рецидивування РПЗ та його зв'язок із проведеною променевою терапією	93
4.2	Ефективність лікування хворих на РПЗ та її залежність від факторів прогнозу, пов'язаних із проведенням ПТ	100
РОЗДІЛ 5. СТУПІНЬ ВПЛИВУ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РПЗ		111
5.1	Доцільність використання ПТ у схемах терапії хворих на РПЗ у різні терміни після РПЕ	111
5.2	Вплив параметрів, що характеризують ПТ, на динаміку клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у хворих на РПЗ	120
5.3	Віддалені результати лікування хворих на РПЗ залежно від схеми проведеного лікування	127
РОЗДІЛ 6. БІОІНФОРМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ ПУХЛИНО-АСОЦІЙОВАНИХ МІКРОРНК ПРИ РПЗ		133

6.1	Експресія пухлино-асоційованих мікроРНК з використанням бази даних UALCAN	133
6.2	Зв'язок експресії мікроРНК -21, -34а та -100 з клітино патологічними характеристиками хворих на РПЗ	148
6.3	Значення експресії мікроРНК-21, -34 та -100 для прогнозування ризику рецидиву РПЗ	154
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		161
ВИСНОВКИ		175
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		178
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		179
ДОДАТОК А		225
ДОДАТОК Б		237

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК - активні форми кисню

БХ – біохімічний

бпМРТ – біпараметрична магнітно резонансна томографія

ГТ- гормональна терапія

Гр – Грей (поглинута доза)

ІГХ – імуногістохімічний

ІФА – імуноферментний аналіз

КТ- комп'ютерна томографія

ЛГРГ- лютеїнізуючий релізінг-гормон

МAB - максимальна андрогенна блокада

МРТ - магнітно-резонансна томографія

мпМРТ – мультипараметрична магнітно-резонансна томографія

ПТ - променева терапія

ПЕТ - позитронно-емісійна томографія

ПСА - простатичний специфічний антиген

РА - рецептори андрогенів

РПЗ - рак передміхурової залози

РОД – разова осередкова доза

РЛВ – регіонарні лімфатичні вузли

СОД – сумарна осередкова доза

ТРУЗД - трансректальне ультра звукове дослідження передміхурової залози

УЗД – ультразвукове дослідження

у.о – умовні одиниці

ХТ – хіміотерапія

β -CL - телопептид колагену I типу

τ - непараметричний критерій кореляції Кендалла

χ^2 - непараметричний критерій відмінностей Макнемара-Фішера

3D CRT – 3Д конформна променева терапія
AP - лужна фосфатаза
APP - кисла простатична фосфатаза
BF - критерій дисперсії Брауна-Форсайта
CRT – конформна променева терапія
CTV – клінічний об'єм пухлини
D - критерій однофакторного дисперсійного аналізу
ELISA – твердофазний імуноферментний аналіз
ET1 - ендотелін-1
GDT - ступінь диференціювання пухлини (G)
GH - глікозилгідролаза (амілаза)
GS - критерій (рахунок) Глісона
HSP90 - білок теплового шоку 90
HRT - гіпофракційна променева терапія
HIMRT - гіпофракційна променева терапія з модуляцією інтенсивності
IP - ступінь змін пухлинних маркерів
IMRT – променева терапія з модуляцією інтенсивності
ISF1 - інсуліноподібний фактор росту 1
IWT - інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу
IGRT – променева терапія під контролем зображень
LT - лютропін (лютеїнізуючий гормон)
LBD - ліганд C-терміналу
M - середнє значення
OPG - рецептор остеопротегерину
P - достовірність статистичного показника
PSMA – простат-специфічний мембранний антиген
PPV - ступінь прогнозування результату
PTV – запланований об'єм пухлини
P1NP - N-термінальний пропептид проколагену I типу
r - параметричний критерій кореляції Пірсона

RANK - рецептор активатора нуклеарного фактора

RANKL - ліганд рецептора активатора нуклеарного фактора

SRT – сальваж променева терапія

SBRT – стереотаксична променева терапія тіла

SD - стандартне відхилення від середнього значення

SE - помилка середнього значення

St - критерій виживання

STT - стадія пухлинного процесу

t - критерій відмінностей Стюдента

TRAP - тартратрезистентна кисла фосфатаза

TRIAP1 - інгібітор апоптозу клітини

TNF α - член родини фактора некрозу пухлин α

TS – тестостерон

VMAT – об'ємна модульована дугова терапія

WR - критерій багатофакторного аналізу Вілкоксона-Рao

ВСТУП

Актуальність теми.

За частотою захворюваності рак передміхурової залози (РПЗ) посідає другу сходинку після раку легені [203] [150], [153], а в США [203], [48], [153], [231] і Канаді [260] - першій, водночас є другою за частотою причиною смерті у чоловіків від злоякісних новоутворень [98], [142], [205], [314]. Захворюваність на РПЗ і смертність від цієї патології в усьому світі щорічно збільшуються [230], [302], перевищуючи 40 випадків на 100 тис. чоловічого населення [46]. За даними Національного реєстра [7] в Україні за останні 10 років рівень поширеності РПЗ у різних регіонах зріс на 50-60%, , а на обліку онкологічних установ перебуває приблизно 40 тис. хворих У світі реєструється понад 300 тис. летальних випадків, пов'язаних із РПЗ [182], [315], а 5-річний показник виживаності хворих становить близько 30%. Основними причинами незадовільних результатів лікування хворих РПЗ є здатність до метастазування, хіміо- і гормонорезистентність, а також відсутність досконалих алгоритмів прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу. Статистичні дані свідчать про те, що у 9 із 10 хворих на РПЗ зустрічається ацинарна аденокарцинома [35]. Найнадійнішим методом діагностики РПЗ є морфологічна верифікація, що досягається шляхом трансректальної біопсії тканин простати під ультразвуковим контролем [70], при цьому важливе значення мають сонографія, комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) [33], [112], [141], [158], [313]. ПСА належить до основних пухлинно-асоційованих маркерів РПЗ[20]. В той же час, застосування в рутинній практиці лише показників ПСА може призводити до хибної оцінки ступеня злоякісності захворювання приблизно в половині випадків, особливо у пацієнтів з РПЗ. з сумою по шкалі Глісона 7, що ускладнює вибір адекватної терапії та вказує на необхідність пошуку додаткових факторів, асоційованих з пухлинним ростом. Доцільним у цьому напрямі слід

вважати визначення клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів, які самостійно або у комплексі з іншими відомими показниками могли б розкрити додаткові механізми пухлинного росту і стати підґрунтям для оцінки ступеня злоякісності РПЗ.

Одними з перспективних серед зазначених маркерів є рівень у крові TS [44], [90],[163], [215], [267] LT [248], ISF1 [38], APP [72]; [171], [228] та AP [291], [264], [250]. При цьому, між показниками окремих наведених біомаркерів у крові хворих на РПЗ існують достовірні кореляційні зв'язки [243].

Дослідження останніх років також спрямовані на пошук маркерів, асоційованих з молекулярним патогенезом цієї форми раку. В сучасній літературі активно обговорюється значення мікроРНК у формуванні внутрішньопухлинної гетерогенності та ступеня злоякісності РПЗ. МікроРНК — це малі некодуючі РНК (18–23 нуклеотидів), які беруть участь багатьох фізіологічних і патологічних процесах, регулюючи експресію генів на посттранскрипційному рівні [18], [317], [318]. МікроРНК, експресія яких порушується в злоякісних новоутвореннях людини, можуть діяти як онкогени або онкосупресори, залежно від їх генів-мішеней [319]. Вони є стабільними в тканинах і біологічних рідинах, таких як сироватка та плазма крові [320]. В останні кілька років мікроРНК були запропоновані як перспективні біомаркери для діагностики, прогнозування перебігу та оцінки ефективності лікування при злоякісних новоутвореннях різного генезу [321]. Все більше доказів свідчать про те, що експресія мікроРНК змінюється після опромінення в ході променевої терапії [18], [322]. Однак, на сьогодні не існує створених та імплементованих у клінічну практику панелей мікроРНК, що могли б використовуватися в якості діагностичних, прогностичних та предиктивних маркерів РПЗ.

Загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів із локалізованим РПЗ є РПЕ і подальша ПТ. При виборі подібної тактики враховуються

насамперед поширеність пухлинного процесу, морфологічна структура пухлини і, звісно, група оцінки (Grade Group) і група ризику, які визначають прогноз захворювання. Доведено, що використання ПТ у пацієнтів із РПЗ дає змогу скоротити кількість рецидивів пухлинного процесу [225], [204], але в частини з них розвиваються несприятливі постпроменеві ускладнення [213], [165].

Існує методика неоад'ювантної «підготовки» хворих на РПЗ до хірургічного лікування шляхом початкового проведення курсу терапії антиандрогенами з подальшою простатектомією [73], [301], [52], [271].

Варто зазначити, що рецидиви пухлинного процесу багато в чому пов'язані зі збереженою життєздатністю стовбурових ракових клітин [173]. У зв'язку з цим, «ПТ порятунку» після радикальної простатектомії, іноді рекомендують розпочинати за нормальних параметрів ПСА та доповнювати гіпоандрогенним лікуванням [164], [189]. Разом з тим, варто зауважити, що такий підхід до ПТ при РПЗ потребує подальшого вдосконалення [181], [170].

Розробка підходів до оптимізації ПТ з урахуванням усіх найбільш значущих чинників, що впливають на безпосередні та віддалені результати, дозволить підвищити якість лікування РПЗ, а ідентифікація інформативних критеріїв дасть змогу поліпшити контроль за результатами лікувальних заходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконувалась в рамках науково-дослідних робіт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є.Кавецького НАН України за темами: «Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень» (2019-2023 рр., номер державної реєстрації 0118U005468), «Створення панелей пухлинно-асоційованих біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування

перебігу раку передміхурової залози» (2022 р.№ державної реєстрації 0122U001976).

Мета дослідження - Обґрунтувати доцільність використання клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів для оцінки агресивності перебігу раку передміхурової залози та підвищення ефективності променевої терапії.

Задачі дослідження:

1. Провести аналіз віддалених результатів лікування хворих на РПЗ з урахуванням клініко-патологічних особливостей пухлинного процесу.
2. Вивчити показники клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) у крові хворих на РПЗ та оцінити їх значення для моніторингу ефективності лікування і прогнозування перебігу захворювання.
3. Проаналізувати частоту виникнення рецидивів РПЗ у хворих з різним клінічним статусом залежно від термінів проведення і параметрів ПТ.
4. Дослідити технологічні характеристики ПТ, доцільність призначення і вплив гормональної та хіміотерапії на результати лікування хворих на РПЗ.
5. Вивчити клінічну ефективність використання «ранньої ПТ» у хворих з агресивними формами РПЗ та оцінити її вплив на виживаність і частоту ускладнень, пов'язаних із проведенням ПТ.
6. Дослідити профіль експресії мікроРНК, асоційований зі ступенем злоякісності РПЗ хворих проміжної групи ризику (Grade Group 2-3).
7. Ідентифікувати панелі клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних маркерів для оцінки агресивності клінічного перебігу РПЗ та з'ясувати можливість їх використання в якості предиктивних маркерів ефективності ПТ.

Об'єкт дослідження: рак передміхурової залози.

Предмет дослідження: результати використання різних методик ПТ у хворих на РПЗ після виконаної РПЕ; зв'язок між ефективністю лікувальних заходів та вихідним варіантом клінічного перебігу захворювання, біологічними особливостями пухлинного процесу, рівнями експресії маркерів онкогенних та онкосупресорних мікроРНК, кількістю та характером післяпроменеви́х ускладнень, 5-річною виживаністю хворих та середньою тривалістю життя пацієнтів; оптимальна методологія протоколів ПТ.

Методи дослідження. загальноклінічні (фізичне обстеження, визначення GS, стадії захворювання, патерну Глісона, групи ризику, характеру та поширеності метастазування пухлинного процесу, оцінка виживаності хворих), променеві (сонографія, рентгенографія, КТ та МРТ передміхурової залози, лімфатичних вузлів, внутрішніх органів та кісток скелета), гістологічний, ПЛР-дослідження експресії онкогенних та онкосупресорних мікроРНК, біохімічний (дослідження в крові активності AP та GH), імунохімічний (визначення рівня експресії ПСА, TS, LT), імуноферментний (вивчення в крові активності APP та вмісту ISF1), статистичні (варіаційний, непараметричний, кореляційний, одно- та багатофакторний дисперсійний комп'ютерний аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше ідентифіковано комплекс клініко-лабораторних та молекулярно-біологічних факторів, асоційований із агресивністю перебігу РПЗ, що може бути використаний для оцінки доцільності використання ПТ.

Доповнено існуючі відомості про зв'язок рівня клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) зі ступенем поширеності РПЗ та показниками загальної і безрецидивної виживаності хворих.

Виявлено, що тривалість життя хворих на РПЗ, частота й характер рецидивування пухлини та ризик розвитку ускладнень залежать від методики проведеної променевої терапії (строки проведення, разова й

сумарна вогнищеві дози, кількість полів опромінення, індекс маси тіла, тощо).

Уперше ідентифіковано молекулярно-біологічні фактори, асоційовані зі ступенем злоякісності РПЗ хворих проміжної групи ризику (Grade Group 2-3). Доведено, що характерною ознакою РПЗ з індексом Глісона 7 хворих, у яких протягом 3 років розвинулись віддалені метастази у кісткову тканину, є збільшення рівня експресії мікроРНК-21 на тлі низької експресії мікроРНК -34а та -100. З'ясовано, що рівень експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 достовірно корелює з проліферативною активністю РПЗ ($r=0,56$, $-0,58$ та $-0,59$ відповідно), в той час як показники мікроРНК-34а прямо залежать від наявності рецепторів андрогенів ($r=0,53$).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено алгоритм ефективного використання ПТ при різних варіантах клінічного перебігу РПЗ. Виокремлено деякі/ряд прогностичні критерії, що характеризують особливості організму і пухлинного процесу, що впливають на перебіг захворювання. Доведено, що використання розробленого алгоритму дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення рецидивів захворювання і віддаленого метастазування, що дозволяє достовірно поліпшити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на РПЗ.

Із метою оптимізації персоніфікованого лікування хворих на РПЗ доведено раціональність комплексного аналізу АРР і LT у крові хворих: активність АРР $>7,5$ нг/мл та LT $<2,5$ мЕ/мл свідчить про необхідність застосування доз опромінення ≥ 70 Гр, в той час як при показниках LT $>7,5$ мЕ/мл обов'язковим є призначення опромінення на шляхи регіонарного лімфівідтоку.

Обґрунтовано можливість використання показників активності АРР та АР у крові хворих для оцінки ризику виникнення віддалених метастазів РПЗ у печінку та кістки скелету, відповідно, що забезпечує можливість оптимізації персоніфікованого лікування та дозволяє підвищити

безрецидивну виживаність хворих.

Розроблено спосіб прогнозування перебігу РПЗ шляхом дослідження рівня експресії мікроРНК -21, -34 та -100 в пухлинній тканині, що в комплексі з індексом Глісона дозволяє виявляти хворих з високою ймовірністю розвитку рецидиву та сприяє підвищенню якості підбору тактики лікування на засадах індивідуалізованої терапії.

Теоретично-експериментальні результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику ДНП «Національний Інститут раку», КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», КП «Рівненський обласний протипухлинний центр» та ТОВ «КАПИТАЛ» Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг» згідно з актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Внесок здобувача в отриманні результати досліджень є основним і полягає в розробці наукової концепції дисертації та дизайну розробок, у проведенні патентно-інформаційного пошуку, аналізі літературних джерел за проблемою, у формуванні мети та завдань роботи, в обстеженні та лікуванні хворих на РПЗ. Автор самостійно здійснював планування і проведення курсів ПТ. Здобувач розробив прогностичні критерії, особисто виконав статистичну обробку результатів і впровадження їх у практику. Дисертант не використовував результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науково-практичних конференціях: «Мовембер-2022 Зміна парадигми діагностики та лікування раку передміхурової залози. Ключові питання раку нирки», (Київ, 24-25 листопада 2022р.); «Movemebr-2023 Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (Київ, 10-11 листопада 2023 р.); International scientific conference «Development of the healthcare sector in Ukraine: the pas towards the European union» (Częstochowa, the Republic of Poland, December 6–7, 2023); Всеукраїнська

науково-практична конференція СОУУ-2024 «Досягнення та перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» (Київ, 19-20 квітня 2024 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, зокрема 10 статей, серед яких 4 статі у журналах, що належать до фахових видань із переліку затверджених МОН України, 2 публікації у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus та Web of Science, 4 статті у наукових виданнях, що не індексуються наукометричною базою Scopus та Web of Science, 1 тези.

Обсяг та структура дисертації. Дисертацію викладено на 239 сторінках, складається з анотації, списку робіт здобувача за темою, вступу, 7 розділів (зокрема огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень), узагальнення і аналізу отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 355 найменувань (20 кирилицею та 335 латиницею), а також додатків. Робота ілюстрована 37 таблицями та 70 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Поширеність і клінічний перебіг раку передміхурової залози

У структурі онкологічної захворюваності РПЗ посідає третє місце після пухлин легені та шлунка [222], [48], [153], а в США [231] і Канаді [260] – перше, водночас ця пухлина є другою за частотою причиною смерті у чоловіків від злоякісних новоутворень [98], [142], [205]. Захворюваність і смертність від РПЗ в усьому світі щорічно збільшуються, перевищуючи 40 випадків на 100 тисяч чоловічого населення [230], [302].

В Україні за останні 10 років рівень поширеності РПЗ у різних регіонах країни зріс на 50-60% [3].

Натомість, згідно з даними Національного канцер-реєстру, на обліку онкологічних установ перебуває близько 40000 хворих [5].

У світі від РПЗ реєструється понад 300 000 летальних випадків, пов'язаних із РПЗ [102], а 5-річний показник виживаності становить близько 30%. Необхідно зазначити, що проведення скринінгових програм дало змогу виявляти РПЗ на ранніх стадіях, при цьому кількість випадків місцево-поширеного і метастатичного процесу значно знизилася, а 5-річна виживаність наразі досягає 95% [50].

Найпоширенішою гістологічною формою РПЗ є ацинарна аденокарцинома, яка діагностується у понад 90% випадків, але рідкісні морфологічні типи цієї пухлини є не менш актуальною проблемою, зважаючи на агресивний перебіг пухлинного процесу та відсутність чітких стандартів лікування цієї категорії хворих [46].

Фактором ризику розвитку РПЗ є наявність метаболічного синдрому з інсулінорезистентністю, гіперліпідемією, гіперглікемією, ожирінням та артеріальною гіпертензією [8], [13], [174], [290]. З'ясовано, що існує взаємозв'язок між розвитком РПЗ та парадонтозом [68]. На якість життя

хворих на РПЗ пізніх стадій має значний вплив розвиток саркопенії (зменшення м'язової маси тіла) [194]. Рівень саркопенії при РПЗ прямо корелює з концентрацією в крові маркерів пухлинного процесу – ISF1 і TS, та асоціюється з агресивним перебігом пухлинного процесу [38], [163], [215].

Найбільш надійним методом діагностики РПЗ є морфологічна верифікація, що досягається завдяки методу трансректальної біопсії простати під контролем ультразвукового дослідження [70]. Слід зазначити, що біопсія передміхурової залози на сьогодні використовується також для контролю за ефективністю проведеного лікування у хворих із цією патологією [158].

На додаток до рутинної біопсії, знайшла своє застосування і МРТ [13], [112], [141], яка також широко використовується для диференційної діагностики хронічного простатиту та РПЗ і визначення ефективності лікування [76].

Високу діагностичну значущість при РПЗ має бпМРТ передміхурової залози [134], а ще більшу – мпМРТ [186], [74]. яка на сьогодні активно використовується для прогнозування ризику виникнення віддалених метастазів у кістки скелету [13], [185].

Перспективним діагностичним підходом на сьогодні також вважається використання ПЕТ з КТ [313], [54], [298] та МРТ [33], [131].

Введення IGRT під контролем динаміки розмірів пухлини в процесі КТ дало нові можливості використання променевої терапії [80], [246]. Цей факт важливий, оскільки зміщення передміхурової залози під час проведення ПТ може коливатися в діапазоні до 20 мм [244], [245], [81]. Існують також повідомлення, що свідчать про динаміку розмірів пухлинного процесу за даними КТ у процесі різних варіантів і схем ПТ у хворих на РПЗ [224], [37].

1.2. Клініко-патогенетичне значення маркерів у хворих на РПЗ

Впровадження дослідження ПСА в клінічну практику здійснило, фактично, «революцію» у сфері діагностики та моніторингу доброякісних і злоякісних захворювань передміхурової залози, змінивши частоту і структуру захворюваності на РПЗ [309], [30], [265]. Хоча ПСА і не володіє якостями «ідеального маркера», і, строго кажучи, не є «пухлинним», проте його віднесено до основних пухлинно-асоційованих [118], що має прогностичну цінність [20]. Використання показників сироваткового ПСА в діагностиці РПЗ дало різкий стрибок у виявленні пухлинного процесу на ранніх стадіях його розвитку [167], [189].

Для підвищення точності лабораторної діагностики захворювання в «сірій зоні» (концентрація ПСА 2,5-10,0 нг/мл) були створені ПСА-тести, які доповнюють визначення ПСА окремо [275], [24].

Найбільшу діагностичну значимість має PSMA [184], [129]. Доречно зауважити, що після використання інгібіторів андрогенів у хворих на РПЗ [73], визначення рівня PSMA підвищує ефективність ПЕТ/КТ-ПЕТ/МРТ дослідження [100].

На основі визначення ПСА і його ізоформ, у складних клінічних випадках, було розроблено низку параметрів для уточнюючої діагностики РПЗ: 1) щільність ПСА; 2) швидкість зростання ПСА за поточний рік; 3) частка вільного ПСА (%), тобто відношення вільного до загального ПСА, що знижується за наявності РПЗ. Суттєвим доповненням до цих параметрів став «індекс здоров'я простати», що розраховується з урахуванням усіх трьох показників і має більш високу специфічність та чутливість щодо диференційної діагностики злоякісного росту [21], [122], [263].

З іншого боку, із введенням у клінічну практику ПСА-асоційованих маркерів виникла проблема гіпердіагностики РПЗ, що в низці випадків сягає 30% випадків [17], [30], [189], [257]. Враховуючи зазначене, розробка

нових алгоритмів, що покращують конкретизацію доопераційної стадійності РПЗ (включно з його поділом за ступенем агресивності процесу), є клінічно та соціально значущим завданням [182], [227].

Необхідно зауважити, що між показниками окремих біомаркерів у крові хворих на РПЗ мають місце високодостовірні кореляційні зв'язки [243]. На сьогодні розроблено низку діагностичних тестів РПЗ (PHI, 4K-Score, Select-MDx, Confirm-MDx, PCA3, MiPS, Echo-DX, mpMRI, SNHG6), а також тестів, результати яких потенційно можуть свідчити про наявність пухлинного процесу (Oncotype-DX-GPS, Prolaris, ProMark, DNA-ploidy, Decipher) [151], [156].

Більшість хворих на РПЗ відрізняються між собою за молекулярною приналежністю пухлини [274]. У процесі малігнізації клітин передміхурової залози порушується функціонування сотень генів [126], [27], [136], причому деякі з цих змін можуть слугувати маркерами для діагностики та оцінки прогнозу перебігу цього захворювання [111], а також потенційними терапевтичними мішенями [117].

Нині накопичено великий масив знань, що свідчать про складнощі у виборі універсальних прогностичних маркерів, однаково ефективних для різних стадій РПЗ [127]. Крім того, доведено існування різних підтипів РПЗ які є гетерогенними за клінічними та молекулярно-генетичними характеристиками, зокрема за профілем експресії прогностичних та предиктивних біомаркерів [61], [75], [197], [198]. Зокрема, доведено, що процеси канцерогенезу передміхуровій залозі супроводжуються порушенням регуляції рецепторів лютенізуєного гонадотропного гормону (лютропіну – LT), релаксину, греліну і кісспептину [248].

Виділяють кілька молекулярних підтипів РПЗ: найчастіше зустрічаються три групи, що характеризуються утворенням химерних транскриптів (TMPRSS2-ERG, TMPRSS2-ETV1, TMPRSS2-ETV4), а також група, що вирізняється наявністю соматичних мутацій у гені SPOP [102].

Показано, що потенційними маркерами несприятливого перебігу РПЗ є гени TWIST1, TUBB3, CHAT, CYP1B1, IGSF1, EDN3, MSMB і SERPINA3. Біологічні процеси, до яких залучені ці гени, включають проліферацію та диференціювання (TWIST1, EDN3, TUBB3), нейрогенез (TWIST1, EDN3), регуляцію ангиогенезу (CYP1B1), міграційної активності (TWIST1, EDN3, CYP1B1, TUBB3), розвитку мезенхіми (TWIST1, EDN3), гормонального фону (CHAT, CYP1B1), метаболічних шляхів (CYP1B1, IGSF1), формування клітинної відповіді на зовнішні стимули (EDN3, TUBB3, CHAT).

Гени, що регулюють ангиогенез, нейрогенез і міграційну активність, беруть участь у проліферації та інвазії пухлинних клітин, тому можуть бути пов'язані з метастазуванням РПЗ [99], [39]. Ген CYP1B1 відіграє важливу роль у процесах проліферації та міграції периваскулярних клітин у процесі ангиогенезу [172], а мутації цього гена призводять до зниження рівня експресії або формування білка з порушеною функціональною активністю та пов'язані з агресивним перебігом РПЗ і несприятливим прогнозом [51]. Зниження експресії гена MSMB також асоціюється з несприятливим перебігом РПЗ [177]. Розвиток РПЗ тісно пов'язаний із поліморфізмом нуклеотиду SNPs, впливом PVT1 та його генів (CASC11, MYC). Значно пов'язані з ризиком РПЗ три SNPs - rs9642880, rs16902359, rs12680047 [138].

Виникнення та прогресія РПЗ супроводжується збільшення експресії епітеліального цитокератину 8 (CK8), мезенхімального віментину (Vim) і N-кадгерину у пухлинній тканині, що вказує на участь зазначених маркерів у патогенезі цієї форми раку [98], [205]. Характерною ознакою РПЗ також є зниження експресії цитозольного білка латексину (LXN), що сприяє ремоделюванню пухлинного мікрооточення та супроводжується пригніченням імунної відповіді [296]. Крім того, у тканині РПЗ високого ступеня злоякісності істотно зростає активність фарнесил-

дифосфатсинтетази (FDPS) [107] та порушується регуляція пероксисомного коактиватора 1α (PGC1 α) [45],

Згідно даних клінічних спотережень у перспективі біомаркерами РПЗ, зокрема оцінки ризику метастазування можуть бути амінокислоти, жирні татрикарбонові [175]. РПЗ

Іншим перспективним прогностичним маркером РПЗ вважається інтегральний глікопротеїн CD44⁺, який відіграє важливу роль у міжклітинних взаємодіях як рецептор гіалуронової кислоти, колагену, колагенази, еластази та остеопонтину [49].

Існують також повідомлення, що свідчать про доцільність використання інших маркерів стовбурових пухлинних клітин, зокрема CD133 / [103], Прогностична значущість при РПЗ відводиться також таким ферментам, як простатична кисла фосфатаза (APP) [72], [171], [228], [295], лактатдегідрогеназа та AP [264], що особливо актуально у випадках метастазування пухлини в печінку [250]. При цьому встановлено здатність омепразолу до пригнічення активності APP у крові шляхом посилення процесів фосфорилювання MAPK-ERK1/2, PI3K/Akt та GSK-3 β , що демонструють клінічні дослідження на хворих на РПЗ та експеримента на мишах LNCaP-х [231].

Як перспективний пухлинно-асоційований ген у сучасній літературі також PCAT1, дослідження якого може бути вельми корисним для діагностики РПЗ і контролю за ефективністю проведених лікувальних заходів. Необхідно зазначити, що рівень експресії PCAT1 тісно пов'язаний із розмірами пухлини, метастазуванням у лімфатичні вузли та віддалені органи, визначаючи несприятливий перебіг пухлинного процесу і регулюючи процеси проліферації та апоптозу клітин [205]. Наявність експресії PCAT1 у цитоплазмі та ядрах клітин РПЗ, збільшує синтез cMyc за допомогою miR3667-3p, miR34a [294]. Істотне значення при вкрай агресивному РПЗ надається члену родини miR375 [18], [293].

Згідно даних літератури [123], [155], [157] у формуванні молекулярного профілю РПЗ високого ступеня злоякісності ключову роль також відіграють мутації lncRNAs. Цей ген діє як регулятор активності ядерного фактора κВ з інгібуванням пухлини через Wnt-сигнальний шлях, пов'язаний з β-катеніном [205]. Первинна структура останнього дозволяє йому взаємодіяти з багатьма лігандами, з факторами транскрипції, α-катеніном, білком міжклітинної адгезії кадгеріном, аксіном, а також деякими ферментами [303], [49]. Як вважають [205], [128], lncRNA відіграє ключову роль у патогенезі РПЗ за рахунок конкуренції з ендегенною рибонуклеїною кислотою (ceRNAs). Складові lncRNA (LINC00476, MALAT1, SNHG11, LINC00649, ILF3-AS1) розглядаються як маркери РПЗ, які залучені до регуляції транскрипції та епігенетичної регуляції генів, що сприяє пухлинному росту та активації процесів метастазування [42].

При цьому метастатичний фенотип РПЗ асоціюється з порушенням експресії онкопротеїнів EZH2 і SUZ12 (білки PRC2), фармакологічний блокатор яких 3-деазанепланоцин володіє протипухлинною дією [211], [71], [284].

Важлива роль у гормональному канцерогенезі передміхурової залози також відводиться порушенням регуляції білка клітинного циклу cMyc, [56], [261], [55], [31], [104]. При дослідженні рівня STAT3 та його двох фосфорильованих форм – pSTAT3727 і pSTAT3705 – у тканині РПЗ показано, що зниження їх експресії зворотно корелює з темпами прогресування пухлинного процесу, але не має прогностичної значущості. Вивчення ETS-пов'язаного гена (ERG) виявилось також малокорисним для прогнозування перебігу РПЗ [101].

У розвитку РПЗ певну роль також відіграє наявність хронічного простатиту, що сприяє зміні пухлинного мікрооточення залученню поліморфно-ядерних лейкоцитів, Т-лімфоцитів, макрофагів і лаброцитів до процесів злоякісної трансформації [187], [230]. Важливе значення у такої категорії хворих мають показники серинових і треонінових протеїназ D

(PKD), що індукують гіперпродукцію судинного ендотеліального фактора росту і через активацію стромальних клітин стимулюють подальші процеси неоангіогенезу [259], [229].

На культурах клітин РПЗ людини ліній LNCaP і DU145 доведено роль лактоферину (глікопротеїну, що зв'язує залізо) в процесах онкодепресії [94], що має суттєве значення при проведенні ПТ.

Роль наявності хронічного запалення у прогнозуванні перебігу РПЗ також підтверджено при ідентифікації підвищеного рівня трансформуючого фактору росту β 1 ($TGF\beta$ 1) у пухлинній тканині, що призводить до збільшення експресії TUG1: найвищі показники реєструють у разі $GS \geq 7$ та значень $PCA > 10$ нг/мг [116]. При цьому GS 3+3 відзначено у 8% випадків РПЗ, 3+4 – у 32%, 4+3 - у 18%, $\geq 4+4$ – у 41% [40], [32].

1.3. Пухлинно-асоційовані мікро-РНК та їх роль в оцінці агресивності перебігу захворювання у хворих на РПЗ

Накопичений клінічний досвід дозволяє зробити висновок про варіабельність перебігу РПЗ, що вимагає різних підходів до діагностики та лікування. Перешкодою на шляху ефективного лікування РПЗ є також відсутність прогностичних та предиктивних критеріїв, асоційованих з агресивністю перебігу пухлинного процесу, в тому числі, ризиком виникнення рецидиву захворювання, що ускладнює вибір адекватної терапії.

Дослідження останніх років спрямовані на пошук маркерів, асоційованих з молекулярним патогенезом цієї форми раку. В сучасній літературі активно обговорюється значення мікроРНК у формуванні внутрішньо пухлинної гетерогенності та ступеня злякисності РПЗ. МікроРНК — це малі некодуючі РНК (18–23 нуклеотидів), які беруть участь багатьох фізіологічних і патологічних процесах, регулюючи експресію генів на посттранскрипційному рівні [19], [317], [318].

МікроРНК, експресія яких порушується в злоякісних новоутвореннях людини, можуть діяти як онкогени або онкосупресори, залежно від їх генів-мішеней [319]. Вони є стабільними в тканинах і біологічних рідинах, таких як сироватка та плазма крові [19], [320]. В останні кілька років мікроРНК були запропоновані як перспективні біомаркери для діагностики, прогнозування перебігу та оцінки ефективності лікування при злоякісних новоутвореннях різного генезу [321]. Все більше доказів свідчать про те, що експресія мікроРНК змінюється після опромінення в ході ПТ [19], [322]. Однак, на сьогодні не існує створених та імплементованих у клінічну практику панелей мікроРНК, що могли б використовуватися в якості діагностичних, прогностичних та предиктивних маркерів РПЗ.

МікроРНК-21 є добре відомою онкогенною мікроРНК, яка бере участь у регуляції клітинної проліферації, апоптозу, епітеліально-мезенхімального переходу і резистентності до медикаментозної терапії [323]. Доведена її роль у формуванні андроген-індукованої проліферації клітин РПЗ, а також резистентності до ПТ [73], [324], [325].

Мета-аналіз даних літератури, проведений Stafford M. C. та співавторами (2022) щодо прогностичної цінності мікроРНК-21 при РПЗ показав, що її висока експресія пов'язана з несприятливим перебігом пухлинного процесу, швидким розвитком біохімічного рецидиву та низькими показниками виживаності хворих [326].

МікроРНК-34 є однією з найбільш досліджених мікроРНК з онкосупресорними властивостями при новоутвореннях різного гістогенезу, оскільки її експресія асоційована з р53-опосередкованим сигналінгом [19], [327]. Зниження рівнів даної мікроРНК в пухлинній тканині пов'язують з несприятливим перебігом багатьох злоякісних новоутворень, в тому числі, резистентних до медикаментозної терапії [328].

Дослідження на різних модельних об'єктах продемонстрували, що опромінення терапевтичними дозами радіації викликає підвищення рівня

експресії мікроРНК-34a *in vitro* та *in vivo* [329]. На клітинних лініях РПЗ *in vitro* продемонстровано, що мікроРНК -34a є перспективним предиктором чутливості до ПТ, оскільки її мішенню є циклін E2, що безпосередньо відповідає за клітинний цикл [330].

Враховуючи дані А. С. McDonald та співавторів (2018), [331] які продемонстрували зв'язок рівнів мікроРНК-34a із ступенем злоякісності РПЗ (її показники корелюють із рівнем ПСА) скорочення у крові хворих, індексом Глісона у пухлинній тканині, а також наявністю метастатичного ураження РЛВ) [331], дана мікроРНК є перспективним прогностичним та предиктивним маркером цієї онкопатології.

Ще однією перспективною маркерною молекулою злоякісного росту є мікроРНК-100. Порушення її експресії виявлено при багатьох злоякісних новоутвореннях, включаючи РПЗ, оскільки вона безпосередньо залучена у регуляцію проліферації, міграції та інвазії злоякісно трансформованих клітин [332]. А.С. Mueller та колеги (2013) [333] встановили асоціацію рівня мікроРНК-100 з ефективністю репарації пошкоджень ДНК і чутливістю клітин РМЗ та РПЗ *in vitro* до променевої та хіміотерапії [333]

Іншим прикладом мікроРНК, яка вважається перспективним біомаркером РПЗ, є мікроРНК-145. Виявлено, що низькі рівні її експресії в пухлинній тканині хворих асоційовані із несприятливим перебігом цієї форми раку, в той час як рівень її експресії в крові хворих корелює з ефективністю ПТ [334].

Дослідження регуляторної ролі мікроРНК та вивчення механізмів епігенетичних порушень при розвитку та прогресії РПЗ є актуальною темою досліджень протягом останніх років. Проте, зміни профілю зазначених вище мікроРНК, асоційованих з агресивністю перебігу РПЗ, на сьогодні остаточно не з'ясовано. Не визначено також доцільність їх використання в якості предиктивних та прогностичних маркерів РПЗ

1.4. Механізми та маркери метастазування РПЗ у кістки скелета

РПЗ належить до пухлин, які найчастіше метастазують у кістки, а частота кісткових уражень сягає, за даними ряду авторів[206], [171], 70%. У зв'язку з цим, забезпечення задовільної якості життя хворих на РПЗ, з метастазами в кістки скелету, є важливим завданням сучасної онкології. Характерно, що більшість випадків больового синдрому у хворих на РПЗ пов'язана саме з розвитком метастазів у кістках [57], [258]. Метастази у кістки скелету при РПЗ бувають «остеобластні» (значно частіше) та «остеолітичні», розповсюдженість яких корелює з параметрами в крові ПСА та PSMA, а діагностика такої кісткової патології побудована на використанні КТ, МРТ, ПЕТ/КТ, ПЕТ/МРТ та остеосцинтиграфії.

Метастази у кістки скелету при РПЗ, ускладнені патологічними переломами, компресією спинного мозку або периферичних нервів, є складною проблемою, що вимагає індивідуального підходу в лікуванні [91].

Наразі виділяють «остеобластний фенотип РПЗ» з метастазами у кістки скелету, що характеризується дисбалансом ядерного фактора κB і остеопротегерину, ферментним дисметаболізмом APP, AP і 5-нуклеотидази, а також пуринів [171], [199].

МАН достовірно сповільнює ріст РПЗ і збільшує показники виживаності хворих, але, на жаль, негативно впливає на метаболізм безпосередньо кісткової тканини [196], [197]. На фоні максимальної андрогенної блокади у хворих на РПЗ спостерігається остеопороз і, як наслідок, підвищення частоти патологічних переломів [227].

Важливою проблемою залишається рання діагностика метастазів у кістки скелета в таких пацієнтів як на етапі стадіювання захворювання, так і під час його моніторингу після МАН та/або перенесених радикальних методів лікування (РПЕ, ПТ). Наразі остеосцинтиграфія є «золотим стандартом» діагностики кісткових метастазів, в той же час, її використання дозволяє виявляти вогнища розміром лише понад 1 см [168].

Біохімічними показниками, що характеризують метастазування у кістки скелету, є активність АР та TRAP у сироватці крові хворих на РПЗ [121], [206], [221] [67], [198] вміст остеокальцину, β -CL та P1NP [289], [195]. Слід зауважити, що діагностична чутливість TRAP при РПЗ з метастазами у кістки скелета, значно перевершує рівні ПСА і АР [216]. Кісткові метастази у хворих на РПЗ також супроводжуються зміною співвідношення-мікроРНК на рівні пухлини та організму [119].

Певне діагностичне значення наявності кісткових метастазів при РПЗ також має дослідження кальцеїї та активності АР [269]. Сьогодні відкрито основні медіатори ($\text{TNF}\alpha$), які при РПЗ регулюють життєдіяльність клітин кісткової тканини. Така цитокінова система складається з рецептора RANK, ліганда RANKL і рецептора OPG [273]. Ліганд RANKL зв'язується з рецептором RANK і запускає механізм диференціювання та активації остеокластів, призводячи до підвищення резорбції кістки, а рецептор OPG зв'язується з RANKL, що призводить до блокування взаємодії з RANK, і пригнічення його впливу на остеокласти. Важлива роль у розвитку остеобластичних метастазів належить ET1 [256] – вазоактивному пептиду, стимулятору остеобластів, який бере участь у формуванні кістки. ET1 секретується пухлинними клітинами РПЗ, при цьому інгібування ET1-рецепторів блокує активацію остеобластів і резорбцію кістки [217]. Також метастатична активність РПЗ може супроводжуватись активацією остеобластних факторів росту – ПСА, ISF1 і $\text{TGF}\beta$ 1 [255].

1.5. Променева терапія, як компонент комбінованого лікування РПЗ

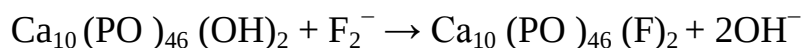
Окрім хірургічного втручання, до основних методів лікування РПЗ належить також променева терапія [117], [173], використання якої дозволяє суттєво підвищити ефективність простатектомії і медикаментозної терапії [64] .[77].

Застосування ПТ у монорежимі призводить до зменшення рівня тестостеронемії у хворих на РПЗ на 10% [266], [267]. При цьому, опромінення може впливати на фібробласти пухлини та TRIAP1 [220]. Чутливість пухлинних клітин до променевого впливу у хворих на РПЗ асоціюється з підвищенням рівня протеїнкінази АМРК і активатора цього ферменту – 5-аміноімідазол-4-карбоксамід-D-рибофуранозиду (AICAR) [238].

Однією з ключових проблем ПТ пацієнтів із цією патологією є підтримання оптимального рівня цілісності скелета [133], а до ускладнень належать переломи шийки стегна внаслідок формування радіаційно-індукованого остеопорозу [165]. Водночас ПТ дає змогу усунути больовий синдром, пов'язаний із кістковими метастазами, і забезпечити локальний контроль метастатичних вогнищ. Використання традиційних методик фракціонованого опромінення (30 Гр за 10 сеансів, 24 Гр за 6 сеансів, 20 Гр за 5 сеансів) дає змогу зменшити больовий синдром у 60-90% хворих із вірогідністю повного знеболення – у 30-50% випадків [307], [240].

Одноразове опромінення в дозі 8 Гр асоціюється з вищою частотою рецидивів больового синдрому (20% порівняно з 8% у випадках фракціонованого). У свою чергу значущі відмінності у частоті пізніх променевих ушкоджень відсутні.

Механізми впливу опромінення на кістки скелета на сьогодні остаточно не з'ясовано. Згідно з даними літератури радіоактивні іони на тлі променевої терапії у пацієнтів з РПЗ включаються у кристалічну структуру гідроксиapatиту кістки із заміною на гідроксиліони. У таких спостереженнях відношення між остеобластною та остеокластною діяльністю визначає ступінь збіднення кістки:



Відкритим залишається питання про те, чи є радіочутливість первинної пухлини і метастазів РПЗ ідентичною. Не зрозуміло й те, якою мірою особливості метастатичного ураження кісток можуть визначати

результати променевої терапії. Інтегральна ефективність опромінення у хворих на РПЗ становить 70-80%, а повного знеболювального ефекту досягають приблизно в 40% випадків [292].

Найчастіше метастатичний процес локалізується в стегновій кістці (35%), рідше – у грудному і поперековому відділах хребта (11%). У таких хворих кращим є опромінення в дозі до 26 Гр за 4 фракції. Ізольовані або комбіновані ураження крижів вимагають використання найбільш жорстких варіантів традиційного дрібно фракційного опромінення – 44-46 Гр [202].

Вибором у літніх хворих із коморбідною патологією залишаються альтернативні методики, що дають змогу проводити адекватне лікування без шкоди для їхньої якості життя. Загальноприйнятим стандартом лікування таких пацієнтів із локалізованим РПЗ є РПЕ і подальша ПТ.

Протипухлинна ефективність цих методів підтверджена численними дослідженнями, втім їх застосування часто пов'язане з високим ризиком розвитку ускладнень, що вимагають тривалого, а часом і довічного додаткового лікування [110], [281], [251].

Існує методика певної «підготовки» хворих на РПЗ до хірургічного лікування шляхом проведення курсу терапії антиандроген+ЛГРГ у неoad'ювантному режимі з подальшою РПЕ [52], [271]. Згодом такі пацієнти з відстроченим хірургічним втручанням класифікувалися як pT3pN0 [301].

Останніми роками значну увагу приділяють розвитку нового напрямку в лікуванні хворих на РПЗ, який отримав назву «фокальна терапія». В основі цього підходу лежить вибірковий вплив на ділянки пухлини передміхурової залози за одночасної мінімізації впливу на тканину простати і сусідні анатомічні структури [299]. Основною метою фокальної терапії є контроль захворювання на прийнятному рівні при збереженні задовільної якості життя пацієнтів. Для локального впливу застосовують різні джерела енергії. Розробляються методи радіотерапії з енергією 6 МЕВ і дозами 2, 4 і 6 Гр, гіпертермією 43°C протягом різних

проміжків часу [25]. Серед методів променевої терапії найчастіше використовують дистанційну променеву терапію, а також брахітерапію.

Слід зазначити, що незважаючи на теоретичні передумови, в існуючій світовій практиці обсяг застосування ПТ хворим на РПЗ та її доступність є набагато нижчими за розрахункові потреби [41]. До основних факторів, що впливають на доступність цього методу лікування, є стан матеріально-технічної бази медичних закладів, їхня оснащеність радіотерапевтичним обладнанням та забезпеченість професійними кадрами [237].

M. Antico et al. [242] розробили адаптивний метод планування програми ПТ у хворих на РПЗ, який дає змогу точно спрямовувати випромінювання на пухлину, зменшувати число можливих побічних ефектів. Такий підхід до вдосконалення лікувальних заходів найбільш перспективний у випадках гіпофракційної змодельованої ПТ (IMRT) [179]. Передміхурова залоза є рухомих органом і зміщується більш ніж на 1 см, що враховується при проведенні сеансів опромінення [29], [140] [297].

Процес управління положенням простати під час ПТ отримав назву IGRT [214], [235], [207], [312]. Об'єднання IMRT з IGRT дозволяє краще контролювати розподіл дози опромінення і положення пацієнта під час проведення сеансу лікування, таким чином досягається зниження токсичних ефектів [62], [232].

Під час гіпофракційної ПТ при РПЗ або SBRT [161], застосовують режими екстремального гіпофракціонування, а лікування проводиться протягом невеликої кількості сеансів (від 1 до 5) дозою опромінення від 6,5 Гр і вище [237].

SBRT можна розглядати як альтернативну методику радикального лікування, що не поступається за ефективністю та безпекою режимам класичного фракціонування дози при дотриманні спеціальних вимог її планування і підведення. Використання SBRT у хворих на РПЗ з

олігопрогресивними метастазами (лімфатичні вузли, кістки) дало змогу підвищити однорічну виживаність до 72% [176].

При локалізованій формі РПЗ СОД опромінення при SBRT 35-38 Гр за 5 сеансів дозволяє підвищити 7-річну виживаність хворих у 74-97% випадків залежно від групи ризику біохімічного прогресування [160], [283], [145], що загалом відповідає результатам ескалації дози при класичному фракціонуванні та помірному гіпофракціонуванні [162], [124]. Ще вищі результати біохімічного контролю пухлини (100% протягом 3 років і 99% протягом 5 років) були досягнуті шляхом ступеневої ескалації дози до 50 Гр за 5 сеансів у дослідженні першої-другої фази [208], [277]. На жаль, при ескалації дози до максимального рівня у значної частини пацієнтів можливий розвиток тяжких пізніх променевих ушкоджень прямої кишки і сечостатевої системи, що пов'язано перевищенням толерантних доз на органи ризику [213].

Сучасні технології планування і підведення дози, такі як IMRT/VMAT у поєднанні з IGRT, дають змогу досягти значного зниження дозового навантаження на органи, що оточують передміхурову залозу, за рахунок створення розподілу дози конформного опромінення мішені. Втім унаслідок високої рухливості передміхурової залози потрібне додавання адекватних відступів до клінічних меж мішені опромінення, що призводить до збільшення дозового навантаження на органи ризику та асоціюється з високою частотою розвитку ускладнень [191]. Для зменшення рухливості передміхурової залози під час сеансу лікування сьогодні використовуються такі спеціальні іммобілізуючі пристрої, як ендоректальні балони [144], [95].

Відомо, що при проведенні ПТ пухлина може зменшуватися в розмірах [139]. Водночас резистентність хворих до ПТ і рецидиви пухлинного процесу багато в чому пов'язані та залежать від збереженої життєздатності стовбурових ракових клітин [103].

На сьогодні SRT після радикальної простатектомії рекомендується проводити при підвищенні показника ПСА $>0,2$ нг/мл і доповнювати її призначенням гіпоандрогенної терапії [164]. Разом з тим, ПТ, у такої категорії хворих потребує подальшої оптимізації і [181], [170] , що, в першу чергу, стосується SBRT [125]. Існують також повідомлення про більшу ефективність вуглецевої ПТ у хворих на РПЗ порівняно з фотонною в контексті можливого подальшого розвитку злоякісних пухлин інших локалізацій у цих цієї категорії хворих [253].

Згідно даних клінічних спостережень [53], [305] ефективність ПТ також істотно підвищує використання ХТ при РПЗ. Поряд з цим, остаточно доведено , що використання ПТ у хворих на РПЗ дає змогу скоротити частоту метастатичних уражень кісток таза [204] та інших ділянок скелета [225]. Ефективною при РПЗ також вважається місцева абляційна ПТ у комбінації з ХТ [60], в той час як низка дослідників більш прогресивним вважають ректальний доступ для проведення ПТ [247], [82].

Необхідно зазначити, що частота побічних після променевих ефектів з боку сечовидільного тракту при РПЗ у режимі дво- і триразового опромінення на тиждень виявилася приблизно однаковою, але залежала від дози променевого впливу [306]. Загалом уже доведено, що розвиток зазначених ускладнень у випадках різних режимів ПТ практично не відрізняється за частотою [84]. Такі ускладнення ПТ у середньому виникають через 38 місяців від початку лікування хворих на РПЗ після РПЕ [79].

Розробка медичних технологій, що дають змогу зменшити кількість ускладнень ПТ хворих РПЗ з боку сечовидільного тракту, належить до найактуальніших проблем радіології [69], [77]. Згідно даних літератури [154], [201], гломерулярні і тубулоінтерстиціальні розлади на фоні SBRT спостерігаються у 46% випадків що у 2,3 рази частіше, ніж при HCRT, хоча ефективність використання обох методів лікування статистично не відрізняється.

Згідно з даними міжнародних експертів [300], понад 20% хворих на РПЗ, які отримували ПТ, змушені отримувати її повторно. На жаль, цей повторний курс у хворих на РПЗ у 50-60% випадків спричиняв клініко-лабораторні ознаки «токсичної нирки», а через 19 місяців зміни з боку сечовидільної системи мали місце в 39% випадків [249]. Найменші ускладнення ПТ з боку сечовидільної системи спостерігалися при використанні малих доз (2,5-4 Гр) гіпофракційного опромінення [180].

В цьому аспекті для підвищення ефективності ПТ РПЗ та зменшення її ускладнень по відношенню сечовидільної системи доцільним вважається застосування речовин з протекторними властивостями, зокрем β -лапахону - протипухлинного препарату, що активується хіноноксиредуктазою за участю NADP) [280] і резверотролу – природного фітоалексин, похідне транс-стильбену) [106].

Ризик ректальних кровотеч не дозволяє проводити опромінення бажаними збільшеними дозами [152], [214]. Щоб мінімізувати ускладнення ПТ трансректальним доступом, деякі автори намагаються захистити пряму кишку, використовуючи спеціальні клізми з проносними препаратами під час щоденної IGRT [130]; [97]. На превеликий жаль, високою токсичністю з боку прямої кишки при РПЗ володіє метод ПТ, спрямований на опромінення метастатичних уражень лімфатичних вузлів таза [82].

Важливим є той факт, що HRT найдешевша і має менший ризик ускладнень, ніж CRT [233]. При цьому, мінімальна кількість побічної дії зафіксовано щодо HIMRT РПЗ [159].

Найменшою токсичністю при збереженні відповідної ефективності ПТ володіє метод брахітерапії РПЗ [59], [135]: 5-, 10- і 15-річна виживаність хворих після його використання становить 96%, 93% і 87% відповідно [147]. Через 5 років з моменту проведеної брахітерапії, у 87% випадків констатовано відсутність прогресування пухлинного процесу за нормалізації маркерів РПЗ, а у 96% – відсутність метастазування [120].

До пізніх ускладнень брахітерапії при РПЗ належить розвиток уросимфізної нориці з подальшим стеговим некротичним фасційтом (гангрена Фурньє), який закінчується смертельним результатом в 1/4-1/3 випадках [188]. Безпосередньо після проведеної брахітерапії при РПЗ, токсичні ефекти з боку сечовидільної системи відзначаються у 50-60% спостережень, а через 5 років і більше – тільки в 5-10% [135]. Існує думка, що виживаність хворих із цією формою раку, які отримували ПТ і брахітерапію, практично не відрізняється, за показниками ПСА і GS [26]. У літературі наводяться відомості про те, що позитивну дію брахітерапії посилюють також інгібітори андрогенів [310], [87].

1.6. Роль медкаментозної терапії у лікуванні РПЗ

Лікування хворих на РПЗ являє собою, незважаючи на значні успіхи, одну з найскладніших проблем сучасної онкоурології [223]. Аналіз варіантів і схем терапії РПЗ свідчить про те, що співвідношення частоти виконання простатектомії, ХТ, монотерапії інгібіторами андрогенів (ІА) і ПТ становить 1:1:2:3 [137], 34% від загальної кількості первинних хворих на РПЗ, яким здійснено простатектомію, 28% – ПТ (26% дистанційному опроміненню, 2% брахітерапії), 12% – ГТ, 4% – іншим видам лікування [65]. Найбільш частим методом вибору лікувальних заходів у хворих на РПЗ вважається ПТ [23]. Цікаво, що опитування американських урологів-онкологів показало, що 80% з них вважають ефективним використання при локалізованому РПЗ хірургічного втручання, а 92% радіаційних онкологів – ПТ [34], [102]. Виживаність хворих залежить від ступеня диференціювання пухлини, оціненого під час біопсії та на основі морфологічного аналізу операційного матеріалу, отриманого після простатектомії (найпопулярніша GS), але такі результати збігаються далеко не завжди.

РПЗ є гормонозалежною пухлиною, тому при її виникненні вміст TS у крові підвищується, що корелює з агресивним перебігом захворювання

[203], [7]; [90], [44], [268], [267] та зворотно залежить від рівня хромограніну-А [90]. Низький, помірний і високий рівні тестостеронемії тісно пов'язані з морфологічними особливостями РПЗ [209], [215]. Вочевидь треба визнати необхідність зниження рівня TS у крові при РПЗ [114], [193], [308]. Після проведеної ПТ у пацієнтів із РПЗ пригнічення параметра тестостеронемії у 60% від загальної кількості хворих протікає зі збільшенням концентрації лютеїнізуючого гормону (лютропіну – LT) [287], [23].

ГТ, що передбачає блокаду андрогенної стимуляції пухлини (андрогенна депривація), вважається єдиним ефективним підходом до лікування хворих на місцево-поширені та метастатичні форми РПЗ [28], [34], [63], [313], [105], [264], [291]. Існують два типи антиандрогенів – стероїдні засоби (наприклад, ципротерону ацетат) і нестероїдні (флутамід, нілутамід, бікалутамід та ін.). Антиандрогенна терапія РПЗ препаратами абіратерон, кліоक्вінол, ензалутамід диктує необхідність розробки нових інформативних критеріїв ефективності лікування (біомаркерів) [93], [206], [221], [105].

М. Shim et al [92] досліджували ступінь пригнічення тестостеронемії у хворих на РПЗ у процесі хімічної кастрації гозереліном, лейпролідом і триптореліном. Виявилося, що досягнення рівня $TS < 10$ нг/мл спостерігалось у 54%, 86% і 93% випадків відповідно.

Андрогени належать до важливих детермінантів нормального і злоякісного росту в простаті [288], а їхні рецептори зв'язуються з ділянкою скріплення LBD.

Нині з'явилися більш тонкі методи газової хроматографії, мас-спектрометрії та рідинної хроматографії (GC-MS/MS, LC-MS/MS) для визначення рівня андрогенів у біологічних рідинах хворих на РПЗ (чутливість становить мг/мл) [149]. У разі розвитку аденокарциноми у тканині передміхурової залози, збільшення кількості андрогенних

рецепторів у процесі імуногістохімічного дослідження виявляється у 50-60% випадків, що прямо корелює з тестом GS [212], [218].

Відомо, що хірургічне лікування (РПЕ) показане хворим із локалізованою формою РПЗ, а ГТ є стандартним методом лікування першої лінії за наявності місцево-поширеного, розповсюдженого та метастатичного варіанту захворювання. До основних методів ГТ належать білатеральна орхідектомія, що призводить до швидкого, глибокого, тривалого та необоротного пригнічення продукування TS, терапія аналогами та антагоністами ЛГРГ, монотерапія антиандрогенами, комбінація аналогів ЛГРГ та антиандрогенів [236], [304].

Терапія естрогенами в даний час практично не застосовується через виражену кардіоваскулярну і печінкову токсичність препаратів [166]. Необхідно зауважити, що комбіноване лікування антагоністом ЛГРГ лейпролідом та антиандрогеном бікалутамідом має певні переваги в контексті ефективності, але, все ж таки, недостатньо впливає на якість життя хворих [213], [58]. Ефективність такого лікування відображає ступінь пригнічення вмісту в крові PSMA [241]. На сьогодні тривають дослідження з вивчення механізмів протипухлинної дії ЛГРГ та непептидного антагоніста ЛГРГ [73], [210], [283].

У практичній діяльності андрогендепресивні препарати стали на сьогодні засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ [65], [270], однак, у випадках довготривалого використання подібної ГТ, новоутворення стає нечутливим до лікування, що сприяє прогресуванню пухлинного процесу [291], [350]. Поряд з цим, гіпоандрогенна терапія РПЗ може викликати зменшення мінеральної щільності кістки (BMD), збільшувати ризик остеопорозу та переломів [88]. У зв'язку з цим, виправданим вважається профілактичне паралельне призначення бісфосфонатів та/або деносумабу [108], під впливом яких у тканинах передміхурової залози суттєво пригнічується активність ферменту фарнесил-дифосфатсинтетази (FDPS) [107]. Крім того, при використанні антиандрогенної терапії ЛГРГ у 1/3

хворих на РПЗ спостерігається зростання рівнів остеокальцинемії та кальціурії, [252]. Деякі маркери РПЗ можуть слугувати прогностичними критеріями ефективності лікарської терапії [257]. Останніми роками відбувся значний прорив у клінічному вивченні нових препаратів, що впливають на молекулярні механізми росту пухлини та демонструють значний терапевтичний ефект, що сприяє збільшенню загальної виживаності, підвищенню якості життя пацієнтів, зниженню рівня ПСА та стабілізації кісткових метастазів [148]. Найбільш перспективними медикаментозними засобами для лікування РПЗ на сьогодні вважаються абіратерон, азлоцилін, гідрофлуметіазид, демонстат, іфенпродил, раддеанін, ралоксифен, сульфаметоксипіридазин, що продемонстровано експериментальними дослідженнями та клінічними спостереженнями [60], [78], [93], [234]. [239]

Серед усіх хіміотерапевтичних препаратів при РПЗ першочергове значення відводиться доцетакселу, додаткове призначення якого за 4 роки лікування інгібіторами андрогенів дало змогу підвищити виживаність хворих з 89% до 93% [286], [89]. Використання у цих хворих абіратерону в поєднанні з глюкокортикоїдними гормонами перевищує ефективність застосування інгібіторів андрогенів із дотексацелом [66], [93], [169], [178].

Окрім абіратерону, у низці публікацій доведено ефективність інгібіторів білків BRD2/3/4 бромодомаїну та ензалутаміду [109]. У випадках панцитопенії, зумовленої присутністю пухлинних клітин у кістковому мозку, ефект досягається завдяки використанню бікалутаміду та дегареліксу [36]. У хворих на РПЗ проводяться спроби використання таких ферментів, антиферментів і вакцин, як PARP, EZH2, MDM2/p53, MDM2/p53 [96], [262].

Одним із перспективних напрямків у лікуванні цієї категорії хворих є призначення комбінованої терапії аналогами ISF1 тривалої дії октреотиду з дексаметазоном на тлі андрогенної терапії [203]. Механізм протипухлинної активності аналогів соматостатину пов'язаний із гальмуванням клітинного

росту та ангіогенезу, а також зі збільшенням інтенсивності апоптозу злоякісно трансформованих клітин. Інгібуючі ефекти на клітинному та пухлинному рівні, імовірно, залежать від наявності експресії рецепторів до соматостатину, [192].

Протягом останніх двох десятиліть як препарати першої лінії також використовують антагоністи $\alpha 2$ -адренорецепторів, ефективність яких продемонстрована не тільки в клініці, а й доведена при експериментальних дослідженнях на тваринах [254].

У разі РПЗ також з успіхом застосовують протицитокінові біологічні препарати, зокрема, німотузумаб [190]. У випадках наявності остеопорозу у хворих на РПЗ як компонент комплексного лікування використовують бісфосфонати (наприклад, золендронову кислоту) та інгібітори RANKL-ліганду (деносумаб) [351].

S.-Y. Wu et al [183] отримано дані щодо підвищення виживаності хворих із цієї патологією на тлі лікування гіполіпідемічними (гіпохолестеринемічними) статинами (аторвостатином, правастатином, розувастатином, симвастатином). У процесі ПТ паралельного зі статинами також рекомендується призначення метформіну для пригнічення інсулінорезистентності [276]. Слід підкреслити, що використання блокаторів кальцієвих каналів при супутній артеріальній гіпертензії є фактором ризику розвитку РПЗ, що прямо корелює з тривалістю застосування препаратів подібного механізму дії [47].

РЕЗЮМЕ

РПЗ є другою за частотою причиною смерті у чоловіків від злоякісних новоутворень, причому захворюваність і смертність від цієї онкопатології в усьому світі щорічно збільшуються. Найбільш надійним методом діагностики РПЗ є морфологічне дослідження матеріалу, отриманого шляхом трансректальної біопсії тканин простати під

ультразвуковим контролем. Важливе значення відводиться також, крім сонографії, КТ та МРТ.

До основних пухлиноасоційованих маркерів, що володіють прогностичною значущістю, належить наразі ПСА, хоча за деяких варіантів перебігу захворювання важливу клініко-патогенетичну роль відіграють також TS, LT, ISF1, APP і AP. Необхідно також зауважити, що вибір універсальних прогностичних маркерів, які дають змогу не тільки верифікувати захворювання, а й визначити агресивність перебігу пухлинного процесу, що впливає на ефективність лікування, на різних стадіях раку передміхурової залози викликає чималі труднощі.

Надзвичайного значення наразі набувають дослідження, спрямовані на вивчення молекулярно-біологічних ознак, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ. Отримані результати дадуть змогу індивідуалізувати тактику комбінованого лікування, особливо з включенням до плану променевої терапії, яка вже сьогодні співвідноситься до інших методів впливу на пухлинний процес як 1:1:2:3 (РПЕ, ХТ, ГТ і ПТ).

Існують різні методики і режими використання ПТ, що відрізняються не тільки за ефективністю, а й за частотою і характером можливих ускладнень. Можна припустити, що оптимізація медичної технології ПТ підвищить середню тривалість життя і п'ятирічне виживаність хворих на РПЗ, а розробка інформативних критеріїв для її оптимізації дасть змогу поліпшити контроль за результатами лікувальних заходів.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клініко-патологічна характеристика ,методи обстеження та лікування хворих на РПЗ

Дисертаційна робота базується на аналізі результатів обстеження та лікування 1587 хворих на рак РПЗ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України за період із 2010 до 2021 року. Увесь контингент пацієнтів, залежно від поширеності пухлинного процесу, групи ризику, даних, що характеризують морфологічну структуру пухлини, характеру проведеного лікування і низки інших параметрів, був розділений на низку підгруп. У низці випадків лікування мало консервативний характер, в інших було проведено комбіноване лікування, що охоплювало виконання РПЕ з або без проведення лімфодисекції. Вік пацієнтів РПЗ коливався в межах 52-82 років (у середньому $66,3 \pm 6,89$ років): до 60 років було 329 хворих (20,7%), 60-70 років – 671 (42,3%), старше 70 років – 587 (37%) відповідно. Тривалість з моменту появи клінічної симптоматики до моменту встановлення діагнозу і його гістологічної верифікації становила від 5 місяців до 17 років (у середньому $3,2 \pm 0,19$ року). Основним фактором, що визначає тактику лікування будь-якого онкологічного захворювання, без сумніву, є стадія пухлинного процесу. У нашому дослідженні було використано стадіювання пухлинного процесу (табл. 2.1 і 2.2) з використанням класифікації за системою TNM 6-го і 7-го видання 2002 та 2009 року відповідно (TNM Classification of Malignant Tumours) залежно від часу проведення обстеження і лікування.

Діагностика РПЗ та його метастазів базувалася в наших дослідженнях на клінічних, лабораторних, променевих (рентгенологічних, комп'ютерних томографічних, сонографічних), фіброскопічних, цитологічних (гістологічних) методах дослідження. Використовували

апарати “Toshiba Astelion” (Японія), “Philips Intera 1.5 tesla” (Нідерланди), “ItalRay” (Італія), “Envisor-Philips” (Нідерланди).

Найбільш надійним методом діагностики РПЗ є морфологічне дослідження шляхом трансректальної біопсії тканин простати під ультразвуковим контролем [70].

Гістологічний варіант пухлини за допомогою трепанбіопсії оцінений нами у всіх обстежених хворих. У частини пацієнтів, крім сонографії, виконано КТ або МРТ передміхурової залози, висока діагностична значущість яких при РПЗ добре відома [112], [141] [158].

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих на РПЗ за ступенем поширеності пухлинного процесу,
TNM**

Стадія захворювання	Абсолютна кількість хворих	%
T1 (T1c)	537	33,84
T2 (T2a-T2в-T2c)	650	40,96
T3 (T3a-T3в)	296	18,65
T4	104	6,55
N x	61	3,84
N 0	1038	65,41
N 1	488	30,75
M 0	1228	77,37
M 1	359	22,63
M 1a	76	21,17
M 1b	247	68,80
M 1c	36	10,03

Примітки: M1a-метастази в лімфовузлах, що не належать до регіонарних, M1b-метастази в кістках, M1c-метастази в інших органах (у низки хворих відзначалося множинне віддалене метастазування).

З урахуванням виявленої стадії захворювання, хворі були розподілені таким чином – I стадія – 489 (32,0%); II-428 (28,0%); III-205 (13,5%) і IV-404 (26,5%) відповідно. 61 пацієнт, у якого було виставлено індекс Nx, у цей розподіл не увійшов.

Нині альтернативними видами лікування локалізованого раку передміхурової залози прийнято вважати РПЕ, ПТ, брахітерапію, активне спостереження. У разі поширеного пухлинного процесу до лікування може бути додано гормонотерапію, що містить андрогендеприваційну терапію (стероїдні та нестероїдні антиандрогени, двобічна орхідектомія, агоністи аналогів LHRH, МАБ), медикаментозну терапію. У зв'язку з цим усі хворі, які увійшли в дослідження, спочатку були розділені на дві великі підгрупи.

Таблиця 2.2

**Розподіл хворих на РПЗ в групах дослідження з урахуванням
стадійності та обсягу проведеного лікування**

Загальна кількість хворих		Кількість хворих, пролікованих консервативно (1-ша підгрупа)		Прооперовано хворих (2-а підгрупа)	
1587		521		1066	
T1	537	T1	54	pT1	483
T2	650	T2	132	pT2	518
T3	296	T3	231	pT3	65
T4	104	T4	104		
Nx	61	Nx	61		
N0	1038	N0	133	N0	905
N1	488	N1	327	N1	161
M0	1228	M0	162	M0	1066
M1	359	M1	359	M1	0

До першої увійшов 521 (32,8%) пацієнт, який отримував консервативну терапію або у яких після визначення поширеності пухлинного процесу було рекомендовано активне спостереження.

Другу підгрупу (1066-67,2%) склали хворі, яким на першому етапі виконали хірургічне втручання в об'ємі РПЕ (рис. 2.1 і 2.2).

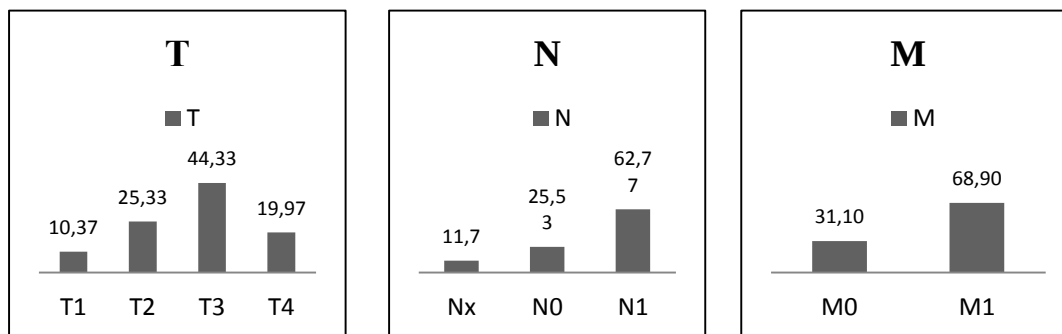


Рис. 2.1. Розподіл хворих на РПЗ 1-ї підгрупи з урахуванням поширеності пухлинного процесу (T, N, M %).
(pT, pN, pM %).

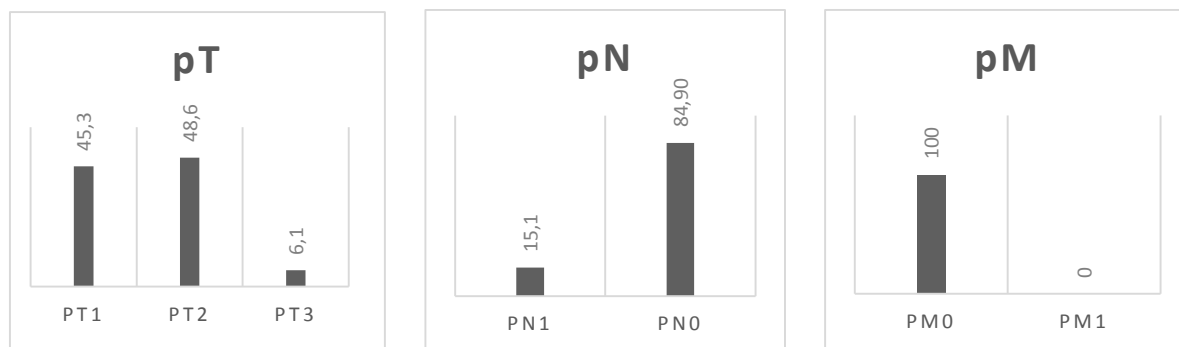


Рис. 2.2. Розподіл хворих на РПЗ 2-ї підгрупи з урахуванням поширеності пухлинного процесу

Наведені дані свідчать про те, що в більшості хворих, які отримували консервативну терапію або, з урахуванням чинників ризику, про які ми говоритимемо нижче, здійснювали активне спостереження, поширеність пухлинного процесу була встановлена в 132 і 231 пацієнта (T2 – 25,3% і T3 – 44,3% відповідно). Фіксація і проростання первинної

пухлини в сусідні структури (пряму кишку, сечовий міхур або м'язи) мало місце у 104 хворих (T4 – 20,0%). Що стосується ураження регіонарних лімфатичних вузлів, то в першій підгрупі таких випадків спостерігалось 327 (62,8%). Необхідно також зазначити, що у 61 (11,7%) з 521 хворого оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів не виявилось можливим. Віддалені метастази в цій підгрупі в процесі обстеження були виявлені у 359 пацієнтів (68,9%). Із цієї кількості хворих, у яких виявлено дисеміновану форму захворювання, у низки з них віддалене метастазування мало множинний характер.

У другій підгрупі, усім пацієнтам, які ввійшли до неї, на першому етапі після верифікації діагнозу і визначення поширеності пухлинного процесу було виконано радикальну простатектомію. Показаннями до її виконання слугували такі параметри: очікувана тривалість життя понад 10 років, наявність локалізованого пухлинного процесу або процесу з обмеженою екстракапсулярною екстензією (ступінь диференціювання пухлини менш як 8 балів за шкалою Глісона, рівень ПСА в сироватці крові менш як 20 нг/мл). У низці випадків РПЕ доповнювалася тазовою лімфаденектомією з терміновим гістологічним дослідженням. У цій підгрупі основну масу становили пацієнти, у яких після гістологічного дослідження було встановлено стадію pT1 (45,3%) і pT2 (48,6%). Значно менше випадків припадало на стадію pT3 – 65 (6,1%). Морфологічне дослідження видаленого препарату підтвердило наявність метастазів у тазових лімфатичних вузлах тільки у 161 хворого (15,1%).

Первинна діагностика всіх пацієнтів, у яких виявлено РПЗ, а також наступне стадіювання пухлинного процесу базувалися на даних первинного огляду, результатах інструментальних і морфологічних методів обстеження, результатах КТ і МРТ, у низці випадків – остеосцинтиграфії. Практично у всіх хворих було проведено біопсію передміхурової залози з патоморфологічним дослідженням пухлинної

тканини. Остаточний діагноз встановлювали на підставі сукупності всіх отриманих даних.

Для забезпечення високої інформативності біопсія, як правило, мала мультифокальний характер. Такий підхід давав змогу для кожного пацієнта визначити рівень диференціювання пухлини за шкалою Глісона, відсоткове відношення площі ураження до загальної площі зрізів, виявити ознаки периневральної інвазії та інвазії в капсулу передміхурової залози.

Надалі алгоритм обстеження і лікування відповідно до класифікації за системою TNM обговорювали на МДК, його визначали залежно від групи ризику, що відображає прогноз захворювання.

Проведений нами аналіз чинників, що впливають на запропонований кожному пацієнту варіант лікування, а також вплив кожного з цих чинників на ефективність проведеної терапії багато в чому залежав, окрім стадії пухлинного процесу і морфологічної структури пухлини, також від низки додаткових складових, які узагальнювали і до яких увійшли: група оцінки, група ризику, (табл. 2.3 і 2.4) а також алгоритм вибору методу лікування залежно від двох раніше наведених градацій (табл. 2.5). Для цього нами були використані параметри, що знайшли своє відображення в низці міжнародних рекомендацій з діагностики та лікування раку передміхурової залози (NCCN National Comprehensive Cancer Network. Version 4.2022 – May 10, 2022; European Association of Urology. [85],[86]. презентовано на щорічному конгресі EAU Amsterdam 2022; The RTOG Foundation (RTOG) Radiation Therapy Oncology Group).

Таблиця 2.3

Група оцінки (Grade Group) хворих на РПЗ, які увійшли до дослідження (n=1587)

Grade Group (GG) (група оцінювання)	Число Глісона	Патерн Глісона
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4;3+5;5+3
5	9-10	4+5; 5+4;5+5

Таблиця 2.4

Групи ризику, що враховуються при виборі тактики лікування хворих на РПЗ

Ризик	Опис		
Дуже низький	T1c, група градації 1. ПСА<10 нг/мл, менше ніж 3 позитивні біопсійні стовпчики, що містять менше ніж 50% пухлини в кожному, щільність ПСА ₁ <0,15нг/мл/см ³		
Низький	T1-T2a, група градації 1, ПСА<10нг/мл		
Проміжний	Не має ознак високого або дуже високого ризику, має 1 і більше факторів проміжного ризику: T2b - T2c, група градації 2-3, ПСА 10-20нг/мл.	Сприятливий	1 фактор ризику, група градації 1-2, <50% позитивних стовпців
		Несприятливий	2-3 фактори ризику, група градації 3, ≥50% позитивних стовпців
Високий	T3a або група градації 4-5 або ПСА >20нг/мл		
Дуже високий	T3b – T4 або первинний патерн Глісона 5 або > 4 біопсійних стовпців із групою градації 4-5		

¹Відношення рівня ПСА до об'єму передміхурової залози (у см3) обчисленого за даними ТРУЗД

Таблиця 2.5

Алгоритм вибору методу лікування у хворих на РПЗ (сT1-4N0M0)

Ризик	Підгрупа	Очікувана тривалість життя	Вид лікування
Дуже низький	-	≥ 20 років	Активне спостереження (метод вибору) або дистанційна ПТ, або брахітерапія, або РПЕ
		10-20 років	Активне спостереження
		< 10 років	Вичікувальна тактика
Низький	-	≥ 10 років	Активне спостереження або дистанційна ПТ чи брахітерапія або РПЕ
		< 10 років	Вичікувальна тактика
Проміжний	Сприятливий	≥ 10 років	Активне спостереження або дистанційна ПТ чи брахітерапія або РПЕ з ТЛАЕ за ризику метастазів $\geq 2\%$ ¹
		< 10 років	Дистанційна ПТ або брахітерапія чи вичікувальна тактика (метод вибору)
	Несприятливий	≥ 10 років	РПЕ з ТЛАЕ за ризику метастазів $\geq 2\%$ або дистанційна ПТ або брахітерапія $\pm$ АДТ 4 міс.
		< 10 років	Дистанційна ПТ або брахітерапія $\pm$ АДТ 4 міс. Або вичікувальна тактика (метод вибору)
Високий і дуже високий	-	≥ 5 років або є симптоми	Дистанційна ПТ + АДТ 1,5-3 роки або дистанційна ПТ + брахітерапія + АДТ 1,5-3 роки або РПЕ з ТЛАЕ
		< 5 років або немає симптомів	Вичікувальна тактика або АДТ, або дистанційна ПТ

РПЕ — радикальна простатектомія; ТЛАЕ — тазова лімфаденектомія; АДТ — андрогендеприваційна терапія

Дослідники, які займаються проблемою РПЗ, по-різному ставляться до ролі хірургічного втручання, ПТ, гормональної терапії та інших методів лікування на кожній стадії захворювання [43], [111], [251], [281], [298].

РПЕ є нині одним із найпоширеніших методів лікування пацієнтів із локалізованими формами раку передміхурової залози. Водночас місце цього методу лікування фахівці оцінюють неоднозначно [79]. Багато хто вважає, що ризик виникнення ускладнень переважає користь від подібного хірургічного втручання [38]. Більшість сходяться на думці, що при ранніх стадіях виживаність після операції та променевої терапії може бути порівнянною [272], [313]. Водночас необхідно врахувати, що РПЕ в низці випадків спричиняє легкі, а часом і важкі ускладнення у вигляді нетримання сечі. Зокрема, з урахуванням поширеності пухлинного процесу, при виконанні простатектомії в поєднанні з лімфаденектомією, в післяопераційному періоді приблизно в 20% випадків виникає низка досить серйозних ускладнень - лімфатичні кісти, ТЕЛА, лімфостаз.

Також необхідно зазначити, що одним із важливих етапів хірургічного втручання у хворих на РПЗ є також лімфаденектомія. Єдиної думки про доцільність її виконання при РПЕ дотепер немає. Однак безсумнівним залишається той факт, що частота позитивних відповідей при морфологічному дослідженні лімфатичних вузлів при різних стадіях захворювання може вельми варіювати.

У нашому дослідженні оперативному лікуванню за вказаний проміжок часу було піддано 1066 пацієнтів. Розподіл хворих у цій підгрупі залежно від стадії пухлинного процесу представлено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

**Розподіл хворих, яким було проведено РПЕ з урахуванням стадії
захворювання (TNM)**

Стадія захворювання	Кількість пацієнтів (N=1066)	% (100,0)
pT1N0	483	45,3%
pT2N0	387	36,3%
pT2N1	131	12,3%
pT3N1	65	6,1%

У низки хворих простатектомію виконували через нижньо-серединний доступ, останніми роками поширення набула лапароскопічна РПЕ, яку виконують позачеревинним доступом. Одним із важливих етапів хірургічного втручання є, без сумніву, реконструкція шийки сечового міхура. Однак, ми не будемо розглядати хірургічні аспекти подібних маніпуляцій, тому що це не входить до мети нашого дослідження.

Варто лише зазначити, що у 196 (18,4%) хворого, крім радикальної операції, була також виконана лімфаденектомія регіонарних лімфатичних вузлів, розташованих нижче від біфуркації загальних клубових артерій.

Методика променевої терапії за радикальною програмою у хворих, яким не виконували хірургічне втручання в об'ємі простатектомії, як правило, полягала в наступному. Спочатку, за допомогою КТ симулятора Philips Brilliance Big Bore нами визначався обсяг опромінюваних тканин. Перед початком КТ симуляції, пацієнт спорожняв пряму кишку і наповнював сечовий міхур. Для фіксації пацієнта під час запланованого лікування нами були використані індивідуальні термопластичні маски ORFIT All in One.

Контуринг і визначення органів ризику здійснювалося з використанням рекомендацій The RTOG Foundation (RTOG) з оцінкою MPT контрастних зображень. Планування променевої терапії проводили з

використанням пануючої системи VARIAN Eclipse із застосуванням конформної методики опромінення 3D CRT і IGRT. Перед кожним сеансом спочатку проводився контроль наповнення ємності сечового міхура, а потім, за 30 хвилин до сеансу променевої терапії, хворий спорожняв сечовий міхур і випивав 300 мл води. В обсяг запланованого опромінення входила передміхурова залоза (CTV Local) і лімфовузли таза (CTV L/N). Планований обсяг (PTV) становив від 0,7 мм до 1 см.

Лікування планувалося на 5 робочих днів, 1 сеанс/1 день. СОД на передміхурову залозу становила від 70 до 76 Гр залежно від анатомічних особливостей пацієнта, РОД відповідно 1,8-2.0 Гр. СОД на регіонарні лімфатичні вузли - в середньому 50 Гр, РОД-2Гр.

Усі пацієнти отримували лікування на лінійному прискорювачі електронів VARIAN Clinac 2100 CD зі щоденним контролем MV Portal Vision.

У тому випадку, коли ад'ювантний курс променевої терапії був компонентом комбінованого або комплексного лікування і здійснювався в післяопераційному періоді, після виконаної простатектомії, для визначення обсягу опромінення нами також був використаний КТ Симулятор Philips Brilliance Big Bore. Методика підготовки пацієнтів не відрізнялася від попередньої. Для фіксації пацієнта, під час запланованого лікування, використовувалися індивідуальні термопластичні маски ORFIT All in One.

Контуринг і визначення органів ризику, найбільш схильних до променевого впливу, здійснювали з використанням рекомендацій The RTOG Foundation (RTOG). Планування променевої терапії проводили з використанням пануючої системи VARIAN Eclipse із застосуванням конформної методики опромінення 3D CRT і IGRT. Перед кожним сеансом проводився контроль наповнення сечового міхура. У подальшому пацієнт спорожняв сечовий міхур і випивав 300 мл води за 30 хвилин до сеансу. В обсяг запланованого опромінення входило ложе видаленої передміхурової залози (CTV Local) і лімфовузлів таза (CTV L/N). Планований обсяг (PTV)

становив від 0,7 мм до 1 см. Лікування здійснювалося протягом 5 робочих днів, один сеанс на день. СОД становила 60, відповідно РОД – 2.0 Гр. Як і в попередньому випадку СОД-50 Гр (РОД-2 Гр.) припадала на зони регіонарного метастазування (навіть у разі виконання лімфаденектомії).

Усі пацієнти отримували лікування на лінійному прискорювачі електронів VARIAN Clinac 2100 CD зі щоденним контролем MV Portal Vision.

У хворих із поширеним пухлинним процесом (M1) променеву терапію проводили з паліативною метою. В основній своїй масі лікуванню піддавалися хворі з метастазами в кістки скелета.

Для визначення обсягу опромінення також використовувався СКТ симулятор Philips Brilliance Big Bore. Для фіксації пацієнта під час запланованого лікування нами використовувалися індивідуальні термопластичні маски ORFIT All in One. Контуринг і визначення органів ризику здійснювалося з використанням рекомендацій The RTOG Foundation (RTOG). Планування променевої терапії здійснювалося з використанням пануючої системи VARIAN Eclipse із застосуванням конформної методики опромінення 3D CRT і IGRT. В обсяг запланованого опромінення входили кісткові метастази (CTV OSS). Планований обсяг (PTV) становив 1 см. Лікування було сплановано на 5 робочих днів, 1 сеанс на день. СОД становила 30 Гр. РОД становила 3.0 Гр. Усі пацієнти отримували лікування на лінійному прискорювачі електронів VARIAN Clinac 2100 CD зі щоденним контролем MV Portal Vision.

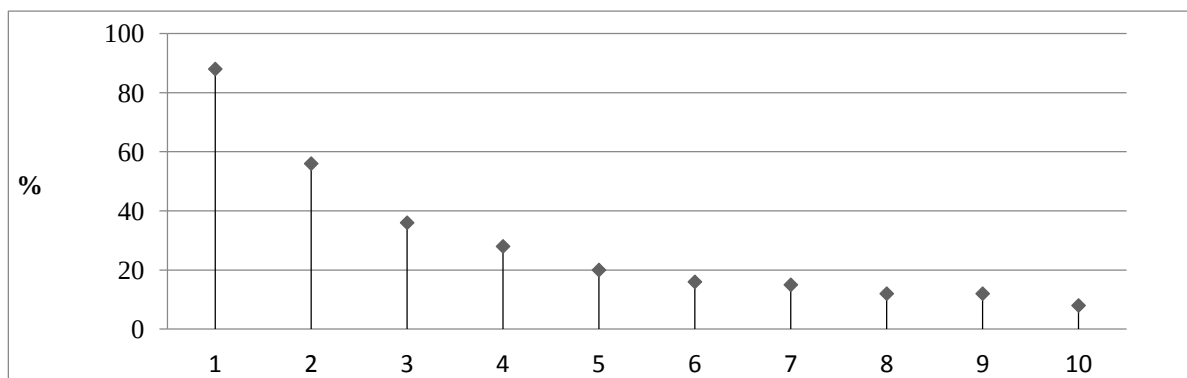


Рис. 2.3. Частота ураження метастазами РПЗ окремих груп лімфатичних вузлів (%).

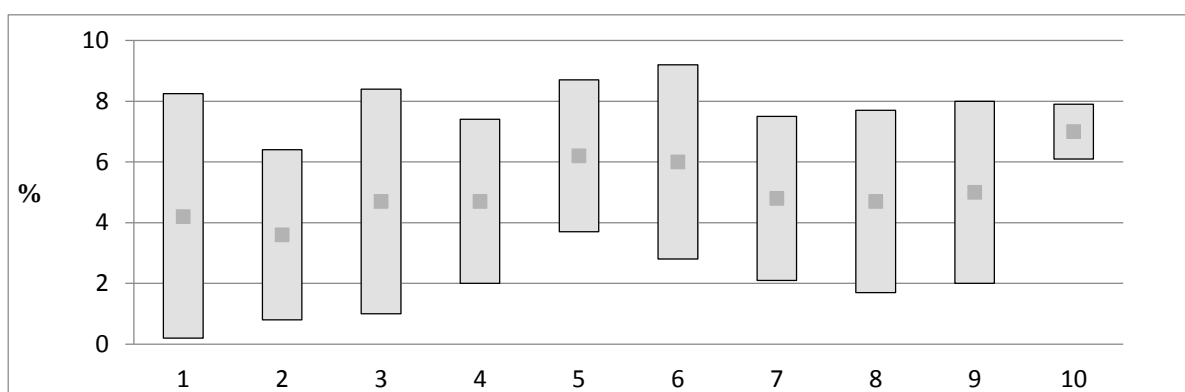


Рис. 2.4. Терміни розвитку метастазів у лімфатичних вузлах у хворих на РПЗ(<M±SD, роки).

Примітка. Лімфатичні вузли: 1 – внутрішньотазові (N), 2 – заочеревинні (N), 3 – мезентеріальні (M), 4 – пахові (N), 5 – клубові (N), 6 – шийні (M), 7 – підключичні (M), 8 – панкреатодуоденальні (M), 9 – парааортальні (M), 10 – надключичні (M). Індекс N – регіонарні лімфатичні вузли, індекс M – віддалені метастази в різних групах лімфовузлів.

У цьому розділі дисертаційної роботи, представленим великим обсягом фактичного матеріалу (N=1587) основним нашим завданням було проведення багатофакторного аналізу всіх складових, що характеризують поширеність пухлинного процесу, морфологічну структуру пухлини, групу оцінки (Grade Group), групи ризику, обсяг і характер проведеного лікування. Подібний підхід дозволив нам визначити основні фактори, що

впливають на кінцевий результат (ефективність) лікування у хворих на РПЗ.

Одним із факторів, узятих нами для дослідження, була частота ураження пухлинним процесом різних груп лімфатичних вузлів (як регіонарних, так і віддалених). Зокрема, ми враховували терміни появи метастазів у зазначених групах лімфатичних вузлів (рис. 2.3, 2.4).

У цьому випадку нас цікавив вплив досліджуваних параметрів на загальний перебіг пухлинного процесу і результати лікування.

Загалом із 1587 пацієнтів, які ввійшли в дослідження, ураження різних груп лімфатичних вузлів (M1a, M1c і N1) мало місце у 600. За частотою виникнення метастази в лімфатичних вузлах розподілилися таким чином (рис. 2.3-2.4): внутрішньотазові – у 528 (88,0%) випадках, заочеревинні – у 336 (56,0%), мезентеріальні – у 216 (36,0%), пахові – у 168 (28,0%), клубові – у 120 (20,0%), шийні – у 96 (16,0%), підключичні – у 88 (14,7%), панкреатодуоденальні та парааортальні – відповідно у 72 (12,0%), надключичні – у 48 (8,0%). Співвідношення частоти цих метастазів становило 11:7:5:4:3:2:2:2:2:1.

Окрім виявленого в процесі обстеження ураження різних груп лімфатичних вузлів, у 359 хворих було виявлено віддалені метастази в різні органи і тканини (рис. 2.5). Як правило, ураження мало множинний характер.

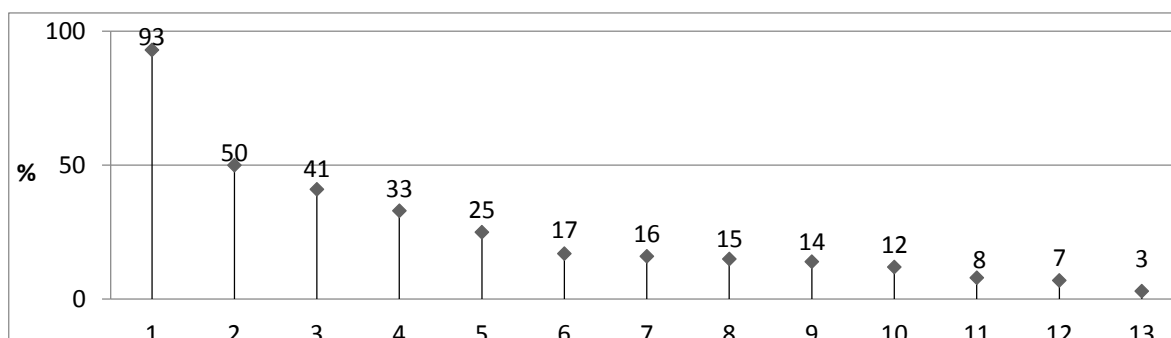


Рис. 2.5. Частота віддалених метастазів РПЗ (%).

Примітка. Локалізація метастазів: 1 – хребет, 2 – легеня, 3 – ребра, 4 – печінка, 5 – головний мозок, 6 – нирка, 7 – клубова кістка, 8 – крижова кістка, 9 – надниркова залоза, 10 – стегнова кістка, 11 – підшлункова залоза, 12 – плечова кістка, 13 – тазостегновий суглоб.

Метастази в легені мали місце у 180 (50,1%) спостереженнях у хворих на РПЗ, у печінку – у 119 (33,1%), у головний мозок – у 90 (25,0%), у нирку – у 60 (16,7%), у наднирковий міхур – у 50 (13,9%), що представлено на рис. 2.5.

Співвідношення їх частоти дорівнювало 6:4:3:2:2:1. Метастази в хребет виявлено у 335 (93,3%) з-поміж таких у скелет, у ребра – у 145 (40,4%) пацієнтів, у клубову кістку – у 58 (16,2%), у крижову – у 53 (14,8%), у 44 (12,3%) у стегнову, у 24 (6,7%) у плечову, у 10 (2,8%) – у кульшовий суглоб, а співвідношення їхньої частоти становило 35:15:6:6:5:3:1.

Серед ускладнень пухлинного процесу (рис. 2.6), у 9,2% хворих на етапах обстеження констатовано висхідний обструктивний пієлонефрит, у 4,6% відповідно гідронефроз. У 3,1% випадків виявлено проростання пухлини в сечовий міхур, у 1,5% – у пряму кишку.

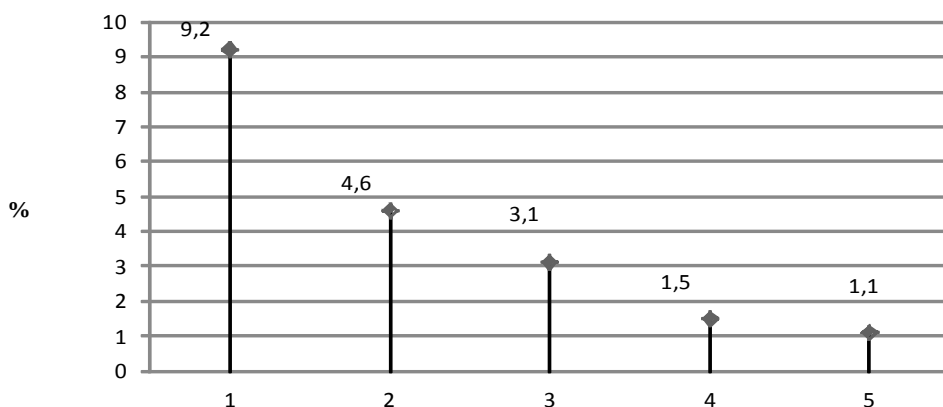


Рис. 2.6. Частота окремих ускладнень РПЗ (%).

Примітка. 1 – висхідний обструктивний пієлонефрит, 2 – гідронефроз, 3 – проростання пухлини в сечовий міхур, 4 – проростання пухлини в пряму кишку, 5 – макрогематурія.

Параметри поширеності пухлинного процесу становили $3,2 \pm 0,12$ бала, розміру пухлини – $1,9 \pm 0,06$ бала, критерій Глісона (GS) – $6,4 \pm 0,08$ бала. Співвідношення периферичної до центральної форми РПЗ становило

3:1, локалізація пухлини в задньому відділі – у 903 (56,9%) випадках, у бічних - у 586 (36,9%), у передньому – у 98 (6,2%). За даними літератури, у 9 із 10 хворих на РПЗ зустрічається ацинарна аденокарцинома (Крашенінніков А.А. зі співавт., 2018). Ацинарна аденокарцинома діагностована нами у 1490 (93,9%) від числа обстежених хворих, у 98 (6,2%) – неацинарна (уротеліальна) карцинома. Показник STT становив $3,0 \pm 0,07$ у.о., GDT – $2,5 \pm 0,05$ балів, IWT – $17,2 \pm 1,18$ у.о.

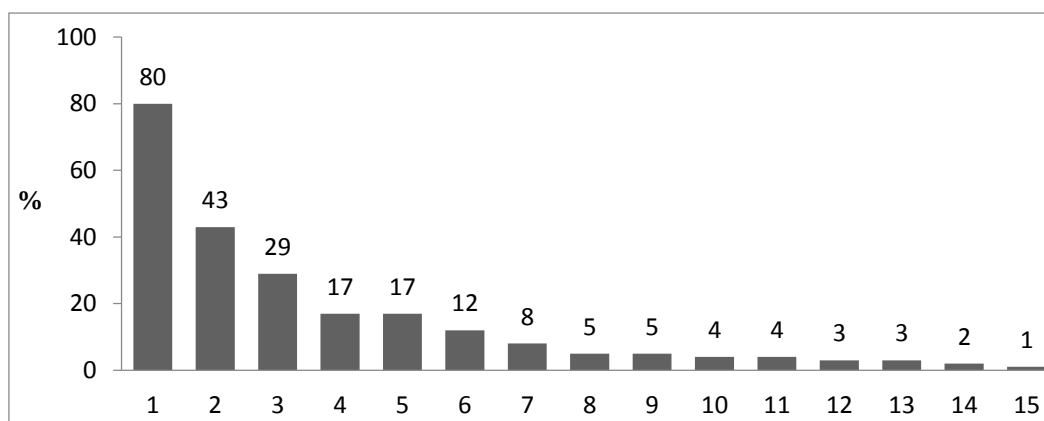


Рис. 2.7. Частота супутньої патології в обстежених хворих на РПЗ

Примітка. 1 – ішемічна хвороба серця, 2 – хронічний гастродуоденіт, пептичні виразки шлунку і дванадцятипалої кишки, 3 – первинна артеріальна гіпертензія, 4 – остеоартроз (остеоартрит), 5 – хронічний гепатит (криптогенний, вірусний), 6 – варикозна хвороба, хронічний тромбоемболізм, 7 – хронічний бронхіт, 8 – цукровий діабет 2-го типу, 9 – хронічна хвороба нирок (сечокам'яна хвороба), 10 – хронічний панкреатит, 11 – хронічне обструктивне захворювання легень, 12 – первинна подагра, 13 – хронічний ентероколіт, 14 – еутиреоїдний зоб, 15 – псоріатичний артрит.

Фактором ризику розвитку РПЗ є наявність метаболічного синдрому у вигляді інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу та артеріальної гіпертензії [8] [174], [290]. Серед супутньої соматичної патології ішемічна хвороба серця діагностована нами у 1270 (80,0%) хворих (рис. 2.7), хронічний гастродуоденіт, пептичні виразки шлунку і дванадцятипалої кишки – у 684 (43,1%), первинна (есенціальна) артеріальна гіпертензія – у 463 (29,2%), остеоартроз (остеоартрит) – у 276 (17,4%), хронічний гепатит (криптогенний, вірусний) – у 268 (16,9%), варикозна хвороба, хронічний тромбоемболізм – 195 (12,3%), хронічний

бронхіт – у 122 (7,7%), цукровий діабет 2-го типу – у 81 (5,1%), хронічна хвороба нирок (сечокам'яна хвороба) – у 73 (4,6%), хронічний панкреатит – у 65 (4,1%), хронічне обструктивне захворювання легень – у 57 (3,6%), подагра – у 49 (3,1%), хронічний коліт – у 41 (2,6%), еутиреоїдний зоб – у 23 (1,4%), псоріатичний артрит – у 3 (0,2%).

Незважаючи на здобутий за останні десятиліття значний прогрес у терапії злоякісних пухлин передміхурової залози, досить високою залишається частота розвитку віддалених метастазів і рецидиву захворювання, особливо протягом перших двох-трьох років після хірургічного втручання. Також необхідно зазначити, що після виконання радикального хірургічного втручання, рецидив на місці видаленої передміхурової залози, як правило, виникає безсимптомно і, навіть з урахуванням інформативності наявних методів діагностики, розпізнається досить складно. Водночас для визначення стратегії лікування в кожному конкретному випадку необхідне індивідуальне прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу.

Аналіз результатів, наведених наразі у великій кількості публікацій, свідчить про те, що використання в повсякденній практиці тільки стандартних клінічних показників (рівень простатичного специфічного антигену (ПСА), Міжнародна класифікація пухлин за системою TNM, гістопатологічна градація, сума балів за шкалою Глісона (Gleason grade), дані КТ та МРТ можуть спричиняти хибну оцінку, що надалі ускладнює вибір адекватної терапії.

Останнім часом у всіх хворих на РПЗ, крім перерахованих чинників, які враховуються під час вибору тактики проведеного лікування, використовується алгоритм вибору методу терапії, де враховуються ступінь ризику, очікувана тривалість життя. Усе це впливає на результат захворювання і відповідно визначає прогноз.

Таким чином, необхідно констатувати, що методи діагностики РПЗ, які використовують наразі, не повною мірою можуть виступати маркерами

розвитку пухлинного процесу. Значний прорив у цьому напрямку можуть дати клініко-лабораторні та молекулярно-генетичні дослідження, які дадуть змогу розкрити додаткові механізми формування міжпухлинної гетерогенності цієї форми раку.

2.2. Методи, використані для дослідження клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту у хворих на РПЗ

2.2.1. Виділення сироватки крові

Забір крові для визначення у хворих на РПЗ для проведення ІФА та БХ аналізу проводили натщесерце, згідно рекомендацій, зазначених в інструкціях до наборів. За пів години до забору пацієнтам рекомендували уникати фізичних та емоційних навантажень, а також відмовитися від паління.

Крові із венозної вени об'ємом 6 мл відбирали у пробірки BD Vacutainer® PLUS (Becton Dickinson International, США), що містять кремнезем для пришвидшення згортання крові. Через 60 хв після забору крові пробірки центрифугували 15 хв при 1500 об / хв. Отриману сироватку розаліквочували в епандорфи об'ємом 600 мл. Всі зразки сироватки не містили ознак гемолізу та зберігались при -20°C до моменту постановки аналізу.

2.2.2. Метод імуноферментного аналізу

При верифікованому патогістологічному діагнозі у всіх хворих на РПЗ проводилось визначення рівня ПСА, TS, LT та ISF1 в сироватці крові за допомогою методу твердофазного ІФА (ELISA) із застосуванням відповідних стандартних наборів (Табл. 2.7)

Таблиця 2.7

Тест-системи для проведення ІФА, що були використані в дослідженні

№	Назва набору	Виробник	Країна походження
1	Набір реагентів для імуноферментного визначення загального простатичного специфічного антигену в сироватці (плазмі) крові	ТОВ «ХЕМА»	Україна
2	Набір реагентів для імуноферментного визначення тестостерону в сироватці (плазмі) крові	ТОВ «ХЕМА»	Україна
3	Набір реагентів для імуноферментного визначення лютеїнізуючого гормону в сироватці (плазмі) крові	ТОВ «ХЕМА»	Україна
4	Набір реагентів для імуноферментного визначення інсуліноподібного фактору росту або соматомедину-С	Monocent Inc	США

Перед використанням усі реагенти, а також стрипи із кон'югованими антитілами витримувались за кімнатної температури (+18-25°C) не менше

ніж 30 хв. Перед використанням усі реагенти акуратно перемішували, а в тримач поміщали необхідну кількість стрипів.

У випадку якщо калібрувальні проби і контрольна сироватка були в рідкій формі – їх відразу використовували в роботу. Якщо ж калібрувальні проби та контрольна сироватка були у ліофілізованій формі для їх відновлення у флакони добавляли по 0,5 мл дистильованої води та перемішували впродовж 10 хв.

Перед початком роботи також готували миючий буфер, розводячи його концентрат в 20 раз.

В стрипи вносили по 50 мкл стандартів, контрольної сироватки, а також сироватку пацієнтів та інкубували 60 хв при 800 об/хв із використанням термошейкера Thermo–Shaker TS-100C (BioSan, Латвія). Далі вміст лунок видаляли, а стрипи промивали 5 разів, кожного разу вносячи по 300 мкл попередньо приготованого буферу, після чого лунки просушували.

Надалі в лунки вносили по 120 мл кон'югату та інкубували 60 хв при 800 об/хв із використанням термошейкера Thermo–Shaker TS-100C (BioSan, Латвія). Після завершення інкубації, стрипи промивали як було описано вище. Після цього в лунки вносили по 100 мкл тетраметилбензидину та інкубували протягом 30 хв при кімнатній температурі в темряві.

По завершенні інкубації в усі лунки вносили по 100 мкл стоп-реагенту та струшували планшет впродовж 1-2 хв при кімнатній температурі. Оптичну густину в лунках визначали на фотометрі Varioskan LUX Multimode Microplate Reader (Thermo Fisher Scientific, США) при довжині хвилі 450 нм.

2.2.3. Біохімічний аналіз

Визначення активності простатичної кислої фосфатази (APP), амілази (глікозилгідролази – GH) та лужної фосфатази (AP) в сироватці крові пацієнтів проводили біохімічним методом. Дослідження проводили згідно рекомендацій виробників тест-систем із використанням біохімічного аналізатора “Beckman Coulter AU480” (Beckman Coulter, США). Аналіз проводили у зразках сироватки, що не містили ознак гемолізу та зберігались при -20°C до моменту постановки аналізу. Перед початком роботи усі зразки сироватки крові були попередньо витримані за кімнатної температури впродовж 30 хв та ретельно ресуспендовані.

2.3. Морфологічний метод дослідження тканини РПЗ

Операційний матеріал РПЗ фіксували впродовж однієї доби при кімнатній температурі в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну (40% формалін – 100 мл, однозаміщений фосфат натрію (моногідрат) – 4 г, двохзаміщений фосфат натрію (безводний) – 6,5 г). Потім промивали його у проточній воді протягом 1 години. Надалі матеріал поступово зневоднювали у розчинах етилового спирту висхідної концентрації (50%, 70%, 80%,) та у 2 порціях 96% етанолу (використовували замість абсолютного спирту) і піддавали целоїдин-парафіновій гістологічній проводці з наступною заливкою в парафінові блоки з додаванням 5% натурального воску.

За допомогою ротаційного мікротома AMR 400 (Amos Scientific, Australia) виготовляли зрізи товщиною 5-7 мкм, які розміщували на хімічно чистих предметних скельцях. Перед фарбуванням тканин проводили депарафінізацію зрізів, витримуючи їх протягом 20 хв у 2 порціях ксилолу, потім стільки ж часу у 96 % етиловому спирті. Фарбування проводили, наносячи на зрізи гематоксилін 7211 (Thermo

Scientific, USA). Через 5 хв надлишок гематоксиліну видаляли, а скельця зі зрізами залишали у проточній воді до набуття тканиною характерного темно-синього забарвлення. Зрізи тканини дофарбовували в спиртовому розчині еозину-Y (Thermo Scientific, USA) протягом 1с з подальшою інкубацією скелець в розчині етанол-еозин (1:1) та етиловому спирті по 10 хв, відповідно. Після цього скельця витримували у ксилолі до по світління тканинних зразків та заключали в пластичне середовище Cytoseal 60 (Thermo Scientific, USA).

2.4. Імуногістохімічне дослідження експресії молекулярних маркерів у тканині РПЗ

Для оцінки експресії молекулярних маркерів у тканині РПЗ використовували гістологічні зрізи (товщина 5-7 мкм) парафінових блоків операційного матеріалу.

Першим етапом імуногістохімічної реакції була депарафінізація гістологічних зрізів шляхом занурення скелець із пухлинною тканиною спочатку в ортоксилол на 20 хв, потім в 96% етанол на 20 хв та подальшим промиванням у двох порціях дистильованої води по 3 хв. Для демаскування антигенів скельця зі зрізами поміщали у цитратний буфер (рН 6,0) на водяну баню (Biosan WB-4MS, Латвія) на 20 хв.

Імуногістохімічне дослідження експресії молекулярних маркерів проводилося із застосуванням Ultra Vision LP Detection System фірми Thermo Scientific (США) та відповідних антитіл (Табл. 2.8) за інструкцією виробника.

Таблиця 2.8

Моноклональні антитіла, які були використані для дослідження експресії молекулярних маркерів у тканині РМЗ

Молекулярний маркер	Клон	Фірма - виробник
Рецептори андрогенів	441	Thermo Scientific, USA
Ki-67	SP6	Master diagnostica

Аналіз результатів імуногістохімічного дослідження проводили шляхом підрахунку імунопозитивних клітин (коричневе забарвлення цитоплазми та/або мембран) за допомогою світлового мікроскопу PrimoStar (Zeiss, Німеччина) у 20 полях зору, використовуючи збільшення $\times 100$ -400. Для кількісної оцінки експресії досліджених маркерів при імуногістохімічних дослідженнях використовували метод H-Score за формулою:

$$S = 0 \times N0 (\%) + 1 \times N1 (\%) + 2 \times N2 (\%) + 3 \times N3 (\%),$$

де S – показник «H-Score», N0 – кількість клітин з відсутньою експресією, N1, N2 та N3 – з низькою, середньою та високою експресією, відповідно. Кінцевий результат підрахунку виражали у балах: від 1 до 100 балів – низький, від 101 до 200 балів – середній, від 201 до 300 балів — високий рівень експресії [339].

2.5. Біоінформатичні методи досліджень

2.5.1. Ідентифікація мікроРНК, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ

Ідентифікацію генів-мішеней досліджуваних мікроРНК проводили на основі аналізу інформації розміщеної в базі даних TarBase v.8.0 (<http://www.microrna.gr/tarbase>) [335] та інтегрованої в онлайн-інструмент miRNet v2.0 (<https://www.mirnet.ca>). miRNet – це веб-платформа,

призначена для з'ясування функцій мікроРНК шляхом інтеграції даних користувачів із уже наявною інформацією за допомогою візуальної аналітики [336]. TarBase v.8.0 – база даних, що містить інформацію щодо експериментально встановлених мішеней мікроРНК у 18 видів організмів, у тому числі і в *Homo sapiens* [337].

2.5.2. Вивчення особливостей експресії мікроРНК, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ

Дослідження особливостей експресії мікроРНК, асоційованих зі ступенем злоякісності РПЗ, залежно від клініко-патологічних особливостей новоутворень проведене з використанням ресурсу The University of ALabama at Birmingham CANcer data analysis Portal - UALCAN (<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>). UALCAN – база даних, що містить інформацію про рівні експресії генів, мікроРНК, довгих некодуючих РНК, метилювання промоторної ДНК у пухлинній тканині при 33 типах раку з The Cancer Genome Atlas та ін., а також зв'язок показників виживаності пацієнтів із рівнями експресії досліджуваних мікроРНК [338].

2.6. Метод ПЛР у реальному часі для визначення експресії мікроРНК у тканині РПЗ

2.6.1. Виділення загальної РНК із клінічного матеріалу

Для дослідження експресії мікроРНК на клінічному матеріалі хворих (пухлинна тканина) було застосовано метод ПЛР у реальному часі [340].

Тотальну РНК із пухлинної тканини виділяли за допомогою комерційного набору «NucleoSpin RNA» (MACHEREY-NAGEL, Німеччина) за протоколом виробника. Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі “NanoDrop 2000c Spectrophotometer” (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при

довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у трис-ЕДТА буфері та до проведення ПЛР зберігали при $t-20^{\circ}\text{C}$.

2.6.2. Зворотньо-транскрипційна ПЛР у реальному часі

Для аналізу показників мікроРНК для зворотньої транскрипції використовували готовий набір «TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems, США) згідно інструкцій виробника, із застосуванням набору специфічного до досліджуваних мікроРНК праймерів (Табл. 2.9).

Згідно послідовностей Stem-loop праймера, для ПЛР в реальному часі було використано стандартний reverse праймер 5' - GTGCAGGGTCCGAGGT – 3', а також forward праймери для усіх досліджуваних мікроРНК (Табл. 2.9).

Таблиця 2.9

Послідовності праймерів для визначення експресії мікроРНК

мікроРНК ID	Stem-loop праймер для синтезу кДНК	Forward праймер
mir-21-5p	5' – GTTGGCTCT GGTGCAGGGT CCGAGGTATTC GCACCAGAGCCAAC TCAACA - 3'	5' – GTTTGGT AGCTTAT CAGACTGA – 3'
mir-34a-5p	5' – GTTGGCTCT GGTGCAGGGT CCGAGGTATTC GCACCAGAGCCAAC ACAACC – 3'	5' – GTGTGGC AGTGTCT TAGCT – 3'
mir-100-5p	5' – GTTGGCTCT GGTGCAGGGT CCGAGGTATTC GCACCAGAGCCAAC CACAAG - 3'	5' – GTGAACC CGTAGAT CCGAA - 3'

В якості ендогенного контролю для об'єктивізації показників експресії досліджених мікроРНК використовували мікроРНК RNU48, оскільки для неї показана мінімальна дисперсія в періоди порогового

циклу (Ct) порівняно з іншими ендogenous контролями. Дана мікроРНК є однією з валідованих house-keeping малих РНК, що використовуються для досліджень на пухлинному матеріалі людини як *in vitro*, так і *ex vivo* [341].

Послідовності праймерів мікроРНК RNU48 взяті з ресурсу www.ncbi.nlm.nih.gov; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> праймер для синтезу кДНК: 5' - CTCTGACC – 3', Forward 5' - AGTGATGATGACCCCAGGTAAC TC - 3', Reverse 5' - CTGCGGTGATGGCATCAG - 3'.

Послідовності праймерів, для зворотно-транскрипційної ПЛР (ЗТ-ПЛР) та ПЛР в реальному часі були визначені за допомогою ресурсу <http://genomics.dote.hu:8080/мікроРНКnadesigntool/> та синтезовані компанією Metabion, Німеччина.

ПЛР у реальному часі для визначення рівнів мікроРНК проводили за заданими умовами (Табл. 2.10-2.11).

Таблиця 2.10

Склад реакційної суміші для ПЛР

Компонент реакційної суміші	Кількість на 20 мкл реакційної суміші
2х-універсальна суміш LUNA [®] qPCR Master Mix (2X), New England Biolabs, Inc., США	10,00
Вода, очищена від нуклеаз	4,00
20х суміш forward та reverse праймерів для мікроРНК	1,00
кДНК	5,00
Всього	20,00

Таблиця 2.11

Умови проведення ПЛР (кількість зразка – 20 мкл)

Крок	Активация полімерази	Полімеразна ланцюгова реакція	
	HOLD	Цикл (40 циклів)	
		Денатурація	Подовження ланцюга
Час	10 хв	15 с	60 с
Температура (°C)	95	95	60

Відносна експресія досліджуваних мікроРНК була визначена порівняльним СТ методом. ПЛР в реальному часі проводили на приладі QuantStudio 5 Dx Real-Time PCR System (ThermoScientific, USA). Різницю фолду (Fold change, fold difference) між експресією досліджуваних мікроРНК обчислювали за формулами $2^{-\Delta Ct}$ (далі – у.о.). Похибки для розрахунків різниці фолду показують діапазон значень ΔCt , оснований на включенні стандартного відхилення в ці значення [342].

2.7. Статистична обробка даних

Оцінювали критерій (число) Глісона (GS), ступінь диференціювання пухлинного процесу РПЗ (GDT) і стадію захворювання (STT), підраховували інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) за формулою:

$$IWT = \frac{(T + 2N + 3M) \times GS}{I}, \quad (2.1)$$

де T – міжнародний показник характеру первинної пухлини, N – міжнародний показник груп метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів [1], M – сума груп метастазів у віддалених органах, GS – критерій (рахунок) Глісона, I – тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу. Інтегральний ступінь зміни показників пухлинних маркерів (IP) визначали за формулою (Clinical Pharmacy: (educational):

$$IP = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2}, \quad (2.2)$$

де M_1 – показник у хворого, M_2 – середній показник у здорових людей контрольної групи, SD – стандартне відхилення показника у здорових. Зміненим значенням вважали $IP > 2$ о.о. Як контроль обстежено 30 практично здорових чоловіків віком від 50 до 73 років (у середньому $64,7 \pm 2,52$ років).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми “Microsoft Excel” і “Statistica-Stat-Soft”, США). [16], [282] Оцінювали середні значення (M), їхні стандартні помилки (SE) і відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона (r) і непараметричної Кендалла (τ), критерії дисперсії (D), однорідності дисперсії Брауна-Форсайта (BF) та множинного аналізу Уїлкоксона-Рео (WR), відмінностей Стюдента (t) та Макнемара-Фішера (χ^2), а також достовірність статистичних показників (p) [4], [16].

Підраховували ступінь прогнозування пропонованого результату моделі (PPV) [16], а також 5-річну виживаність хворих за методом Каплана-Мейєра (St) [143].

Статистичну обробку отриманих результатів при дослідненні показників експресії мікроРНК у тканині РПЗ виконували за допомогою програми GraphPad Prism v.8.0 (GraphPad Software Inc., USA) з урахуванням характеру розподілу отриманих даних. Порівняння достовірності відмінностей середніх величин проводили з використанням t-критерію Стюдента (при параметричному розподілі) або U-критерію Манн — Уїтні (за непараметричного розподілі). Аналіз спряженості ознак проводили з використанням методу Хі-квадрат. Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна помилка

середнього або у вигляді процентного співвідношення для відносних величин. Критичний рівень статистичної значимості приймали рівним 0,05.

РОЗДІЛ 3

ЗНАЧЕННЯ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПЕРЕБІГУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

З 1587 хворих на РПЗ, які увійшли в дослідження, методом випадкової вибірки у 195 пацієнтів були відібрані результати показників низки маркерів, що характеризують пухлинний процес у передміхуровій залозі. Отримані результати порівнювали з даними здорових людей, які становили контрольну групу. Критерієм відбору хворих у досліджувану групу слугували два фактори: виконана РПЕ і проведене променеве лікування.

Таблиця 3.1

Показники маркерів РПЗ у крові умовно здорових донорів (контрольна група) та хворих ($M \pm SD \pm SE$)

Показники	Групи обстежених		Відмінності	
	Контрольна група (n=30)	Досліджувана група (n=195)	t	p
ПСА, нг/мл	2,0 $\pm$ 0,92 $\pm$ 0,17	32,1 $\pm$ 16,63 $\pm$ 1,19	9,87	<0,001
TS, нмоль/л	15,9 $\pm$ 4,58 $\pm$ 0,84	18,7 $\pm$ 6,57 $\pm$ 0,47	2,32	0,021
LT, МО/мл	5,1 $\pm$ 1,42 $\pm$ 0,26	4,9 $\pm$ 2,34 $\pm$ 0,17	0,48	0,631
ISF1, нг/мл	137,7 $\pm$ 66,40 $\pm$ 12,12	232,2 $\pm$ 76,66 $\pm$ 5,49	6,39	<0,001
APP, нг/мл	2,1 $\pm$ 0,67 $\pm$ 0,12	5,7 $\pm$ 1,80 $\pm$ 0,13	10,72	<0,001
AP, О/л	79,0 $\pm$ 33,67 $\pm$ 6,15	164,5 $\pm$ 22,03 $\pm$ 1,58	18,28	<0,001
GH, О/л	93,7 $\pm$ 39,12 $\pm$ 7,14	149,8 $\pm$ 39,58 $\pm$ 2,84	7,23	<0,001

Згідно з табл. 3.1, у хворих на РПЗ вихідний (до лікування) показник ПСА в сироватці крові становив 32,1 $\pm$ 1,19 нг/мл, TS – 18,7 $\pm$ 0,47 нмоль/л, LT – 4,9 $\pm$ 0,17 МО/мл, ISF1 – 232,2 $\pm$ 5,49 нг/мл, APP – 5,7 $\pm$ 0,13 нг/мл, AP –

164,5±1,58 О/л, GH – 149,8±2,84 О/л. Порівняно з контрольною групою (рис. 3.1-3.5), встановлено підвищення показників PSA в 16,1 раз, TS – на 18%, ISF1 – на 69%, APP – у 2,7 рази, AP – у 2,1 рази і GH – на 60%, а зміни цих параметрів ($>M+SD$ здорових) відповідно виявлено у 100,0%, 46,2%, 65,1%, 99,5%, 99,0% і 76,4% від числа обстежених пацієнтів.

ПСА належить до основних пухлино-асоційованих маркерів, що мають прогностичну значущість [9], [10], [350], [43], [285]. Відмінності тривимірних інтегральних гістограм ферментів (APP+AP+GH) у контролі та у хворих представлені на рис. 3.6.

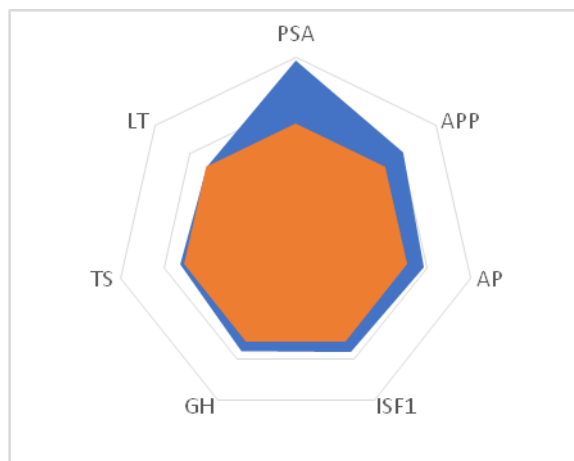


Рис. 3.1. Відмінності показників маркерів РПЗ у хворих порівняно з аналогічними в групі контролю, які прийняті за 100% (ln, %).

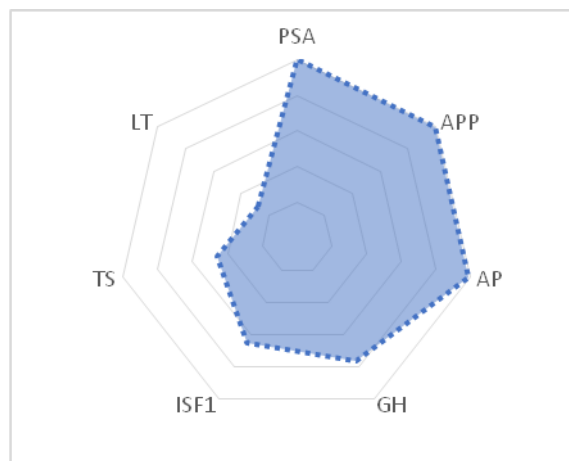


Рис. 3.2. Частота змін показників маркерів РПЗ у хворих порівняно з умовно здоровими донорами контрольної групи ($>M+SD$, %).

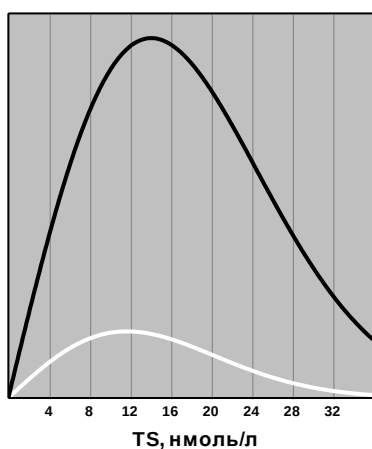


Рис. 3.3. Криві Релея показника TS.

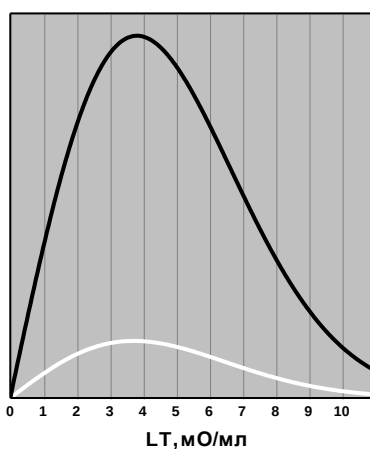


Рис. 3.4. Криві Релея показника LT.

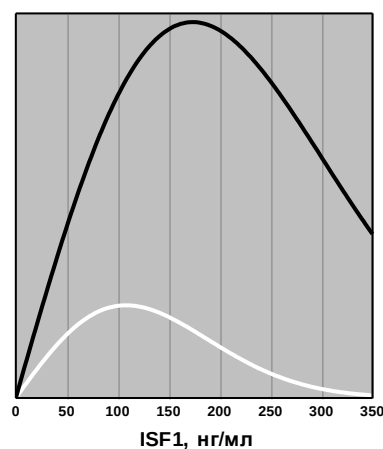


Рис. 3.5. Криві Релея показника ISF1.

Графічні відмінності показників маркерів РПЗ у хворих (темні криві) і здорових людей контрольної групи (світлі криві)

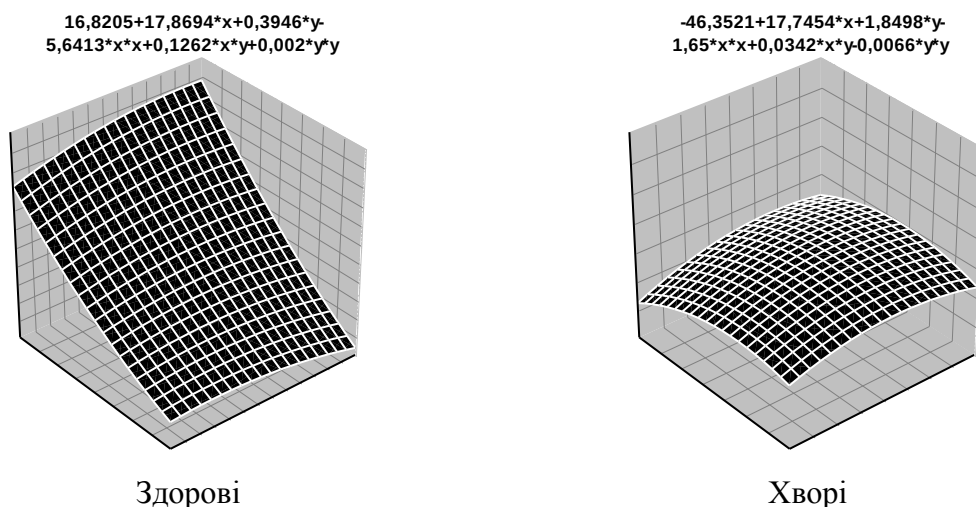


Рис. 3.6. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH) у контрольній групі та у хворих на РПЗ

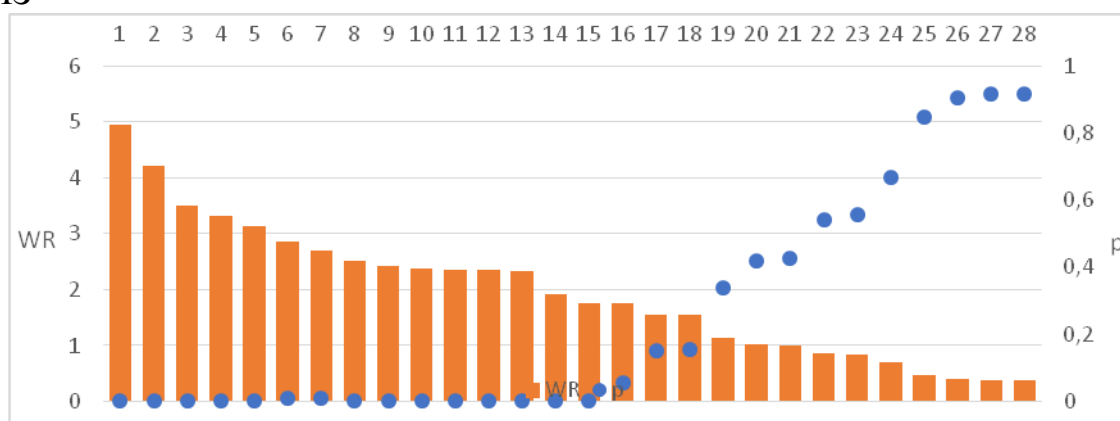


Рис. 3.7. Ступінь впливу окремих чинників перебігу РПЗ на інтегральні параметри маркерів пухлинного процесу

Примітка. 1 – показник M, 2 – розмір пухлини (за даними УЗД), 3 – показник STT, 4 – показник pN, 5 – периферична форма РПЗ, 6 – наявність макрогематурії, 7 – наявність супутньої світлоклітинної карциноми нирки, 8 – наявність супутньої аденокарциноми грудної залози, 9 – наявність метастазів у кістках скелета (M1b), 10 – наявність метастазів у лімфатичних вузлах (pN1), 11 – показник pT, 12 – поширеність пухлинного процесу (pTNM), 13 – наявність метастазів у віддалених органах (M1c), 14 – показник GS, 15 – показник GDT, 16 – Base PZp, 17 – наявність супутньої папілярної карциноми сечового міхура, 18 – наявність гідронефрозу, 19 – Apex PZp, 20 – наявність висхідного обструктивного пієлонефриту, 21 – наявність проростання пухлини в сечовий міхур (T4), 22 – Mid PZp, 23 – наявність проростання пухлини в пряму кишку (T4), 24 – наявність супутнього плоскоклітинного раку шкіри, 25 – Base PZa, 26 – неацинарна (уротеліальна) карцинома передміхурової залози, 27 – показник IWT, 28 – ацинарна аденокарцинома передміхурової залози.

(Base PZp-периферична зона основи ПЗ, задній сектор; Apex PZp-периферична зона верхівки ПЗ, задній сектор; Mid PZp-периферична зона середньої частини ПЗ, задній сектор; Base PZa-периферична зона основи ПЗ, передній сектор)

Для уточнення впливу окремих чинників перебігу пухлинного процесу на інтегральні параметри клініко-лабораторних маркерів, а також,

з метою оцінки ймовірності присутності клінічно значущого раку (Prostate Imaging Reporting and Data System), що характеризує злоякісну пухлину, ми використовували систему оцінки локалізації первинної пухлини та складання висновку під час інтерпретації МРТ передміхурової залози. Рентгенологічну і зональну класифікацію, якою ми скористалися (система PI-RADS), представили, переглянули й опублікували у вигляді другої версії за спільної участі ACR, ESUR і AdMeTech спільнот.

За результатами багатофакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона-Рео (рис.3.7), на інтегральний стан маркерів пухлинного процесу при РПЗ впливають ($p < 0,001$) показники pT (WR=2,35), pN (WR=3,30). 0,001) показники pT (WR=2,35), pN (WR=3,30), M (WR=4,95), поширеність (TNM) і розмір первинної пухлини (за даними УЗД)) (відповідно WR=2,35 і WR=4,22), GS (WR=1,92), локалізація пухлини в периферичній зоні (WR=3,13), STT (WR=3,50), GDT (WR=1,75), наявність метастазів у лімфатичних вузлах (WR=2,38), віддалених органах (WR=2,33) і кістках скелета (WR=2,42), а також наявність макрогематурії (WR=2,85, $p=0,008$), коморбідних світлоклітинної карциноми нирки (WR=2,69, $p=0,011$) і аденокарциноми грудної залози (WR=2,50, $p=0,001$).

Таблиця 3.2

**Показники клініко-лабораторних маркерів у крові хворих на РПЗ
з наявністю і відсутністю віддалених метастазів ($M \pm SE$)**

Метастази (локалізація)	Показник	Наявність метастазів		Відмінності	
Печінка	АРР, нг/мл	5,5 $\pm$ 0,13	7,5 $\pm$ 0,60	7,06	<0,001
Хребет	АР, О/л	157,2 $\pm$ 1,85	178,0 $\pm$ 2,12	3,87	<0,001

Вибір універсальних прогностичних маркерів залежно від поширеності пухлинного процесу в передміхуровій залозі викликає чималі труднощі [127]. У літературі наводяться відомості, що свідчать про значну

роль маркера APP [10], [72], [146], [171], [228] та AP у цієї категорії хворих [264], [250].

Нами було відібрано клініко-лабораторні маркери пухлинного процесу, які одночасно мали достовірні дисперсійні зв'язки Брауна-Форсайта і кореляційні непараметричні Кендалла з параметрами перебігу захворювання. Виявилося, що LT обернено співвідноситься з GDT ($BF = 2,59$, $p = 0,048$; $\tau = -0,269$, $p < 0,001$) і прямо з наявністю метастазів у клубових лімфатичних вузлах ($BF = 2,44$, $p = 0,047$; $\tau = +0,115$, $p = 0,017$), APP має позитивні зв'язки з коморбідною світлоклітинною карциномою нирки ($BF = 5,59$, $p = 0,019$; $\tau = +0,100$, $p = 0,039$), метастазами в мезентеріальних лімфатичних вузлах ($BF = 2,22$, $p = 0,043$; $\tau = +0,093$, $p = 0,046$) і печінці ($BF = 2,45$, $p = 0,048$; $\tau = +0,101$, $p = 0,038$), ПСА – з проростанням пухлини в сечовий міхур ($BF = 6,56$, $p = 0,011$; $\tau = +0,110$, $p = 0,022$), TS – з GS ($BF = 4,45$, $p = 0,036$; $\tau = +0,183$, $p = 0,046$), AP – з метастазами в хребет ($BF = 2,02$, $p = 0,029$; $\tau = +0,143$, $p = 0,003$).

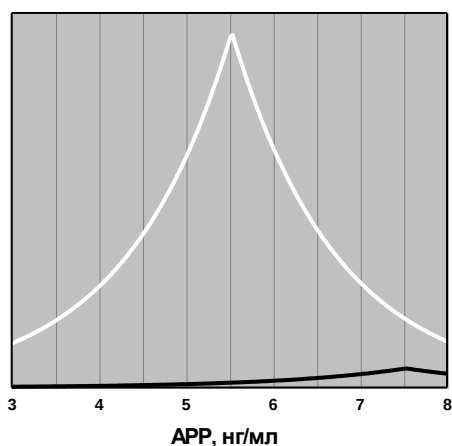


Рис. 3.8. Криві Лапласа показника APP залежно від наявності метастазів у печінку.

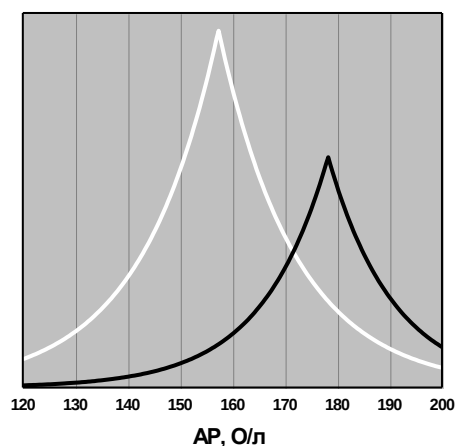


Рис. 3.9. Криві Лапласа показника AP залежно від наявності метастазів у хребет.

Графічні відмінності показників маркерів РПЗ у хворих із наявністю (темні криві) і відсутністю метастазів (світлі криві).

РПЗ належить до найбільш часто метастазуючої пухлини в скелет, а частота таких кісткових уражень, за даними літератури, сягає 70% [10],

[115], [146], [206], [221], [171] [226]. Біохімічним показником діагностики метастазів у кістково-суглобовий апарат хворих на РПЗ є рівень активності в сироватці крові АР [269], [206].

У хворих із метастазами в хребет, що виникли в різні терміни після виконаної простатектомії (табл. 3.2, рис. 3.8-3.9) встановлено достовірно більші (на 13%) показники активності АР ($178,0 \pm 2,12$ Е/л і $157,2 \pm 1,85$ Е/л); $t=3,87$, $p<0,001$), а з метастазами в печінку – на 36% активності АРР ($7,5 \pm 0,60$ нг/мл і $5,5 \pm 0,13$ нг/мл; $t=7,06$, $p<0,001$). Кореляційний аналіз Пірсона (табл. 3.3, рис. 3.10-3.11) демонструє прямі зв'язки STT з АР ($r=+0,375$, $p=0,001$) і GH ($r=+0,214$, $p=0,003$), а IWT – з ПСА ($r=+0,205$, $p=0,004$) і GH ($r=+0,334$, $p<0,001$).

З урахуванням проведеного статистичного опрацювання даних, зроблено наступний висновок, що має практичну спрямованість: показник активності АРР $>7,5$ нг/мл ($>M+SD$ хворих на РПЗ) є прогнознонегативним щодо ризику виникнення метастазів у печінку (PPV=75,0%), а АР >190 О/л – метастазів у хребет (PPV=87,0%).

Таблиця 3.3

**Зв'язок показників клініко-лабораторних маркерів з параметрами
перебігу РПЗ**

Показники маркерів РПЖ	Параметри перебігу РПЗ					
	STT		GDT		IWT	
	r	p	R	p	r	P
ПСА	+0,072	0,315	-0,444	<0,001	+0,205	0,004
TS	+0,086	0,231	+0,060	0,405	+0,064	0,374
LT	+0,078	0,276	+0,001	0,990	-0,031	0,663
IST1	+0,052	0,468	-0,002	0,977	+0,045	0,532
APP	+0,119	0,096	-0,094	0,192	+0,035	0,623
AP	+0,375	<0,001	-0,022	0,763	+0,091	0,206
GH	+0,214	0,003	+0,116	0,108	+0,334	<0,001

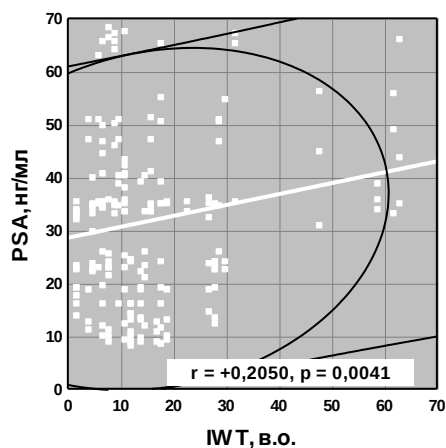


Рис. 3.10. Кореляційні зв'язки Пірсона показника IWT з вихідним рівнем ПСА у хворих на РПЗ.

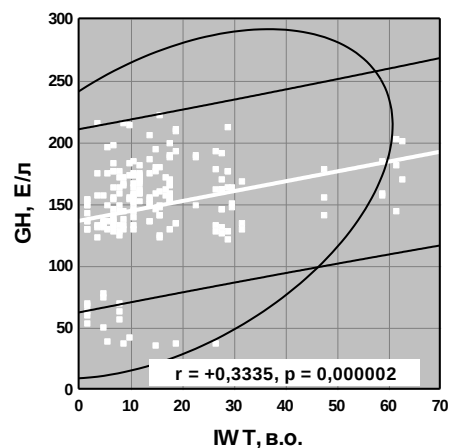


Рис. 3.11. Кореляційні зв'язки Пірсона показника IWT з вихідним рівнем GH у хворих на РПЗ.

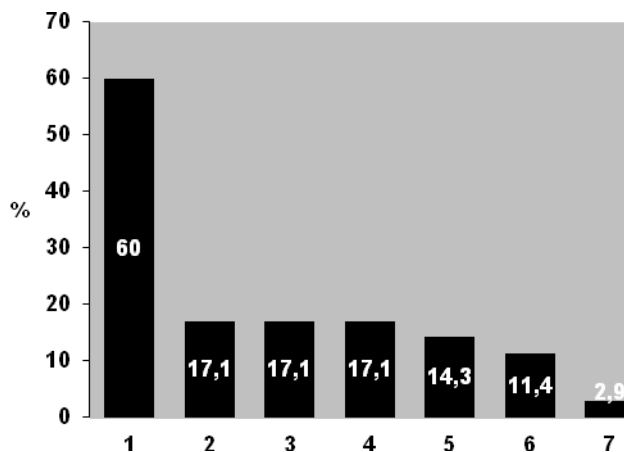


Рис. 3.12. Частота використаних груп препаратів у процесі ХТ у хворих на РПЗ.

Примітка. 1 – таксани, 2 – антиметаболіти, 3 – препарати платини, 4 – антрацикліни, 5 – подофілотоксини, 6 – алкіланти, 7 – камптотецини.

Як уже було зазначено вище, у всіх хворих було виконано простатектомію і проведено курс ПТ, 165 (84,6%) з них – ГТ, серед яких хірургічну кастрацію виконано 57 (34,6%) пацієнтам. З медикаментозних засобів ГТ у 54 (32,7%) випадках використовували лейпролеїн із середньою дозою $4,9 \pm 0,24$ мг/добу, у 90 (54,6%) – золадекс ($16,1 \pm 1,12$ мг/добу), у 55 (33,3%) – нестероїдний антиандроген бікатеро ($58,3 \pm 2,56$ мг/добу). 72 (36,9%) обстежених пацієнти з наявністю кісткових метастазів РПЗ отримували бісфосфонати (препарати золендронової кислоти). Необхідно зазначити, що гіпоандрогенні препарати стали засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ [65], втім у випадках тривалої ендокринної терапії пухлинний процес стає нечутливим до лікування і захворювання починає прогресувати [20].

35 хворим із поширеним пухлинним процесом (18,0% від загальної кількості) у подальшому, у разі прогресування захворювання, призначали ХТ (рис. 3.12), зокрема, доксетаксел застосовували в 21 (60,0%) випадках, 5-фторурацил, препарат цисплатин і доксорубіцин – відповідно в 6 (17,1%), етопозид – у 5 (14,3%), циклофосфамід – у 4 (11,4%), іринотекан – в 1 (2,9%), що знайшло своє відображення на рис. 3.12.

Результати дослідження показали, що у 41 (21,0%) хворого виявлено ті чи інші ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ і ХТ. Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, на загальну кількість ускладнень

терапії впливає вихідна активність у крові AP ($D=3,08$, $p=0,039$), яка, до того ж, визначає випадки мієлодепресії ($D=4,60$, $p=0,033$). Від вихідного рівня ПСА залежить розвиток гострого тубуло-інтерстиціального нефриту ($D=7,80$, $p=0,006$), від LT – нестримного блювання ($D=3,59$, $p=0,043$), від ISF1 – гострої судинної недостатності ($D=3,38$, $p=0,048$), від APP – жовтяниці ($D=4,76$, $p=0,030$), від GH – після променевих ускладнень ($D=8,31$, $p=0,004$).

У висновку слід констатувати, що між показниками окремих клініко-лабораторних біомаркерів у крові хворих на РПЗ існують високодостовірні кореляційні зв'язки [243]. Наразі накопичена велика кількість даних, які свідчать про складнощі у виборі універсальних прогностичних маркерів, однаково ефективних для різних стадій захворювання [127]. Найбільшу діагностичну значущість при РПЗ має мембранний простатспецифічний антиген (PSMA) [184], [129]. Водночас варто наголосити, що РПЗ поділяється на підтипи, які можуть відрізнятися за ступенем прогнозування чутливості хворих до відповідної терапії [75]. У зв'язку з цим необхідна розробка нових показників, що поліпшують доопераційне стадіювання РПЗ і дають можливість прогнозувати результат і перебіг пухлинного процесу [22].

Підсумок

Підвищення рівня вивчених клініко-лабораторних маркерів РПЗ (ПСА, TS, ISF1, APP, AP, GH) зафіксовано у крові 46% – 100% досліджених випадків, що залежить від сумарних показників, які характеризують як біологічні властивості пухлини, так і безпосередньо пов'язаних із особливостями організму й обсягом проведеної терапії (локалізація, стадія і ступінь диференціації пухлинного процесу, характер метастазування пухлини в лімфатичні вузли і віддалені органи і кістки скелета) і визначають частоту, тяжкість і частоту метастазування пухлини у віддалені органи, стадія і ступінь диференціювання пухлинного процесу,

характер метастазування пухлини в лімфатичні вузли, віддалені органи і кістки скелета) і визначають частоту і тяжкість після променевих ускладнень після проведеної терапії. Показники активності AP і APP, проаналізовані в цьому розділі, мають високе прогностичне значення і можуть слугувати критеріями ефективності лікування.

Результати, описані в розділі 3 опубліковані у [10, 11].

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ І ФАКТОРИ, ЩО ЇЇ ВИЗНАЧАЮТЬ

4.1. Рецидивування РПЗ і його зв'язок із проведеною променевою терапією

У цьому розділі також використано відомості про обсяг і характер проведеного лікування у 195 хворих на РПЗ. У всіх пацієнтів, залежно від поширеності пухлинного процесу, комбіноване лікування включало виконання РПЕ з подальшим курсом ПТ. Терміни початку ПТ після встановлення діагнозу РПЗ у всіх обстежених хворих у середньому становили $2,1 \pm 0,15$ року, а після виконаної РПЕ – $0,7 \pm 0,11$ років (у перші 3 місяці після оперативного втручання опромінення було розпочато у 118 (60,5%) хворих).

У 77 (39,5%) хворих у строки від 1 до 6 років після виконаної РПЕ (у середньому через $2,4 \pm 0,18$ року або $28,8 \pm 2,16$ місяців) в процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання, що також зумовило використання ПТ. Поряд з тим, у частини хворих (24,6%), у різні строки після хірургічного втручання були виявлені віддалені метастази. В більшості випадків їхньою локалізацією були кістки скелету лише у восьми хворих – у віддалені групи лімфатичних вузлів, а у 6 – у віддалені органи (печінка). Причини, через які променеве лікування у цієї групи пацієнтів не було використане в найближчому післяопераційному періоді, були найрізноманітніші (відмова хворих, низька і проміжна групи ризику, висока очікувана тривалість життя та ін.).

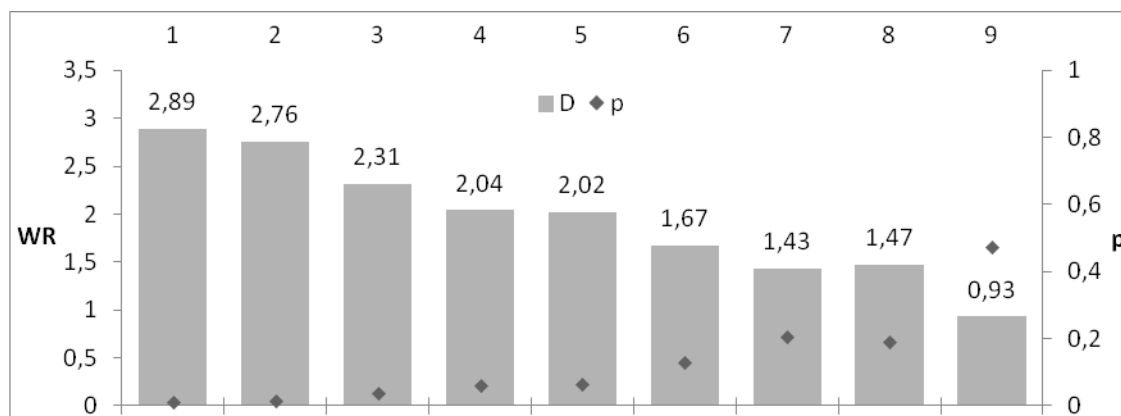


Рис. 4.1. Ступінь впливу окремих факторів перебігу РПЗ на розвиток рецидивів пухлинного процесу після РПЕ

Примітка. 1 – показник рN, 2 – показник GS, 3 – гістологічна форма РПЗ, 4 – показник STT, 5 – показник рT, 6 – показник GDT, 7 – розміри первинної пухлини (за даними УЗД), 8 – стадія пухлинного процесу (TNM), 9 – показник IWT.

Виходячи з рис. 4.1, згідно з даними однофакторного дисперсійного аналізу на розвиток рецидивів пухлинного процесу впливали тривалість від початку встановлення діагнозу ($D=5,70$, $p<0,001$), показники рN ($D=2,89$, $p=0,010$), GS ($D=2,76$, $p=0,014$), форма (центральна, периферична) РПЗ ($D=2,31$, $p=0,036$), його локалізація у верхівці (арех) ($D=2,68$, $p=0,016$), наявність гідронефрозу ($D=2,50$, $p=0,024$) і коморбідної папілярної карциноми сечового міхура ($D=3,25$, $p=0,004$). На терміни виникнення рецидивів РПЗ після операції також впливали його локалізація в задньо-медіальних (Mid PZm) і задньо-бічних (Mid PZp) периферичних зонах (відповідно $D=3,10$, $p=0,014$ і $D=3,19$, $p=0,012$), показники рN ($D=2,37$, $p=0,048$) і GS ($D=3,21$, $p=0,011$).

На рис. 4.2 представлено 5-річну виживаність хворих на РПЗ із $GS \geq 7$ балів порівняно з пацієнтами категорії за $GS < 7$ балів за шкалою Глісона (відповідно 15% і 24%; $\chi^2 = 24,30$, $p < 0,001$). Підкреслимо, що у випадках $GS \geq 7$ балів був більшим показник STT ($t=10,72$, $p < 0,001$), у 2,3 рази – IWT ($t=6,24$, $p < 0,001$), у 2,5 рази частіше виявляли метастази в лімфатичних

вузлах ($\chi^2 = 23,40$, $p < 0,001$) та у 5,8 раз – у віддалених органах ($\chi^2 = 8,63$, $p = 0,003$).

ПТ належить до основних методів лікування РПЗ [50], [133] [311], [64], [23], [272], [278]. Згідно з даними літератури [137], співвідношення частоти виконаних при РПЗ простатектомії, ХТ, ГТ (монотерапії) і ПТ становлять 1:1:2:3.

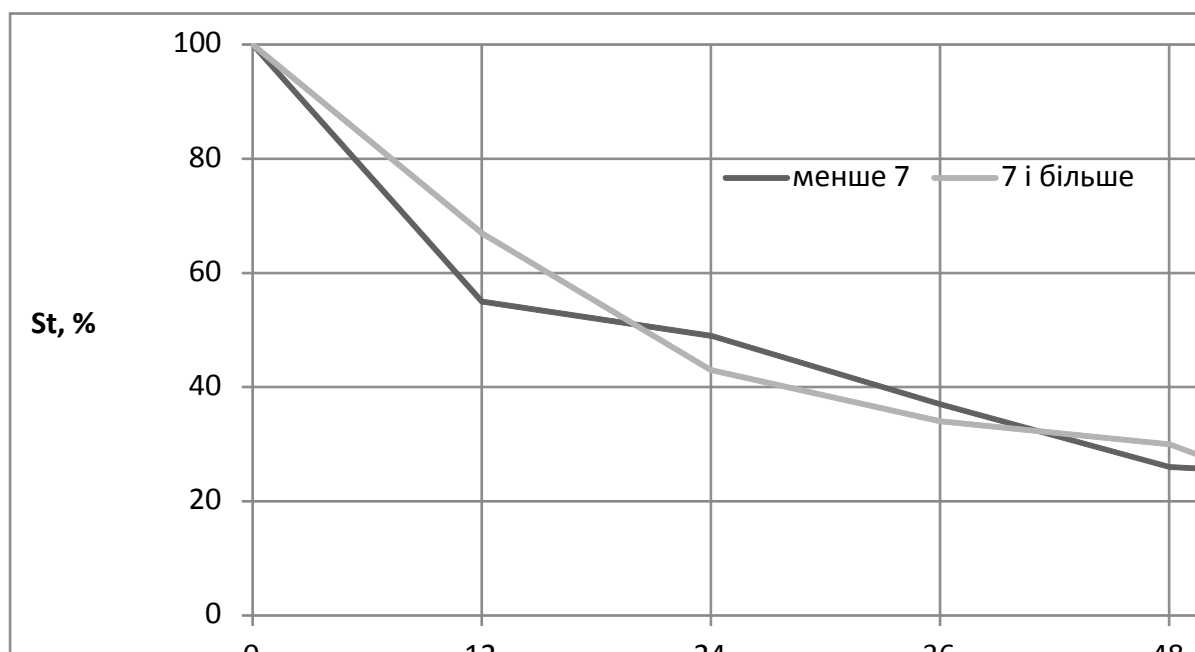


Рис.4.2 Виживаність хворих на РПЗ із різним вихідним рівнем GS (%).

Нами було встановлено, що низька виживаність хворих на РПЗ без паралельної ГТ спостерігалася за умови ІWT більшого на 85% ($t = 4,10$, $p < 0,001$) та частішого (на $\frac{1}{4}$) метастазування в лімфатичні вузли ($\chi^2 = 6,95$, $p = 0,008$). Вочевидь, що наявність метастазів у лімфовузлах, є обов'язковою умовою для проведення ГТ.

Таблиця 4.1

**Терміни виникнення рецидивів РПЗ після простатектомії
(дисперсійно-кореляційні зв'язки Брауна-Форсайта і Пірсона)**

Фактори	Характер зв'язків			
	ступінь впливу на терміни рецидиву		кореляції з термінами рецидиву	
	BF	p BF	R	p r
Терміни проведення ПТ з моменту встановлення діагнозу	3,01	0,046	+0,139	0,048
Терміни проведення ПТ після виконаної простатектомії	0,63	0,703	+0,126	0,078
СОД	4,37	$\leq 0,001$	-0,165	0,021
Разова осередкова доза (РОД)	0,75	0,614	-0,062	0,389
Вплив на місце видаленої пухлини (СОД)	1,01	0,418	-0,183	0,010
Вплив на віддалені метастази (M1a)-СОД	0,39	0,885	+0,046	0,52
Вплив на метастази у кістки скелету СОД	1,93	0,078	-0,146	0,042

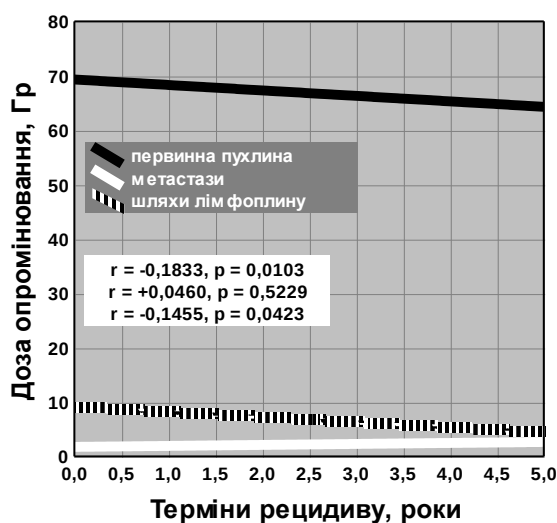


Рис. 4.3. Кореляційні зв'язки Пірсона між термінами виникнення біохімічного рецидиву РПЗ після виконаної простатектомії і СОД

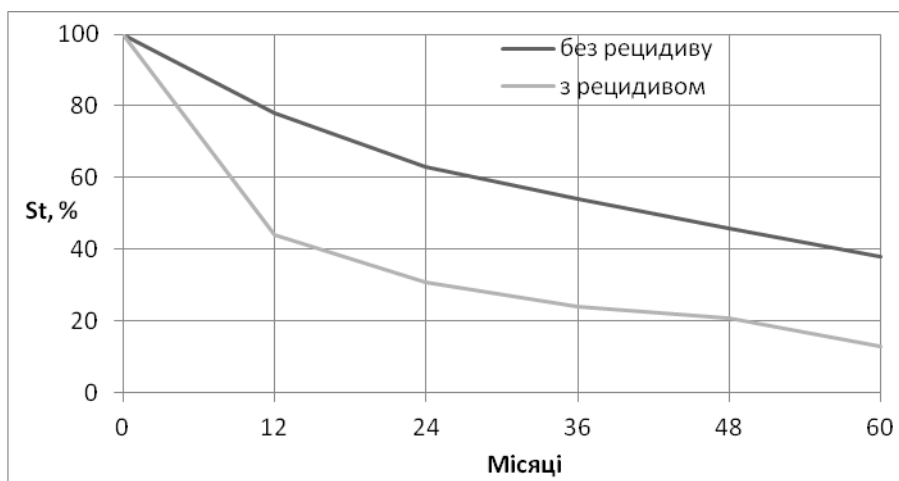


Рис.4.4. Тривалість життя хворих на РПЗ залежно від фактора розвитку рецидивів

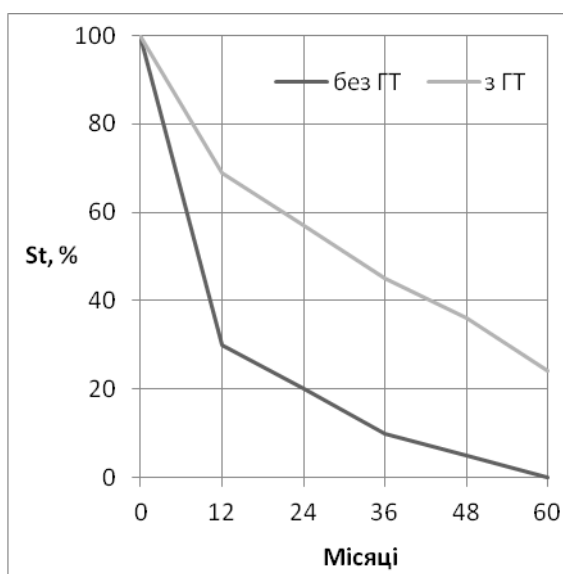


Рис. 4.5. Виживаність хворих на РПЗ залежно від використання в плані лікування ГТ (%).

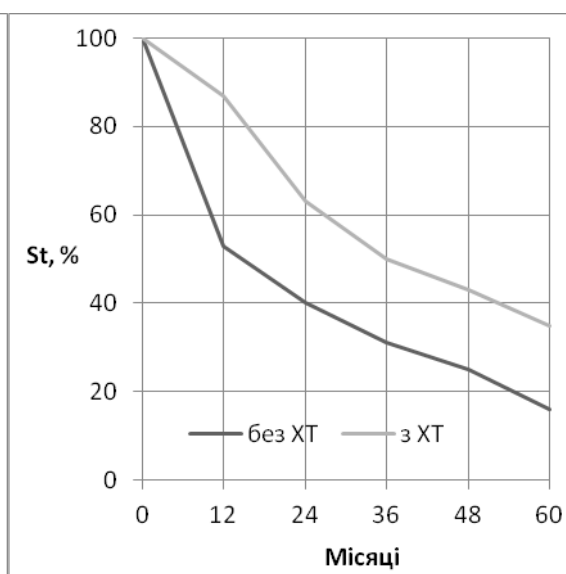


Рис.4.6. Виживаність хворих на РПЗ залежно від використання в плані лікування ХТ (%).

На рис. 4.5 і 4.6 представлено виживаність хворих на РПЗ, яким, окрім простатектомії з подальшим курсом променевої терапії, проводили ГТ або в разі прогресування захворювання і розвитку гормон-рефрактерної форми РПЗ – ХТ. Це певною мірою підвищило ефективність лікувальних заходів.

У зв'язку з цим необхідно зазначити наступне. Гіпоандрогенні препарати є засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ [65], однак, у

випадках тривалого їх використання, пухлинний процес стає нечутливим до лікування та захворювання починає прогресувати [113], [350]. Лікування дисемінованих форм РПЗ полягає в проведенні ендокринної терапії, спрямованої на досягнення андрогенної блокади шляхом медикаментозної або хірургічної кастрації, призначенням антиандрогенів [236], [304].

Згідно з даними літератури, ХТ здатна, хоча й не суттєво, підвищувати ефективність ПТ і ГТ у хворих на РПЗ [305], збільшуючи середню тривалість життя [286], [89] [53]. Водночас, у більшості випадків, ХТ або поліхіміотерапія використовується у разі розвитку гормон-рефрактерної форми пухлинного процесу.

Ми відібрали ті параметри ПТ, які одночасно мали достовірні дисперсійні зв'язки Брауна-Форсайта і параметричні кореляційні Пірсона з термінами рецидиву пухлинного процесу після виконаної простатектомії (табл. 4.1).

До них віднесли прямий зв'язок із часом проведення ПТ з моменту встановлення діагнозу ($BF=3,01$, $p=0,046$; $r=+0,139$, $p=0,048$) і зворотний із СОД ($BF=4,37$, $p<0,001$; $r=-0,165$, $p=0,021$). Зокрема, встановлено зворотню кореляційну залежність з опроміненням місця видаленої передміхурової залози ($r=-0,099$, $p=0,046$) і шляхів регіонарного лімфовідтоку ($r=-0,142$, $p=0,047$).

У частини пацієнтів можливий розвиток пізніх після променевих реакцій, що виникають у прямій кишці та сечостатевій системі [213]. До того ж, у низки хворих, які отримали повний курс променевої терапії на місці видаленої передміхурової залози та шляхах лімфовідтоку, можуть спостерігатися переломи кісток унаслідок формування радіаційно індукованого остеопорозу [165], але в нашому дослідженні такі несприятливі побічні дії ПТ не спостерігалися.

На кількість ускладнень, пов'язаних із проведенням ПТ, впливають параметри сумарної вогнищевої дози ($BF=2,77$, $p=0,043$) і разової

вогнищевої дози ($BF=2,58$, $p=0,048$). Від кількості полів опромінення та індексу маси тіла пацієнта залежить формування променевих реакцій, що виражаються у вигляді післяпроменевого дерматиту, коліту, циститу, уретриту, ентериту ($BF = 6,70$, $p = 0,010$), на віддалені метастази - у вигляді розвитку полінейропатії ($BF = 5,97$, $p = 0,015$) і гострої судинної недостатності ($BF = 20,59$, $p = 0,001$), на виникнення гострої судинної недостатності ($BF = 20,59$, $p = 0,001$). $0,001$), а виникнення гострого тубуло-інтерстиціального нефриту пов'язане із сумарною дозою опромінення ($BF=7,43$, $p=0,007$).

Таким чином, у середньому через 2,5 року після виконаної радикальної простатектомії у 39,5% хворих розвивається біохімічний рецидив захворювання, а у 24,6%, так само були виявлені віддалені метастази. За нашими даними, це пов'язано з вихідними показниками pN і GS, гістологічною формою, локалізацією і поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, виявлених під час морфологічного дослідження. Водночас від сумарної вогнищевої дози, кількості полів опромінення та індексу маси тіла пацієнта залежали такі променеві реакції, як дерматит, полінейропатія, гострі судинна недостатність і тубуло-інтерстиціальний нефрит.

4.2. Ефективність лікування хворих на РПЗ та її залежність від факторів прогнозу, пов'язаних із проведенням ПТ

Як видно з рис. 4.4-4.6, 5-річна виживаність хворих на РПЗ, які отримували в плані комбінованого лікування ПТ, без фонові ГТ і з такою (медикаментозною, хірургічною) – відповідно 11% і 24% ($\chi^2 = 21,64$, $p < 0,001$), а в разі продовження захворювання, без додаткової ХТ і з такою, статистично не відрізнялась (відповідно 16% і 35%; $\chi^2 = 2,12$, $p = 0,146$).

Аналіз чинників прогнозу, що тією чи іншою мірою впливають на ефективність ПТ (похилий вік, надлишкова вага, наявність інтеркурентних захворювань, подовження термінів початку проведення ПТ після раніше виконаної РПЕ) показав, що у разі виникнення рецидиву пухлинного процесу достовірно зростає (на 10%) показник STT ($t = 2,34$, $p = 0,020$), на 18% частіше в цих пацієнтів під час гістологічного дослідження операційного матеріалу було виявлено метастази в лімфатичних вузлах ($\chi^2 = 6,37$, $p = 0,012$) і на 20% частіше надалі виявляли метастази у кістках скелета ($\chi^2 = 7,99$, $p = 0,005$).

Раніше ми зазначали, що у 77 (39,5%) пацієнтів у процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання. У 35 із них (18,0%), які отримували у разі прогресування захворювання і розвитку кастраційно-резистентного РПЗ додатково ХТ, аналіз дисперсійних і кореляційних зав'язків виявив такі закономірності. У цих хворих на 26% була більшою поширеність пухлинного процесу ($t = 2,76$, $p = 0,006$), на 10% показник GS ($t = 2,94$, $p = 0,004$), на 21% рівень STT ($t = 3,36$, $p = 0,001$), а частота метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів була більшою на 23% частіше ($\chi^2 = 6,29$, $p = 0,012$). При цьому, як показало наше дослідження, виживаність таких хворих виявилася вищою.

Таблиця 4.2

Характер дисперсійно-кореляційних зав'язків між тривалістю життя хворих на РПЗ та окремими факторами, що впливають на ефективність ПТ

Фактори	Характер зав'язків			
	вплив на тривалість життя		кореляції з тривалістю життя	
	BF	p BF	τ	p τ
Терміни проведення ПТ з моменту встановлення діагнозу	0,76	0,834	-0,012	0,858
Час початку ПТ після РПЕ	1,71	0,049	-0,253	<0,001
Сумарна осередкова доза (СОД)	1,50	0,107	+0,221	0,001
Разова вогнищева доза (РОД)	0,63	0,944	-0,071	0,277
Індекс маси тіла	1,03	0,478	-0,078	0,235
Вплив на первинну пухлину (СОД)	0,96	0,566	-0,043	0,514
Вплив на віддалені метастази	0,78	0,804	-0,100	0,137
Вплив на метастази в кістки скелета	0,97	0,563	-0,023	0,726

5-річна виживаність загальної кількості хворих, що увійшли до досліджуваної групи (n=195), становила 59,5%, а середня тривалість життя відповідно $93,9 \pm 4,45$ місяців. Одночасний достовірний дисперсійний вплив Брауна-Форсайта на тривалість життя пацієнтів і зворотний непараметричний кореляційний зв'язок Кендалла з цим показником стосувалися часу проведення ПТ після виконаної простатектомії (BF = 1,71, p = 0,049; τ = 0,253, p < 0,001). Окрім зазначеного, констатовано пряму

кореляційну залежність тривалості життя із СОД ($\tau = +0,221$, $p = 0,001$), що представлено в табл. 4.2.

Через 6 місяців з моменту РПЕ рівень ПСА зменшився в 9,4 раз, TS – на 26%, LT – на 8%, ISF1 і APP – відповідно на 16%, AP – на 7%, що знайшло своє відображення в табл. 4.3 і на рис. 4.7-4.10. На рис. 4.11 представлено тривимірні інтегральні гістограми ферментних маркерів РПЗ (APP+AP+GH) у крові умовно здорових донорів контрольної групи (n=30) і хворих на РПЗ до і в процесі лікування (після виконаної РПЕ).

Таблиця 4.3

Зміни рівня клініко-лабораторних маркерів РПЗ у крові хворих в динаміці лікування ($M \pm SE$)

Показники	Етап обстеження (n=195)		Відмінності	
	Початковий рівень (до початку лікування)	Через 6 міс. після виконаної ПЕ	t	p
ПСА, нг/мл	32,1 $\pm$ 16,63 $\pm$ 1,19 *	3,4 $\pm$ 0,48	23,75	<0,001
TS, нмоль/л	18,7 $\pm$ 6,57 $\pm$ 0,47 *	13,9 $\pm$ 0,41	10,89	<0,001
LT, мО/мл	4,9 $\pm$ 2,34 $\pm$ 0,17	4,5 $\pm$ 0,15	5,84	<0,001
ISF1, нг/мл	232,2 $\pm$ 76,66 $\pm$ 5,49 *	194,5 $\pm$ 5,30 *	8,29	<0,001
APP, нг/мл	5,7 $\pm$ 1,80 $\pm$ 0,13 *	4,8 $\pm$ 0,10 *	6,09	<0,001
AP, О/л	164,5 $\pm$ 22,03 $\pm$ 1,58 *	153,3 $\pm$ 1,78 *	6,10	<0,001
GH, О/л	149,8 $\pm$ 39,58 $\pm$ 2,84 *	149,1 $\pm$ 2,59 *	0,26	0,794

Примітка* відмінності між аналогічними показниками у хворих і здорових статистично достовірні ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що до початку ПТ між показниками окремих клініко-лабораторних біомаркерів у крові хворих на РПЗ існують високодостовірні кореляційні зв'язки [243], водночас вміст TS підвищується [44], [90], а концентрація його прямо корелює з тяжкістю

перебігу пухлинного процесу [38]. У процесі проведення ПТ, пригнічення параметра тестостеронемії супроводжується збільшенням концентрації LT [287], [23], стан рецепторів якого регулює при РПЗ процеси канцерогенезу [248]. Нами ж встановлено достовірне зниження вмісту лютропінемії.

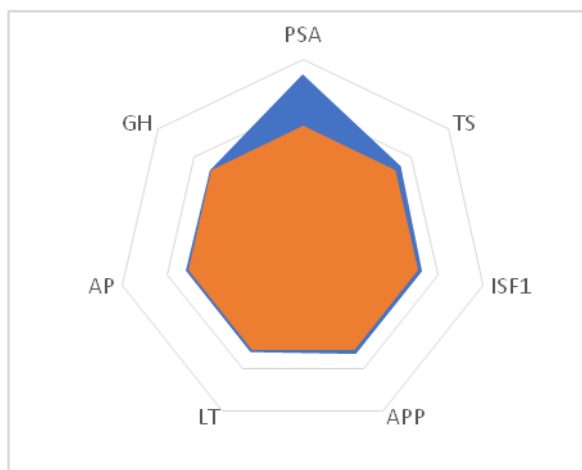


Рис. 4.7. Показники клініко-лабораторних маркерів РПЗ у процесі лікування (після виконаної ПЕ) порівняно з аналогічними вихідними, які прийняті за 100% (ln, %).

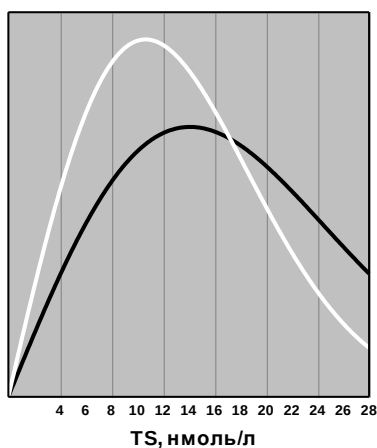


Рис. 4.8. Криві Релея показника TS.

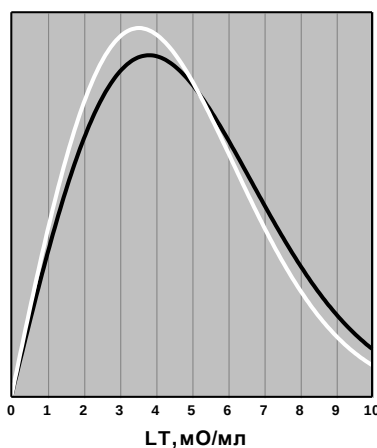


Рис. 4.9. Криві Релея показника LT.

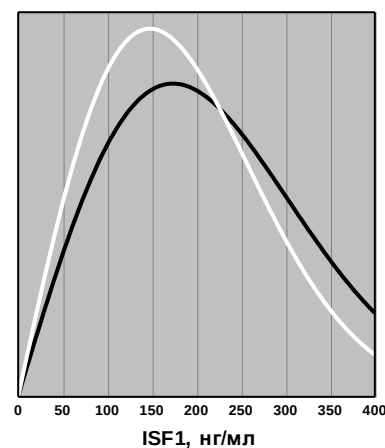
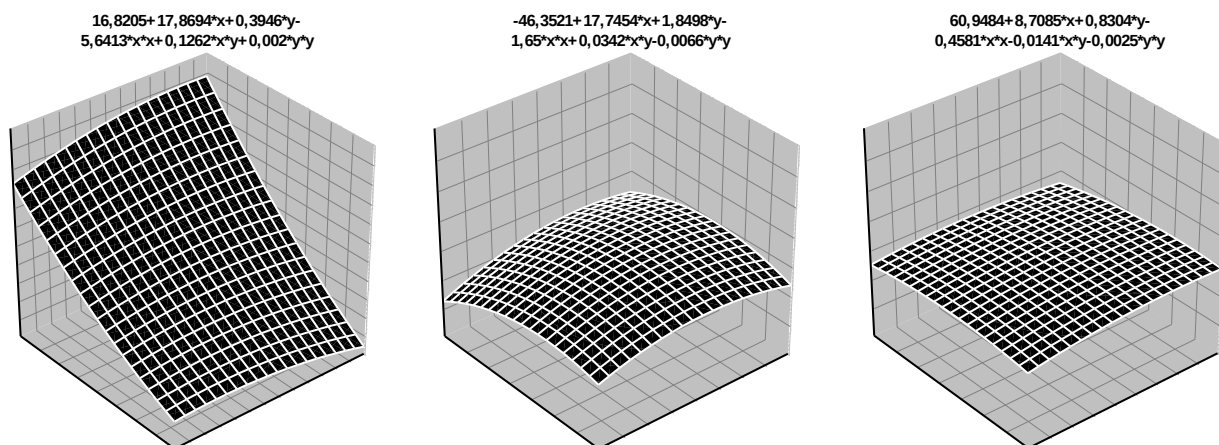


Рис. 4.10. Криві Релея показника ISF1.

Рис. 4.8, 4.9, 4.10 Графічні відмінності показників маркерів РПЗ у хворих на до (темні криві) і в процесі лікування (світлі криві).



Здорові

До лікування

У процесі лікування

Рис. 4.11. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH) у крові умовно здорових донорів і хворих на РПЗ у процесі лікування (після виконаної ПЕ).

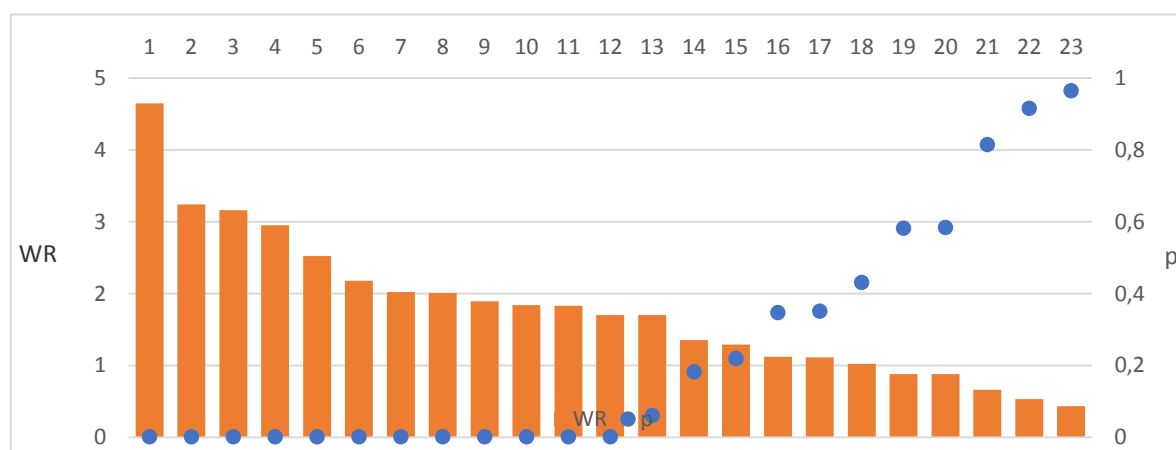


Рис. 4.12. Ступінь впливу окремих факторів, що визначають перебіг РПЗ, на інтегральну динаміку показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу.

Примітка*

1 – показник M, 2 – показник pN, 3 – показник STT, 4 – розмір пухлини (за даними УЗД), 5 – показник GDT, 6 – кількість груп метастазів у лімфовузлах, 7 – наявність кісткових метастазів, 8 – метастази у віддалені органи, 9 – показник GS, 10 – поширеність пухлинного процесу (TNM), 11 – показник pT, 12 – показник IWT, 13 – супутній плоскоклітинний рак шкіри, 14 – супутня світлоклітинна карцинома нирки, 15 – супутня плоскоклітинна карцинома сечового міхура, 16 – локалізація пухлини в Base PZp, 17 – супутня аденокарцинома грудної залози, 18 – наявність макрогематурії, 19 – наявність гідронефрозу, 20 – наявність висхідного обструктивного пієлонефриту, 21 – гістологічний варіант РПЗ, 22 – локалізація пухлини в Mid PZp, 23 – локалізація пухлини в Apex PZp.

Виходячи з рис. 4.12, за даними багатфакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона-Рео, на інтегральну динаміку показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ впливають ($p < 0,001$) вихідні параметри рТ (WR=1,83, WN=3,83, WR=3,65).0,001) вихідні параметри рТ (WR=1,83), рN (WR=3,24), М (WR=4,65), STT (WR=3,16), GDT (WR=2,52), IWT (WR=1,60), GS (WR=1,89), поширеність пухлинного процесу WR=1,84 і WR=2,95), метастазування в регіонарні лімфатичні вузли (WR=2,18), віддалені органи (WR=2,01) і кістки скелета (WR=2,02).

Зокрема, існує зв'язок (рис. 4.13) показників маркерів РПЗ із часом початку ПТ після простатектомії (WR=1,64, $p < 0,001$), сумарною дозою опромінення (WR=1,31, $p = 0,005$), індексом маси тіла (WR=1,48, $p < 0,001$) і впливом на зони регіонарного метастазування (WR=1,38, $p = 0,011$), що продемонстрував виконаний ANOVA/MANOVA.

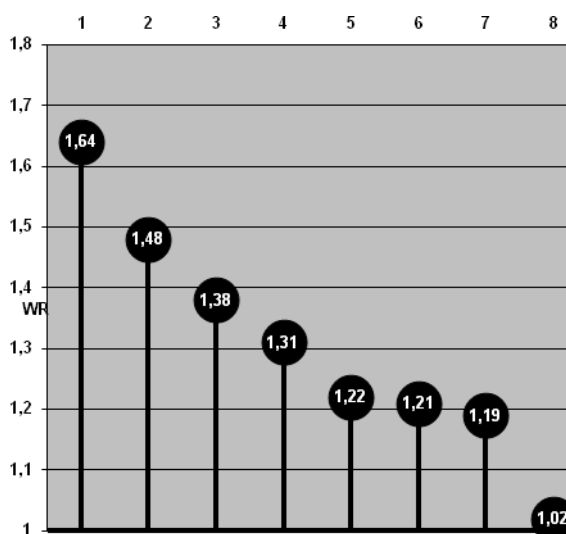


Рис. 4.13. Ступінь впливу окремих факторів ефективності ПТ на інтегральну динаміку показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу (WR) у хворих на РПЗ.

Примітка*

1 – час початку ПТ з моменту встановлення діагнозу, 2 – індекс маси тіла, 3 – СОД на зони регіонарного метастазування, 4 – сумарна осередкова доза (СОД), 5 – СОД на місці видаленої первинної пухлини (local), 6 – СОД на віддалені метастази, 7 – час початку ПТ після виконаної РПЕ, 8 – разова осередкова доза (РОД).

За даними однофакторного дисперсійного аналізу, відсутні зв'язки показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу з часом початку ПТ з моменту встановлення діагнозу і термінами початку ПТ після проведеної РПЕ.

Не встановлено змін ISF1 від окремих чинників, що характеризують променеву терапію, а відсутність кореляційних зав'язків усіх маркерів стосувалася сумарної вогнищевої дози, що представлено в табл. 4.4 і 4.5.

Таблиця 4.4

**Достовірність ступеня впливу факторів, що характеризують
ефективність ПТ, на показники клініко-лабораторних маркерів у
хворих на РПЗ (р BF)**

Фактори ПТ	Показники маркерів РПЗ						
	ПСА	TS	LT	ISF1	APP	AP	GH
1	0,388	0,054	0,852	0,998	0,951	0,247	0,998
2	0,845	0,787	0,940	0,992	0,892	0,942	0,999
3	0,004	0,038	0,009	0,318	<0,001	0,006	0,958
4	0,524	0,332	0,002	0,990	0,420	0,840	0,836
5	0,932	0,666	0,011	0,994	0,134	0,923	0,927
6	<0,001	<0,001	0,704	0,537	<0,001	0,018	0,047
7	0,001	0,194	0,372	0,995	0,126	0,990	0,985
8	0,848	0,665	0,006	0,987	0,798	0,203	0,999

Примітка (тут і в табл. 4.5). 1 – час початку ПТ з моменту встановлення діагнозу, 2 – час початку ПТ після виконаної РПЕ, 3 – сумарна осередкова доза (СОД), 4 – індекс маси тіла, 5 – разова осередкова доза (РОД), 6 – СОД на місце видаленої первинної пухлини (local), 7 – СОД на віддалені метастази, 8 – СОД на кісткові метастази.

За результатами виконаного дисперсійного аналізу Брауна-Форсайта і коефіцієнта непараметричної рангової кореляції Кендалла, ми відібрали ті

клініко-лабораторних маркери РПЗ, які одночасно мали достовірні зв'язки своїх змін із характеристиками, що визначають ефективність проведеної ПТ. Виявилося, що динаміка значень LT зворотно залежить від РОД ($BF = 2,70$, $p = 0,011$; $\tau = -0,143$, $p = 0,003$) і впливу на зони регіонарного метастазування ($BF = 2,97$, $p = 0,006$; $\tau = -0,125$, $p = 0,009$), активність APP – від СОД ($BF = 4,33$, $p < 0,001$; $\tau = -0,098$, $p = 0,042$), а GF – прямо залежить від СОД на місці видаленої первинної пухлини (local) ($BF = 1,41$, $p = 0,047$; $\tau = +0,115$, $p = 0,017$).

Таблиця 4.5

Залежність показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ (р_т) від факторів, що характеризують ефективність ПТ

Фактори ПТ	Показники маркерів РПЗ						
	ПСА	TS	LT	ISF1	APP	AP	GH
1	<0,001	0,368	0,908	0,048	0,538	0,013	0,179
2	0,031	0,862	0,440	0,465	0,761	0,022	0,046
3	0,063	0,981	0,181	0,914	0,042	0,629	0,108
4	0,778	0,759	0,162	0,257	0,746	0,755	0,742
5	0,115	0,466	0,003	0,476	0,101	0,326	0,156
6	0,476	0,990	0,787	0,017	0,067	0,333	0,017
7	0,220	0,001	0,014	0,081	0,627	0,191	0,216
8	0,820	0,008	0,009	0,262	0,488	0,094	0,432

За СОД <70 Гр активність APP у сироватці крові хворих на РПЗ достовірно знизилась на 11% ($t=3,33$, $p=0,002$), а за ≥ 70 Гр – на 17% ($t=5,26$, $p<0,001$), що представлено в табл. 4.6. У випадках променевого впливу на шляхи лімфо відтоку вміст LT зменшився на 9% ($t=2,22$, $p=0,032$), а без додаткового впливу на зони регіонарного метастазування – на 6% ($t=5,77$, $p<0,001$). Підкреслимо, що під час опромінення місця

видаленої пухлини в СОД <70 Гр ≥ 70 Гр активність ГН у крові змінювалася несуттєво (відповідно $t=0,73$, $p=0,467$ і $t=0,24$, $p=0,814$).

Таблиця 4.6

Залежність показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу від факторів, що характеризують ефективність ПТ ($M \pm SE$)

Показник	Фактор ПТ	Етап обстеження		Відмінності	
		До лікування	Після проведення ПТ	t	p
APP, нг/мл	Сумарна осередкова доза (СОД): <70 Гр ≥ 70 Гр	$5,5 \pm 0,19$ $5,7 \pm 0,17$	$4,9 \pm 0,16$ $4,7 \pm 0,12$	3,33 5,26	0,002 $<0,001$
ГН, О/л	СОД на місці видаленої пухлини: <70 Гр ≥ 70 Гр	$147,2 \pm 4,23$ $152,4 \pm 3,76$	$144,9 \pm 3,68$ $153,4 \pm 3,61$	0,73 0,24	0,467 0,814
LT, мО/мл	СОД на зони регіонарного метастазування: ні так	$5,0 \pm 0,19$ $4,4 \pm 0,38$	$4,7 \pm 0,17$ $4,0 \pm 0,34$	5,77 2,22	$<0,001$ 0,032

Після проведеного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізів нами зроблено висновки, що мають практичну спрямованість:

1) рівень активності в сироватці крові $APP > 7,5$ нг/мл ($>M + SD$ хворих на РПЗ) є показанням для обов'язкового проведення ПТ у післяопераційному періоді в дозі ≥ 70 Гр;

2) виконання ПТ у $СОД \geq 70$ Гр показано всім хворим за наявності $LT < 2,5$ мО/мл ($<M - SD$);

3) у випадках $LT > 7,5$ мМО/мл потрібен додатковий вплив ПТ на зони регіонарного метастазування.

Таким чином, 5-річна виживаність хворих на РПЗ залежить від початкового рівня GS, часу початку ПТ з моменту встановлення діагнозу, додаткового призначення ГТ і ХТ, а тривалість життя пацієнтів зворотно пов'язана з термінами початку ПТ після РПЕ та прямо корелює із СОД, причому в процесі проведених лікувальних заходів зменшується вміст у крові маркерів пухлинного процесу (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP), що обумовлює характер початкового перебігу захворювання.

Підсумок

У середньому через 2,5 року після РПЕ та проведеного курсу ПТ біохімічний рецидив захворювання спостерігається у 39,5% досліджених випадків РПЗ, що пов'язано з вихідними показниками pN і GS, локалізацією і поширеністю пухлинного процесу, наявністю коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, метастазів у лімфатичних вузлах, підтверджених при гістологічному дослідженні. На терміни виникнення рецидиву РПЗ після оперативного втручання впливали його локалізація в задньо-медіальних (Mid PZm) і задньо-бічних (Mid PZp) периферичних зонах (відповідно $D=3,10$, $p=0,014$ і $D=3,19$, $p=0,012$), а також показники pN ($D=2,37$, $p=0,048$) і GS ($D=3,21$, $p=0,011$).

Встановлено, що виникнення променевих реакцій, які виражаються у вигляді після променевого дерматиту, коліту, циститу, уретриту, ентериту ($BF = 6,70$, $p = 0,010$), полінейропатії ($BF = 5,97$, $p = 0,015$) та гострої судинної недостатності ($BF = 20,59$, $p = 0,001$) залежить від кількості полів опромінення та індексу маси тіла пацієнта, в той час як виникнення гострого тубуло-інтерстиціального нефриту пов'язане з СОД ($BF = 7,43$, $p = 0,001$).0,001), а виникнення гострого тубулоінтерстиціального нефриту асоціюється із СОД ($BF=7,43$, $p=0,007$).

Таким чином, 5-річна виживаність хворих на РПЗ залежить від вихідного рівня GS, методу проведеної ПТ (кількості полів опромінення), паралельного призначення ГТ і ХТ, а тривалість життя пацієнтів зворотно пов'язана з термінами початку ПТ після РПЕ та прямо корелює із СОД, причому в процесі проведених лікувальних заходів зменшується вміст у крові маркерів пухлинного процесу (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP), що обумовлює характер вихідного перебігу захворювання.

Результати, описані в розділі 4 опубліковані у [10].

РОЗДІЛ 5

СТУПІНЬ ВПЛИВУ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НА РАННІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РПЗ

5.1. Доцільність використання ПТ у схемах терапії хворих на РПЗ у різні терміни після РПЕ

При виконанні цього фрагменту дослідження 195 хворих на РПЗ були розподілені нами на 3 групи: 1-шу (основну) склали 45 (23,1%) пацієнтів, 2-гу (1-шу групу порівняння) – 99 (50,8%), 3-тю (2-гу групу порівняння) – 51 (26,1%). До 1-ї групи увійшли хворі з $GS \geq 7$ балів, яким одразу після виконаного хірургічного втручання був проведений курс ПТ; до 2-ї ($GS \geq 7$ балів) – пацієнти, у яких у процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання, що також вимагало використання ПТ; до 3-ї групи увійшли пацієнти з $GS < 7$ балів, у яких у різні строки після РПЕ діагностовано біохімічний рецидив захворювання, виявлений під час дослідження гормонального статусу.

Таблиця 5.1

Частота використання ГТ і ХТ у групах порівняння хворих на РПЗ (n=195)

Групи хворих	Загальна кількість хворих	Метод лікування			
		ГТ		ХТ	
		абс.	%	абс.	%
1-ша	45	33	73,3	8	17,8
2-га	99	87	87,9	25	25,3
3-тя	51	45	88,2	2	3,9

Медикаментозну і хірургічну кастрацію проведено у 33 (73,3%), 87 (87,9%) і 45 (88,2%) випадках РПЗ відповідно хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп . ХТ, яка була призначена у разі прогресування захворювання або розвитку гормон-рефрактерного РПЗ, – у 8 (17,8%), 25 (25,3%), і 2 (3,9%) хворих трьох представлених груп. Порівняно з основною групою пацієнтів, у 2-й на 14,6% достовірно частіше проводили ХТ ($\chi^2 = 4,71$, $p = 0,030$), у 3-й – на 14,9% (відмінності недостовірні; $\chi^2 = 3,48$, $p = 0,062$). У 3-й групі частота призначення ХТ 4,6 раз менше у порівнянні з 1-ю групою ($\chi^2 = 4,92$, $p = 0,027$), і в 6,5 раз – з 2-ю ($\chi^2 = 10,38$, $p = 0,001$). Достовірні відмінності частоти використання ХТ при лікуванні хворих у 1-й і 2-й групах були відсутні ($\chi^2 = 0,98$, $p = 0,323$).

Згідно з даними однофакторного дисперсійного аналізу, на вибір режиму проведення ПТ (враховували кількість полів опромінення та індекс маси тіла) впливали (рис. 5.1) поширеність захворювання і розмір пухлини (відповідно $D=3,60$, $p=0,029$ і $D=3,08$, $p=0,048$), показники pT ($D=6,08$, $p=0,003$), pN ($D=3,67$, $p=0,027$), GS ($D=6,48$, $p=0,002$) і STT ($D=4,29$, $p=0,015$), а також наявність супутньої коморбідної папілярної карциноми сечового міхура ($D=17,03$, $p<0,001$), плоскоклітинного раку шкіри ($D=10,39$, $p<0,001$) і аденокарциноми грудної залози ($D=5,28$, $p=0,006$), метастазів у регіонарні лімфатичні вузли ($D=13,78$, $p<0,001$), віддалені органи ($D=3,67$, $p=0,027$), крижову ($D=3,25$, $p=0,041$) і стегнову кістки ($D=5,10$, $p=0,007$). Необхідно відзначити, що в основній групі не було випадків метастазування в стегнову кістку, а серед хворих 3-ї – у стегнову і крижову.

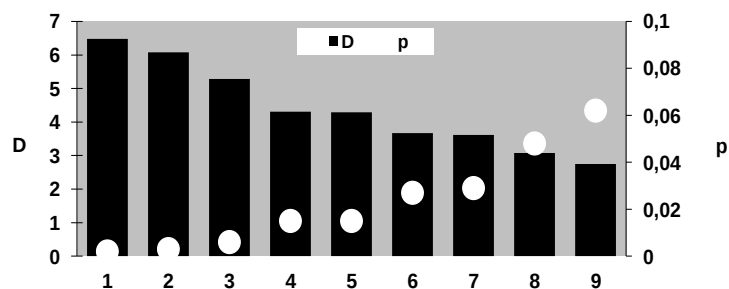


Рис. 5.1. Ступінь впливу факторів перебігу РПЗ на вибір методики ПТ.

Примітка. 1 – показник GS, 2 – наявність метастазів у кістках скелета, 3 – наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (pN1), 4 – показник IWT, 5 – показник STT, 6 – наявність метастазів у віддалених органах (M1), 7 – поширеність пухлинного процесу (pTNM), 8 – розміри пухлини (згідно з даними УЗД), 9 – показник GDT.

Таблиця 5.2

Клініко-патологічна характеристика пухлинного процесу у хворих на РПЗ груп порівняння (M±m)

Досліджувані фактори	Групи дослідження		
	1-ша (n=45)	2-га (n=99)	3-тя (n=51)
Поширеність пухлини®, бали	4,1±0,21	3,6±0,15*	1,7±0,12*) **
Розмір пухлини®®, бали	2,4±0,11	2,1±0,08*	1,2±0,06*) **
GS, бали	7,3±0,10	6,6±0,09*	5,0±0,01*) **
STT, бали	3,4±0,11	3,3±0,09	2,1±0,08*) **
GDT, бали	2,3±0,12	2,6±0,07	2,4±0,07 8,1±0,87*) **
IWT, о.о.	31,7±3,57	15,2±1,10*	

Примітка. * відмінності аналогічних показників у хворих 2-ї і 3-ї груп порівняно з 1-ю статистично достовірні, ** відмінності аналогічних показників у хворих 2-ї і 3-ї груп статистично достовірні ($p < 0,05$). ® – поширеність пухлинного процесу TNM, ®® – розмір первинної пухлини згідно з даними УЗД.

У табл. 5.2 і на рис. 5.2 і 5.3 представлено основні показники пухлинного процесу в 1-й, 2-й і 3-й групах хворих, достовірність їхніх відмінностей – у табл. 6.3, а інтегральні параметри тривимірних гістограм тяжкості перебігу РПЗ (STT+GDT+IWT) – на рис. 5.4. Основна група відрізнялася від 1-ї групи порівняння більшим (відповідно на 12%) ступенем поширеності ($t=2,07$, $p=0,040$) і розмірів ($t=2,39$, $p=0,018$) пухлини, а також IWT ($t=5,66$, $p<0,001$). Цей факт дав змогу зіставляти в цих групах результати лікувальних заходів.

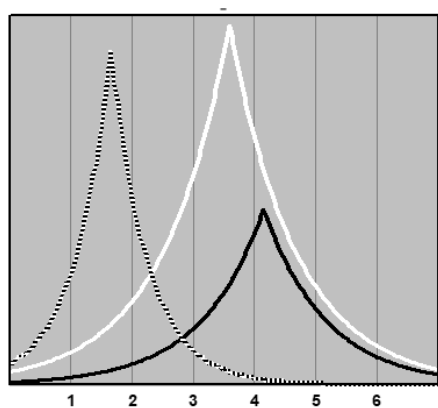


Рис. 5.2. Поширеність пухлинного процесу (криві Лапласа).

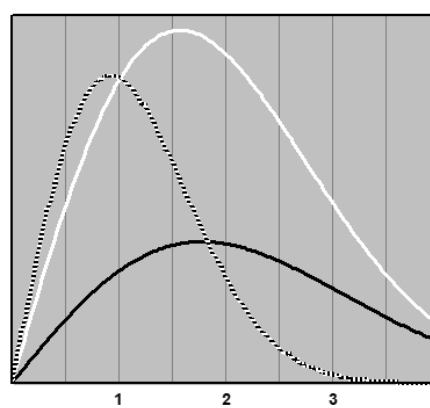


Рис. 5.3. Розміри пухлинного процесу за даними УЗД (криві Релея).

Графічні відмінності показників перебігу РПЗ у хворих 1-ї групи (темні криві), 2-ї групи (світлі криві) і 3-ї групи (пунктирні криві).

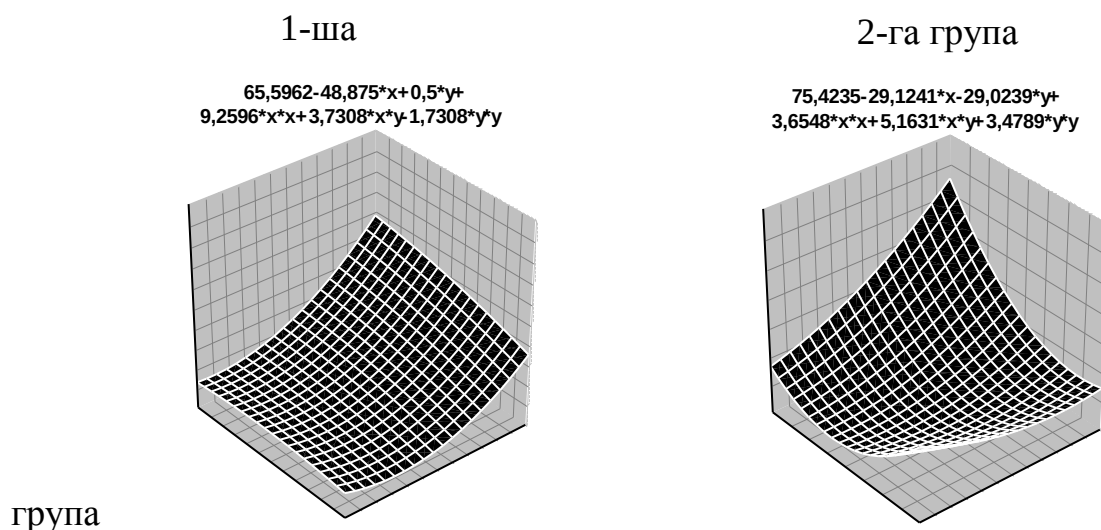


Рис. 5.4. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників перебігу РПЗ (STT+GDT+IWT).

Таблиця 5.3

Параметри перебігу РПЗ у хворих груп порівняння

Досліджувані фактори	Групи порівняння	Відмінності	
		t	p
Поширеність пухлинного процесу (TNM)	1-ша - 2-га	2,07	0,040
	1-ша - 3-тя	10,55	<0,001
	2-га - 3-тя	8,28	<0,001
Розмір первинної пухлини (згідно з даними УЗД)	1-ша - 2-га	2,39	0,018
	1-ша - 3-тя	9,76	<0,001
	2-га - 3-тя	6,74	<0,001
STT	1-ша - 2-га	0,46	0,647
	1-ша - 3-тя	10,37	<0,001
	2-га - 3-тя	9,77	<0,001
GDT	1-ша - 2-га	1,61	0,110
	1-ша - 3-тя	0,59	0,560
	2-га - 3-тя	1,21	0,229
IWT	1-ша - 2-га	5,66	<0,001
	1-ша - 3-тя	6,76	<0,001
	2-га - 3-тя	4,30	<0,001

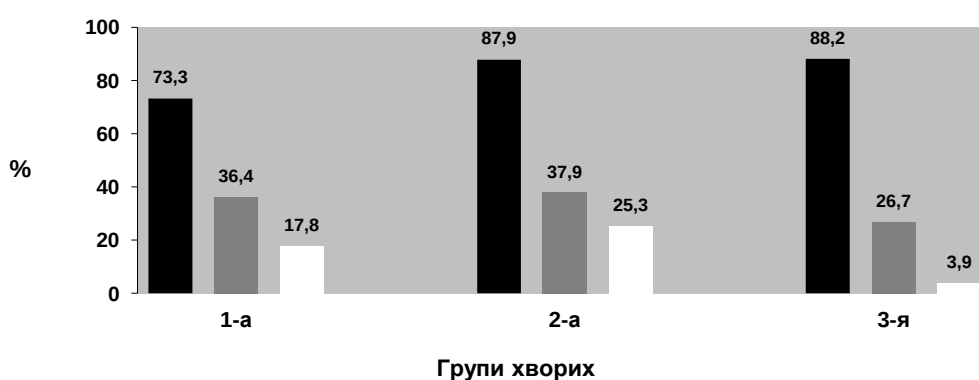


Рис. 5.5. Розподіл хворих на РПЗ залежно від частоти використання додаткових методів лікування (%)

Примітка. ГТ (чорні стовпчики), зокрема хірургічна кастрація (світлі стовпчики), ХТ (білі стовпчики).

Таблиця 5.4

Частота використання ХТ у хворих на РПЗ

Препарати	Усього (n=144)		Групи хворих				Відмінності Групи	
			основна (1-ша, n=45)		порівняння (2-га, n=99)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	P
1	20	13,9	5	11,1	15	15,1	2,72	0,099
2	5	3,5	-	-	5	5,1	3,85	0,049
3	1	0,7	-	-	1	1,0	1,39	0,238
4	4	2,8	2	4,4	2	2,0	1,02	0,312
5	5	3,5	1	2,2	4	4,0	1,39	0,239
6	5	3,5	1	2,2	4	4,0	0,31	0,581
7	5	3.5	2	4,4	3	3,0	1,39	0,239
8	66	50,0	18	40,0	48	48,5	0,90	0,344

Примітка. 1 – доксетаксел, 2 – 5-фторурацил, 3 – іринотекан, 4 – циклофосфан, 5 – цисплатин, 6 – етопозид, 7 – доксорубіцин, 8 – бісфосфонати.

Згідно з рис. 5.5, хірургічна кастрація була здійснена у 12 (36,4%) хворих 1-ї групи, у 33 (37,9%) – 2-ї і у 12 (26,7%) – 3-ї. Окрім РПЕ в основній групі в одному (2,2%) випадку виконано уретеротомію (у 2-й групі - у 2,0%, у 3-й також у 2,0%). У зв'язку з поширеністю пухлинного процесу, лімфаденектомія була проведена загалом у 17 хворих. Відповідно в основній групі у 4 (8,9%) пацієнтів, у 1-й групі порівняння – у 8 (8,1%) і в 2-й – у 5 (9,8%). Серед хворих, що склали 1-шу групу порівняння, в одному випадку (1,0%) здійснено цистектомію і резекцію нирки, у двох (2,0%) – нефростомію і резекцію сечового міхура. У 2-й групі порівняння двічі (3,9%) проведено уретероцистонеостомію і в одному випадку (2,0%) – пластику сечоводу.

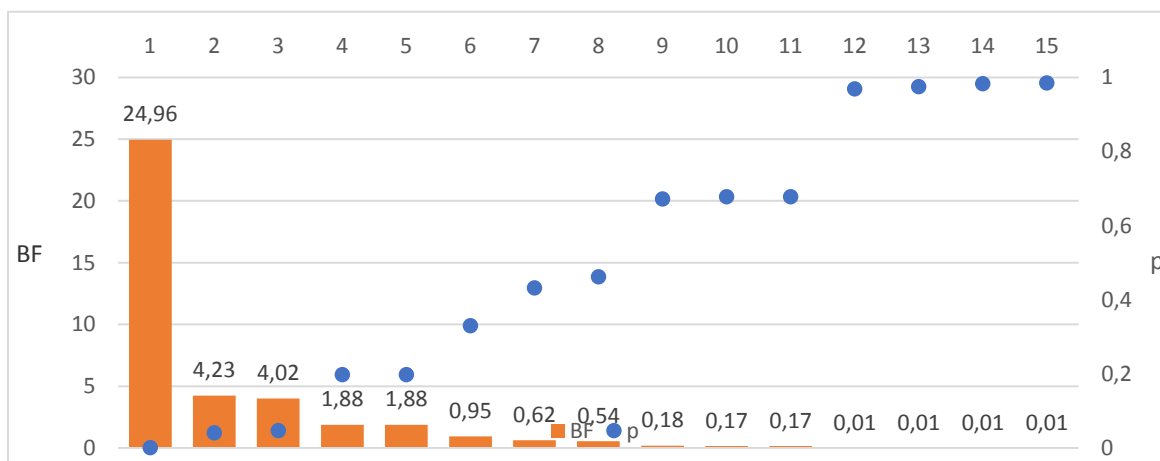


Рис. 5.6. Ступінь впливу ПТ на частоту і характер після променевих ускладнень у хворих на РПЗ

Примітка. 1 – гострий коронарний синдром, 2 – периферична полінейропатія, 3 – гостра судинна недостатність, 4 – тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії, 5 – герпесна вірусна інфекція, 6 – мієлодепресія, 7 – гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит, 8 – променевий дерматит, 9 – тромбофлебіт, 10 – нестримне блювання, 11 – виражена діарея, 12 – гострий панкреатит, 13 – жовтяниця, 14 – гостре порушення мозкового кровообігу, 15 – тромбоз мезентеріальних судин.

Згідно з табл. 5.4, 20 пацієнтів (13,9% від кількості хворих 1-ї та 2-ї груп) у разі прогресування захворювання, розвитку гормон-рефрактерного РПЗ, отримували додатково доксетаксел, 5 (3,5%) – відповідно 5-фторурацил, цисплатин і доксорубіцин, 1 (0,7%) – іринотекан, 4 (2,8%) – циклофосфан, 5 (3,5%) – етопозид. Необхідно зазначити, що 5-фторурацил та іринотекан використовували при лікуванні пацієнтів лише 2-ї групи (відповідно $\chi^2 = 3,85$, $p = 0,049$ і $\chi^2 = 1,39$, $p = 0,238$).

Якщо в основній групі хворих на РПЗ ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ, мали місце у 4 (8,9%) хворих, то у 2-й (1-ша група порівняння) – у 15 (15,2%), а в 3-й (2-га група порівняння) – у 7 (13,7%). Очевидно, що 1-ша група відзначалася достовірно меншою кількістю ускладнень порівняно з 2-ю і 3-ю, що продемонстрував непараметричний аналіз Макнемара-Фішера (відповідно $\chi^2 = 4,18$, $p = 0,041$ і $\chi^2 = 5,41$, $p = 0,020$).

Таблиця 5.5

**Ступінь впливу окремих чинників перебігу РПЗ на характер
рецидивування та метастазування пухлинного процесу**

Фактори	Групи хворих			
	основна (1-ша)		порівняння (2-га)	
	D	p	D	p
Поширеність пухлини (TNM)	0,94	0,431	1,32	0,255
Розмір пухлини (за даними УЗД)	0,76	0,524	1,51	0,185
GS	0,81	0,498	2,68	0,045
STT	1,33	0,277	1,71	0,128
GDT	0,45	0,716	1,60	0,156
IWT	4,41	0,038	3,61	0,003
Метастази в лімфовузли (M1a)	1,06	0,376	1,58	0,163
Метастази у віддалені органи (M1c)	0,15	0,930	1,15	0,341
Метастази в кістки скелета (M1b)	0,30	0,826	2,08	0,063

Дисперсійний аналіз Брауна-Форсайта довів вплив проведеної ПТ (рис. 5.6) на виникнення ятрогенної полінейропатії (BF = 4,23, $p = 0,041$), гострої судинної недостатності (BF = 4,01, $p = 0,047$) та гострого коронарного синдрому (BF = 24,96, $p = 0,001$), яких в основній групі дослідження ($n = 45$) не констатували.

Рецидиви РПЗ у 1-й, 2-й і 3-й групах виникли в середньому через $4,9 \pm 0,55$, $4,0 \pm 0,22$ і $4,6 \pm 0,34$ років, а їх частота склала 5 (11,1%), 57 (57,6%) і 15 (29,4%) випадків відповідно. Отже, в 1-й (основній) групі частота рецидивів РПЗ була у 5,2 раз менше, ніж у 2-й ($\chi^2 = 27,24$, $p < 0,001$) і в 2,7 рази, порівняно з 3-ї групою ($\chi^2 = 4,85$, $p = 0,028$). Процес рецидивування РПЗ у 1-й і 2-й групах був тісно пов'язаний із показником IWT ($D = 4,41$, $p = 0,038$, $D = 3,61$, $p = 0,003$), а у 2-й – лише з початковим показником GS (D

= 2,68, $p = 0,045$), із строками початку ПТ після хірургічного втручання ($D = 21,33$, $p = 0,001$, з сумарною сумою ПТ ($= 0,001$)), з сумою ПТ ($= 0,001$), зсумарною сумою ПТ ($= 0,001$), з сумою ПТ ($= 0,001$), с сумою 0,001), із сумарною вогнищевою дозою опромінення ($D=3,40$, $p=0,005$), а також із СВД, отриманою хворими при опроміненні метастазів у кістках скелета ($D=4,21$, $p=0,001$). Виникнення рецидиву захворювання в 3-й групі було тісно пов'язане з призначення ХТ загалом без конкретизації лікарського препарату ($D=3,11$, $p=0,017$), а також термінами проведення ПТ після радикальної простатектомії ($D=3,45$, $p=0,010$). Представлені дані відображено в табл. 5.5 і 5.6.

Таблиця 5.6

**Ступінь впливу окремих факторів, що характеризують ПТ, на
характер рецидивування РПЗ**

Фактори	Групи хворих			
	основна (1-ша)		порівняння (2-га)	
	D	P	D	p
Включення до плану лікування ГТ	0,52	0,668	1,32	0,256
Проведення ХТ	0,66	0,582	0,74	0,623
Терміни проведення ПТ після РПЕ	0,13	0,943	21,33	<0,001
Сумарна осередкова доза (СОД)	0,3	0,758	3,40	0,005
Разова осередкова доза (РОД)	0,83	0,486	2,09	0,061
Індекс маси тіла	0,43	0,732	2,26	0,044
Вплив на ложе видаленої пухлини (СОД)	0,64	0,596	1,41	0,218
Вплив на віддалені метастази (M1a) - СОД	-	-	0,41	0,877
СОД на шляху регіонарного лімфовідтоку	0,45	0,718	4,21	0,001

Таким чином, проведення курсу ПТ в ранньому післяопераційному періоді до підтвердженого в процесі динамічного спостереження біохімічного рецидиву захворювання дає змогу достовірно знизити частоту

(у 5,2 раз) і та терміни (у середньому на 10 місяців) виникнення рецидивів пухлинного процесу, нівелювати їхню залежність від сумарної дози проведеного опромінення і дози впливу на метастази у кістки скелета, при цьому рідше використовувати ХТ (зокрема, антиметаболіти) і частіше уникати ускладнень, пов'язаних із проведенням ХТ та ПТ, зокрема унеможливити розвиток полінейропатії, гострої судинної недостатності та гострого коронарного синдрому.

5.2. Вплив параметрів, що характеризують ПТ, на динаміку клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у хворих на РПЗ

Як свідчить виконаний багатофакторний дисперсійний аналіз Вілкоксона-Рао, параметри, що характеризують променеву терапію (СОД, РОД, СОД на місці видаленої пухлини, СОД на шляху регіонарного метастазування, строки проведення променевої терапії), впливають на характер інтегральної динаміки показників маркерів пухлинного процесу ($WR = 4,59$, $p < 0,001$), а однофакторний аналіз Брауна-Форсайта демонструє залежність вмісту ПСА ($BF = 5,73$, $p < 0,001$), а однофакторний аналіз Брауна-Форсайта демонструє залежність вмісту в крові ПСА ($BF=5,73$, $p<0,001$) і активності АРР ($BF=3,58$, $p=0,001$) від параметрів, що відображають показники, які характеризують ПТ, що знайшло своє відображення на рис. 5.7.

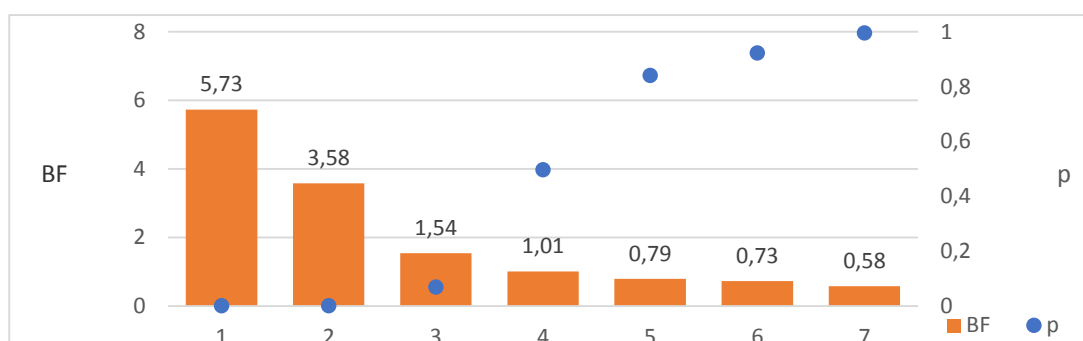


Рис. 5.7. Ступінь впливу параметрів, що характеризують ПТ, на динаміку клініко-лабораторних маркерів РПЗ.

Таблиця 5.7

**Показники клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у
крові хворих на РПЗ (основна група)
($M \pm SE$)**

Показники	Етап обстеження (n=45)		Відмінності	
	вихідний рівень	після закінчення лікування	t	p
ПСА, нг/мл	39,2 $\pm$ 2,44	2,2 $\pm$ 0,08	15,15	<0,001
TS, нмоль/л	18,8 $\pm$ 1,10	10,0 $\pm$ 0,59	7,93	<0,001
LT, мО/мл	4,7 $\pm$ 0,39	3,9 $\pm$ 0,33	4,14	<0,001
ISF1, нг/мл	246,5 $\pm$ 10,80	180,1 $\pm$ 10,21	5,94	<0,001
APP, нг/мл	6,1 $\pm$ 0,28	4,1 $\pm$ 0,16	5,53	<0,001
AP, О/л	163,6 $\pm$ 4,00	148,1 $\pm$ 3,77	3,40	<0,001
GH, О/л	162,1 $\pm$ 7,04	160,8 $\pm$ 5,98	0,16	0,872

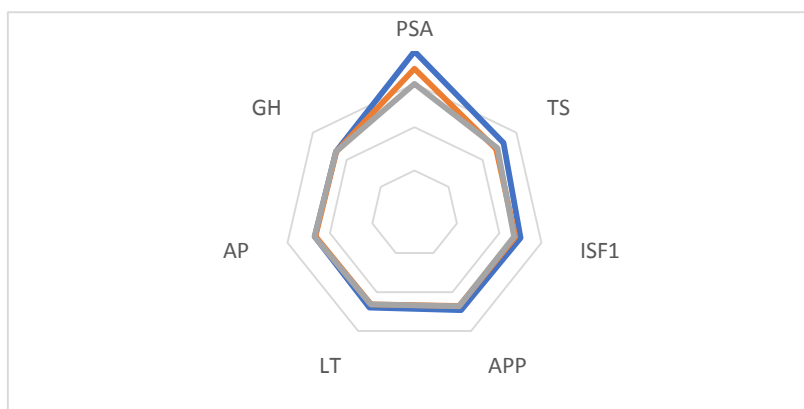


Рис. 5.8. Відмінності у показниках клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у хворих 1-ї (чорна крива), 2-ї (світла крива) і 3-ї (біла крива) груп після закінчення курсу ПТ порівняно з аналогічними вихідними, які прийняті за 100% (ln, %).

Після закінчення курсу ПТ у хворих 1-ї (основної) групи спостерігається достовірне зменшення ПСА в 17,8 разів ($t=15,15$, $p<0,001$), TS на 88% ($t=7,93$, $p<0,001$), LT на 21% ($t=4,14$, $p<0,001$),

ISF1 на 37% ($t=5,94$, $p<0,001$), APP на 49% ($t=5,53$, $p<0,001$) і AP на 11% ($t=3,40$, $p=0,002$), що представлено в табл. 5.7 і на рис. 5.8-5.10, а на рис. 5.11 зображено відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH).

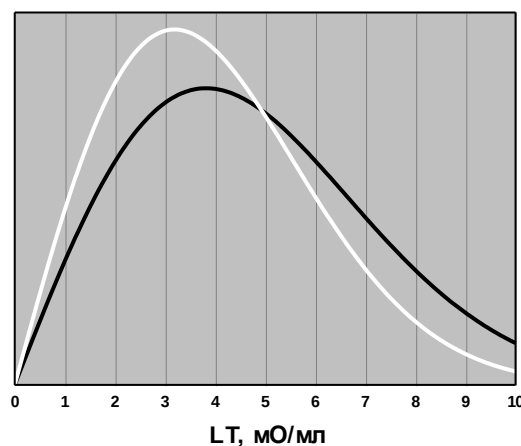
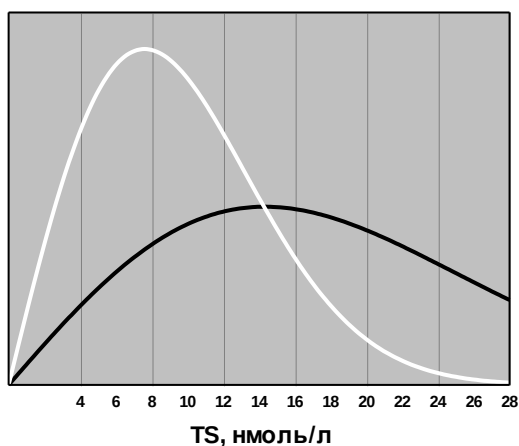
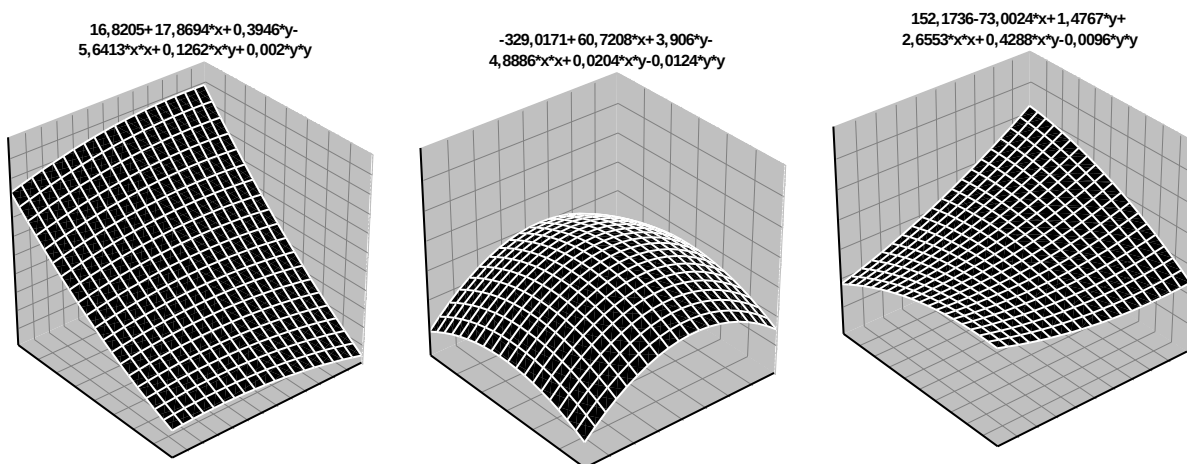


Рис. 5.9. Криві Релея показника TS. **Рис. 5.10.** Криві Релея показника LT.

Графічні відмінності показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ у крові хворих основної (1-ї) групи до (темні криві) і після закінчення курсу ПТ (світлі криві).



Здорові

До лікування

Після закінчення
лікування

Рис. 5.11. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH) у крові умовно здорових донорів і хворих на РПЗ основної (1-ї) групи після закінчення лікування.

Аналогічні клініко-лабораторних показників у крові хворих на РПЗ зафіксовано у 2-й групі (табл. 5.8, рис. 5.12-5.14), в той час як пацієнти 3-ї

групи характеризуються відсутністю достовірної динаміки активності у крові АР (табл. 5.9, рис. 5.15-5.17).

Таблиця 5.8

**Показники клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у
крові хворих на РПЗ 2-ї групи порівняння ($M \pm SE$)**

Показники	Етап обстеження (n=99)		Відмінності	
	вихідний рівень	рівень після закінчення лікування	t	p
ПСА, нг/мл	30,5±1,68	3,8±0,65	16,50	<0,001
TS, нмоль/л	18,7±0,65	15,4±0,57	6,59	<0,001
LT, мО/мл	4,9±0,23	4,8±0,21	4,22	<0,001
ISF1, нг/мл	230,7±7,73	196,9±7,47	5,40	<0,001
APP, нг/мл	5,6±0,18	5,0±0,14	2,77	0,007
AP, О/л	168,7±1,98	155,9±2,63	5,06	<0,001
GH, О/л	149,5±3,70	149,2±3,51	0,14	0,886

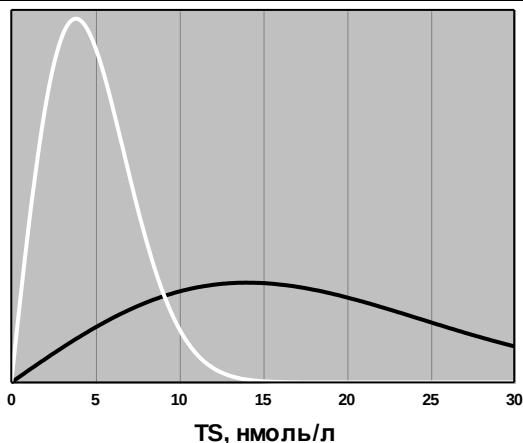


Рис. 5.12. Криві Релея показника
TS.

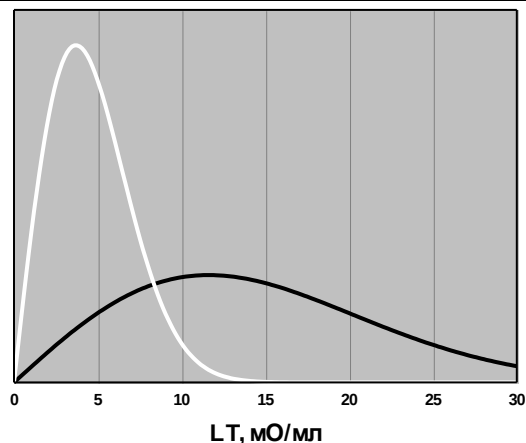


Рис. 5.13. Криві Релея показника
LT.

Графічні відмінності показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ у хворих групи порівняння (2-ї) до (темні криві) і після закінчення курсу ПТ (світлі криві).

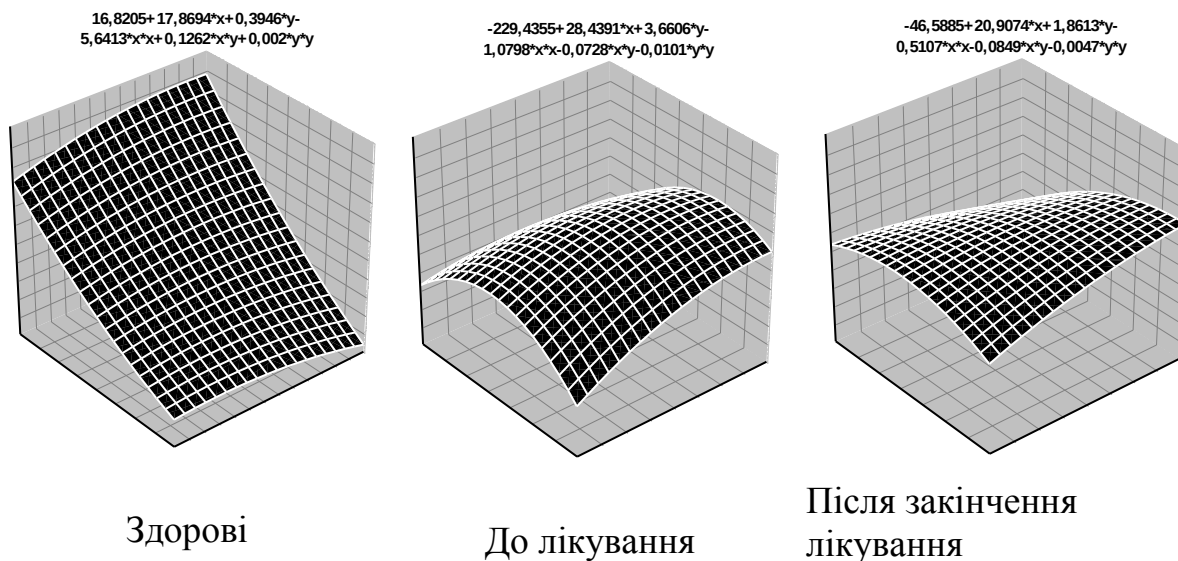


Рис. 5.14. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH) у крові умовно здорових донорів і хворих на РПЗ групи порівняння (2-ї) до і після закінчення лікування.

Таблица 5.9

Показники клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу у крові хворих на РПЗ 3-ї групи порівняння (M±SE)

Показники	Етап обстеження (n=51)		Відмінності	
	вихідний рівень	рівень після закінчення лікування	t	p
ПСА, нг/мл	29,0±2,13	3,7±1,31	10,80	<0,001
TS, нмоль/л	18,7±0,87	14,4±0,81	5,34	<0,001
LT, мО/мл	4,8±0,31	4,6±0,27	2,59	0,012
ISF1, нг/мл	222,4±11,11	202,4±10,86	3,16	0,003
APP, нг/мл	5,4±0,23	4,8±0,16	2,96	0,005
AP, О/л	157,3±2,80	152,8±2,96	1,53	0,134
GH, О/л	139,4±4,87	138,5±4,51	0,15	0,882

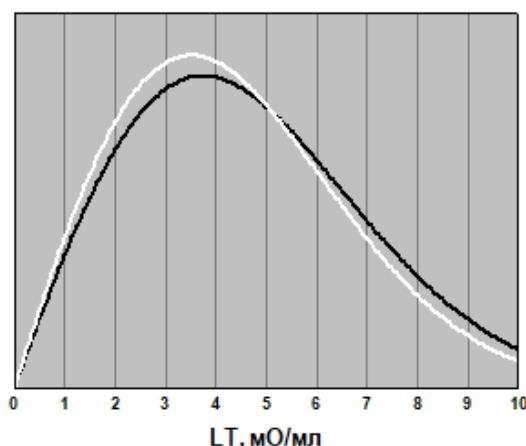
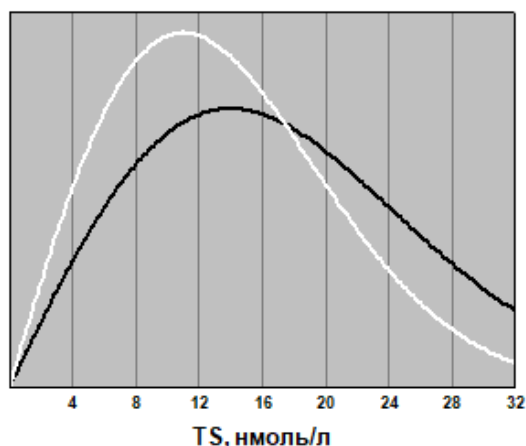
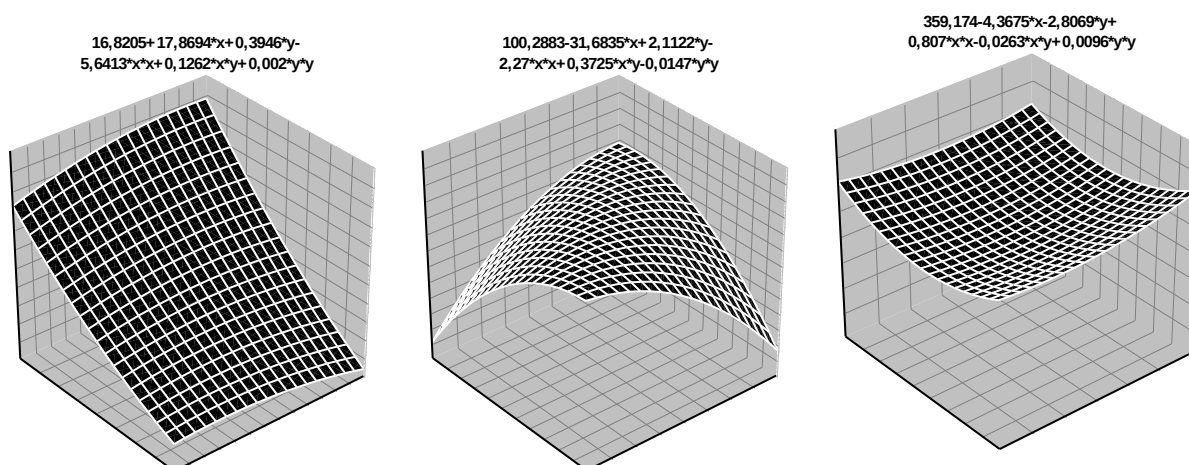


Рис. 5.15. Криві Релея показника TS. **Рис. 5.16.** Криві Релея показника LT.

Графічні відмінності показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ у хворих групи порівняння (3-ї) до (темні криві) і після закінчення курсу ПТ (світлі криві).



Здорові

До лікування

Після закінчення
лікування

Рис. 5.17. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних показників активності ферментів (APP+AP+GH) у крові умовно здорових донорів і хворих на РПЗ групи порівняння (3-ї) до і після закінчення лікування.

Якщо у 2-й групі (групі порівняння) на динаміку інтегральних показників маркерів РПЗ за результатами ANOVA/MANOVA чинять достовірно високий вплив усі вивчені фактори перебігу пухлинного процесу (табл. 5. 10), то в 1-й (основній) групі такий зв'язок стосується лише показників STT (WR=1,87, $p=0,022$, $p<0,023$).10), і IWT (WR=1,73,

$p<0,001$), наявності метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах ($WR=2,32$, $p=0,001$), внутрішніх органах ($WR=1,89$, $p=0,021$) і кістках скелета ($WR=2,55$, $p<0,001$), а у 3-ій групі – лише показників STT ($WR=2,54$, $p=0,001$), GDT ($WR=2,31$, $p=0,022$) і IWT ($WR=1,71$, $p<0,001$).

Таблиця 5.10

**Ступінь впливу окремих факторів перебігу РПЗ на динаміку
інтегральних показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного
процесу**

Фактори	Групи хворих			
	основна (1-ша)		порівняння (2-га)	
	WR	p	WR	p
Поширеність пухлини (TNM)	1,20	0,185	1,90	<0,001
Розмір пухлини (за даними УЗД)	1,59	0,069	2,65	<0,001
GS	1,50	0,059	1,96	0,001
STT	1,87	0,023	2,84	<0,001
GDT	1,25	0,233	2,10	<0,001
IWT	1,73	<0,001	1,42	<0,001
Метастази в регіон. лімфовузли	2,32	0,001	1,94	<0,001
Метастази у віддалені органи	1,89	0,021	1,95	<0,001
Метастази в кістки скелета	2,55	<0,001	1,95	<0,001

Як свідчить одно факторний дисперсійний аналіз, у 1-й групі ступінь змін показника TS у процесі лікування тісно пов'язаний з вихідними значеннями GS ($D=5,24$, $p<0,001$), ПСА, ISF1 і APP – з рівнем IWT (відповідно $D=16,58$, $p<0,001$, $D=7,68$, $p=0,003$, $D=51,68$, $p<0,001$), а активність AP – з метастазуванням у кістки скелета ($D=3,44$, $p=0,004$). У 2-й групі подібний зв'язок також простежується відносно GS → TS ($D=3,01$, $p<0,001$), при цьому має місце вплив ступеня поширеності пухлинного

процесу і розмірів первинної пухлини на динаміку ПСА (відповідно $D=6,54$, $p<0,001$ і $D=5,91$, $p<0,001$), а GS на LT ($D=1,84$, $p=0,024$).

Таким чином, особливості медичної технології проведення ПТ у хворих на РПЗ впливають на інтегральні зміни маркерів пухлинного процесу, зокрема, на відновлення показників у крові ПСА і активності APP, причому в основній групі з раннім початком ПТ після простатектомії позитивні зміни вивчених параметрів більш істотні, не залежать від чинників, що характеризують поширеність пухлинного процесу і біологічні особливості пухлини. При цьому характер динаміки рівнів ПСА, APP і ISF1 тісно пов'язаний з вихідним IWT.

5.3. Віддалені результати лікування хворих на РПЗ залежно від схеми проведеного лікування

Загальноприйнятим стандартом лікування пацієнтів із локалізованим РПЗ є РПЕ з подальшим, ад'ювантним курсом ПТ. Водночас існує методика неоад'ювантного використання антиандрогенів із подальшим виконанням РПЕ в радикальному обсязі [52], [83], [271]. Як правило, такі пацієнти з «відтермінованим» хірургічним втручанням класифікуються, як pT3pN0 [301].

Запропонований нами варіант лікування хворих на РПЗ дав змогу достовірно підвищити 5-річну виживаність хворих (рис. 5.18), яке в 1-й групі становило 57%, а в 2-й тільки 23% ($\chi^2 = 5,98$, $p=0,015$). Така відмінність, на нашу думку, пов'язана з характером розподілу вперше виявлених хворих з урахуванням поширеності пухлинного процесу та обраної тактики лікування. Наприклад, у 2019 році, за даними Національного канцер-реєстру України, з 8178 випадків захворювання на частку хворих, у яких діагностовано вже II-III стадію пухлинного процесу, припадало 55% усіх первинних зареєстрованих пацієнтів. Водночас, оперативне втручання було виконано тільки у 20%. Необхідно також зазначити, що тривалість життя хворих у 1-й групі, порівняно з 2-ю, була в

1,5 рази більшою (у середньому на 3,6 року), складаючи відповідно $125,6 \pm 5,20$ і $82,5 \pm 5,22$ місяців ($t = 4,22$, $p < 0,001$). У 3-й групі цей показник, порівняно з основною ,групою статистично не відрізнявся і становив $108,8 \pm 15,74$ місяців.

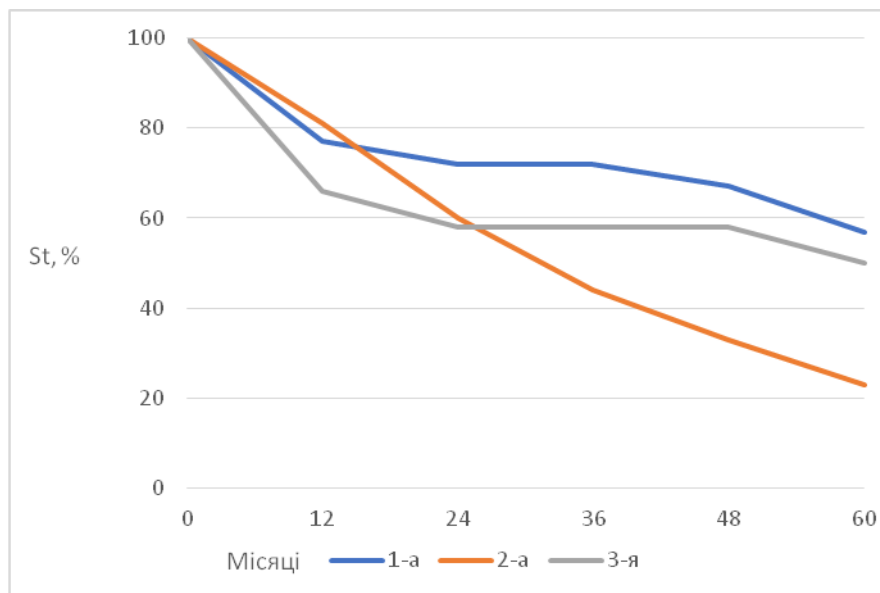


Рис. 5.18 Виживаність хворих на РПЗ різних груп (%).

Як видно з табл. 5.11 і табл. 5.12, на тривалість життя хворих 2-ї групи впливали вихідні показники GS ($D=2,90$, $p=0,019$) і STT ($D=2,33$, $p=0,047$), а також рівень активності у крові GH ($D=2,54$, $p=0,033$), що показав однофакторний дисперсійний аналіз. Необхідно підкреслити, що запропонований підхід до використання ПТ у хворих на РПЗ дав змогу нівелювати таку залежність, а отже, досягти позитивних результатів. Крім того, у групі порівняння (2-й) констатовано зворотний кореляційний зв'язок тривалості життя хворих із показником активності у крові APP ($r=0,291$, $p=0,012$).

Таблиця 5.11

Ступінь впливу окремих факторів перебігу пухлинного процесу на тривалість життя хворих на РПЗ

Фактори	Групи хворих			
	основна (1-ша)		порівняння (2-га)	
	D	p	D	p
Поширеність пухлини (TNM)	0,70	0,732	0,84	0,690
Розмір пухлини (за даними УЗД)	0,38	0,918	0,85	0,684
GS	0,61	0,782	2,90	0,019
Локалізація первинної пухлини	1,57	0,398	0,69	0,834
STT	1,83	0,214	2,33	0,047
GDT	0,66	0,751	1,41	0,254
IWT	1,56	0,400	2,01	0,083
Гістологічний варіант пухлини	-	-	0,72	0,810
Метастази в регіон. лімфовузли	0,57	0,804	0,65	0,868
Метастази у віддалені органи	0,93	0,613	0,70	0,830
Метастази в кістки скелета	0,65	0,759	0,69	0,838

Якщо в основній групі встановлено дисперсійний вплив на характер виживання хворих сумарної вогнищевої дози опромінення ($D=16,53$, $p=0,020$), то в групі порівняння – термінів початку ПТ після виконаної РПЕ ($D=68,51$, $p<0,001$). Тільки у 2-й групі відзначено прямий кореляційний зв'язок з моментом встановлення діагнозу ($r=+0,304$, $p=0,008$), СОД ($r=+0,333$, $p=0,004$) і сумарною дозою опромінення віддалених метастазів ($r=+0,323$, $p=0,005$).

Таблиця 5.12

Зв'язок тривалості життя хворих на РПЗ від вихідних показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу

Показники Маркерів	Групи хворих			
	1-ша		2-га	
	вплив (p D)	кореляція (p r)	вплив (p D)	кореляція (p r)
ПСА	0,421	0,288	0,391	0,279
TS	0,268	0,431	0,344	0,772
LT	0,647	0,575	0,117	0,362
ISF1	0,639	0,213	0,147	0,399
APP	0,803	0,836	0,595	0,012
AP	0,945	0,903	0,558	0,371
GH	0,466	0,503	0,033	0,441

Незважаючи на досягнутий за останні десятиліття значний прогрес у терапії злоякісних пухлин передміхурової залози, доволі високою залишається частота розвитку віддалених метастазів і рецидиву захворювання, особливо протягом перших двох-трьох років після хірургічного втручання. Необхідно також зазначити, що після виконання радикального хірургічного втручання, рецидив на місці видаленої передміхурової залози, як правило, виникає безсимптомно і, навіть з урахуванням інформативності наявних методів діагностики, досить складно діагностується. Водночас для визначення стратегії лікування в кожному конкретному випадку необхідне індивідуальне прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу.

Аналіз результатів, наведених наразі у великій кількості публікацій, свідчить про те, що використання в повсякденній практиці лише

стандартних клініко-лабораторних та клініко-патологічних показників (рівень простатичного специфічного антигену (ПСА), міжнародна класифікація пухлин за системою TNM, гістопатологічна градація, сума балів за шкалою Глісона (Gleason grade), дані КТ та МРТ може спричиняти хибну оцінку ступеня злоякісності РПЗ, що в подальшому ускладнює вибір адекватної тактики лікування.

Підсумок

Застосування розробленого алгоритму проведення ПТ з урахуванням клініко-патологічних особливостей РПЗ та показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту дозволяє достовірно підвищити 5-річну виживаність хворих на 34 % та у 1,5 рази збільшити їх тривалість життя

Методика проведення ПТ у хворих на РПЗ, яку використовують у рутинній практиці, найефективніша за умов низької активності АР, у випадках розмірів пухлини менше ніж 2 бали і за відсутності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Високі рівні у крові АРР і LT вказують на необхідність призначення доз опромінення >70 Гр і обов'язкового променевого впливу на шляхи РЛВ.

Отримані дані дали змогу встановити, що використання ПТ у разі виникнення біохімічного рецидиву пухлинного процесу та прогресування РПЗ, дозволяє відмовитися від використання ХТ, що сприяє підвищенню якості життя хворих.

Отже, запропонований алгоритм використання «ранньої» ПТ після радикальної простатектомії у хворих на РПЗ дозволяє у 5,2 разів знизити частоту та строки (у середньому на 10 місяців) розвитку рецидивів пухлинного процесу, нівелювати їхню залежність від сумарної вогнищевої дози опромінення та сумарної дози впливу на метастази в кістки скелета.

Особливості проведення ПТ у хворих на РПЗ асоціюються з інтегральними змінами клініко-лабораторних маркерів пухлинного

процесу, зокрема, на стабілізацію показників у крові ПСА і активності АРР, причому в основній групі з «раннім» початком ПТ після РПЕ позитивні зміни досліджених параметрів були більш суттєвими і не залежали від поширеності пухлинного процесу, розмірів первинної пухлини і ступеня диференціювання. При цьому характер динаміки рівнів ПСА, АРР і ISF1 тісно пов'язаний з вихідним IWT.

Результати, описані в розділі 5 опубліковані у [15].

РОЗДІЛ 6. БІОІНФОРМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ЕКСПРЕСІЇ ПУХЛИНО-АСОЦІЙОВАНИХ МІКРОРНК ПРИ РПЗ

6.1. Експресія пухлинно-асоційованих мікроРНК при РПЗ із використанням бази даних UALCAN

Аналіз бази даних UALCAN дозволив встановити особливості експресії мікроРНК-145 при розвитку та прогресії РПЗ. Перш за все необхідно зауважити на відсутності достовірної різниці рівнів мікроРНК-145 у немалігнізованій та злоякісно трансформованій тканині РПЗ (Рис.6.1.).

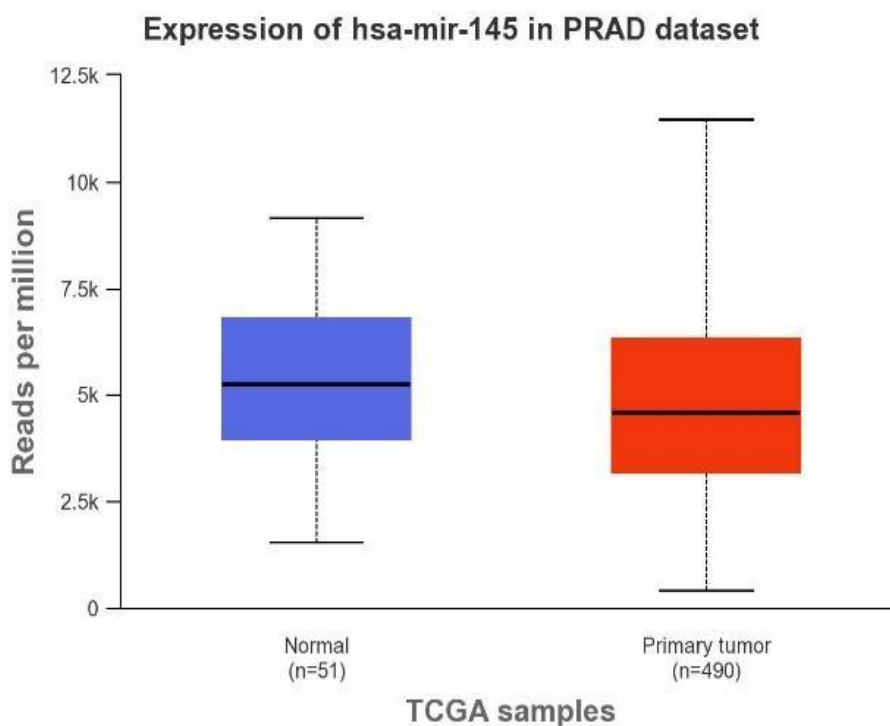


Рис.6.1. Експресія мікроРНК-145 у нормальній та злоякісно трансформованій тканині передміхурової залози відповідно до UALCAN.

Виявлено, що в новоутвореннях передміхурової залози із метастатичним ураженням регіонарних лімфатичних вузлів експресія мікроРНК-145 була достовірно нижчою ніж у тканині пухлин без ураження лімфатичних вузлів метастазами (на 11,2%; $p=1.84\text{e}^{-3}$), а також у

немалігнізованій тканині передміхурової залози (на 22,0%; $p=5.83e^{-3}$) (Рис.6.2.).

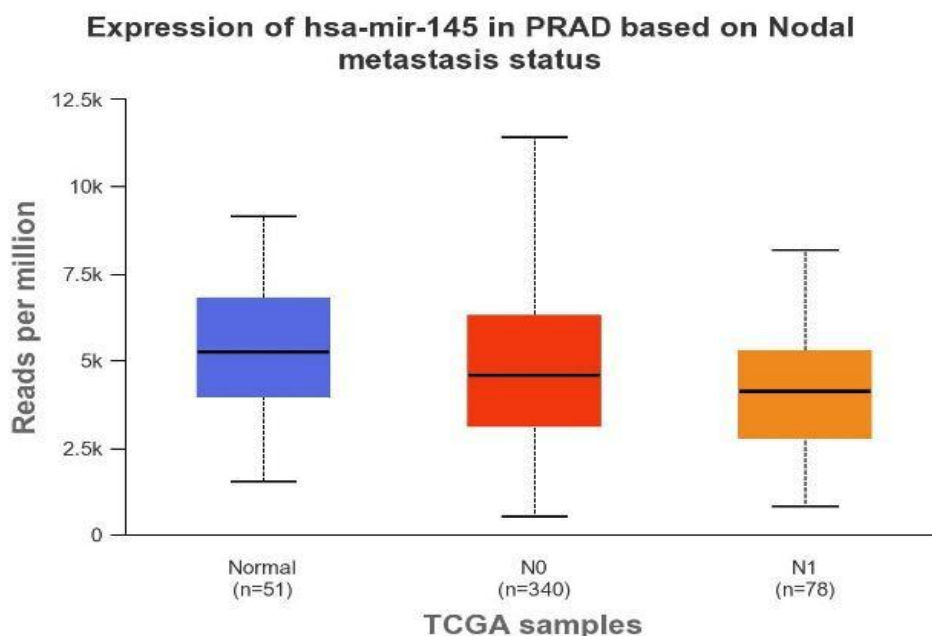


Рис.6.2. Зв'язок показників експресії мікроРНК-145 у тканині РПЗ із статусом ураження регіонарних лімфатичних вузлів відповідно до UALCAN. Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ категорії N1

З'ясовано, що рівень експресії мікроРНК-145 у тканині РПЗ обернено залежить від суми балів за Глісоном (Рис.6.3.). Так, показники експресії цієї мікроРНК в новоутвореннях із сумою балів за Глісоном 6 складала 6540 у.о. із індивідуальними коливаннями від 12400 у.о. до 2330 у.о.. У тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном 7, 8, 9 та 10 балів показники експресії мікроРНК-145 складала відповідно 4756 у.о. із коливаннями від 11676 у.о. до 1252 у.о., 4756 у.о. із коливаннями від 11228 у.о. до 411 у.о., 4119 у.о. із коливаннями від 9485 у.о. до 806 у.о. та 3554 у.о. із коливаннями від 4109 у.о. до 675 у.о., і були на 27,3% ($p=1.10e^{-3}$), 35,2% ($p=9.21e^{-4}$), 37,1% ($p=1.93e^{-5}$) та 45,7% ($p=4.19e^{-2}$), відповідно, достовірно меншими порівняно із зразками тканини РПЗ із індексом Глісона 6. Крім того, тканина новоутворень передміхурової залози із сумою балів за Глісоном 7 мала достовірно вищі (на 13,4%, $p=2.35e^{-4}$) рівні експресії

мікроРНК-145 порівняно із зразками новоутворень із 9 балами за Глісоном. Статистично значущої різниці в показниках експресії мікроРНК-145 залежно від віку хворих на РПЗ не виявлено (Рис.6.4.).

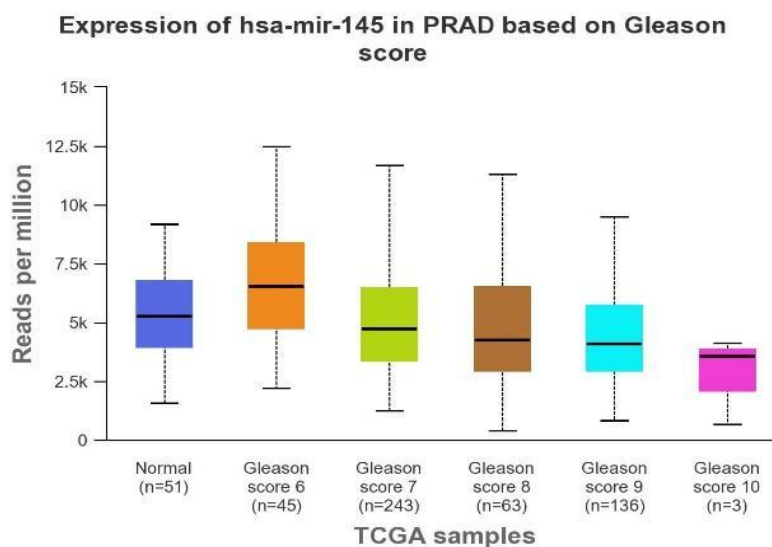


Рис.6.3. Зв'язок показників експресії мікроРНК-145 у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном відповідно до UALCAN. Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів 6 за Глісоном; # - $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів 7 за Глісоном

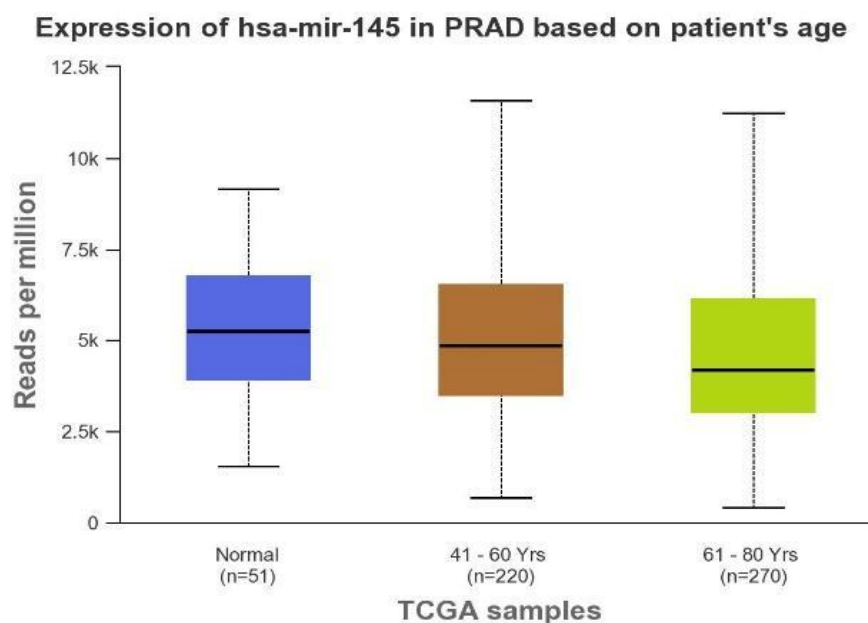


Рис.6.4. Зв'язок показників експресії мікроРНК-145 у тканині РПЗ із віком хворих відповідно до UALCAN.

В ході *in silico* дослідження встановлено, що тканина РПЗ характеризувалася зниженням на 22,4% ($p=3.77e^{-3}$) рівня експресії мікроРНК-100 (7834 у.о. із індивідуальними коливаннями від 720 у.о. до 15571 у.о.) порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози (10094 у.о. із індивідуальними коливаннями від 3001 у.о. до 14550 у.о.) (Рис.6.5.).

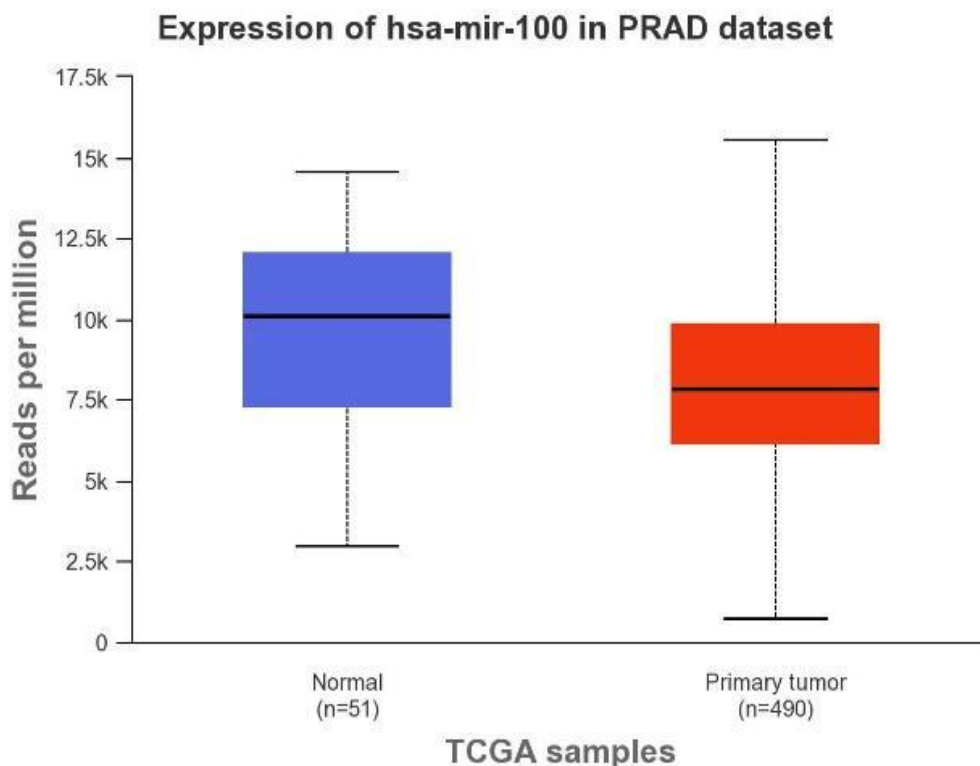


Рис.6.5. Експресія мікроРНК-100 у нормальній та злоякісно трансформованій тканині передміхурової залози відповідно до UALCAN. Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози

Достовірної різниці у показниках експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ залежно від віку хворих не виявлено. У тканині РПЗ хворих віком від 41 до 60 років експресія цієї мікроРНК складала 8051 у.о. із індивідуальними коливаннями від 1800 у.о. до 15221 у.о. , тоді як у пацієнтів віком від 61 до 80 років вона була на рівні 7456 у.о. із індивідуальними коливаннями від 316 у.о. до 15571 у.о. (Рис.6.6.). Не виявлено зв'язку показників експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ від

статусу ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Зокрема, у тканині РПЗ хворих із категорією N0 експресія цієї мікроРНК складала 7779 у.о. із індивідуальними коливаннями від 720 у.о. до 15571 у.о. , тоді як в пацієнтів категорії N1 вона була на рівні 7455 у.о. із індивідуальними коливаннями від 1800 у.о. до 14403 у.о. (Рис.6.7.).

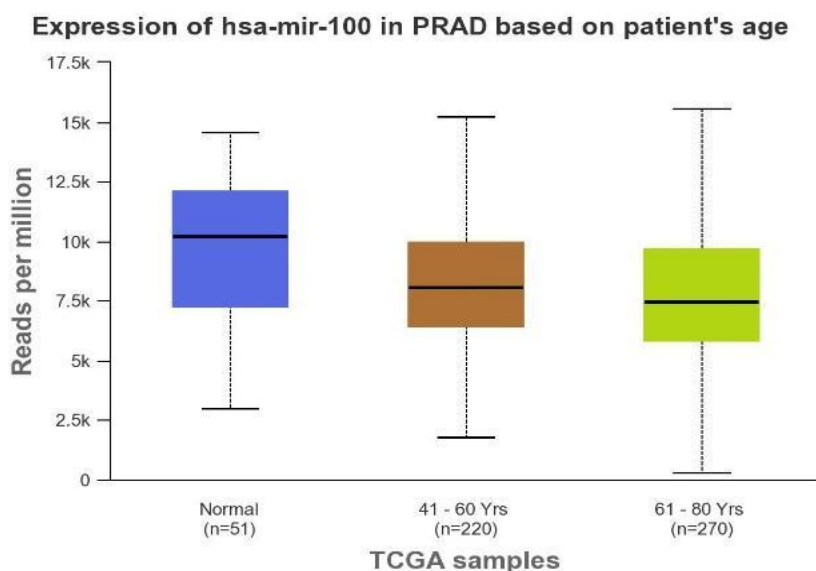


Рис.6.6. Зв'язок показників експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із віком хворих відповідно до UALCAN.

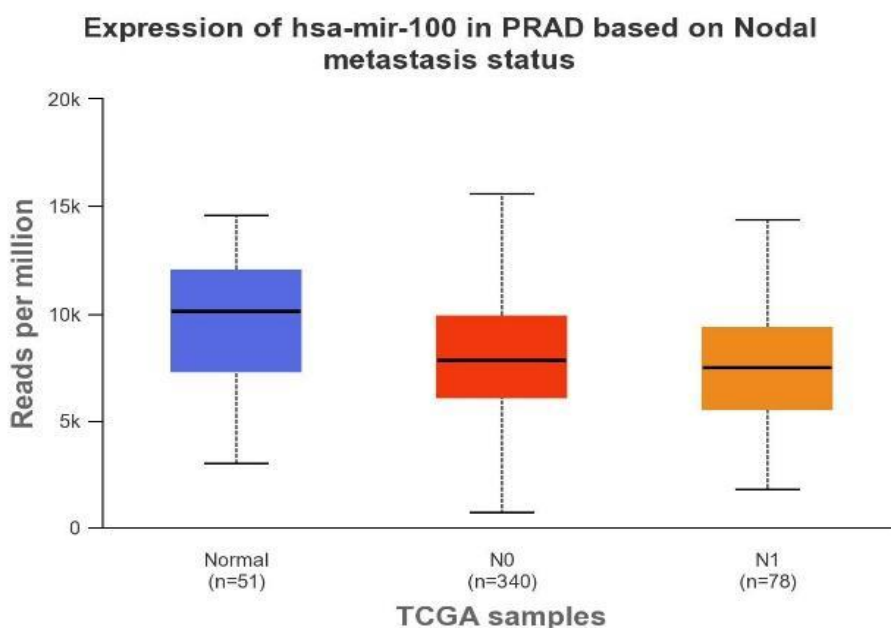


Рис.6.7. Зв'язок показників експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із статусом ураження регіонарних лімфатичних вузлів відповідно до UALCAN.

Доведено зв'язок показників експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном (Рис.6.8.). Збільшення рівня експресії мікроРНК-100 (на 16,5 % ($p=2.09e^{-2}$) та 19 % ($p=1.14e^{-3}$) відповідно) зафіксовано у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном 6, порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів за Глісоном 7 та 9 відповідно.

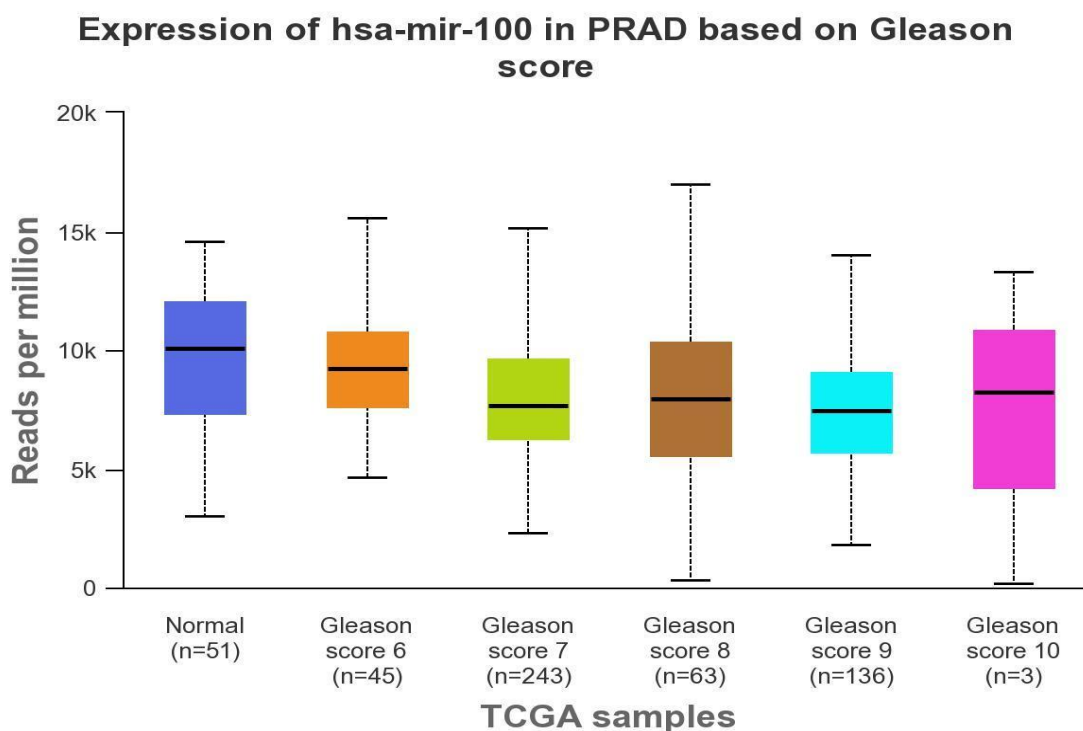


Рис.6.8. Зв'язок показників експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном відповідно до UALCAN. Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів за Глісоном 6.

При аналізі показників експресії мікроРНК-34а з'ясовано, що її рівень був на 28,7% ($p=3.77e^{-3}$) вищим у тканині РПЗ (77,1 у.о. із індивідуальними коливаннями від 13,4 у.о. до 179,3 у.о.) порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози (59,9 у.о. із індивідуальними коливаннями від 18,4 у.о. до 103,0 у.о.) (Рис.6.9.).

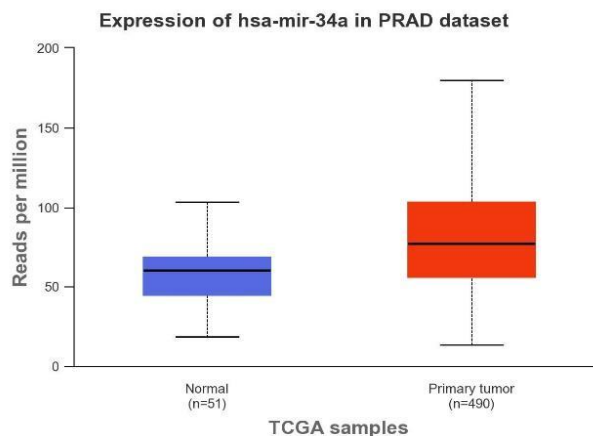


Рис.6.9. Експресія мікроРНК-34а у нормальній та злоякісно трансформованій тканині передміхурової залози відповідно до UALCAN. Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози.

Встановлено зв'язок рівня експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ від віку хворих. Зокрема у новоутвореннях пацієнтів віком від 40 до 61 року рівні цієї мікроРНК складали 73,7 у.о. із індивідуальними коливаннями від 13,4 у.о. до 173,8 у.о., в той час як у тканині РПЗ хворих віком від 61 до 80 років аналогічні показники були на 10% більшими ($p=7.14e^{-3}$) та становили 81,1 у.о. із індивідуальними коливаннями від 15,0 у.о. до 188,7 у.о. (Рис.6.10.).

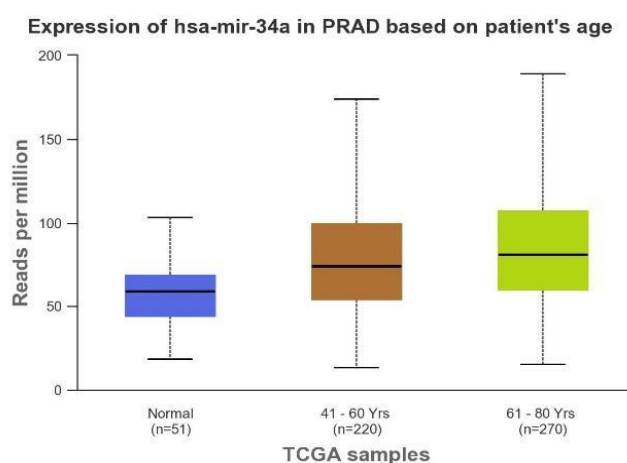


Рис.6.10. Зв'язок показників експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ із віком хворих відповідно до UALCAN. Примітка: * - порівняно із тканиною РПЗ хворих віком від 41 до 60 років.

Виявлено, що рівень експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ не залежить від ступеня ураження регіонарних лімфатичних вузлів. Зокрема, у тканині РПЗ хворих із категорією N1 експресія цієї мікроРНК становила 67,0 у.о. із індивідуальними коливаннями від 28,3 у.о. до 137,2 у.о., в той час як у хворих з відсутністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів аналогічний показник дорівнював 77,2 у.о. із індивідуальними коливаннями від 13,4 у.о. до 179,4 у.о., (Рис.6.11.). При цьому показано, що немалігнізована тканина передміхурової залози характеризувалася достовірно нижчими показниками експресії мікроРНК-34а порівняно із тканиною РПЗ категорій N0 та N1 ($p=6.92 \cdot 10^{-11}$ та $p=6.55 \cdot 10^{-4}$ відповідно).

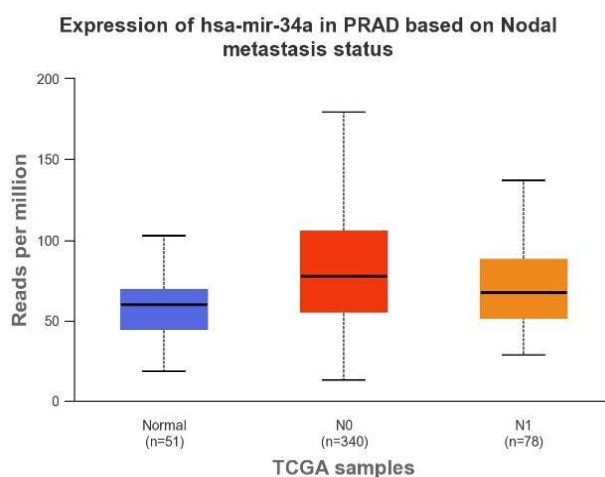


Рис.6.11. Зв'язок показників експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ із статусом ураження регіонарних лімфатичних вузлів відповідно до UALCAN.

Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози.

Встановлено, що рівень експресії пухлинно-асоційованої мікроРНК-34а зворотно корелює з індексом Глісона. Зокрема, у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном 7 рівень зазначеної мікроРНК був на 8% ($p=7.14 \cdot 10^{-3}$) меншим у порівнянні з аналогічними показниками у новоутвореннях із індексом Глісона 6 (Рис.6.12.).

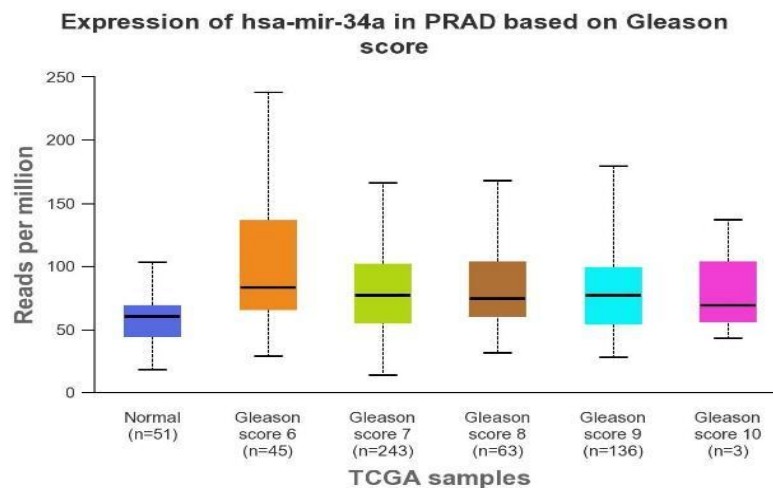


Рис.6.12. Зв'язок показників експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном відповідно до UALCAN.

Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів 6 за Глісоном.

При аналізі показників мікроРНК-21 з'ясовано, що рівень її експресії був на 51,1% ($p=1.62e^{-12}$) більшим у тканині РПЗ (108302 у.о. із індивідуальними коливаннями від 14441 у.о. до 223509 у.о.) порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози (53063 у.о. із індивідуальними коливаннями від 19946 у.о. до 90418 у.о.) (Рис.6.13.).

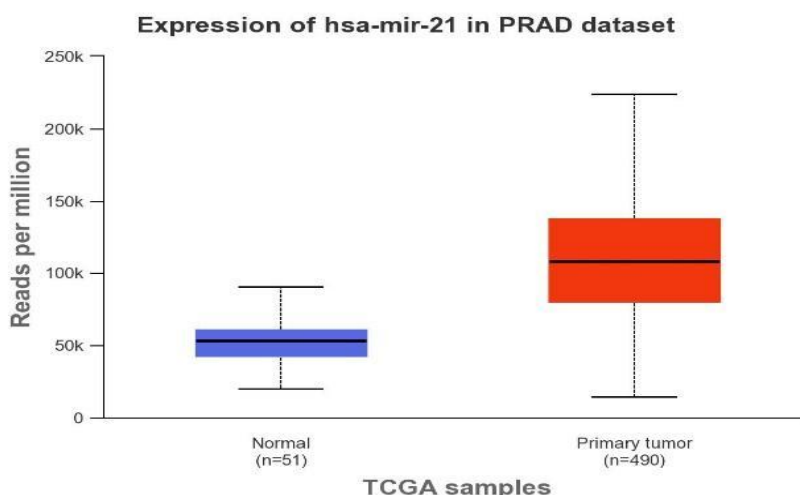


Рис.6.13. Експресія мікроРНК-21 у нормальній та злоякісно трансформованій тканині передміхурової залози відповідно до UALCAN.

Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози

Не виявлено зв'язку експресії мікроРНК-21 у тканині РПЗ із віком хворих. Рівень досліджуваної мікроРНК у пухлинній тканині пацієнтів віком від 41 до 60 років складав 107342 у.о. із коливаннями від 14441 у.о. до 212989 у.о., тоді як у зразках РПЗ хворих віком від 61 до 80 років аналогічний показник становив 108652 у.о. із відхиленнями індивідуальних значень від 30941 у.о. до 223509 у.о.. Показано, що рівень мікроРНК-21 у тканині РПЗ пацієнтів обох вікових груп був на 50,0% (для хворих віком від 41 до 60 років, $p < 1e^{-12}$) та 51,5% (для хворих віком від 61 до 80 років, $p = 1.62e^{-12}$) більшим у порівнянні з показниками експресії цієї мікроРНК у немалігнізованій тканині передміхурової залози (Рис.6.14.).

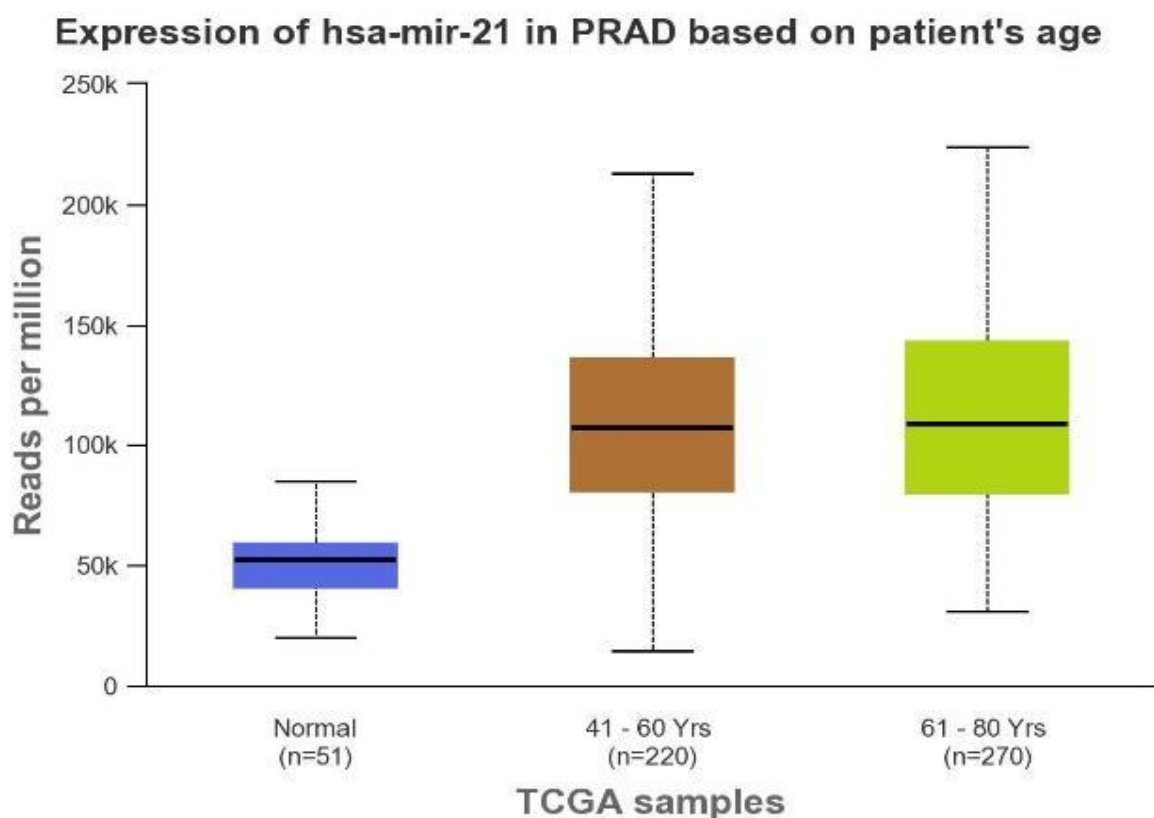


Рис.6.14. Зв'язок показників експресії мікроРНК-21 у тканині РПЗ із віком хворих відповідно до UALCAN.

Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози

Встановлено залежність експресії мікроРНК-21 у тканині РПЗ від статусу ураження регіонарних лімфатичних вузлів. У тканині РПЗ хворих без метастазів експресія цієї мікроРНК складала 106748 у.о. із індивідуальними коливаннями від 14441 у.о. до 223509 у.о., тоді як у пухлинній тканині хворих із категорією N1 цей показник був на 18,1% ($p=1.55e^{-5}$) більшим та становив 130320 у.о. із відхиленнями індивідуальних значень від 48171 у.о. до 261134 у.о. (Рис.6.15.). Показано, що немалігнізована тканина передміхурової залози характеризувалася достовірно меншим рівнем експресії мікроРНК-34a порівняно із тканиною РПЗ хворих обох досліджених категорій (N0 та N1) (на 50,0%, $p=1.62e^{-12}$ та на 59,3%, $p=1.62e^{-12}$ відповідно).

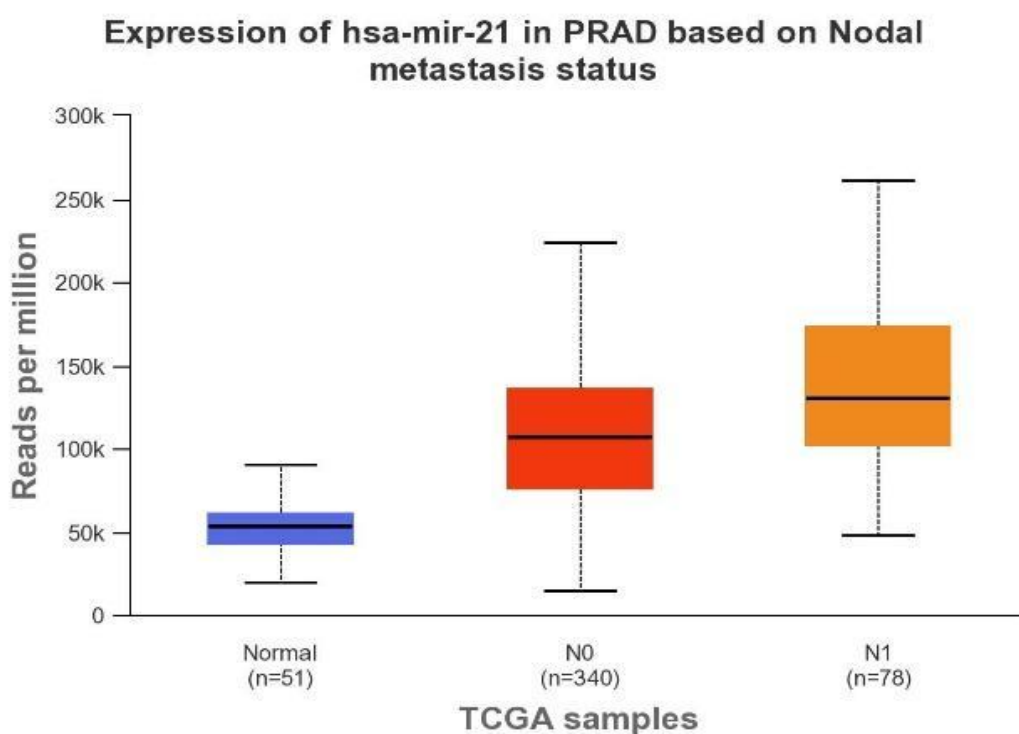


Рис.6.15 Зв'язок показників експресії мікроРНК-21 у тканині РПЗ із статусом ураження регіонарних лімфатичних вузлів відповідно до UALCAN.

Примітка: * - $p < 0.05$ порівняно із немалігнізованою тканиною передміхурової залози; # - $p < 0.05$ порівняно із новоутвореннями без метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

Визначено пряму залежність між рівнем мікроРНК-21 у тканині РПЗ із індексом Глісона (Рис.6.16.). Зокрема, експресія досліджуваної мікроРНК у зразках РПЗ із сумою балів за Глісоном 6 (98012 у.о. із коливаннями індивідуальних значень від 34624 у.о. до 151393 у.о.) була нижчою на 20,5% ($p=3.78e^{-6}$) та 25,3% ($p=5.80e^{-12}$) ніж в тканині новоутворень передміхурової залози із сумою балів за Глісоном 8 (123302 у.о. із індивідуальними відхиленнями від 43329 у.о. до 237430 у.о.) та 9 (131177 у.о. із індивідуальними відхиленнями від 19095 у.о. до 161134 у.о.) відповідно. Крім того, рівень мікроРНК-21 у зразках РПЗ із сумою балів за Глісоном 7 (99276 у.о. із коливаннями індивідуальних значень від 14441 у.о. до 195837 у.о.) був меншим на 19,5% ($p=1.35e^{-4}$) та 24,4% ($p=6.79e^{-12}$) порівняно з аналогічним показником у тканині новоутворень передміхурової залози із сумою балів за Глісоном 8 та 9 відповідно.

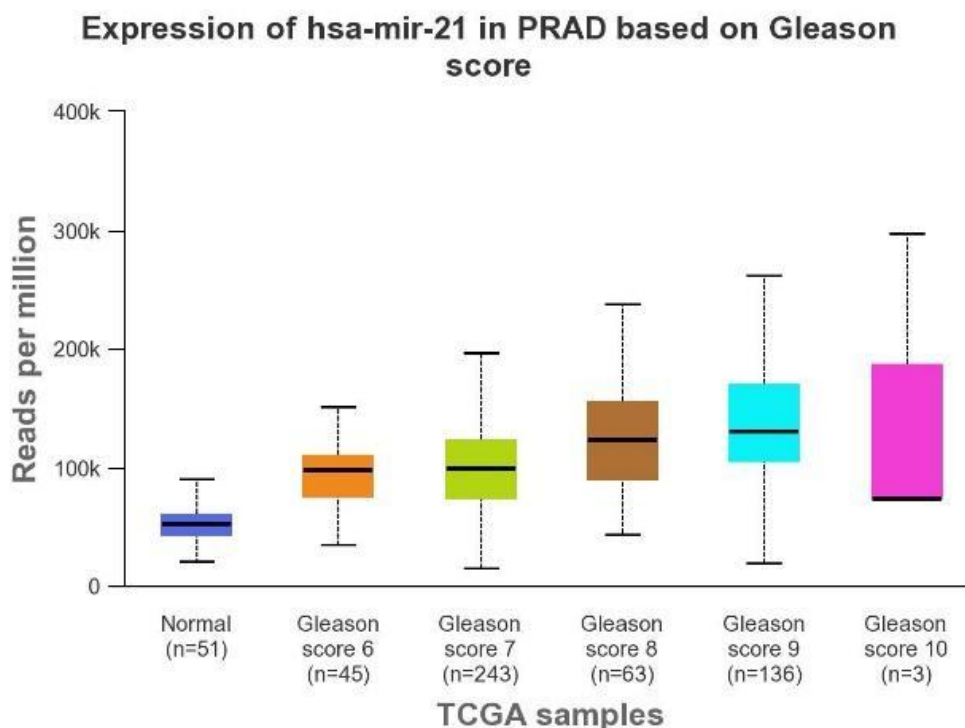
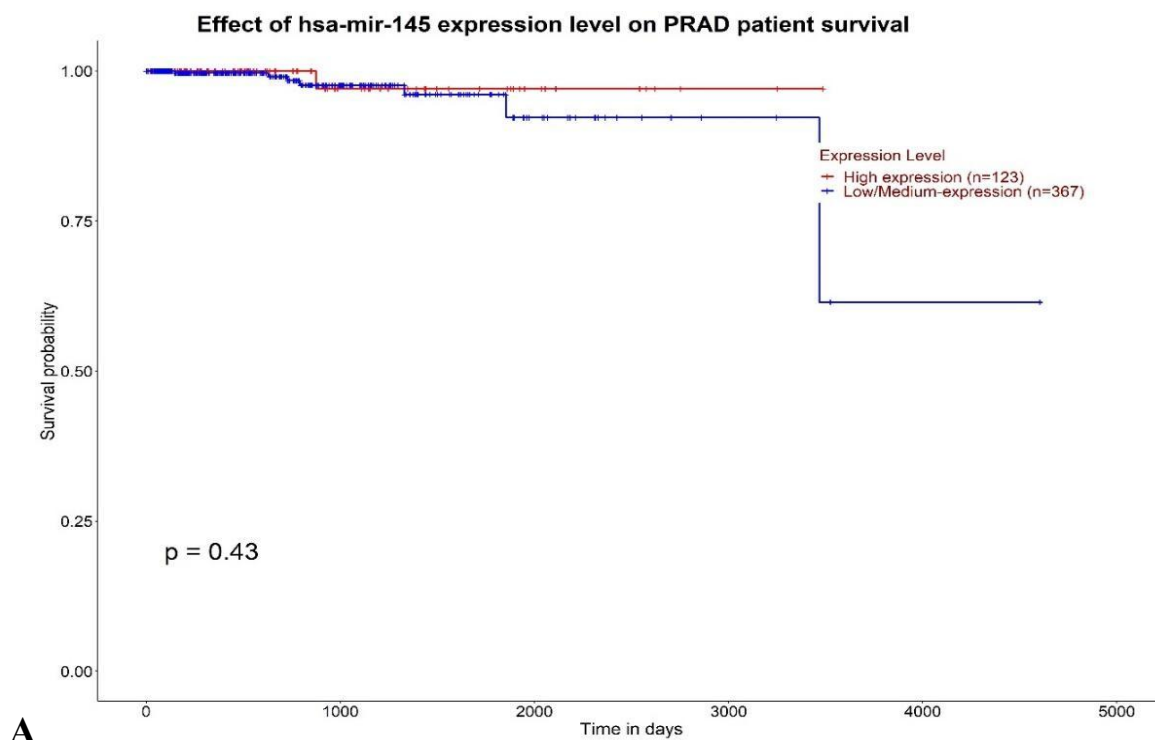
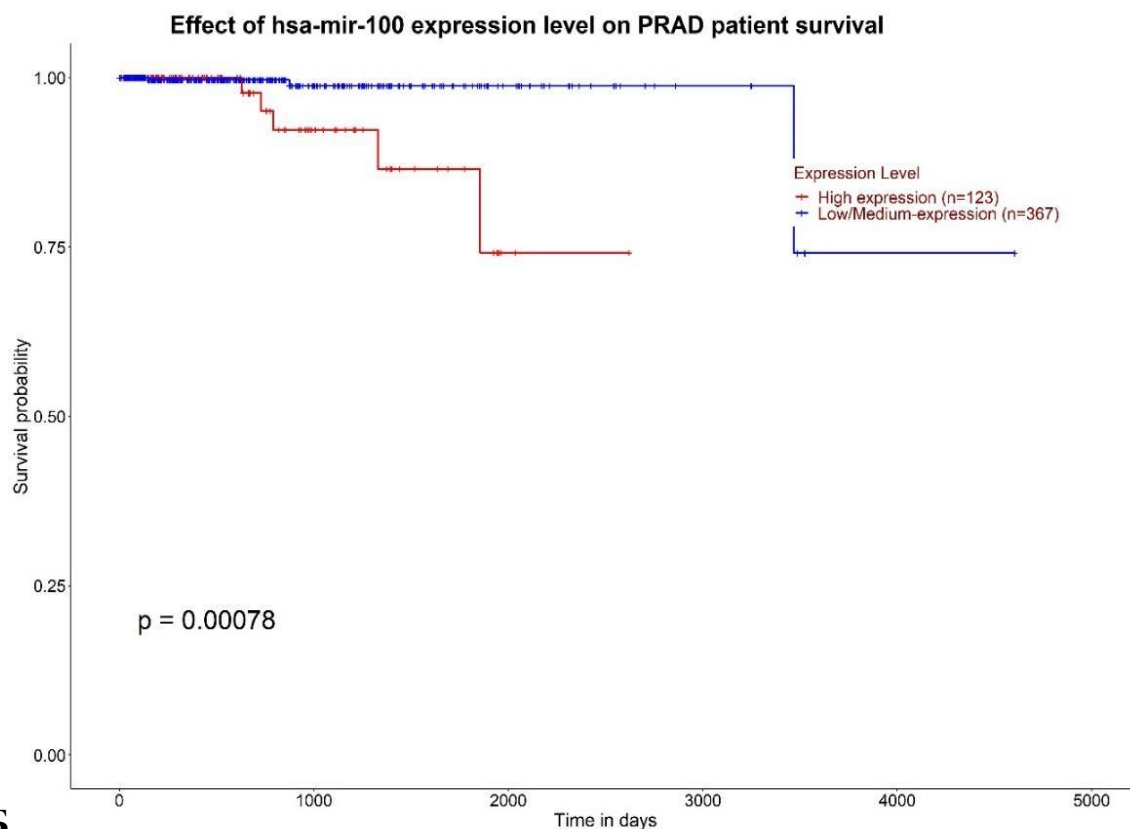


Рис.6.16. Зв'язок показників експресії мікроРНК-21 у тканині РПЗ із сумою балів за Глісоном відповідно до UALCAN.

Примітка: * $p < 0.05$ порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів 6 за Глісоном; # - порівняно із тканиною РПЗ із сумою балів 7 за Глісоном.

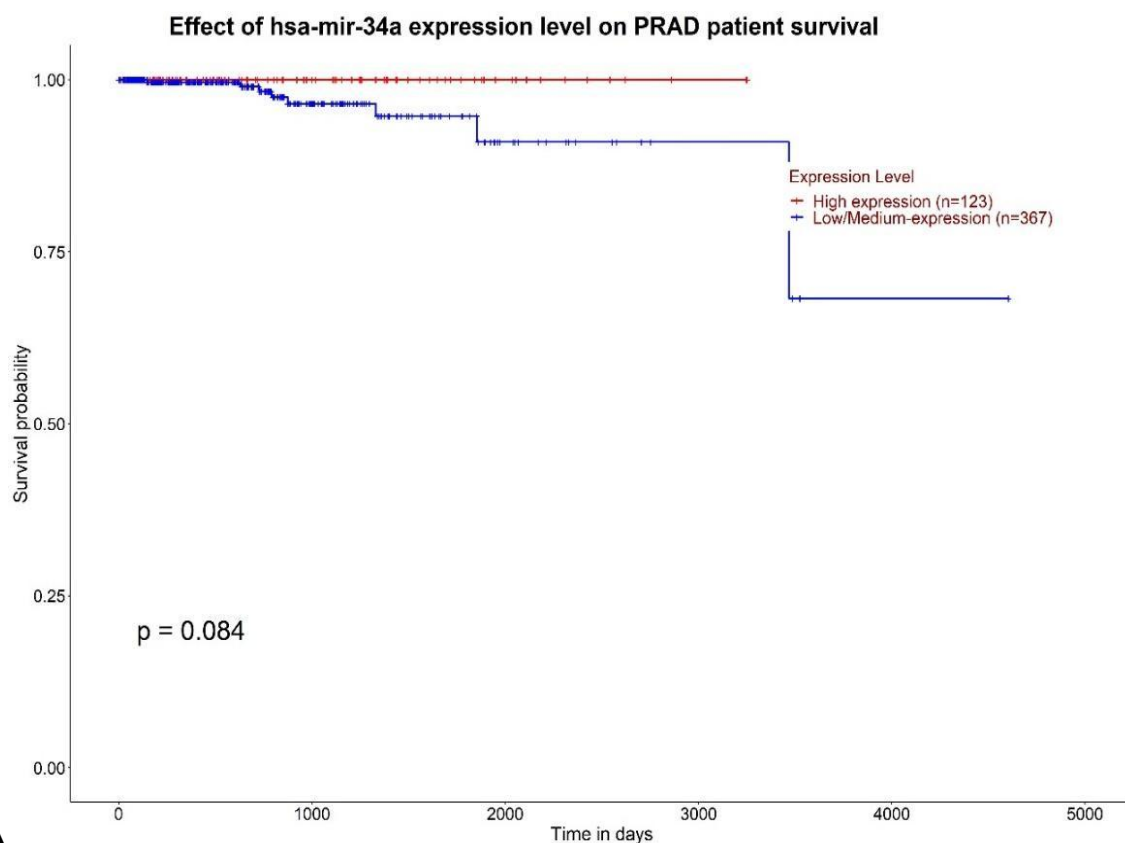
На останньому етапі біоінформатичного дослідження проаналізовано показники загальної виживаності хворих на РПЗ залежно від рівня експресії досліджених мікроРНК у пухлинній тканині. Виявлено, що висока експресія мікроРНК-100 в тканині РПЗ асоціюється зі збільшенням на 25% ($p=0,00078$) показників загальної виживаності хворих (термін спостереження - 3500 днів) порівняно із пацієнтами із низькою експресією цієї мікроРНК у зразках новоутворень передміхурової залози (Рис.6.17., Б). Виявлено, що показники загальної виживаності хворих не залежать від рівня експресії мікроРНК-145, -34a та 21 у тканині РПЗ. В той же час, визначено тенденцію до підвищення показників виживаності хворих на РПЗ за наявності низького рівня експресії мікроРНК-34a у пухлинній тканині (Рис.6.18., А).





Б

Рис.6.17. Загальна виживаність хворих на РПЗ залежно від показників експресії мікроРНК-145 (А) та мікроРНК-100 (Б) у пухлинній тканині.



А

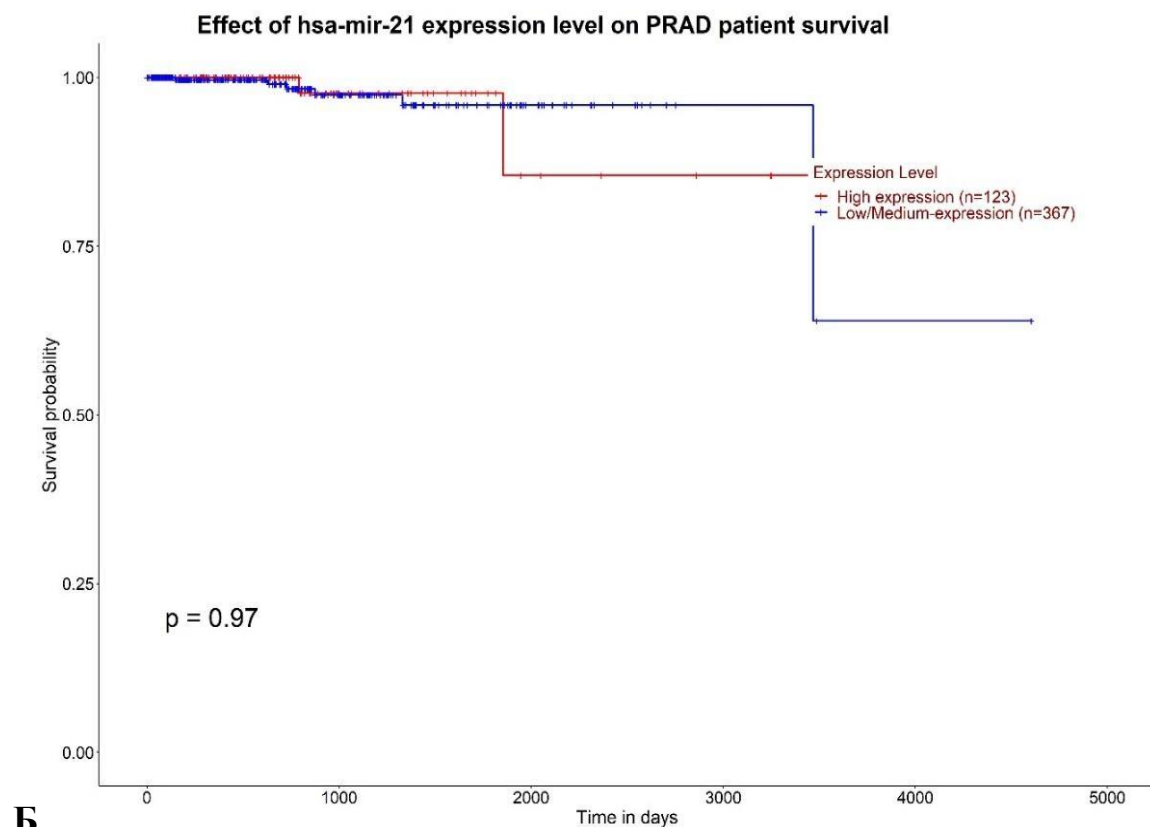


Рис.6.18. Загальна виживаність хворих на РПЗ залежно від показників експресії мікроРНК-34а (А) та мікроРНК-21 (Б) у пухлинній тканині.

Таким чином, в ході біоінформатичного дослідження *in silico* при аналізі показників експресії мікроРНК, встановлено, що розвиток РПЗ характеризується зростанням експресії мікроРНК-21 та -34 на фоні зменшення рівня мікроРНК-100 у пухлинній тканині. Виявлено, що експресія пухлинно-асоційованої мікроРНК-21 прямо, а рівні мікроРНК-145, -100 та -34а, навпаки, обернено залежать від віку хворих, статусу ураження регіонарних лімфатичних вузлів, а також суми балів за Глісоном. Отримані дані свідчать про перспективність використання показників експресії досліджених мікроРНК для оцінки ризику прогресії РПЗ та прогнозування агресивності перебігу пухлинного процесу.

6.2. Зв'язок експресії мікроРНК-21, -34а та -100 із клініко-патологічними характеристиками хворих на РПЗ

Оцінка агресивності злоякісної пухлини на різних стадіях її розвитку дасть змогу допомогти відокремити хворих, яким показано активне спостереження, від тих, кому показано радикальне лікування, що включає, окрім хірургічного лікування, насамперед ПТ, а також ГТ і ХТ. Це дасть можливість з'ясувати особливості перебігу захворювання і встановити його потенції до прогресування. З огляду на це, пошук чинників, що дають змогу прогнозувати агресивний потенціал конкретної пухлини з урахуванням її біологічних особливостей, є пріоритетним напрямом сучасних досліджень.

З урахуванням вищесказаного, особлива увага наразі приділяється вивченню мікроРНК, оскільки вони є основними регуляторами генів, задіяних у канцерогенезі в тому числі й при РПЗ [352], [354]. Відомо, що мікроРНК, які являють собою малі некодовані РНК завдовжки приблизно в 22 нуклеотиди, регулюють близько 30% генів і впливають на рівень експресії матричних РНК, які беруть участь у багатьох життєво важливих процесах в організмі людини [355].

МікроРНК беруть участь у регуляції багатьох біологічних процесів, найважливішими з яких є проліферація, диференціювання, апоптоз, регуляція імунної відповіді, клітинний цикл. Водночас у літературі наводяться дані про те, що виникнення і прогресія злоякісних новоутворень характеризуються порушенням системи мікроРНК-залежного посттранскрипційного контролю генів, залучених до підтримки клітинного гомеостазу.

Відомо, що загальний рівень мікроРНК у більшості пухлин істотно знижений порівняно з відповідними нормальними тканинами організму [356]. Але на тлі загального зниження їхнього рівня експресії в клітинах злоякісних новоутворень, має місце патологічне підвищення рівня окремих

мікроРНК. Таким чином, залежно від таргетних генів, мікроРНК може бути як онкогенною, так і онкосупресорною.

Підвищення рівня експресії деяких онкогенних мікроРНК призводить до підвищення рівня проліферації, інвазії або знижує активність апоптозу, також впливає на рівень диференціювання клітин органу. Навпаки, посилення експресії деяких онкосупресорних мікроРНК інгібує ріст і міграцію пухлинних клітин, стимулює індукцію апоптозу.

Зокрема, мікроРНК виступають як паракринні та аутокринні регулятори пухлинного мікрооточення, впливають на формування метастатичних ніш і вважаються одними з основних медіаторів паранеопластичних процесів [355], [356].

Власне через це визначення рівня експресії тканинно-специфічних онкогенних та онкосупресорних мікроРНК є потенційно важливим як для діагностики пухлини на ранніх стадіях її розвитку, так і, що дуже важливо, для прогнозування перебігу пухлинного процесу, зокрема, і при РПЗ [356].

Враховуючи зазначене, на наступному етапі дисертаційної роботи вивчено значення експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК -21, -34a, -100 для прогнозування агресивності перебігу РПЗ.

дослідження особливостей експресії мікроРНК у тканині РПЗ.

З цією метою серед загальної групи хворих нами відібрано колекцію зразків пухлинної тканини 23 пацієнтів, які мали стадію cT2b-cT2c пухлинного процесу і були віднесені до проміжної групи ризику (Grade Group 2 - 3). Водночас у цих пацієнтів були відсутні ознаки високої (cT3, Grade Group 4-5, ПСА>20 нг/мл) і дуже високої (cT3в-cT4, Grade Group 4-5) груп ризику, були наявні один або кілька проміжних чинників ризику (IRFs), а рівень ПСА коливався в межах 10-20нг/мл.

Клінічна характеристика 23 хворих на РПЗ, середній вік яких становив $67,55 \pm 7,12$ роки (з індивідуальними коливаннями від 56 до 84 років) наведена у табл. 6.1 Як видно з даних, наведених у табл. 6.1, у 47,8 % пацієнтів новоутворення були локалізованими в межах передміхурової

залози (категорія T2), у 52,2% хворих пухлини виходили за межі капсули органу (категорія T3). У 80% хворих було виявлено метастази в (РЛВ).

Морфологічне дослідження дозволило встановити, що серед усіх досліджених пухлин 100% були низько диференційованими аденокарциномами (сума балів за Глісоном = 7). За рівнем ПСА хворі були розподілені на 2 групи: I група – рівень ПСА до 10 нг/мл (20,0 %), та II група – більше 10,0 нг/мл (80,0 %). Рецидив у вигляді віддалених метастазів у кісткову тканину протягом 3-річного періоду спостерігався у 47,8 % хворих.

При аналізі молекулярно-біологічних особливостей РПЗ з'ясовано, що пухлинна тканина 60,9 % хворих була позитивною за експресію до рецепторів андрогенів (РА), а у 39,1% досліджених випадків РПЗ визначався високий рівень експресії Ki-67.

Вивчення кількісних показників експресії мікроРНК-21, -34 та -100 у тканині РПЗ хворих загальної групи встановило, що їх рівні складали $11,57 \pm 1,84$, $0,41 \pm 0,13$ та $1,23 \pm 0,3$ у.о., відповідно.

Таблиця 6.1

Загальна клінічна характеристика хворих на РПЗ

Показник	Кількість хворих	
	N	%
Загальна кількість хворих	23	100
Вік хворих (роки)		
Середній	67,55±7,12	
Коливання віку	56-84	
Категорія Т за TNM		
T2	11	47,8
T3	12	52,2
Категорія N за TNM		
N ₁	7	20,0
N ₀	16	80,0
Сума балів за Глісоном		
7 балів	23	100,0
Рівень ПСА		
<10 нг/мл	7	20,0
>10 нг/мл	16	80,0
Рецидив у вигляді метастазів у кісткову тканину		
M0	12	52,2
M1	11	47,8
Експресія рецептора андрогенів		
Наявна	14	60,9
Відсутня	9	39,1
Рівень Ki-67		
Високий	9	39,1
Низький	14	60,9

При аналізі зв'язку рівня досліджуваних мікроРНК із клініко-патологічними характеристиками РПЗ достовірно збільшення мікроРНК-21 та зменшення мікроРНК-34а (у 1,7 та у 3,0 рази відповідно) зафіксовано у новоутвореннях категорії Т3 порівняно з пухлинами категорії Т2 (Рис.6.19).

Відповідно до даних, наведених на рис. 6.19, у хворих із метастазами у РЛВ експресія мікроРНК-21 була у 1,5 рази вище і складала $14,5 \pm 1,6$ у.о., в той час як показники мікроРНК-34а та -100 були у 2,2 та 1,7 разів менше і становили $0,22 \pm 0,08$ та $0,91 \pm 0,34$ у.о., порівняно із пацієнтами, в яких вони були відсутні.

Не виявлено зв'язку показників експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34 та -100 із рівнем ПСА і сироватці крові хворих на РПЗ.

При аналізі зв'язку показників експресії мікроРНК з молекулярно-біологічними особливостями РПЗ (Рис.6.9) виявлено, що рівень мікроРНК-34а був у 1,9 рази більшим у пухлинній тканині, позитивній за РА порівняно із хворими з андроген-негативними новоутвореннями і становив $0,42 \pm 0,03$ у.о.

У пацієнтів тканині РПЗ з високою експресією Ki-67 рівень мікроРНК-21 був у 1,7 рази вищим, а мікроРНК-34а у 2,1 рази меншим порівняно із пухлинами з низькою проліферативною активністю (Рис.6.19).

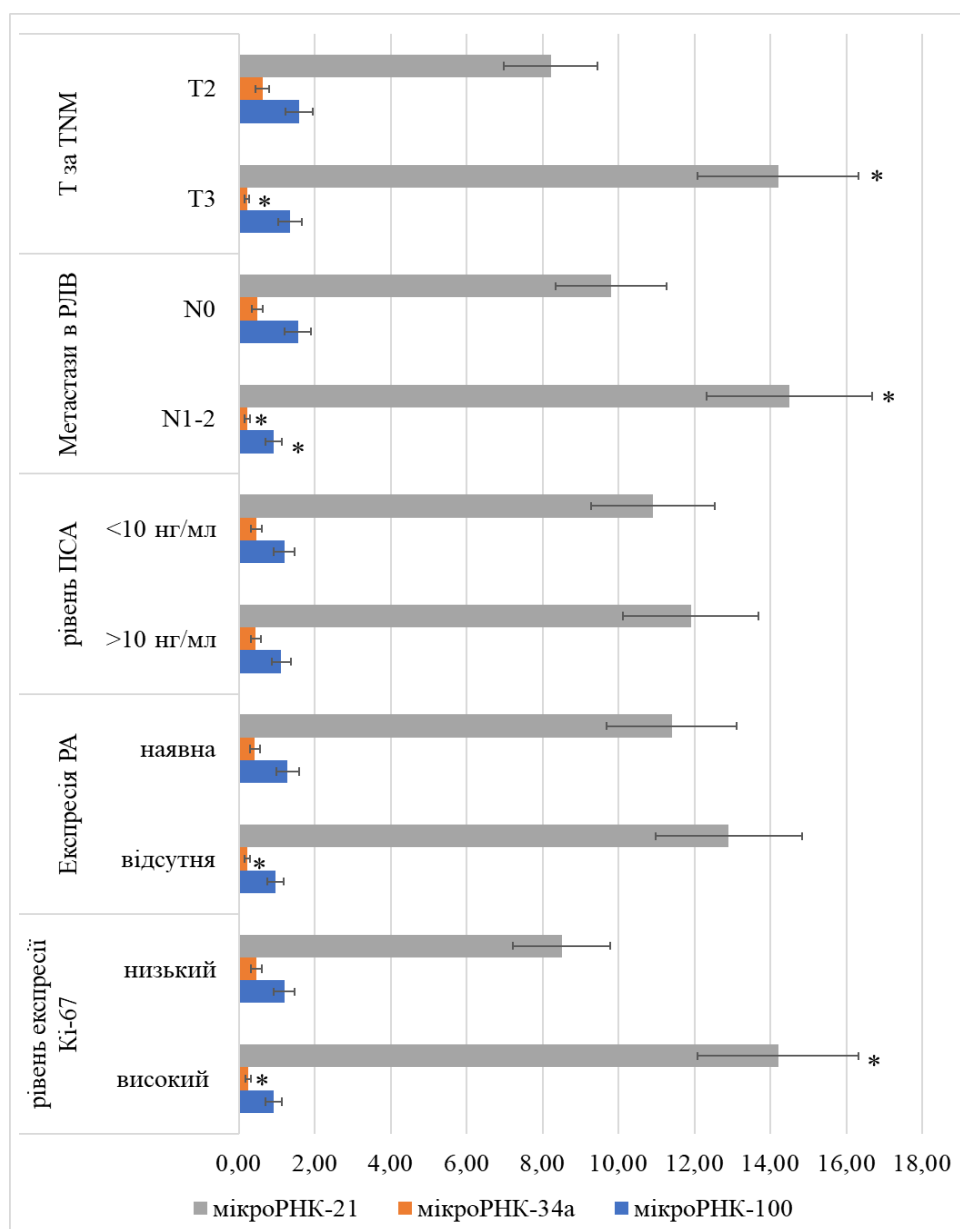


Рис. 6.19. Зв'язок експресії мікроРНК-21, -34 та -100 із клініко-патологічними та молекулярно-біологічними характеристиками хворих на РПЗ загальної групи, у.о.

Примітка* $p < 0,05$ у порівнянні із відповідними із клініко-патологічними та молекулярно-біологічними характеристиками хворих на РПЗ

Встановлені відмінності у показниках експресії досліджених мікроРНК в пухлинній тканині хворих із різними клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу стали підґрунтям для проведення кореляційного аналізу, результати якого подані в табл. 6.2.

Таблиця 6.2.

Зв'язок експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК з клініко-патологічними та молекулярно-біологічними особливостями РПЗ,

Характеристика	Коефіцієнт кореляції рівня мікроРНК, r		
	-21	-34a	-100
Т за TNM	0,68*	-0,53*	-0,52*
N за TNM	0,58*	-0,53*	-0,57*
Рівень ПСА	0,39	-0,47	-0,29
Експресія РА	0,49	0,53*	-0,47
Рівень Ki-67	0,56*	-0,58*	-0,59*

Примітка.* $p < 0,05$

Як видно з даних, наведених у табл. 6.2, рівень мікроРНК-21 прямо, а мікроРНК-34a та -100 зворотно корелює з такими показниками злоякісності РПЗ як категорії Т та N за класифікацією TNM. Доведено асоціацію показників експресії мікроРНК-21 та мікроРНК-34a з проліферативною активністю та статусом експресії РА у тканині РПЗ.

6.3. Значення експресії мікроРНК-21, -34 та -100 для прогнозування ризику рецидиву РПЗ

Залежно від розвитку рецидиву захворювання у вигляді віддалених метастазів у кістки протягом 3-річного періоду хворих загальної групи було розподілено на 2 підгрупи (Табл.6.3). До 1 підгрупи віднесено 12 хворих зі сприятливим перебігом РПЗ, а до 2 підгрупи увійшли 11 пацієнтів, у яких протягом 3-х років діагностовано рецидив у вигляді метастазів у кісткову тканину.

Таблиця 6.3.

Розподіл хворих на РПЗ залежно від наявності рецидиву захворювання

Показник	Кількість хворих			
	N	%	N	%
	M0		M1	
	12	100	11	100
Вік хворих (роки)				
Середній	64,65±6,43		66,87±7,34	
Коливання віку	56-84		57-83	
Категорія T за TNM				
T2	6	50	5	45
T3	6	50	6	55
Категорія N за TNM				
N ₁	4	33	3	27
N ₀	8	67	8	73
Сума балів за Глісоном				
7 балів	12	100	11	100
Рівень ПСА				
<10 нг/мл	4	33	3	27
>10 нг/мл	8	67	8	73
Експресія рецептора андрогенів				
Наявна	7	58	7	64
Відсутня	5	42	4	36
Рівень експресії Ki-67				
Високий	5	42	5	45,4
Низький	7	58	6	54,6

Як видно з даних, наведених у Табл. 6.3, хворі обох підгруп були одного віку та категорії Т за TNM. У більшості хворих не було діагностовано метастатичного ураження РЛВ, а рівень ПСА був вищим 10 нг/мл. У більшості досліджених випадків РПЗ обох підгруп хворих визначалась позитивна експресія до РА та низький рівень експресії Ki-67 (Табл.6.3).

При аналізі показників експресії мікроРНК з'ясовано, що у тканині РПЗ хворих, у яких розвинулись віддалені метастази, рівень мікроРНК-21 був у 1,3 рази меншим, ніж у хворих без прогресії пухлинного процесу і становив $9,8 \pm 1,9$ у.о. В той час як показники експресії мікроРНК-34а та -100 у тканині РПЗ хворих 2 групи були у 1,6 та 2,1 рази більшими і складалі $0,35 \pm 0,09$ та $0,81 \pm 0,26$ у.о відповідно (Табл. 6.4.).

Таблиця 6.4

Показники експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК від наявності рецидиву захворювання , у.о.

	M0 (N=12)	M1 (N=11)
мікроРНК-21	$12,67 \pm 2,21$	$9,8 \pm 1,9^*$
мікроРНК-34а	$0,35 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,11^*$
мікроРНК-100	$0,81 \pm 0,26$	$1,71 \pm 0,17^*$

* $p < 0,05$ у порівнянні з хворими на РПЗ без віддалених метастазів

На наступному етапі проведено аналіз залежності рівня мікроРНК від клініко-патологічних показників РПЗ пацієнтів обох досліджуваних підгруп (Рис.6.20). Продемонстровано, що у пацієнтів з новоутвореннями категорії Т3 рівень мікроРНК-21 був у 1,36 та 1,73 рази більшим у порівнянні з хворими категорії Т2, у 1 та 2 досліджуваних підгрупах, відповідно. У тканині РПЗ хворих категорії Т3 обох досліджених підгруп також зафіксовано зниження показників експресії мікроРНК-34а у 2,32 та 2,14 рази відповідно.

Визначено, що рівні мікроРНК-34а та -100 були у 1,84 та 1,7 раз вище

у пухлинній тканині пацієнтів 1 підгрупи категорії N0 порівняно із хворими категорії N1. Показано, що у пухлинній тканині хворих з рецидивом РПЗ з наявністю метастатичного ураження РЛВ рівень мікроРНК-21 був у 1,47 раз більшим, а експресія мікроРНК-34а та -100, навпаки, у 2,18 та 1,59 разів, відповідно, меншою, порівняно з пацієнтами без метастазів.

Виявлено, що у пацієнтів 2 підгрупи підвищення доопераційної концентрації ПСА в сироватці крові асоціюється зі збільшенням 1,45 рази показників експресії мікроРНК-34а у тканині РПЗ (Рис.6.20). Так, у хворих з рецидивом РПЗ з рівнем ПСА меншим 10 нг/мл експресія мікроРНК-34а становила $0,45 \pm 0,07$ у.о., в той час як у пацієнтів із рівнем ПСА більшим 10 нг/мл аналогічний показник дорівнював $0,31 \pm 0,06$ у.о. відповідно.

Певні відмінності нами також встановлено при аналізі зв'язку показників експресії досліджених мікроРНК з молекулярно-біологічними особливостями РПЗ хворих досліджених підгруп.

У пухлинній тканині хворих 1 та 2 підгруп із позитивною експресією РА показники мікроРНК-34а були у 1,45 та 2,17 рази вище, ніж у пацієнтів з андроген-негативними пухлинами і становили $0,52 \pm 0,12$ та $0,42 \pm 0,09$ у.о., відповідно (Рис.6.20). Також, виявлено, що у тканині хворих з РА-позитивними новоутвореннями, у яких спостерігався рецидив захворювання, експресія мікроРНК-100 була 1,58 раз більше, порівняно з РА-негативними пухлинами.

В пухлинній тканині пацієнтів 1 підгруп гіперекспресія мікроРНК-21 асоціювалася із високими рівнями Кі-67 (у 1,45 раз вище, порівняно із зразками з низькою експресією Кі-67), і становила $11,03 \pm 1,21$ у.о. У тканині РПЗ з низькою експресією Кі-67 хворих 2 підгрупи рівні мікроРНК-21 були у 1,37 раз менше, а експресія мікроРНК-34а та -100, навпаки, у 1,67 та 1,62 рази більше і становила $10,28 \pm 2,13$ у.о., $0,45 \pm 0,08$ у.о., та $0,94 \pm 0,12$ у.о., відповідно.

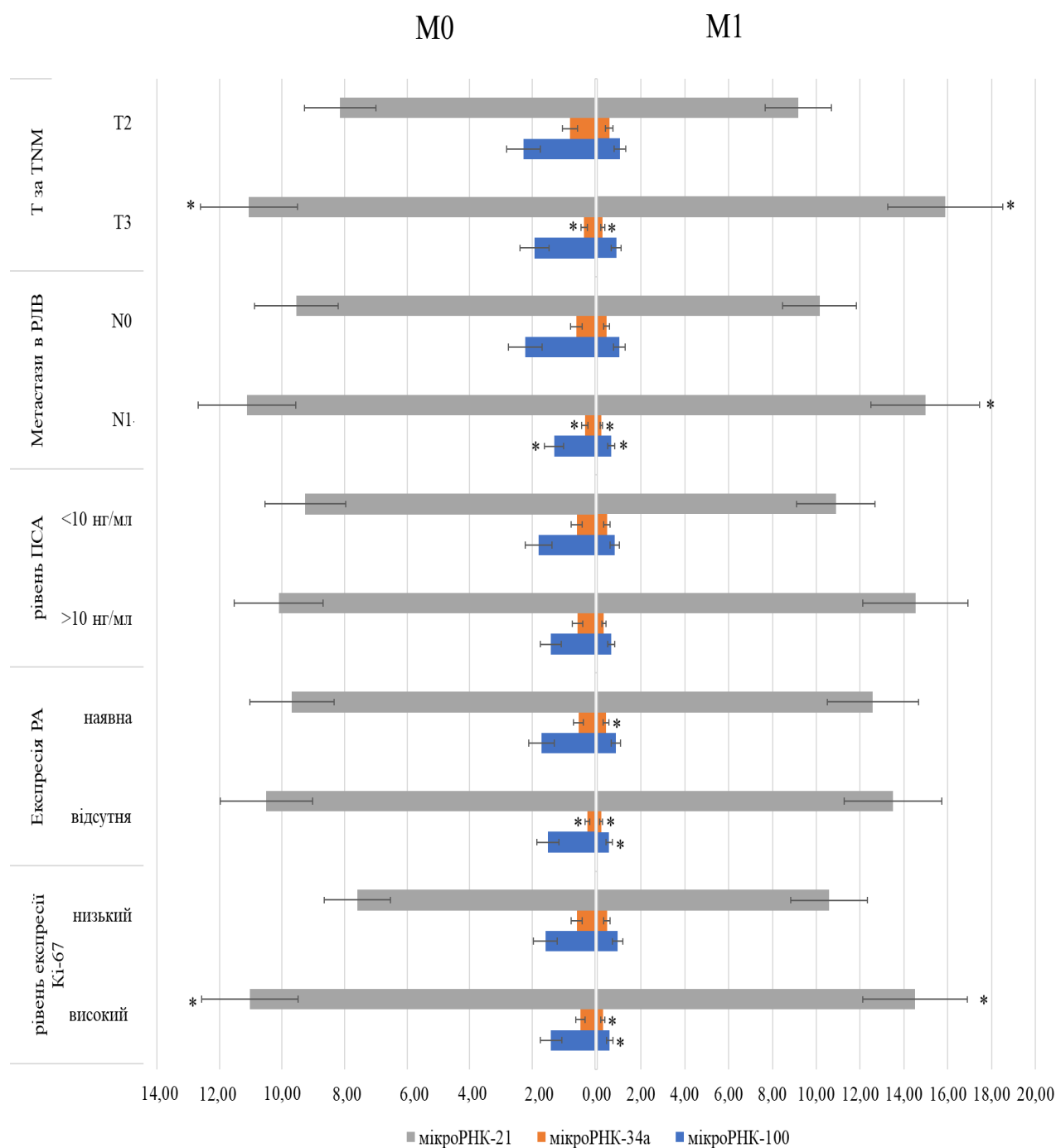


Рис. 6.20. Зв'язок експресії мікроРНК-21, -34 та -100 із клініко-патологічними та молекулярно-біологічними характеристиками хворих на РПЗ з урахуванням наявності рецидиву захворювання, у.о.

*Примітка** $p < 0,05$ у порівнянні із відповідними із клініко-патологічними та молекулярно-біологічними характеристиками хворих на РПЗ категорій M0 та M1

Визначена в нашому дослідженні гетерогенність експресії мікроРНК у пухлинній тканині хворих на РПЗ стала підґрунтям для проведення кореляційного аналізу за Пірсоном, результати якого подані в табл. 6.5. Встановлено, що рівень пухлинно-асоційованої мікроРНК-21 в обох досліджуваних групах прямо корелював з категорією Т за TNM ($r=0,58$ та $0,56$, відповідно ($p<0,05$)) та проліферативною активністю РПЗ ($r=0,58$ та $0,55$, відповідно ($p<0,05$)), а у пацієнтів з рецидивом пухлинного процесу у вигляді кісткових метастазів з категорією N за TNM ($r=0,55$ ($p<0,05$)).

Таблиця 6.5.

Кореляційний аналіз між показниками пухлинно-асоційованих мікроРНК та клініко-патологічними характеристиками РПЗ, r

Характеристика		МікроРНК		
		-21	-34a	-100
Т за TNM	M0	0,58*	-0,57*	-0,42
	M1	0,56*	-0,57*	-0,46
N за TNM	M0	0,51	-0,55*	-0,53*
	M1	0,56*	-0,54*	-0,53*
Рівень ПСА	M0	0,43	-0,37	-0,31
	M1	0,46	-0,53*	-0,27
РА	M0	-0,39	0,58*	0,50
	M1	-0,47	0,59*	0,54*
Ki-67	M0	0,58*	-0,44	-0,29
	M1	0,55*	-0,53*	-0,52

*Примітка.** $p<0,05$

Підсумок

У пацієнтів обох досліджених груп також визначено зворотній кореляційний зв'язок рівня пухлинно-асоційованої мікроРНК-34а з категорією Т за TNM ($r=-0,57$ та $-0,57$, відповідно ($p<0,05$)) та N за TNM ($r=-0,55$ та $-0,54$, відповідно ($p<0,05$)) та пряму залежність її рівня від наявності РА у пухлинній тканині ($r=0,58$ та $0,59$ ($p<0,05$)). У тканині РПЗ хворих з діагностованим рецидивом зафіксовано зв'язок показників експресії мікроРНК-34а із доопераційним рівнем ПСА в сироватці крові та проліферативною активністю клітин ($r=-0,53$ ($p<0,05$)).

Виявлено, що рівень пухлинно-асоційованої мікроРНК-100 зворотно залежить від наявності метастатичного ураження РЛВ у пацієнтів обох досліджених груп ($r=-0,53$ та $-0,53$, відповідно ($p<0,05$)), а у хворих з рецидивом пухлинного процесу асоціюється з наявністю експресії РА ($r=0,54$ ($p<0,05$)).

Отримані дані щодо зв'язку рівня експресії мікроРНК-21, -34а та -100 з показниками агресивності пухлинного процесу свідчать про перспективність їх використання для оцінки ризику виникнення рецидиву РПЗ.

Результати, описані в розділі 6 опубліковані у [19].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

До цього дослідження увійшли відомості про 1587 хворих на РПЗ, які перебували на обстеженні та лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України за період із 2010 до 2021 року. Під час вивчення отриманого фактичного матеріалу враховували: поширеність пухлинного процесу, групу ризику, дані, що характеризують морфологічну структуру пухлини, показники низки загальновідомих клініко-лабораторних маркерів (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH), характер проведеного лікування та низку інших параметрів.

Вік пацієнтів РПЗ коливався в межах 52-82 років (у середньому $66,3 \pm 6,89$ років): до 60 років було 329 хворих (20,7%), 60-70 років – 671 (42,3%), старше 70 років – 587 (37%) відповідно. Тривалість з моменту появи клінічної симптоматики до моменту встановлення діагнозу і його гістологічної верифікації становила в середньому $3,2 \pm 0,19$ року.

З урахуванням діагностованої стадії захворювання, хворі були розподілені таким чином – I стадія – 489 (32,0%); II – 428 (28,0%); III – 205 (13,5%) і IV – 404 (26,5%) відповідно. 61 пацієнт, у якого було виставлено індекс Nx, у цей розподіл не ввійшов.

Усі хворі на РПЗ, які увійшли в дослідження, були розділені на дві великі підгрупи. До першої увійшов 521 (32,8%) пацієнт, який отримував консервативну терапію, що включала ПТ, або у яких після визначення поширеності пухлинного процесу було рекомендовано активне спостереження. Другу підгрупу (1066 – 67,2%) склали хворі, яким на першому етапі було виконано хірургічне втручання в обсязі простатектомії з подальшою радіотерапією. Усі пацієнти отримували променеве лікування на лінійному прискорювачі електронів VARIAN Clinac 2100 CD зі щоденним контролем MV Portal Vision.

Поряд з цим, до дисертаційної роботи було включено дослідження, спрямоване на визначення рівня експресії тканинно-специфічних онкогенних і онкосупресорних мікроРНК, які є потенційно важливими для прогнозування перебігу пухлинного процесу. Для цього були використані результати клінічного обстеження та лікування ще 23 хворих на РПЗ з різною поширеністю пухлинного процесу. Усі пацієнти відповідали стадії cT2b-cT2c пухлинного процесу і були віднесені до проміжної групи ризику (Grade Group 2 - 3).

З 1587 хворих, які увійшли в дослідження, методом випадкової вибірки у 195 пацієнтів було відібрано результати дослідження показників клініко-лабораторних маркерів, що характеризують пухлинний процес у передміхуровій залозі. Отримані результати порівнювали з даними 30 умовно здорових донорів, які становили групу контролю. Критерієм відбору хворих у досліджувану групу слугували два фактори: виконана РПЕ і проведене променеве лікування.

Початковий показник ПСА в сироватці крові цієї групи хворих (N=195) становив $32,1 \pm 1,19$ нг/мл, TS – $18,7 \pm 0,47$ нмоль/л, LT – $4,9 \pm 0,17$ МО/мл, ISF1 – $232,2 \pm 5,49$ нг/мл, APP – $5,7 \pm 0,13$ нг/мл, AP – $164,5 \pm 1,58$ Е/л, GH – $149,8 \pm 2,84$ Е/л. Порівняно зі здоровими донорами контрольної групи, встановлено підвищення показників PSF у 16,1 раз, TS – на 18%, ISF1 – на 69%, APP – у 2,7 рази, AP – у 2,1 рази і GH – на 60%, а зміни цих параметрів ($>M+SD$ здорових) відповідно виявлено в 100,0%, 46,2%, 65,1%, 99,5%, 99,0% і 76,4% від числа обстежених пацієнтів.

За результатами багатофакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона-Рао, на інтегральний стан маркерів пухлинного процесу за наявності РПЗ впливають показники pT, pN, M, поширеність (TNM) і розмір первинної пухлини (за даними УЗД), GS, локалізація пухлини в периферичній зоні, STT, GDT, наявність метастазів у лімфатичних вузлах, віддалених органах та кістках скелета, а також наявність макрогематурії,

коморбідних світлоклітинної карциноми нирки та аденокарциноми грудної залози.

Серед досліджених клініко-лабораторних маркерів пухлинного росту було відібрано лише ті, які одночасно мали достовірні дисперсійні зв'язки Брауна-Форсайта і кореляційні непараметричні Кендалла з показниками перебігу захворювання. Виявилося, що LT обернено корелює з GDT і прямо з наявністю метастазів у клубових лімфатичних вузлах, APP має позитивні зв'язки з коморбідною світлоклітинною карциномою нирки, метастазами в мезентеріальних лімфатичних вузлах та печінці, ПСА – з проростанням пухлини у сечовий міхур, TS – з GS, AP – з метастазами в хребет.

У хворих із метастазами в хребет, що виникли в різні терміни після виконаної простатектомії, зафіксовано достовірно більші (на 13%) показники активності AP ($178,0 \pm 2,12$ Е/л і $157,2 \pm 1,85$ Е/л); $t=3,87$, $p<0,001$), а з метастазами в печінку – на 36% активності APP ($7,5 \pm 0,60$ нг/мл і $5,5 \pm 0,13$ нг/мл; $t=7,06$, $p<0,001$). Кореляційний аналіз Пірсона дозволив встановити прямі зв'язки STT з AP ($r=+0,375$, $p<0,001$) і GH ($r=+0,214$, $p=0,003$), а IWT – з ПСА ($r=+0,205$, $p=0,004$) і GH ($r=+0,334$, $p<0,001$).

З урахуванням проведеного статистичного аналізу, з'ясовано, що показник активності $APP>7,5$ нг/мл ($>M+SD$ хворих на РПЗ) є прогнознонегативним щодо метастазів у печінку ($PPV=75,0\%$), а $AP>190$ Е/л – метастазів у хребет ($PPV=87,0\%$).

У всіх хворих, які увійшли в основну групу дослідження, було виконано простатектомію і проведено курс ПТ, 165 (84,6%) з них – ГТ, серед яких хірургічна кастрація виконана 57 (34,6%) пацієнтам. Із медикаментозних засобів ГТ у 54 (32,7%) випадках використовували лейпролеїн із середньою дозою $4,9 \pm 0,24$ мг/добу, у 90 (54,6%) – золадекс ($16,1 \pm 1,12$ мг/добу), у 55 (33,3%) – нестероїдний антиандроген бікатеро ($58,3 \pm 2,56$ мг/добу). 72 (36,9%) обстежених пацієнти з наявністю кісткових

метастазів РПЗ отримували бісфосфонати (препарати золендронові кислоти).

35 хворим із розповсюдженим пухлинним процесом (18,0% від загальної кількості) надалі, за умови прогресування захворювання, призначали ХТ, зокрема, доксетаксел застосовували в 21 (60,0%) випадках, 5-фторурацил, препарат цисплатин і доксорубіцин – відповідно в 6 (17,1%), етопозид – у 5 (14,3%), циклофосфамід – у 4 (11,4%), іринотекан – в 1 (2,9%).

Результати дослідження показали, що у 41 (21,0%) хворого виявлено ті чи інші ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ і ХТ. Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, на загальну кількість ускладнень терапії впливає вихідна активність у крові АР, яка, до того ж, асоціюється із мієлодепресією. Від вихідного рівня ПСА залежить розвиток гострого тубулоінтерстиціального нефриту, від LT – неприборканого блювання, від ISF1 – гострої судинної недостатності, від АРР – жовтяниці, а від GH – після променевих ускладнень.

Як уже було зазначено вище, у всіх 195 пацієнтів, залежно від поширеності пухлинного процесу, комбіноване лікування включало виконання радикальної простатектомії з подальшим курсом ПТ.

Терміни початку ПТ після встановлення діагнозу РПЗ у всіх обстежених хворих у середньому становили $2,1 \pm 0,15$ року, а після виконаної простатектомії – $0,7 \pm 0,11$ років (у перші 3 місяці після оперативного втручання опромінення було розпочато у 118 (60,5%) хворих).

У 77 (39,5%) хворих у строки від 1 до 6 років після виконаної простатектомії (у середньому через $2,4 \pm 0,18$ року або $28,8 \pm 2,16$ місяців) у процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання, що також потребувало використання ПТ. Окрім цього, у частини хворих (24,6%), у різні строки після хірургічного втручання було виявлено віддалені метастази.

Згідно з даними однофакторного дисперсійного аналізу на розвиток рецидивів пухлинного процесу впливали: час з моменту появи клінічної симптоматики до моменту встановлення діагнозу, показники pN, GS, форма РПЗ (аденокарцинома), його локалізація у верхівці (арех), наявність гідронефрозу і коморбідної папілярної карциноми сечового міхура. На терміни виникнення рецидивів РПЗ після операції впливали його локалізація в задньо-медіальних (Mid PZm) і задньо-бічних (Mid PZp) периферичних зонах передміхурової залози, показники pN і GS.

Нами зареєстрована менша 5-річна виживаність хворих на РПЗ із $GS \geq 7$ балів порівняно з рештою пацієнтів за $GS < 7$ балів за шкалою Глісона (відповідно 15% і 24%; $\chi^2 = 24,30$, $p < 0,001$). Підкреслимо, що у випадках $GS \geq 7$ балів був більшим показник STT ($t = 10,72$, $p < 0,001$), у 2,3 рази – IWT ($t = 6,24$, $p < 0,001$), у 2,5 раз частіше виявляли метастази в лімфатичних вузлах ($\chi^2 = 23,40$, $p < 0,001$) та у 5,8 рази – у віддалених органах ($\chi^2 = 8,63$, $p = 0,003$).

Встановлено, що низька виживаність хворих на РПЗ без паралельної ГТ спостерігалася за IWT, яка була більшою на 85% ($t = 4,10$, $p < 0,001$) та більш частішим (на $\frac{1}{4}$) метастазуванням у лімфатичні вузли ($\chi^2 = 6,95$, $p = 0,008$). Очевидно, що наявність метастазів у лімфовузлах, що впливає з отриманих даних, є обов'язковою умовою для проведення ГТ.

У подальшому відібрано ті параметри ПТ, які одночасно мали достовірні дисперсійні зв'язки Брауна-Форсайта і параметричні кореляційні Пірсона з термінами виникнення рецидиву пухлинного процесу після виконаної РПЕ. До них віднесли пряму залежність від часу проведення ПТ з моменту встановлення діагнозу і зворотною із СОД. Окрім того, встановлено зворотні кореляції з опроміненням ложа видаленої передміхурової залози і шляхів регіонарного лімфовідтоку.

На кількість ускладнень, пов'язаних із проведенням ПТ, впливали параметри СОД та РОД Від кількості полів опромінення та індексу маси

тіла пацієнта залежало формування променевих реакцій, що виражаються у вигляді постпроменевого дерматиту, коліту, циститу, уретриту, ентериту, на віддалені метастази – у вигляді розвитку полінейропатії та гострої судинної недостатності, а виникнення гострого тубулоінтерстиціального нефриту пов'язане із сумарною дозою опромінення.

5-річна виживаність хворих на РПЗ, які отримували ПТ, без фонової ГТ і з такою (медикаментозною, хірургічною) становила відповідно 21% і 34% ($\chi^2 = 21,64$, $p < 0,001$), а в разі продовження захворювання без додаткової ХТ і з такою, відмінності виявилися недостовірними (відповідно 16% і 35%; $\chi^2 = 2,12$, $p = 0,146$).

Аналіз чинників прогнозу, що впливають на ефективність ПТ (похилий вік, надлишкова вага, наявність інтеркурентних захворювань, подовження термінів початку проведення ПТ після раніше виконаної РПЕ) показав, що у випадку виникнення рецидиву пухлинного процесу достовірно (на 10%) виявився більшим показник STT ($t = 2,34$, $p = 0,020$), на 18% частіше в цих пацієнтів під час гістологічного дослідження операційного матеріалу було виявлено метастази в лімфатичних вузлах ($\chi^2 = 6,37$, $p = 0,012$) і на 20% частіше надалі виявляли метастази в кістках скелета ($\chi^2 = 7,99$, $p = 0,005$).

П'ятирічна виживаність загальної когорти хворих, які ввійшли в досліджувану групу ($n = 195$), становила 59,5%, а середня тривалість життя відповідно $93,9 \pm 4,45$ місяців. Одночасний достовірний дисперсійний вплив Брауна-Форсайта на тривалість життя пацієнтів і зворотний непараметричний кореляційний зв'язок Кендалла з цим показником стосувалися часу початку проведення ПТ після виконаної простатектомії. Поряд з цим, з'ясовано, що тривалість життя хворих на РПЗ корелює із сумарною осередковою дозою опромінення.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що через півроку, з моменту проведеної РПЕ, рівень ПСА, зменшився в 9,4 раз, TS – на 26%,

LT – на 8%, ISF1 і APP – відповідно на 16%, AP – на 7%. За даними багатофакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона-Рао, на інтегральну динаміку клініко-лабораторних маркерів РПЗ впливають ($p < 0,001$) початкові параметри pT, pN, M, STT, GDT, IWT, GS, поширеність пухлинного процесу, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли, віддалені органи і кістки скелета.

Окрім того, існує зв'язок динаміки маркерів РПЗ із часом початку ПТ після РПЕ, сумарною дозою опромінення, індексом маси тіла і впливом на зони регіонарного метастазування, що продемонстровано з використанням ANOVA/MANOVA.

Отримані результати також дозволили встановити відсутність зв'язку показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу з часом початку ПТ з моменту встановлення діагнозу і термінами початку ПТ після проведеної РПЕ. Не виявлено також залежності показників ISF1 від окремих чинників, що характеризують ПТ, а відсутність кореляційних зв'язків усіх маркерів стосувалася сумарної вогнищевої дози.

За результатами виконаного дисперсійного аналізу Брауна-Форсайта і коефіцієнта непараметричної рангової кореляції Кендалла ми відібрали ті маркери РПЗ, які одночасно мали достовірні залежності з характеристиками, що визначають ефективність проведеної ПТ. Виявилось, що динаміка значень LT зворотно корелює з РОД і впливом на зони регіонарного метастазування, активність APP – із СОД, а GF – прямо залежить від СОД на ложе видаленої первинної пухлини (local).

Виявлено, що використання сумарної дози опромінення < 70 Гр та ≥ 70 Гр призводить до достовірного зменшення активності APP у сироватці крові хворих на РПЗ на 11% та , а– на 17% відповідно. У випадках променевого впливу на шляхи лімфотоку вміст LT зменшувався на 9%, а без додаткового впливу на зони регіонарного метастазування – на 6%. Підкреслимо, що при опроміненні ложа видаленої пухлини в дозі < 70 Гр і ≥ 70 Гр активність GH у крові хворих суттєво не змінювалася.

Після проведеного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізів нами зроблено висновки, що мають практичну спрямованість: 1) рівень активності в сироватці крові $APP > 7,5$ нг/мл ($> M + SD$ хворих на РПЗ) є показанням для обов'язкового призначення ПТ у післяопераційному періоді в дозі ≥ 70 Гр; 2) виконання ПТ у дозі ≥ 70 Гр показано всім хворим за наявності $LT < 2,5$ мМО/мл ($< M - SD$); 3) у випадках $LT > 7,5$ мМО/мл потрібен додатковий вплив на зони регіонарного метастазування.

Надалі, для визначення впливу ПТ на віддалені результати та ефективність лікування, нами були використані відомості про 195 пацієнтів, обраних методом випадкової вибірки. Усі вони були розподілені нами на 3 групи: 1-шу (основну) склали 45 (23,1%) пацієнтів, 2-гу (1-шу групу порівняння) – 99 (50,8%), 3-тю (2-гу групу порівняння) – 51 (26,1%). До 1-ї групи увійшли хворі з $GS \geq 7$ балів, яким одразу після виконаного хірургічного втручання був проведений ПТ, до 2-ї ($GS \geq 7$ балів) – пацієнти, у яких у процесі динамічного спостереження було виявлено біохімічний рецидив захворювання, що також вимагало використання ПТ, до 3-ї групи увійшли пацієнти з $GS < 7$ балів, у яких у різні строки після раніше виконаної простатектомії діагностовано біохімічний рецидив захворювання, виявлений під час дослідження гормонального статусу.

Медикаментозну і хірургічну кастрацію проведено в 1-й, 2-й і 3-й групах у 33 (73,3%), 87 (87,9%) і 45 (88,2%) випадках захворювання відповідно. ХТ, що призначалася в разі прогресування захворювання або розвитку гормон-рефрактерного РПЗ, – у 8 (17,8%), 25 (25,3%), і 2 (3,9%) хворих трьох представлених груп. Порівняно з основною групою пацієнтів, у 2-й на 14,6% достовірно частіше проводили ГТ, у 3-й – на 14,9%. У 3-й групі частота призначення ХТ була у 4,6 рази менше у порівнянні порівняти з 1-ю групою та в 6,5 раз – з 2-ю. Достовірні відмінності частоти застосування ХТ у 1-й і 2-й групах були відсутні.

Згідно з даними однофакторного дисперсійного аналізу, на вибір режиму проведення ПТ (враховували кількість полів опромінення та індекс

маси тіла) впливали розповсюдженість пухлинного процесу та розмір новоутворення, фактори pN, GS і STT, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і віддалених органах, крижовій та стегновій кістці, а також супутньої коморбідної папілярної карциноми сечового міхура, плоскоклітинного раку шкіри й аденокарциноми грудної залози. Необхідно зазначити, що в основній групі не було випадків метастазування в стегнову кістку, а у 3-й – у стегнову і крижову. Основна група відрізнялася від 1-ї групи порівняння більшими (відповідно на 12%) показниками поширеності та розмірів пухлини, а також IWT. Цей факт дав змогу зіставляти в цих групах результати лікувальних заходів.

Хірургічна кастрація була здійснена у 12 (36,4%) хворих 1-ї групи, у 33 (37,9%) – 2-ї і у 12 (26,7%) – 3-ї. Крім РПЕ в основній групі в одному (2,2%) випадку виконано уретеротомію (у 2-й групі – у 2,0%, у 3-й також у 2,0%). У зв'язку з поширеністю пухлинного процесу, лімфаденектомія була проведена загалом у 17 хворих. Відповідно в основній групі у 4 (8,9%) пацієнтів, у 1-й групі порівняння – у 8 (8,1%) і в 2-й – у 5 (9,8%). У групі хворих, що склали 1-шу групу порівняння, в одному спостереженні (1,0%) здійснено цистектомію і резекцію нирки, у двох (2,0%) – нефростомію і резекцію сечового міхура. У 2-й групі порівняння двічі (3,9%) проведено уретероцистонеостомію і в одному випадку (2,0%) – пластику сечоводу.

20 пацієнтів (13,9% від числа хворих 1-ї та 2-ї груп) у разі прогресування захворювання, розвитку гормон-рефрактерного РПЗ, отримували додатково доксетаксел, по 5 (3,5%) – відповідно 5-фторурацил, цисплатин і доксорубіцин, 1 (0,7%) – іринотекан, 4 (2,8%) – циклофосфан, 5 (3,5%) – етопозид. Необхідно зазначити, що 5-фторурацил та іринотекан використовували тільки у 2-й групі.

Якщо в основній групі хворих на РПЗ ускладнення, пов'язані з проведенням ПТ, мали місце у 4 (8,9%) хворих, то у 2-й (1-ша група порівняння) – у 15 (15,2%), а в 3-й (2-га група порівняння) – у 7 (13,7%).

Очевидно, що 1-ша група вирізнялася достовірно меншим числом ускладнень порівняно з 2-ю і 3-ю, що продемонстрував непараметричний аналіз Макнемара-Фішера. Дисперсійний аналіз Брауна-Форсайта довів вплив проведеної ПТ на виникнення ятрогенної полінейропатії, гострої судинної недостатності та гострого коронарного синдрому, які в основній групі дослідження ($n=45$) констатовані не були.

Рецидив РПЗ у 1-й, 2-й і 3-й групах мав місце в середньому через $4,9 \pm 0,55$, $4,0 \pm 0,22$ і $4,6 \pm 0,34$ років відповідно, а його частота спостерігалася в 5 (11,1%), 57 (57,6%) і 15 (29,4%) випадках. Отже, в 1-й (основній) групі кількість рецидивів пухлини була у 5,2 рази менше, ніж у 2-й і у 2,7 рази, порівняно з 3-ю. Процес рецидивування РПЗ у 1-й і 2-й групах був тісно пов'язаний із показником IWT, а у 2-й – лише з вихідним показником GS, з термінами початку ПТ після хірургічного втручання, із СОД, а також із СОД, отриманою хворими під час опромінення метастазів у кістках скелета. Виникнення рецидиву захворювання в 3-й групі було асоціювалося з призначенням ХТ загалом без конкретизації лікарського препарату, а також термінами проведення ПТ після РПЕ.

Як свідчить виконаний багатofакторний дисперсійний аналіз Вілкоксона-Рао, параметри, що характеризують променеву терапію (СОД, РОД, СОД на ложе видаленої пухлини, СОД на шляху регіонарного метастазування, строки проведення променевої терапії), впливають на характер інтегральної динаміки показників клініко-лабораторних маркерів пухлинного процесу, а однофакторний аналіз Брауна-Форсайта демонструє залежність вмісту в крові ПСА і активності АРР від параметрів, що характеризують ПТ.

Після закінчення курсу ПТ у хворих 1-ї (основної) групи спостерігається достовірно зменшення ПСА в 17,8 разів, TS на 88%, LT на 21%, ISF1 на 37%, АРР на 49% і АР на 11%. Аналогічну залежність зафіксовано у пацієнтів 2-ї групи, в той час як 3-тя група характеризується відсутністю динаміки активності в крові АР. Якщо у 2-й

групі (групі порівняння) на динаміку інтегральних показників клініко-лабораторних маркерів РПЗ за результатами ANOVA/MANOVA чинять достовірно високий вплив усі вивчені фактори перебігу пухлинного процесу, то в 1-й (основній) групі такий зв'язок стосується лише показників STT та IWT, метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, внутрішніх органах та кістках скелета, а у 3-ій групі – значення STT, GDT та IWT.

Як свідчить однофакторний дисперсійний аналіз, у 1-й групі ступінь змін показника TS у процесі лікування тісно пов'язаний із вихідними значеннями GS, ПСА, ISF1 і APP – із рівнем IWT, а активність AP – із метастазуванням у кістки скелета. У 2-й групі подібний зв'язок також прослідковується відносно $GS \rightarrow TS$, при цьому має місце вплив інтегральної поширеності пухлинного процесу і розмірів первинної пухлини на динаміку ПСА, а GS на LT.

Застосування запропонованого нами алгоритму застосування ПТ у схемах лікування хворих на РПЗ сприяло достовірному підвищенню 5-річної виживаності хворих на 34 %, яка в 1-й групі становила 57%, а в 2-й лише 23%. Така відмінність, на нашу думку, пов'язана з характером розподілу вперше виявлених хворих з урахуванням поширеності пухлинного процесу та обраної тактики лікування. Необхідно також зазначити, що тривалість життя хворих 1-й групи, порівняно з 2-ю, була в 1,5 рази більшою (у середньому на 3,6 року), дорівнюючі відповідно $125,6 \pm 5,20$ і $82,5 \pm 5,22$ місяців. У 3-й групі цей показник, порівняно з основною, суттєво відрізнявся і становив $108,8 \pm 15,74$ місяців.

Згідно даних однофакторного дисперсійного аналізу на тривалість життя пацієнтів 2-ї групи впливали вихідні показники GS і STT, а також рівень активності у крові GH, що показав. Необхідно підкреслити, що запропонований підхід до використання ПТ у хворих на РПЗ дозволив не лише покращити показники виживаності, але й дав змогу нівелювати наведену залежність, а отже, і досягти позитивного результату. Крім того,

у групі порівняння (2-й) констатовано зворотний кореляційний зв'язок тривалості життя хворих із показником активності в крові APP.

Якщо в основній групі встановлено дисперсійний вплив на характер виживання хворих сумарної вогнищевої дози опромінення ($D=16,53$, $p=0,020$), то в групі порівняння – термінів початку ПТ після виконаної РПЕ. Лише у пацієнтів 2-ї групи відзначено прямий кореляційний зв'язок з тривалістю захворювання від моменту встановлення діагнозу, СОД і сумарною дозою опромінення віддалених метастазів.

Підбиваючи підсумок проведеного дослідження, необхідно констатувати, що за останні десятиліття досягнуто значного прогресу в терапії злоякісних пухлин передміхурової залози. Водночас досить високою залишається частота розвитку віддалених метастазів і рецидивів захворювання, особливо протягом перших двох-трьох років після хірургічного втручання. Також необхідно зазначити, що після виконання радикального хірургічного втручання, рецидив на місці видаленої передміхурової залози, як правило, виникає безсимптомно і, навіть із врахуванням інформативності наявних методів діагностики, діагностується досить складно.

У зв'язку з цим, актуальним є використання розробленого нами алгоритму що включає проведення курсу ПТ в ранньому післяопераційному періоді з урахуванням розмірів пухлини, наявності регіонарних та віддалених метастазів, клініко-лабораторних показників пухлинного росту IWT, LT, APP і AP та сумарної дози опромінення, що дозволяє у 1,5рази покращити виживаність хворих на РПЗ та поліпшити якість їх життя. .

Методика проведення ПТ у хворих на РПЗ, яку використовують нині, найефективніша за низької активності AP, і відсутності метастазів у регіонарні лімфатичні вузли. Високі рівні в крові APP і LT вказують на необхідність призначення доз опромінення >70 Гр і обов'язкового променевого впливу на шляхи регіонарного лімфовідтоку. Отримані дані

дали змогу встановити, що застосування ПТ, у випадку виникнення біохімічного рецидиву пухлинного процесу і прогресування захворювання, дозволяє відмовитися від використання ХТ, що знижує токсикологічні прояви проведеного лікування.

З метою удосконалення підходів до ПТ з урахуванням біологічних характеристик пухлинного росту на наступному етапі нами проведено дослідження профілю експресії мікроРНК, асоційованих з агресивністю перебігу РПЗ. В ході *in silico* дослідження встановлено, що тканина РПЗ характеризується достовірним зниженням ($p=3.77e^{-3}$) показників експресії мікроРНК-100, а також підвищенням на 28,7% ($p=3.77e^{-3}$) та 51,1% ($p=1.62e^{-12}$) показників експресії мікроРНК-34a та -21.

Показано пряму залежність показників експресії мікроРНК-34a у тканині РПЗ від віку хворих, в той час як рівні експресії мікроРНК-145 та мікроРНК-100 обернено, а експресія мікроРНК-34a прямо корелювала із сумою балів за Глісоном.

Виявлено, що новоутворення передміхурової залози із наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів характеризувалися зростанням експресії мікроРНК-21 (на 18,1%; $p=1.55e^5$), а також зниженням рівня мікроРНК-145 (на 11,2%; $p=1.84e^3$) у пухлинній тканині. Доведено асоціацію високого рівня експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із низькими показниками загальної виживаності хворих.

Ex vivo на клінічному матеріалі хворих на РПЗ загальної групи виявлено зв'язок експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34a та -100 із категорією Т ($r=0,68$, $-0,53$ та $-0,52$, відповідно), наявністю метастазів в РЛВ ($r=0,58$, $-0,53$ та $-0,57$, відповідно) та проліферативною активністю пухлинних клітин ($r=0,56$, $-0,58$ та $-0,59$ відповідно). Встановлено, що рівень мікроРНК-34a корелює з наявністю експресією РА у тканині РПЗ хворих загальної групи ($r=0,53$).

Ідентифіковано профіль експресії мікроРНК, асоційований із ризиком розвитку рецидиву РПЗ низького ступеня диференціювання.

Достовірне збільшення показників експресії мікроРНК-21 (у 1,5 рази) на тлі зменшення рівня мікроРНК-34а та -100 (у 1,6 та 2,1 рази відповідно) зафіксовано у пухлинній тканині хворих з індексом Глісона 7, у яких протягом 3 років розвинулись віддалені метастази у кісткову тканину порівняно з пацієнтами з низькодиференційованим РПЗ зі сприятливим перебігом пухлинного процесу.

Виявлені кореляції між рівнем експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21,-34а та -100 з такими показниками злоякисності РПЗ як ступінь розповсюдженості пухлинного процесу, рецепторний статус та проліферативна активність новоутворень за наявності рецидиву РПЗ вказують на потенційну можливість їх застосування для оцінки агресивності перебігу пухлинного процесу та призначення персоналізованої тактики лікування.

Таким чином, у дисертації представлено теоретичне узагальнення результатів і досягнуто розв'язання наукового завдання – підвищено ефективність лікування хворих на РПЗ на підставі вивчення клініко-лабораторних (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) та молекулярно-біологічних (мікроРНК) маркерів пухлинного росту, що сприяє підвищенню якості прогнозування перебігу пухлинного процесу і підбору тактики застосування ПТ на засадах індивідуалізованої терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено наукове обґрунтування та нове рішення актуальної для сучасної медицини, зокрема онкології, проблеми - підвищення ефективності лікування хворих на РПЗ шляхом розробки та впровадження комплексного підходу з використанням променевої терапії. На підставі вивчення рівня експресії тканино специфічних онкогенних і онкосупресорних мікроРНК і маркерів пухлинного процесу (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) стало можливим прогнозування агресивності пухлинного потенціалу, підвищено якість контролю за лікувальними заходами.

1. Підвищення вмісту клініко-лабораторних показників пухлинного росту (ПСА, TS, LT, ISF1, APP, AP, GH) спостерігається у крові 46%-100% хворих на РПЗ. На їх інтегральний стан впливають показники pT (WR=2,35), pN (WR=3,30), M (WR=4,95), поширеність (TNM) та розмір первинної пухлини (за даними УЗД) (відповідно WR=2,35 та WR=4,22), GS (WR=1,92), локалізація первинної пухлини в периферичній зоні (WR=3,13), STT (WR=3,50), GDT (WR=1,75), наявність метастазів у лімфатичних вузлах (WR=2,38), віддалених органах (WR=2,33) та кістках скелета (WR=2,42), а також наявність макрогематурії (WR=2,85, $p=0,008$), коморбідних захворювань (WR=2,69, $p=0,011$) та аденокарциноми грудної залози (WR=2,50, $p=0,001$).
2. Встановлено розвиток біохімічного рецидиву захворювання у 39,5% хворих на РПЗ та у 24,6% хворих - віддалені метастази через 2,5 роки спостереження після виконаної простатектомії, що пов'язано з вихідними показниками pN та GS, локалізацією та ступенем поширеності пухлинного процесу, наявністю коморбідної патології та метастатичним ураженням лімфатичних вузлів. На терміни виникнення рецидиву раку після операції впливають його локалізація в задньо-

медіальних (Mid PZm) і задньо-бічних (Mid PZp) периферичних зонах (відповідно $D=3,10$, $p=0,014$ та $D=3,19$, $p=0,012$), а також показники pN ($D=2,37$, $p=0,048$) та GS ($D=3,21$, $p=0,011$).

3. Встановлено, що 5-річна виживаність хворих на РПЗ залежить від вихідного рівня GS, методики проведення ПТ (кількості полів опромінення), додаткового призначення ГТ та ХТ, а тривалість життя пацієнтів залежить від початку застосування ПТ після РПЕ і прямо співвідноситься із сумарною осередковою дозою. На частоту та тяжкість після променевих реакцій (дерматит, полінейропатія, гостра судинна недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит) впливають кількість полів опромінення, індекс маси тіла пацієнта рівень СОД.
4. 5-річна виживаність хворих на РПЗ які отримали лікування в обсязі РПЕ та ПТ становила 59,5%, а середня тривалість життя - $93,9 \pm 4,45$ місяців. У пацієнтів, які отримували ПТ без конкурентної ГТ і з такою аналогічний показник склав 21% і 34% ($\chi^2=21,64$, $p<0,001$), а у разі продовження захворювання без додаткової ХТ і з такою - 16 % та 35%, відповідно ($\chi^2 = 2,12$, $p = 0,146$). Констатовано пряме кореляційне співвідношення параметра тривалості життя із сумарною осередковою дозою.
5. Дослідження *in silico* свідчать, що тканина РПЗ характеризується достовірним зниженням ($p=3.77e-3$) показників експресії мікроРНК-100, а також підвищенням на 28,7% ($p=3.77e-3$) та 51,1% ($p=1.62e-12$) показників експресії мікроРНК-34a та -21. Встановлено пряму залежність показників експресії мікроРНК-34a у тканині РПЗ від віку хворих, в той час як рівні експресії мікроРНК-145 та мікроРНК-100 обернено, а експресія мікроРНК-34a прямо корелювала із сумою балів за Глісоном. Виявлено, що новоутворення передміхурової залози із наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів характеризувалися зростанням рівня експресії мікроРНК-21 (на 18,1%; $p=1.55e^{-5}$), а також зниженням рівня експресії мікроРНК-145 (на 11,2%;

$p=1.84e^{-3}$) у пухлинній тканині. Доведено асоціацію високого рівня експресії мікроРНК-100 у тканині РПЗ із низькими показниками загальної виживаності хворих.

6. *Ex vivo* на клінічному матеріалі хворих на РПЗ загальної групи виявлено зв'язок експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 із категорією Т ($r=0,68$, $-0,53$ та $-0,52$, відповідно), наявністю метастазів у РЛВ ($r=0,58$, $-0,53$ та $-0,57$ відповідно) та проліферативною активністю пухлинних клітин ($r=0,56$, $-0,58$ та $-0,59$ відповідно). Встановлено, що рівень експресії мікроРНК-34а корелює з наявністю експресією РА у тканині РПЗ хворих загальної групи ($r=0,53$). Ідентифіковано профіль експресії мікроРНК, асоційований із ризиком розвитку рецидиву РПЗ низького ступеня диференціювання. Достовірне збільшення показників експресії мікроРНК-21 (у 1,5 рази) на тлі зменшення рівня експресії мікроРНК-34а та -100 (у 1,6 та 2,1 рази відповідно) зафіксовано у пухлинній тканині хворих з індексом Глісона 7, у яких протягом 3 років розвинулись віддалені метастази у кісткову тканину порівняно із пацієнтами з низькодиференційованим РПЗ зі сприятливим перебігом пухлинного процесу.
7. Розроблений алгоритм, що включає проведення курсу променевої терапії в ранньому післяопераційному періоді при сумі грейдів за шкалою Глісона ≥ 7 , дозволив підвищити 5-річну виживаність хворих на РПЗ і збільшити тривалість їх життя в 1,5 рази. Виявлені кореляції між рівнем експресії пухлинно-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 з такими показниками злоякісності РПЗ як ступінь розповсюдженості пухлинного процесу, рецепторний статус та проліферативна активність новоутворень за наявності рецидиву РПЗ вказують на потенційну можливість їх застосування для оцінки агресивності перебігу пухлинного процесу та призначення персоналізованої тактики лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У хворих на РПЗ показник $APP > 7,5$ нг/мл є прогноз негативним щодо метастазів у печінку ($PPV = 75,0\%$), а $AP > 190$ Е/л – метастазів у хребет ($PPV = 87,0\%$).

Величина $APP > 7,5$ нг/мл є показанням для обов'язкового проведення ПТ у післяопераційному періоді в дозі ≥ 70 Гр; виконання ПТ у дозі ≥ 70 Гр показано також усім хворим при вмісті $LT < 2,5$ мЕ/мл ($< M-SD$); у випадках $LT > 7,5$ мЕ/мл необхідний додатковий променевий вплив на зони регіонарного метастазування.

Терміни виникнення рецидиву злоякісного процесу після виконаної простатектомії мають достовірні дисперсійні зв'язки Брауна-Форсайта та параметричні кореляційні Пірсона та прямо співвідносяться з часом проведення ПТ з моменту встановлення діагнозу та зворотно – із сумарною осередковою дозою (СОД).

Показники експресії пухлино-асоційованих мікроРНК-21, -34а та -100 можуть бути використані для диференційної діагностики РПЗ, визначення ступеня розповсюдженості пухлинного процесу та оцінки ризику розвитку рецидивів захворювання, що в комплексі з індексом Глісона дозволяє виявляти хворих з високою ймовірністю прогресії пухлинного процесу, сприяє підвищенню якості прогнозування перебігу та індивідуалізації лікування хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Галайчук І. Й. TNM-класифікація злоякісних пухлин: історія, принципи, практичне застосування. Онкологія 2010. № 3. С. 270-275. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/19658/270.pdf?sequence=1>.
2. Деносумаб у лікуванні остеопорозу у хворих на рак передміхурової залози, що попередньо отримували золедронову кислоту / В.С. Сакало, О. А. Черниченко, А.В. Сакало, П.Г. Яковлєв, Ю.В. Жильчук. Клин. онкология. 2015. Спец. Вип. 1. 2015. С. 22.
3. Думанський Ю., Палій М. Особливості поширеності та результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації науки. 2023. № 10(28). URL: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10\(28\)-700-715](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-10(28)-700-715).
4. Майборода Р.Є., Сугакова О. В. Статистичний аналіз даних за допомогою пакету STATISTICA. Київ: Видавнича лабораторія радіофізичного факультету Київського університету імені Тараса Шевченка. 2012. 65 с. URL: <http://matphys.rpd.univ.kiev.ua/downloads/courses/mmatstat/StatAn.doc>.
5. Національний Канцер-реєстр | Національний інститут раку. Національний інститут раку – офіційний сайт. URL: <https://unci.org.ua/natsionalnyj-kantser-reyestr/>.
6. Онкологія: підручник / Г. В. Бондар, Ю. В. Думанський, О. Ю. Попович та ін. Київ: ВСВ «Медицина», 2013. 544 с.
7. Особливості ранньої діагностики раку передміхурової залози / О. А. Кононенко та ін. Clinical Oncology. 2022. Т. 47-48, № 3-4. URL: <https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466x.47-3.29105>.

8. Пасічник СМ. Перебіг цукрового діабету II типу при лікуванні хворих на рак передміхурової залози в пізніх стадіях. Клінічна онкологія. 2015. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/13050/rak-peredmixurovoi-zalozi-2>.
9. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics) / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій, О. В. Короткий, О. В. Чалий, К. О. Чалий, Я. В. Цехмістер: Навчальний посібник. Київ: Вістка, 2018. 208 с.
10. Синяченко О. В., Думанський Ю.В., Столярова О. Ю., Палій М.І., Єрмолаєва М.В. Пухлинні маркери в процесі променевої терапії хворих на рак передміхурової залози. Буковинський медичний вісник. 2020. Т.24, №;(96). С.105-109.
11. Синяченко О. В., Палій М.І., Думанський Ю.В., Єрмолаєва М.В., Столярова О. Ю. Гормональні маркери раку передміхурової залози й лікування хворих. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2020. Т. 16, №6. С.61-66.
12. Синяченко Т. Ю., Палій М.І., Верзилова С. Ф., Потапов Ю. А., Пилипенко В. В., Алиева Т.Ю. Современное течение рака предстательной железы. Південноукраїнський медичний науковий журнал. 2020. №27(27). С.62-65.
13. Стаховський Е.О. Клінічні рекомендації з онкоурологічних захворювань; за заг. ред. Е. О. Стаховського. Донецьк: Заславський О. Ю., 2011. 296с. https://www.souu.org.ua/assets/klinichni_rekomendacii_z_onlourologichnyh_zahvoryavan.pdf.
14. Столярова О. Ю., Думанський Ю.В., Палій М.І., Синяченко О. В., Єрмолаєва М.В. Значимість окремих маркерів при різних варіантах перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія. 2020. Т.10, №3–4(39-40). С.134-137.

15. Столярова О. Ю., Палій М.І., Думанський Ю.В., Синяченко О. В., Єрмолаєва М.В. Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози. УРОЖ. 2021. Т. 29 №1. С.32-44.
16. Тоцька О. Л. Використання програмного пакета StatSoft Statistica 6.0 для реалізації методу головних компонент факторного аналізу. Перспективи розвитку економіки України: теорія, методологія, практика: матеріали XIV Міжнар. наук.-практ. конф., Луцьк, 26–27 трав. 2009 р. Луцьк: РВВ «Вежа» Волин. нац. ун-ту ім. Лесі Українки, 2009. С. 395–396.
17. Федорук О.С., Волошинський Д.І., Степанченко М.С. Нові біофізичні можливості діагностики раку передміхурової залози. Клінічна онкологія. 2015. № 25-6. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/13050/rak-peredmixurovoi-zalozi-2>.
18. Циркулюючі мікроРНК: Перспективи використання для ранньої діагностики та моніторингу перебігу пухлинного процесу / Н. Ю. Лук'янова, та ін. Онкологія. 2019. Т. 21, №3. С. 181–191.
DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001
19. Палій М.І. Аналіз пухлиноасоційованих мікроРНК як потенційних біомаркерів у раку передміхурової залози // Тези міжнародної наукової конференції «Development of the healthcare sector in ukraine: the path towards the european union» 6 – 7 грудня 2023 р., м.Ченстохова, Республіка Польща. – 2023. – С. 27-30. DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-387-3-7>
20. Сакало В.С, Черниченко О.А, Сакало А.В, Яковлєв П.Г, Жильчук Ю.В. Деносумаб у лікуванні остеопорозу у хворих на рак передміхурової залози, що попередньо отримували золедронову кислоту. Клінічна онкологія (22);2015. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua/article/13050/rak-peredmixurovoi-zalozi-2>
21. A Neural Network Model Combining [-2] proPSA, freePSA, Total PSA, Cathepsin D, and Thrombospondin-1 Showed Increased Accuracy in the Identification of Clinically Significant Prostate Cancer / F. Gentile et

- al. *Cancers*. 2023. Vol. 15, no. 5. P. 1355.
URL: <https://doi.org/10.3390/cancers15051355>.
22. A systematic review of radiation- induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer / B. Farhood et al. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. 234, no. 9. P. 14828–14837.
URL: <https://doi.org/10.1002/jcp.28283>.
23. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer / S. D. Mikolajczyk, et.al. *Cancer research*. 2001. Vol. 61, no. 18. P. 6958–6963.
24. Abbasian Ardakani A., Rajaei J., Khoei S. Diagnosis of human prostate carcinoma cancer stem cells enriched from DU145 cell lines changes with microscopic texture analysis in radiation and hyperthermia treatment using run-length matrix. *International Journal of Radiation Biology*. 2017. Vol. 93, no. 11. P. 1248–1256. URL: <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1359429>.
25. Abdel-Rahman O. Comparison of outcomes of radiotherapy-treated localized prostate cancer patients within a clinical trial setting versus real-life setting. *Future Oncology*. 2019. Vol. 15, no. 11. P. 1269–1277.
URL: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0539>.
26. Aberrant hypermethylation of OGDHL gene promoter in sporadic colorectal cancer / M. Khalaj-kondori et al. *Current Problems in Cancer*. 2020. Vol. 44, no. 1. P. 100471. URL: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2019.03.001>.
27. Abrahamsson P.-A. Revolutions in the Management of Hormone-Refractory Prostate Cancer. *European Urology Supplements*. 2003. Vol. 2, no. 3. P. 1–2.
URL: [https://doi.org/10.1016/s1569-9056\(02\)00201-4](https://doi.org/10.1016/s1569-9056(02)00201-4).
28. Adamson J., Wu Q. Prostate Intrafraction Motion Assessed by Simultaneous Kilovoltage Fluoroscopy at Megavoltage Delivery I: Clinical Observations and Pattern Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2010. Vol. 78, no. 5. P. 1563–1570.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.027>.

29. Alterations in expressed prostate secretion-urine PSA N-glycosylation discriminate prostate cancer from benign prostate hyperplasia / G. Jia et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, no. 44. P. 76987–76999. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20299>.
30. Amino acid-dependent cMyc expression is essential for NK cell metabolic and functional responses in mice / R. M. Loftus et al. *Nature Communications*. 2018. Vol. 9, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04719-2>.
31. Analysis of Diffusion-weighted MR Images Based on a Gamma Distribution Model to Differentiate Prostate Cancers with Different Gleason Score / H. Tomita et al. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2020. Vol. 19, no. 1. P. 40–47. URL: <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2018-0124>.
32. Andres K., Darack S. Nuclear magnetic cooling to 1.6 mK and nuclear ferromagnetism in PrTi3. *Physical Review B*. 1974. Vol. 10, no. 5. P. 1967–1974. URL: <https://doi.org/10.1103/physrevb.10.1967>.
33. Andriole G. L. Focal Therapy in Prostate Cancer: International Multidisciplinary Consensus on Trial Design. *Yearbook of Urology*. 2014. Vol. 2014. P. 207–208. URL: <https://doi.org/10.1016/j.yuro.2014.06.024>.
34. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and the risk of autoimmune diseases / J.-M. Liu et al. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2019. Vol. 22, no. 3. P. 475–482. URL: <https://doi.org/10.1038/s41391-019-0130-9>.
35. Anemia and leukopenia provided an opportunity to diagnose prostate cancer with carcinomatosis of the bone marrow / H. Shibahara et al. *Gan to kagaku ryoho. Cancer & chemotherapy*. 2019. Vol. 46(3). P. 479-483.
36. Assessment of rectal distention in radiotherapy of prostate cancer using daily megavoltage CT image guidance / B. Engels et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2009. Vol. 90, no. 3. P. 377–381. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.005>.

37. Association of Muscle Mass with Survival after Radical Prostatectomy in Patients with Prostate Cancer / S. Pak et al. *Journal of Urology*. 2019. Vol. 202, no. 3. P. 525–532. URL: <https://doi.org/10.1097/ju.000000000000249>.
38. Autocrine Activation of CHRM3 Promotes Prostate Cancer Growth and Castration Resistance via CaM/CaMKK–Mediated Phosphorylation of Akt / N. Wang et al. *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21, no. 20. P. 4676–4685. URL: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-3163>.
39. Barakzai M. A. Prostatic Adenocarcinoma: A Grading from Gleason to the New Grade-Group System: A Historical and Critical Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20, no. 3. P. 661–666. URL: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.3.661>.
40. Barton M. B., Frommer M., Shafiq J. Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle-income countries. *The Lancet Oncology*. 2006. Vol. 7, no. 7. P. 584–595. URL: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70759-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70759-8).
41. Batista P. J., Chang H. Y. Long Noncoding RNAs: Cellular Address Codes in Development and Disease. *Cell*. 2013. Vol. 152, no. 6. P. 1298–1307. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.02.012>.
42. Bioinformatics Analysis of Stromal Molecular Signatures Associated with Breast and Prostate Cancer / C. Sun et al. *Journal of Computational Biology*. 2019. Vol. 26, no. 10. P. 1130–1139. URL: <https://doi.org/10.1089/cmb.2019.0045>.
43. Biomechanical Leg Muscle Function During Stair Ambulation in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy / A. S. Cheung et al. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019. Vol. 75, no. 9. P. 1715–1722. URL: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz169>.
44. Bost F., Kaminski L. The metabolic modulator PGC-1 α in cancer. *American journal of cancer research*. 2019. Vol. 9(2). P. 198–211. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405967/>.

45. Buskwofie A., David-West G., Clare C. A. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*. 2020. Vol. 112, no. 2. P. 229–232. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002> .
46. Calcium Channel Blocker Use and the Risk for Prostate Cancer: A Population- Based Nested Case- Control Study / V. Rotshild et al. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2019. Vol. 39, no. 6. P. 690–696. URL: <https://doi.org/10.1002/phar.2266>.
47. Cancer Statistics, 2010 / A. Jemal et al. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2010. Vol. 60, no. 5. P. 277–300. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.20073>.
48. Cell division cycle 20 (CDC20) drives prostate cancer progression via stabilization of β -catenin in cancer stem-like cells / Q. Zhang et al. *EBioMedicine*. 2019. Vol. 42. P. 397–407. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.032> .
49. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis / L. Bruni et al. *The Lancet Global Health*. 2022. Vol. 10, no. 8. P. e1115–e1127. URL: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00241-8).
50. Cicek M. S. Role of Androgen Metabolism Genes CYP1B1, PSA/KLK3, and CYP11 in Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2005. Vol. 14, no. 9. P. 2173–2177. URL: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-05-0215>.
51. Clinical and Biological Characterisation of Localised High-risk Prostate Cancer: Results of a Randomised Preoperative Study of a Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonist with or Without Abiraterone Acetate plus Prednisone / E. Efsthathiou et al. *European Urology*. 2019. Vol. 76, no. 4. P. 418–424. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.05.010>.
52. Clinical Pharmacy: (educational and methodological manual): manual for student of higher schools / I.A. Zupanets, I.S. Chekman, S.B. Popov et al., edited by I.A. Zupanets, I.S. Chekman. Kharkiv : NUPh : Golden Pages, 2010. 184 p.

53. Clinicopathological predictors of positive 68Ga-PSMA-11 PET/CT in PSA-only recurrence of localized prostate cancer following definitive therapy / A. M. Aydin et al. *Annals of Nuclear Medicine*. 2019. Vol. 33, no. 5. P. 326–332. URL: <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01340-1>.
54. cMYC expression in thyroid follicular cell-derived carcinomas: a role in thyroid tumorigenesis / H. I. Sakr et al. *Diagnostic Pathology*. 2017. Vol. 12, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0661-0>.
55. cMyc-mediated activation of serine biosynthesis pathway is critical for cancer progression under nutrient deprivation conditions / L. Sun et al. *Cell Research*. 2015. Vol. 25, no. 4. P. 429–444. URL: <https://doi.org/10.1038/cr.2015.33>.
56. Coleman R. E. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006. Vol. 12, no. 20. P. 6243s–6249s. URL: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0931>.
57. Combined androgen blockade (CAB) versus luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist monotherapy for androgen deprivation therapy / H. S. Park et al. *World Journal of Urology*. 2019. Vol. 38, no. 4. P. 971–979. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02847-y>.
58. Combined Low Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation Therapy for Intermediate-Risk Prostate Cancer / M. Chao et al. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019. Vol. 50, no. 1. P. 82–86. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2018.09.010>.
59. Combining abiraterone and radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of current evidence / L. Livi et al. *Tumori Journal*. 2019. Vol. 105, no. 4. P. 277–281. URL: <https://doi.org/10.1177/0300891619839282>.
60. Comparison between Karyotyping-FISH-Reverse Transcription PCR and RNA- Sequencing-Fusion Gene Identification Programs in the Detection of KAT6A-CREBBP in Acute Myeloid Leukemia / I. Panagopoulos et al. *PLoS*

ONE. 2014. Vol. 9, no. 5. P. e96570.
URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096570>.

61. Comparison of Image-guided Radiotherapy Technologies for Prostate Cancer / S. Das et al. American Journal of Clinical Oncology. 2014. Vol. 37, no. 6. P. 616–623. URL: <https://doi.org/10.1097/coc.0b013e31827e4eb9>.

62. Contemporary Role of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer / V. Pagliarulo et al. European Urology. 2012. Vol. 61, no. 1. P. 11–25. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.026>.

63. Control oncológico en cáncer de próstata de alto riesgo tras prostatectomía radical y radioterapia de rescate en comparación con radioterapia más hormonoterapia primaria / J. Caño-Velasco et al. Actas Urológicas Españolas. 2019. Vol. 43, no. 4. P. 190–197. URL: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2018.07.007>.

64. Cordero J. A., Sancho G., Bonfill X. Population-based estimate of the use of intermittent androgen deprivation therapy in prostate cancer patients in Catalonia, Spain. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2019. Vol. 28, no. 6. P. 796–803. URL: <https://doi.org/10.1002/pds.4744>.

65. Cost-effectiveness analysis of abiraterone, docetaxel or placebo plus androgen deprivation therapy for hormone-sensitive advanced prostate cancer / P. N. Aguiar et al. Einstein (São Paulo). 2019. Vol. 17, no. 2. URL: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019gs4414.

66. Cramer S. D., Chen Z., Peehl D. M. Prostate Specific Antigen Cleaves Parathyroid Hormone-Related Protein in the PTH-like Domain: Inactivation of PTHrP-Stimulated cAMP Accumulation in Mouse Osteoblasts. Journal of Urology. 1996. Vol. 156, no. 2. P. 526–531. URL: [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)65919-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(01)65919-6).

67. da Silva A. P. B., Alluri L. S. C., Bissada N. F., & Gupta S. Association between oral pathogens and prostate cancer: building the relationship. American journal of clinical and experimental urology. 2019. Vol. 7(1). P. 1–10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30906801/>.

68. Daly T. Evolution of definitive external beam radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *World Journal of Urology*. 2019. Vol. 38, no. 3. P. 565–591. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02661-6>.
69. Deep neural maps for unsupervised visualization of high-grade cancer in prostate biopsies / A. Sedghi et al. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2019. Vol. 14, no. 6. P. 1009–1016. URL: <https://doi.org/10.1007/s11548-019-01950-0>.
70. Destabilization of B2 RNA by EZH2 Activates the Stress Response / A. Zovoilis et al. *Cell*. 2016. Vol. 167, no. 7. P. 1788–1802.e13. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.041>.
71. Determination of prostate cancer biomarker acid phosphatase at a copper phthalocyanine-modified screen printed gold transducer / Z. Fredj et al. *Analytica Chimica Acta*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.12.058>
72. Development of Bag-1L as a therapeutic target in androgen receptor-dependent prostate cancer / L. Cato et al. *eLife*. 2017. Vol. 6. URL: <https://doi.org/10.7554/elife.27159>.
73. Diagnostic Performance of Multiparametric MR Imaging at 3.0 Tesla in Discriminating Prostate Cancer from Prostatitis: A Histopathologic Correlation / E. Peker et al. *The Eurasian Journal of Medicine*. 2019. Vol. 51, no. 1. P. 31–37. URL: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.18195>.
74. Differential expression of alternatively spliced transcripts related to energy metabolism in colorectal cancer / A. V. Snezhkina et al. *BMC Genomics*. 2016. Vol. 17, S14. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3351-5>
75. Differentiation of Prostatitis and Prostate Cancer by Using Diffusion-weighted MR Imaging and MR-guided Biopsy at 3 T / K. N. A. Nagel et al. *Radiology*. 2013. Vol. 267, no. 1. P. 164–172. URL: <https://doi.org/10.1148/radiol.12111683>

76. Dillioglulugil Ö., Miles B. J., Scardino P. T. Current Controversies in the Management of Localized Prostate Cancer. *European Urology*. 1995. Vol. 28, no. 2. P. 85–101. URL: <https://doi.org/10.1159/000475029>
77. Discovery of therapeutic agents for prostate cancer using genome-scale metabolic modeling and drug repositioning / B. Turanli et al. *EBioMedicine*. 2019. Vol. 42. P. 386–396. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.009>
78. Disease Control With Delayed Salvage Radiotherapy for Macroscopic Local Recurrence Following Radical Prostatectomy / M. Shelan et al. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00012>
79. Does Interfraction Cone Beam Computed Tomography Improve Target Localization in Prostate Bed Radiotherapy? / S. Elakshar et al. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2019. Vol. 18. P. 153303381983196. URL: <https://doi.org/10.1177/1533033819831962> .
80. Dosimetric impact of different bladder and rectum filling during prostate cancer radiotherapy / Z. Chen et al. *Radiation Oncology*. 2016. Vol. 11, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0681-z> .
81. Dosimetry and Gastrointestinal Toxicity Relationships in a Phase II Trial of Pelvic Lymph Node Radiotherapy in Advanced Localised Prostate Cancer / M. R. Ferreira et al. *Clinical Oncology*. 2019. Vol. 31, no. 6. P. 374–384. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2019.02.012> .
82. Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. *Вісник проблем біології і медицини*. 2023. Вип.2 (169). С.201-210.
83. Early and late side effects, dosimetric parameters and quality of life after proton beam therapy and IMRT for prostate cancer: a matched-pair analysis / A. Dutz et al. *Acta Oncologica*. 2019. Vol. 58, no. 6. P. 916–925. URL: <https://doi.org/10.1080/0284186x.2019.1581373> .
84. EAU Guidelines on Prostate Cancer / G. Aus et al. *European Urology*. 2001. Vol. 40, no. 2. P. 97–101. URL: <https://doi.org/10.1159/000049758>

85. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer / N. Mottet et al. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2011. Vol. 35, no. 10. P. 565–579. URL: <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2012.01.001>
86. Effect of Androgen Deprivation Therapy on Other-Cause of Mortality in Elderly Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Treated with Modern Radiotherapy: Is There a Negative Impact? / H. Yamazaki et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, no. 3. P. 338. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm8030338> .
87. Effect of androgen suppression on bone mineral density in patients with prostate cancer / O. A. Chernichenko. *Experimental oncology*. 2014. Vol. 36(4). P. 276–278.
88. Effect of Chemotherapy With Docetaxel With Androgen Suppression and Radiotherapy for Localized High-Risk Prostate Cancer: The Randomized Phase III NRG Oncology RTOG 0521 Trial / S. A. Rosenthal et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, no. 14. P. 1159–1168. URL: <https://doi.org/10.1200/jco.18.02158> .
89. Effect of LHRH analogs on lower urinary tract symptoms associated with advanced prostate cancer in real clinical practice: ANALUTS study / J. Morote et al. *Neurourology and Urodynamics*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1002/nau.25031>
90. Effect of Radiotherapy Alone vs Radiotherapy With Concurrent Chemoradiotherapy on Survival Without Disease Relapse in Patients With Low-risk Nasopharyngeal Carcinoma / L.-L. Tang et al. *JAMA*. 2022. Vol. 328, no. 8. P. 728. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13997>.
91. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide / M. Shim et al. *Investigative and Clinical Urology*. 2019. Vol. 60, no. 4. P. 244–250. URL: <https://doi.org/10.4111/icu.2019.60.4.244>

92. Effects of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high and low risk metastatic hormone sensitive prostate cancer / A. P. Hoyle et al. *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29. P. VIII 722. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.033>
93. Effects of exogenous lactoferrin on phenotypic profile and invasiveness of human prostate cancer cells (DU145 and LNCaP) in vitro / T. V. Zadvornyi et al. *Experimental Oncology*. 2018. Vol. 40, no. 3. P. 184–189. URL: [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40\(3\):184-189](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40(3):184-189)
94. Emerging evidence for the role of an endorectal balloon in prostate radiation therapy / S. Both et al. *Translational Cancer Research*. 2012. Vol 1, no. 3. P. 227-235. URL: <https://tcr.amegroups.org/article/view/600/html>.
95. Emerging therapeutic targets for patients with advanced prostate cancer / F. Saad et al. *Cancer Treatment Reviews*. 2019. Vol. 76. P. 1–9. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.03.002>
96. Emptying the rectum before treatment delivery limits the variations of rectal dose–volume parameters during 3DCRT of prostate cancer / M. Stasi et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2006. Vol. 80, no. 3. P. 363–370. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.08.007>
97. EMT Markers in Locally-Advanced Prostate Cancer: Predicting Recurrence? / K. A. Cheaito et al. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00131>
98. Enhanced co-expression of β -tubulin III and choline acetyltransferase in neurons from mouse embryonic stem cells promoted by icaritin in an estrogen receptor-independent manner / Z. Wang та ін. *Chemico-Biological Interactions*. 2009. T. 179, № 2–3. C. 375–385. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.12.007>
99. Enhancing PSMA-uptake with androgen deprivation therapy – a new way to detect prostate cancer metastases? / C. Leitsmann et al. *International braz j urol*. 2019. Vol. 45, no. 3. P. 459–467. URL: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibu.2018.0305>

100. ETS-related gene(ERG) expression as a predictor of oncological outcomes in patients with high-grade prostate cancer treated with primary androgen deprivation therapy: a cohort study / M. Rezk et al. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9, no. 3. P. e025161. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025161>
101. Evaluation of cystoprostatectomy on patients with prostate cancer extending to bladder: a retrospective study from single center / X. Sun et al. *BMC Urology*. 2022. Vol. 22, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12894-022-01068-7>
102. Evaluation of the effect of hyperthermia and electron radiation on prostate cancer stem cells / Z. Rajaei et al. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2018. Vol. 57, no. 2. P. 133–142. URL: <https://doi.org/10.1007/s00411-018-0733-x>
103. Expression of tSTAT3, pSTAT3 727, and pSTAT3 705 in the epithelial cells of hormone- naïve prostate cancer / A. Krzyzanowska et al. *The Prostate*. 2019. Vol. 79, no. 7. P. 784–797. URL: <https://doi.org/10.1002/pros.23787>
104. Fang D., Zhou L. Androgen deprivation therapy in nonmetastatic prostate cancer patients: Indications, treatment effects, and new predictive biomarkers. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 15, no. 3. P. 108–120. URL: <https://doi.org/10.1111/ajco.13108>
105. Fang Y., DeMarco V. G., Nicholl M. B. Resveratrol enhances radiation sensitivity in prostate cancer by inhibiting cell proliferation and promoting cell senescence and apoptosis. *Cancer Science*. 2012. Vol. 103, no. 6. P. 1090–1098. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02272.x>
106. FDPS cooperates with PTEN loss to promote prostate cancer progression through modulation of small GTPases/AKT axis / P. Seshacharyulu et al. *Oncogene*. 2019. Vol. 38, no. 26. P. 5265–5280. URL: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0791-9>
107. French recommendations for osteoporosis prevention and treatment in patients with prostate cancer treated by androgen deprivation / K. Briot et

- al. Joint Bone Spine. 2019. Vol. 86, no. 1. P. 21–28.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.09.017>
108. Functional and Mechanistic Interrogation of BET Bromodomain Degraders for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer / S. Kregel et al. Clinical Cancer Research. 2019. Vol. 25, no. 13. P. 4038–4048.
URL: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3776>
109. Functional Outcomes and Complications Following Radiation Therapy for Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature / L. Budäus et al. European Urology. 2012. Vol. 61, no. 1. P. 112–127.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.09.027>
110. Gene expression signature of Gleason score is associated with prostate cancer outcomes in a radical prostatectomy cohort / M. A. Jhun et al. Oncotarget. 2017. Vol. 8, no. 26. P. 43035–43047.
URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17428>
111. Geometric and dosimetric impact of anatomical changes for MR - only radiation therapy for the prostate / S. P. Nejad- Davarani et al. Journal of Applied Clinical Medical Physics. 2019. Vol. 20, no. 4. P. 10–17.
URL: <https://doi.org/10.1002/acm2.12551>
112. Gizinger O. A. Laboratory diagnostic markers in oncurology. Terapevt (General Physician). 2022. No. 8. P. 43–47. URL: <https://doi.org/10.33920/med-12-2208-06>
113. Gonadotropin-releasing hormone agonists in prostate cancer: A comparative review of efficacy and safety / K. Patil et al. Indian Journal of Cancer. 2022. Vol. 59, no. 5. P. 142. URL: https://doi.org/10.4103/ijc.ijc_65_21
114. Growth Inhibition of Human Prostate Cancer Cells in Human Adult Bone Implanted into Nonobese Diabetic/Severe Combined Immunodeficient Mice by a Ligand-Specific Antibody to Human Insulin-Like Growth Factors / M. Goya et al. Cancer Research. 2004. Vol. 64, no. 17. P. 6252–6258.
URL: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-0919>

115. Guo B. H., Zhao Q., & Li H. Y. TUG1 promotes the development of prostate cancer by regulating RLIM. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019. Vol. 23(5). P. 1926–1933. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17230 (Retraction published *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Apr;25(7):2826)
116. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention / M. T. Vietri et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, no. 7. P. 3753. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>
117. Hernández J., Thompson I. M. Prostate-specific antigen: A review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer*. 2004. Vol. 101, no. 5. P. 894–904. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.20480>
118. Hesse E., Taipaleenmäki H. MicroRNAs in Bone Metastasis. *Current Osteoporosis Reports*. 2019. Vol. 17, no. 3. P. 122–128. URL: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00510-4>
119. High dose rate brachytherapy boost for prostate cancer: Biochemical control and the impact of transurethral resection of the prostate and hydrogel spacer insertion on toxicity outcomes / M. Chao et al. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2019. Vol. 63, no. 3. P. 415–421. URL: <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12882>
120. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma with special reference to osteomalacia / S. A. Charhon et al. *Cancer*. 1983. Vol. 51, no. 5. P. 918–924. URL: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830301\)51:5%3C918::aid-cncr2820510526%3E3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830301)51:5%3C918::aid-cncr2820510526%3E3.0.co;2-j)
121. Hori S., Blanchet J.-S., McLoughlin J. From prostate-specific antigen (PSA) to precursor PSA (proPSA) isoforms: a review of the emerging role of proPSAs in the detection and management of early prostate cancer. *BJU International*. 2012. Vol. 112, no. 6. P. 717–728. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2012.11329.x>
122. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. *Nature Medicine*. 2015. Vol. 21, no. 11. P. 1253–1261. URL: <https://doi.org/10.1038/nm.3981>

123. Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy Per Fraction) for Localized Prostate Cancer: Cleveland Clinic Experience / P. A. Kupelian et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007. Vol. 68, no. 5. P. 1424–1430. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.067>.
124. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Non-breast or Prostate Cancer Oligometastases: A Tail of Survival Beyond 10 Years / K. S. Aujla et al. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00111>.
125. Identification of differentially expressed genes between lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma by gene expression profiling / C. Lu et al. *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 14, no. 2. P. 1483–1490. URL: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5420>.
126. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by NotI-Microarray Analysis / A. A. Dmitriev et al. *Disease Markers*. 2015. Vol. 2015. P. 1–13. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/241301>.
127. Identification of prognostic biomarkers of prostate cancer with long non-coding RNA-mediated competitive endogenous RNA network / G. Ye et al. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7277>.
128. Imaging of Prostate Specific Membrane Antigen Targeted Radiotracers for the Detection of Prostate Cancer Biochemical Recurrence after Definitive Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Tan et al. *Journal of Urology*. 2019. Vol. 202, no. 2. P. 231–240. URL: <https://doi.org/10.1097/ju.000000000000198>.
129. Impact of planning target volume margins and rectal distention on biochemical failure in image-guided radiotherapy of prostate cancer / B. Engels et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2014. Vol. 111, no. 1. P. 106–109. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.02.009>.

130. Impact of time-of-flight PET on quantification accuracy and lesion detection in simultaneous ¹⁸F-choline PET/MRI for prostate cancer / U. J. Muehlematter et al. *EJNMMI Research*. 2018. Vol. 8, no. 1. P. 41-49. URL: <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0390-8>.
131. Impact of Vasectomy on the Development and Progression of Prostate Cancer: Preclinical Evidence / T. Kawahara et al. *Cancers*. 2020. Vol. 12, no. 8. P. 2295. URL: <https://doi.org/10.3390/cancers12082295>.
132. Implications of the Fracture Risk Assessment Algorithm for the assessment and improvement of bone health in patients with prostate cancer: A comprehensive review / A. Sharma et al. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2019. Vol. 45, no. 4. P. 245–253. URL: <https://doi.org/10.5152/tud.2019.11736>.
133. IMPROD biparametric MRI in men with a clinical suspicion of prostate cancer (IMPROD Trial): Sensitivity for prostate cancer detection in correlation with whole-mount prostatectomy sections and implications for focal therapy / H. Merisaari et al. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2019. Vol. 50, no. 5. P. 1641–1650. URL: <https://doi.org/10.1002/jmri.26727>.
134. Improving rectal dosimetry for patients with intermediate and high-risk prostate cancer undergoing combined high-dose-rate brachytherapy and external beam radiotherapy with hydrogel spacer / M. Chao et al. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2019. Vol. 11, no. 1. P. 8–13. URL: <https://doi.org/10.5114/jcb.2019.82836>.
135. Inactivation of the von Hippel–Lindau tumor suppressor leads to selective expression of a human endogenous retrovirus in kidney cancer / E. Cherkasova et al. *Oncogene*. 2011. Vol. 30, no. 47. P. 4697–4706. URL: <https://doi.org/10.1038/onc.2011.179>.
136. Individual prognosis at diagnosis in nonmetastatic prostate cancer: Development and external validation of the PREDICT Prostate multivariable model / D. R. Thurtell et al. *PLOS Medicine*. 2019. Vol. 16, no. 3. P. e1002758. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002758>.

137. Interactions of PVT1 and CASC11 on Prostate Cancer Risk in African Americans / H.-Y. Lin et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2019. Vol. 28, no. 6. P. 1067–1075. URL: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-18-1092>.
138. Interfraction prostate displacement during image-guided radiotherapy using intraprostatic fiducial markers and a cone-beam computed tomography system: A volumetric off-line analysis in relation to the variations of rectal and bladder volumes / G. Ingrosso et al. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019. Vol. 15, no. 8. P. 69. URL: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_463_17.
139. Intra-fraction prostate displacement in radiotherapy estimated from pre- and post-treatment imaging of patients with implanted fiducial markers / T. Kron et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Vol. 95, no. 2. P. 191–197. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.01.010>.
140. Investigation of the changes in the prostate, bladder, and rectal wall sizes during external beam radiotherapy / O. Tanaka et al. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2019. Vol. 24, no. 2. P. 204–207. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.02.005>.
141. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness / R. Lang et al. *Tumor Biology*. 2019. Vol. 41, no. 3. P. 101042831982722. URL: <https://doi.org/10.1177/1010428319827223>.
142. Irani M. Evidence-based medicine: putting theory into practice. *Hospital Medicine*. 2001. Vol. 62, no. 3. P. 164–168. URL: <https://doi.org/10.12968/hosp.2001.62.3.1537>.
143. Is there a role for endorectal balloons in prostate radiotherapy? A systematic review / R. J. Smeenk et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Vol. 95, no. 3. P. 277–282. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.04.016>.
144. Katz A. J., Kang J. Stereotactic Body Radiotherapy as Treatment for Organ Confined Low- and Intermediate-Risk Prostate Carcinoma, a 7-Year

- Study. *Frontiers in Oncology*. 2014. Vol. 4.
URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00240>.
145. Keiichiro Nishimura T. T. Role of Palliative Radiotherapy for Bone Metastasis. *Journal of Palliative Care & Medicine*. 2014. Vol. 04, no. 01.
URL: <https://doi.org/10.4172/2165-7386.1000171>.
146. Kent A. R., Matheson B., Millar J. L. Improved survival for patients with prostate cancer receiving high-dose-rate brachytherapy boost to EBRT compared with EBRT alone. *Brachytherapy*. 2019. Vol. 18, no. 3. P. 313–321.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.01.013>.
147. Kish J. A., Bukkapatnam R., Palazzo F. The Treatment Challenge of Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Cancer Control*. 2001. Vol. 8, no. 6. P. 487–495. URL: <https://doi.org/10.1177/107327480100800603>.
148. Knuuttila M., Hämäläinen E., Poutanen M. Applying mass spectrometric methods to study androgen biosynthesis and metabolism in prostate cancer. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2019. Vol. 62, no. 4. P. R255–R267. URL: <https://doi.org/10.1530/jme-18-0150>.
149. Koriashkina L. S., Symonets I. Y. Comprehensive statistical analysis of medical observation data for children with acute surgical pathology. *Medical Informatics and Engineering*. 2019. Vol. 3. P. 69–78.
URL: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2019.3.10434>
150. Kretschmer A., Tilki D. Biomarkers in prostate cancer – Current clinical utility and future perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017. Vol. 120. P. 180–193. URL: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.007>.
151. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose–volume histograms / A. Jackson et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001. Vol. 49, no. 3. P. 685–698. URL: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)01414-0](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)01414-0).
152. Leitzmann M., Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clinical Epidemiology*. 2012. P. 1–11.
URL: <https://doi.org/10.2147/clep.s16747>.

153. Linac-based stereotactic body radiation therapy vs moderate hypofractionated radiotherapy in prostate cancer: propensity-score based comparison of outcome and toxicity / C. Franzese et al. *The British Journal of Radiology*. 2019. Vol. 92, no. 1097. P. 20190021. URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20190021>.
154. Long Noncoding RNA in Prostate, Bladder, and Kidney Cancer / E. S. Martens-Uzunova et al. *European Urology*. 2014. Vol. 65, no. 6. P. 1140–1151. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.003>.
155. Long non-coding RNA SNHG6 is upregulated in prostate cancer and predicts poor prognosis / Y. Yan et al. *Molecular Biology Reports*. 2019. Vol. 46, no. 3. P. 2771–2778. URL: <https://doi.org/10.1007/s11033-019-04723-9>.
156. Long non-coding RNAs: potential new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis / C. Jiang et al. *Molecular Cancer*. 2016. Vol. 15, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0545-z>.
157. Long-Term Implications of a Positive Posttreatment Biopsy in Patients Treated with External Beam Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer / M. J. Zelefsky et al. *Journal of Urology*. 2019. Vol. 201, no. 6. P. 1127–1133. URL: <https://doi.org/10.1097/ju.000000000000110>.
158. Long-term outcome of hypofractionated intensity-modulated radiotherapy using TomoTherapy for localized prostate cancer: A retrospective study / Y. Takakusagi et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, no. 2. P. e0211370. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211370>.
159. Long-Term Outcomes From a Prospective Trial of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer / C. R. King et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2012. Vol. 82, no. 2. P. 877–882. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.11.054>.
160. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer / A. U. Kishan et al. *JAMA Network Open*.

2019. Vol. 2, no. 2. P. e188006.
URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.8006>.
161. Long-term Survival and Toxicity in Patients Treated With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer / D. E. Spratt et al. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2013. Vol. 85, no. 3. P. 686–692.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.023>.
162. Low-serum testosterone and high-chromogranin A rare case associated with high-grade prostate cancer and higher pathological stages of the disease / L. Izzo et al. Annali italiani di chirurgia. 2019. Vol. 90. P. 451–456.
163. Macroscopic locoregional relapse from prostate cancer: which role for salvage radiotherapy? / A. Bruni et al. Clinical and Translational Oncology. 2019. Vol. 21, no. 11. P. 1532–1537. URL: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02084-0>.
164. Magnetic resonance imaging radiomic feature analysis of radiation-induced femoral head changes in prostate cancer radiotherapy / H. Abdollahi et al. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2019. Vol. 15, no. 8. P. 11. URL: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_172_18.
165. Malkowicz S. B. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. Urology. 2001. Vol. 58, no. 2. P. 108–113.
URL: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(01\)01252-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(01)01252-3).
166. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Part I: Intermediate-/High-risk and Locally Advanced Disease, Biochemical Relapse, and Side Effects of Hormonal Treatment: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2022 / S. Gillessen et al. European Urology. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.11.002>.
167. Manolagas S. C., Jilka R. L. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling – Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. New England Journal of Medicine. 1995. Vol. 332, no. 5. P. 305–311. URL: <https://doi.org/10.1056/nejm199502023320506>.

168. Maráz A., Géczi L., Küronya Z. New therapeutic options for hormone sensitive prostate cancers. *Magy Onkol.* 2019. Vol. 63(1). P. 33-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30889619/>.
169. Maria Das K., Senthilkumar K. Comparison of biological-based and dose volume-based intensity-modulated radiotherapy plans generated using the same treatment planning system. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2019. Vol. 15, no. 8. P. 33-38. URL: https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_956_16.
170. Mechanisms of Osteoblastic Bone Metastasis in Prostate Cancer: Role of Prostatic Acid Phosphatase / M. Quiroz-Munoz et al. *Journal of the Endocrine Society.* 2019. Vol. 3, no. 3. P. 655–664. URL: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00425>.
171. Melegh Z., Oltean S. Targeting Angiogenesis in Prostate Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019. Vol. 20, no. 11. P. 2676. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms20112676>.
172. Mesenchymal and stem-like prostate cancer linked to therapy-induced lineage plasticity and metastasis / H. Han et al. *Cell Reports.* 2022. Vol. 39, no. 1. P. 110595. URL: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110595>.
173. Metabolic Alterations, Aggressive Hormone-Naïve Prostate Cancer and Cardiovascular Disease: A Complex Relationship / S. Di Francesco et al. *Medicina.* 2019. Vol. 55, no. 3. P. 62. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina55030062>.
174. Metabolomics Contributions to the Discovery of Prostate Cancer Biomarkers / N. Gómez-Cebrián et al. *Metabolites.* 2019. Vol. 9, no. 3. P. 48. URL: <https://doi.org/10.3390/metabo9030048>.
175. Metastasis-directed stereotactic radiotherapy for oligoprogressive castration-resistant prostate cancer: a multicenter study / L. Triggiani et al. *World Journal of Urology.* 2019. Vol. 37, no. 12. P. 2631–2637. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02717-7>.

176. Microseminoprotein-Beta Expression in Different Stages of Prostate Cancer / L. Sjöblom et al. PLOS ONE. 2016. Vol. 11, no. 3. P. e0150241. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150241>.
177. Miller K. Abirateron plus Prednison beim neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC). Aktuelle Urologie. 2019. Vol. 50, no. 06. P. 625–628. URL: <https://doi.org/10.1055/a-0852-3405>.
178. Modeling of Acute Rectal Toxicity to Compare Two Patient Positioning Methods for Prostate Cancer Radiotherapy: Can Toxicity Modeling be Used for Quality Assurance? / X. Liu et al. OMICS Journal of Radiology. 2018. Vol. 07, no. 05. URL: <https://doi.org/10.4172/2167-7964.1000302>.
179. Moderate hypofractionated radiotherapy vs conventional fractionated radiotherapy in localized prostate cancer: a systemic review and meta-analysis from Phase III randomized trials / Z. Yin et al. OncoTargets and Therapy. 2019. Volume 12. P. 1259–1268. URL: <https://doi.org/10.2147/ott.s181067>.
180. Molecular cancer prevention: Current status and future directions / K. C. Maresso et al. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2015. Vol. 65, no. 5. P. 345–383. URL: <https://doi.org/10.3322/caac.21287>.
181. Molecular profiling stratifies diverse phenotypes of treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer / M. P. Labrecque et al. Journal of Clinical Investigation. 2019. Vol. 129, no. 10. P. 4492–4505. URL: <https://doi.org/10.1172/jci128212>.
182. Mortality associated with statins in men with advanced prostate cancer treated with androgen deprivation therapy / S.-Y. Wu et al. European Journal of Cancer. 2019. Vol. 112. P. 109–117. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.032>.
183. MRI Assessment of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Targeting by a PSMA-Targeted Magnetic Nanoparticle: Potential for Image-Guided Therapy / E. J. Ngen et al. Molecular Pharmaceutics. 2019. Vol. 16, no. 5. P. 2060–2068. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00036>.

184. MRI-based texture analysis of the primary tumor for pre-treatment prediction of bone metastases in prostate cancer / Y. Wang et al. *Magnetic Resonance Imaging*. 2019. Vol. 60. P. 76–84. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.03.007>.
185. Multiparametric MR imaging in diagnosis of chronic prostatitis and its differentiation from prostate cancer / V. K. Sah et al. *Radiology of Infectious Diseases*. 2015. Vol. 1, no. 2. P. 70–77. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2015.02.004>.
186. Nakamura K., Smyth M. J. Targeting cancer- related inflammation in the era of immunotherapy. *Immunology & Cell Biology*. 2017. Vol. 95, no. 4. P. 325–332. URL: <https://doi.org/10.1038/icb.2016.126>.
187. Necrotizing fasciitis after high-dose rate brachytherapy and external beam radiation for prostate cancer: a case report / S. Yamashita et al. *BMC Urology*. 2017. Vol. 17, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12894-017-0299-y>.
188. Next-generation prostate-specific antigen test: precursor form of prostate-specific antigen / K. Ito et al. *International Journal of Clinical Oncology*. 2014. Vol. 19, no. 5. P. 782–792. URL: <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0742-y>
189. Nimotuzumab inhibits epithelial–mesenchymal transition in prostate cancer by targeting the Akt/YB- 1/AR axis / S. Hu et al. *IUBMB Life*. 2019. URL: <https://doi.org/10.1002/iub.2028>.
190. Observations on Real-Time Prostate Gland Motion Using Electromagnetic Tracking / K. M. Langen et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2008. Vol. 71, no. 4. P. 1084–1090. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.054>.
191. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors / L. Saltz et al. *Cancer*. 1993. Vol. 72, no. 1. P. 244–248. URL: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930701\)72:1%3C244::aid-cnrcr2820720143%3E3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930701)72:1%3C244::aid-cnrcr2820720143%3E3.0.co;2-q).
192. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-

- analysis / M. Kardoust Parizi et al. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2019. Vol. 37, no. 10. P. 637–646. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.06.007>.
193. Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review / M. S. Anker et al. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2019. Vol. 10, no. 1. P. 22–34. URL: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12402>.
194. Osteoprotegerin and rank ligand expression in prostate cancer / J. M. Brown et al. Urology. 2001. Vol. 57, no. 4. P. 611–616. URL: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)01122-5](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01122-5).
195. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification / N. Bucay et al. Genes & Development. 1998. Vol. 12, no. 9. P. 1260–1268. URL: <https://doi.org/10.1101/gad.12.9.1260>.
196. Paliy M., Liventsova K., Syniachenko O., Iermolaieva M., Stoliarova O. Enzymed biomarkers of prostate cancer. Sciences of Europe. 2020. Vol.1, no.54. P.10-14.
197. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020. Vol.2, no. 10. P.22-24.
198. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Yu., Syniachenko O., Iermolaieva M. Survival rate of patients with prostate cancer during radiotherapy. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020. Vol. 1, no.45. P.40-43.
199. Panda S., Shiras A., Bapat S. A. Long Noncoding RNAs. Cancer and Noncoding RNAs. 2018. P. 409–427. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811022-5.00022-x>.
200. Patient-reported Quality of Life Following Stereotactic Body Radiotherapy and Conventionally Fractionated External Beam Radiotherapy Compared with Active Surveillance Among Men with Localized Prostate Cancer / D. H. Moon

et al. *European Urology*. 2019. Vol. 76, no. 3. P. 391–397.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.026>.

201. Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: Results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study / Y. M. van der Linden et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2006. Vol. 78, no. 3. P. 245–253. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.02.007>.

202. Patients' satisfaction with long-acting injectable somatostatin analog therapy for neuroendocrine tumors / C. Darden et al. *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2021. Vol. 5, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00355-5>.

203. Patterns of Bone Failure in Localized Prostate Cancer Previously Irradiated: The Preventive Role of External Radiotherapy on Pelvic Bone Metastases / M. Grapin et al. *Frontiers in Oncology*. 2019. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00070>.

204. PCAT-1: A Novel Oncogenic Long Non-Coding RNA in Human Cancers / T. Xiong et al. *International Journal of Biological Sciences*. 2019. Vol. 15, no. 4. P. 847–856. URL: <https://doi.org/10.7150/ijbs.30970>.

205. Pharmacodynamic study of radium-223 in men with bone metastatic castration resistant prostate cancer / A. J. Armstrong et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, no. 5. P. e0216934.
URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216934>.

206. Phase 2 trial of guideline-based postoperative image guided intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Toxicity, biochemical, and patient-reported health-related quality-of-life outcomes / A. Berlin et al. *Practical Radiation Oncology*. 2015. Vol. 5, no. 5. P. e473-e482.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.prro.2015.02.015>.

207. Phase I Dose-Escalation Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer / T. P. Boike et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2011. Vol. 29, no. 15. P. 2020–2026.
URL: <https://doi.org/10.1200/jco.2010.31.4377>.

208. Positive Association between Basal Total Testosterone Circulating Levels and Tumor Grade Groups at the Time of Diagnosis of Prostate Cancer / A. B. Porcaro et al. *Urologia Internationalis*. 2019. Vol. 103, no. 4. P. 400–407. URL: <https://doi.org/10.1159/000500960>.
209. Practical differences between luteinizing hormone-releasing hormone agonists in prostate cancer: perspectives across the spectrum of care / D. Meani et al. *Therapeutic Advances in Urology*. 2017. Vol. 10, no. 2. P. 51–63. URL: <https://doi.org/10.1177/1756287217738985>.
210. Prasanth S. G., Prasanth K. V. Easy Stress Relief by EZH2. *Cell*. 2016. Vol. 167, no. 7. P. 1678–1680. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.051>.
211. Preclinical study using androgen receptor (AR) degradation enhancer to increase radiotherapy efficacy via targeting radiation-increased AR to better suppress prostate cancer progression / F.-J. Chou et al. *EBioMedicine*. 2019. Vol. 40. P. 504–516. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.050>.
212. Predictors of Rectal Tolerance Observed in a Dose-Escalated Phase 1-2 Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer / D. W. N. Kim et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014. Vol. 89, no. 3. P. 509–517. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.03.012>.
213. Preliminary Toxicity Analysis of 3-Dimensional Conformal Radiation Therapy Versus Intensity Modulated Radiation Therapy on the High-Dose Arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 Prostate Cancer Trial / J. M. Michalski et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2013. Vol. 87, no. 5. P. 932–938. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.041>.
214. Prepuberal stress and obesity: effects on serum corticosterone, prolactin, testosterone and precancerous prostate lesions in adult rats / D. Herrera-Covarrubias et al. *Experimental Oncology*. 2019. P. 130–137. URL: <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.13093>.

215. Prevalence of osteopenia and osteoporosis by central and peripheral bone mineral density in men with prostate cancer during androgen-deprivation therapy / J. M. Bruder et al. *Urology*. 2006. Vol. 67, no. 1. P. 152–155. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.017>.
216. Primitive and bone metastatic renal carcinoma cells promote osteoclastogenesis through endothelial cells / E. Cenni et al. *Anticancer research*. 2006. Vol. 26(4B). P. 3065–3069. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886635/>.
217. Prognostic Significance of High Androgen Receptor Expression in Prostatic Acinar Adenocarcinoma / A. A. Hashmi et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019. Vol. 20, no. 3. P. 893–896. URL: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.3.893>.
218. Prognostic value of alkaline phosphatase flare in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy / J. Nakashima et al. *Urology*. 2000. Vol. 56, no. 5. P. 843–847. URL: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(00\)00755-x](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)00755-x).
219. Progression-Related Loss of Stromal Caveolin 1 Levels Mediates Radiation Resistance in Prostate Carcinoma via the Apoptosis Inhibitor TRIAP1 / J. Ketteler et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2019. Vol. 8, no. 3. P. 348. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm8030348>.
220. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study / A. J. Armstrong et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, no. 13. P. 1120–1129. URL: <https://doi.org/10.1200/jco.18.01731>.
221. Prostate cancer in young men represents a distinct clinical phenotype: gene expression signature to predict early metastases / Y. C. Ding et al. *Journal of Translational Genetics and Genomics*. 2021. URL: <https://doi.org/10.20517/jtgg.2021.01>.

222. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches / M. Sekhoacha et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, no. 17. P. 5730. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>.
223. Prostate position late in the course of external beam therapy: patterns and predictors / R. C. Zellars et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2000. Vol. 47, no. 3. P. 655–660. URL: [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00469-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00469-7).
224. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis / S. Burdett et al. *European Urology*. 2019. Vol. 76, no. 1. P. 115–124. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>.
225. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up./ K. Arin. Et al. *New England Journal of Medicine*. 2012. Vol. 366, no. 22. P. 2137. URL: <https://doi.org/10.1056/nejmx120029>.
226. 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 / M. S. Hofman et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395, no. 10231. P. 1208–1216. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30314-7).
227. Prostatic Acid Phosphatase (PAP) Predicts Prostate Cancer Progress in a Population-Based Study: The Renewal of PAP? / H. Xu et al. *Disease Markers*. 2019. Vol. 2019. P. 1–10. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/7090545>.
228. Protein kinase D2 is a crucial regulator of tumour cell-endothelial cell communication in gastrointestinal tumours / N. Azoitei et al. *Gut*. 2010. Vol. 59, no. 10. P. 1316–1330. URL: <https://doi.org/10.1136/gut.2009.206813>.
229. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment / W. Xu et al. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019. Vol. 38, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1118-y>.

230. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3 β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase / I. Gesmundo et al. *Cancer Letters*. 2019. Vol. 449. P. 252–262. URL: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.02.028>.
231. PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers / C. Oehler et al. *Radiation Oncology*. 2014. Vol. 9, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-014-0229-z>.
232. Quality of Life in Patients With Low-Risk Prostate Cancer Treated With Hypofractionated vs Conventional Radiotherapy / D. W. Bruner et al. *JAMA Oncology*. 2019. Vol. 5, no. 5. P. 664. URL: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6752>.
233. Raddeanin A down- regulates androgen receptor and its splice variants in prostate cancer / H. Xia et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019. Vol. 23, no. 5. P. 3656–3664. URL: <https://doi.org/10.1111/jcmm.14267>.
234. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury / J. M. Michalski et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2010. Vol. 76, no. 3. P. S123–S129. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.03.078>.
235. Radiotherapy Plus Total Androgen Block Versus Radiotherapy Plus LHRH Analog Monotherapy for Non-metastatic Prostate Cancer/ G. Marvaso et al. *Anticancer Research*. 2018. Vol. 38, no. 5. URL: <https://doi.org/10.21873/anticanres.12576>.
236. Radiotherapy with or without androgen deprivation therapy in intermediate risk prostate cancer? / U. Amit et al. *Radiation Oncology*. 2019. Vol. 14, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1298-9>.
237. Rae C., Mairs R. J. AMPK activation by AICAR sensitizes prostate cancer cells to radiotherapy. *Oncotarget*. 2019. Vol. 10, no. 7. P. 749–759. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26598>.

238. Raloxifene decreases cell viability and migratory potential in prostate cancer cells (LNCaP) with GPR30/GPER1 involvement / G. C. Salata et al. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2019. Vol. 71, no. 7. P. 1065–1071. URL: <https://doi.org/10.1111/jphp.13089>.
239. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30Gy in 10 fractions compared with 8Gy in single fraction / P. Foro Arnalot et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2008. Vol. 89, no. 2. P. 150–155. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.05.018>.
240. Rapid Modulation of PSMA Expression by Androgen Deprivation: Serial 68Ga-PSMA-11 PET in Men with Hormone-Sensitive and Castrate-Resistant Prostate Cancer Commencing Androgen Blockade / L. Emmett et al. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018. Vol. 60, no. 7. P. 950–954. URL: <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.223099>.
241. Real-time adaptive planning method for radiotherapy treatment delivery for prostate cancer patients, based on a library of plans accounting for possible anatomy configuration changes / M. Antico et al. *PLOS ONE*. 2019. Vol. 14, no. 2. P. e0213002. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213002>.
242. Receptor tyrosine kinase recepteur d'origine nantais as predictive marker for aggressive prostate cancer in African Americans / R. G. Bedolla et al. *Molecular Carcinogenesis*. 2019. Vol. 58, no. 6. P. 854–861. URL: <https://doi.org/10.1002/mc.23002>.
243. Rectal dose variation during the course of image-guided radiation therapy of prostate cancer / L. Chen et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2010. Vol. 95, no. 2. P. 198–202. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.02.023> ..
244. Rectal Motion in Patients Receiving Preoperative Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum / J. D. Brierley et al. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2011. Vol. 80, no. 1. P. 97–102. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.042>.
245. Rectal volume variations and estimated rectal dose during 8 weeks of image-guided radical 3D conformal external beam radiotherapy for prostate

- cancer / H. Tøndel et al. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2019. Vol. 15. P. 113–117. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2019.02.003>.
246. Reduced motion and improved rectal dosimetry through endorectal immobilization for prostate stereotactic body radiotherapy / J. de Leon et al. *The British Journal of Radiology*. 2019. P. 20190056. URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20190056>.
247. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors / W. Wang et al. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018. Vol. 191. P. 135–147. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.005>.
248. Reirradiation of Locally Recurrent Prostate Cancer With Volumetric Modulated Arc Therapy / G. R. D'Agostino et al. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2019. Vol. 104, no. 3. P. 614–621. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.02.041>.
249. Relationship between serum markers and volume of liver metastases in castration-resistant prostate cancer / L. Ranasinghe et al. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2019. Vol. 20. P. 100151. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2019.100151>.
250. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: Surgical, Oncological, and Functional Outcomes: A Systematic Review / F. De Carlo et al. *Urologia Internationalis*. 2014. Vol. 93, no. 4. P. 373–383. URL: <https://doi.org/10.1159/000366008>.
251. Risk of renal stone formation in patients treated with luteinising hormone-releasing hormone analogues for prostate cancer: importance of bone metabolism and urine calcium / E. Diaz-Convalia et al. *International Urology and Nephrology*. 2018. Vol. 50, no. 3. P. 419–425. URL: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1793-1>.
252. Risk of subsequent primary cancers after carbon ion radiotherapy, photon radiotherapy, or surgery for localised prostate cancer: a propensity score-weighted, retrospective, cohort study / O. Mohamad et al. *The Lancet Oncology*.

2019. Vol. 20, no. 5. P. 674–685. URL: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30931-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30931-8).
253. Robins S. P. Biochemical markers of bone resorption. *Biomarkers of Disease*. 2002. P.122–132. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511545962.012>.
254. Roodman G. D. Mechanisms of Bone Metastasis. *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 350, no. 16. P. 1655–1664. <https://doi.org/10.1056/nejmra030831>.
255. Saylor P. J., Smith M. R. Bone health and prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2009. Vol. 13, no. 1. P. 20–27. URL: <https://doi.org/10.1038/pcan.2009.50>.
256. Schröder F. H. Prostate Cancer. *Cancer Screening*. Boca Raton, 2021. P. 461–514. URL: <https://doi.org/10.1201/9780429179587-21>.
257. Schulman K. L., Kohles J. Economic burden of metastatic bone disease in the U.S. *Cancer*. 2007. Vol. 109, no. 11. P. 2334–2342. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.22678>.
258. SD-208, a Novel Protein Kinase D Inhibitor, Blocks Prostate Cancer Cell Proliferation and Tumor Growth In Vivo by Inducing G2/M Cell Cycle Arrest / M. Tandon et al. *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, no. 3. P. e0119346. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119346>.
259. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity / V. Ouellette et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 179. P. 660–666. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.090>.
260. Selection of human single domain antibodies recognizing the CMYC protein using enhanced intracellular antibody capture / J. Zeng et al. *Journal of Immunological Methods*. 2015. Vol. 426. P. 140–143. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2015.08.009>.

261. Sen N., Satija Y. K., Das S. PGC-1 α , a key modulator of p53, promotes Cell survival upon metabolic stress. *Molecular Cell*. 2011. Vol. 44, no. 4. P. 621–634. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.044>.
262. Serum Isoform [-2]proPSA Derivatives Significantly Improve Prediction of Prostate Cancer at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study / M. Lazzeri et al. *European Urology*. 2013. Vol. 63, no. 6. P. 986–994. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.01.011>.
263. Serum Prognostic Factors of Androgen-deprivation Therapy Among Japanese Men With De Novo Metastatic Prostate Cancer / T. Kobayashi et al. *Anticancer Research*. 2019. Vol. 39, no. 6. P. 3191–3195. URL: <https://doi.org/10.21873/anticanres.13457>.
264. Serum PSA levels in patients with prostate cancer and other 33 different types of diseases / Y. Gao et al. *Progress in molecular biology and translational science*. 2019. Vol. 162. P. 377–390. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.12.013>
265. Serum Testosterone 60 Months after Passive-Scatter Proton Therapy for Localized Prostate Cancer / R. C. Nichols et al. *Cancer Investigation*. 2019. Vol. 37, no. 2. P. 85–89. URL: <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1565766>.
266. Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer / K. Hashimoto et al. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2019. Vol. 37, no. 7. P. 485–491. URL: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.04.026>.
267. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy / J. Morote et al. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2018. Vol. 16, no. 2. P. e491-e496. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.025>.
268. Shepherd K. L., Cool P., Cribb G. Prognostic indicators of outcome for patients with skeletal metastases from carcinoma of the prostate. *The Bone &*

- Joint Journal. 2018. Vol. 100-B, no. 12. P. 1647–1654.
URL: <https://doi.org/10.1302/0301-620x.100b12.bjj-2018-0697.r1> .
269. Shevach J., Chaudhuri P., & Morgans A. K. Adjuvant therapy in high-risk prostate cancer. *Clinical advances in hematology & oncology: 2019 H&O*. Vol. 17(1).P.45–53.URL: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/january-2019/adjuvant-therapy-in-high-risk-prostate-cancer/>.
270. Singla N., Ghandour R. A., Raj G. V. Investigational luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists and other hormonal agents in early stage clinical trials for prostate cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019. Vol. 28, no. 3. P. 249–259.
URL: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1570130> .
271. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients / P. Haddad et al. *Current Oncology*. 2008. Vol. 15, no. 3.
URL: <https://doi.org/10.3747/co.v15i3.203> .
272. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Fc diminishes prostate cancer progression in bone / J. Zhang et al. *Cancer research*. 2003. Vol. 63(22). P. 7883–7890.
273. Somatic alterations detected in diagnostic prostate biopsies provide an inadequate representation of multifocal prostate cancer / A. Kristiansen et al. *The Prostate*. 2019. Vol. 79, no. 8. P. 920–928.
URL: <https://doi.org/10.1002/pros.23797> .
274. Sotelo R., Azhar R. A., Morales J. L. G. Benign Prostatic Hyperplasia. *Prostate Cancer*. Cham, 2014. P. 49–72.
URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-05600-5_6.
275. Statin and metformin therapy in prostate cancer patients with hyperlipidemia who underwent radiotherapy: a population-based cohort study / K. Li et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Volume 11. P. 1189–1197.
URL: <https://doi.org/10.2147/cmar.s166638> .

276. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer—Results from a multi-institutional clinical trial / R. Hannan et al. *European Journal of Cancer*. 2016. Vol. 59. P. 142–151. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.02.014>.
277. Stereotactic Body Radiotherapy for Clinically Localized Prostate Cancer: Toxicity and Biochemical Disease-Free Outcomes from a Multi-Institutional Patient Registry / J. Davis et al. *Cureus*. 2015. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.395>.
278. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials / C. R. King et al. *Radiotherapy and Oncology*. 2013. Vol. 109, no. 2. P. 217–221. URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.030>.
279. Synergistic Effects of Radiation and β -Lapachone in DU-145 Human Prostate Cancer Cells In Vitro / M. Suzuki та ін. *Radiation Research*. 2006. Т. 165, № 5. С. 525–531. URL: <https://doi.org/10.1667/rr3554.1> (дата звернення: 02.11.2023).
280. Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Prostatectomy / G. Novara et al. *European Urology*. 2012. Vol. 62, no. 3. P. 431–452. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.044>.
281. Tanavalee C., Luksanaprukksa P., Singhatanadgige W. Limitations of Using Microsoft Excel Version 2016 (MS Excel 2016) for Statistical Analysis for Medical Research. *Clinical Spine Surgery*. 2016. Vol. 29, no. 5. P. 203–204. URL: <https://doi.org/10.1097/bsd.0000000000000382>.
282. Targeted Tubulysin B Hydrazide Conjugate for the Treatment of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Receptor-Positive Cancers / J. Roy et al. *Bioconjugate Chemistry*. 2018. Vol. 29, no. 7. P. 2208–2214. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00164>.

283. Targeting Epigenetic Crosstalk as a Therapeutic Strategy for EZH2-Aberrant Solid Tumors / X. Huang et al. *Cell*. 2018. Vol. 175, no. 1. P. 186–199.e19. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.058> .
284. Teahan S. J., Klotz L. H. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJU International*. 2006. Vol. 97, no. 3. P. 451–455. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.05958.x> .
285. Testosterone levels and androgen receptor copy number variations in castration- resistant prostate cancer treated with abiraterone or enzalutamide / C. Lolli et al. *The Prostate*. 2019. Vol. 79, no. 11. P. 1211–1220. URL: <https://doi.org/10.1002/pros.23804> .
286. Testosterone Suppression with Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonists in Patients Receiving Radiotherapy for Prostate Cancer / D. Wilke et al. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018. Vol. 38, no. 3. P. 327–333. URL: <https://doi.org/10.1002/phar.2084> .
287. Testosterone therapy may reduce prostate cancer risk due to testosterone deficiency at a young age via stabilizing serum testosterone levels / X. Zhang et al. *The Aging Male*. 2019. Vol. 23, no. 2. P. 112–118. URL: <https://doi.org/10.1080/13685538.2019.1578739> .
288. TGF- β Enhances Osteoclast Differentiation in Hematopoietic Cell Cultures Stimulated with RANKL and M-CSF / R. J. Sells Galvin et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999. Vol. 265, no. 1. P. 233–239. URL: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1632> .
289. The association of metabolic syndrome and its components with serum prostate-specific antigen levels / X. Gao et al. *European Journal of Cancer Prevention*. 2020. Vol. 29, no. 1. P. 36–41. URL: <https://doi.org/10.1097/cej.0000000000000508> .
290. The current status of hormone treatment for prostate cancer patients in Korean real-world practice: a multi-institutional observational study / S.-S.

Byun et al. Asian Journal of Andrology. 2019. Vol. 21, no. 2. P. 115-120. URL: https://doi.org/10.4103/aja.aja_95_18 .

291. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study / E. Steenland et al. Radiotherapy and Oncology. 1999. Vol. 52, no. 2. P. 101–109. URL: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(99\)00110-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(99)00110-3) .

292. The expression of miR-375 in prostate cancer: A study based on GEO, TCGA data and bioinformatics analysis / S. He et al. Pathology - Research and Practice. 2019. Vol. 215, no. 6. P. 152375. URL: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.03.004> .

293. The Long Non-Coding RNA PCAT-1 Promotes Prostate Cancer Cell Proliferation through cMyc / J. R. Prensner et al. Neoplasia. 2014. Vol. 16, no. 11. P. 900–908. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2014.09.001> .

294. The PHLPP2 phosphatase is a druggable driver of prostate cancer progression / D. G. Nowak et al. Journal of Cell Biology. 2019. Vol. 218, no. 6. P. 1943–1957. URL: <https://doi.org/10.1083/jcb.201902048> .

295. The putative tumour suppressor protein Latexin is secreted by prostate luminal cells and is downregulated in malignancy / R. I. Seed et al. Scientific Reports. 2019. Vol. 9, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41379-8> .

296. The random walk model of intrafraction movement / H. Ballhausen et al. Physics in Medicine and Biology. 2013. Vol. 58, no. 7. P. 2413–2427. URL: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/7/2413> .

297. The role of (68Ga)PSMA I&T in biochemical recurrence after radical prostatectomy: detection rate and the correlation between the level of PSA, Gleason score, and the SUVmax / U. Yilmaz et al. Annals of Nuclear Medicine. 2019. Vol. 33, no. 8. P. 545–553. URL: <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01360-x> .

298. The Role of Focal Therapy in the Management of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review / M. Valerio et al. *European Urology*. 2014. Vol. 66, no. 4. P. 732–751. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.048> .
299. The role of radiotherapy in cancer treatment / G. Delaney et al. *Cancer*. 2005. Vol. 104, no. 6. P. 1129–1137. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.21324> .
300. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer / M. Bolla et al. *Asian Journal of Urology*. 2019. Vol. 6, no. 2. P. 153–161. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2019.02.001> .
301. [The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer.](#) / J. G. Zhao et al. *Zhonghua wai ke za zhi [Chinese journal of surgery]* 2019. Vol. 57(6). P. 422–427. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006>
302. Thymoquinone suppresses invasion and metastasis in bladder cancer cells by reversing EMT through the Wnt/ β -catenin signaling pathway / M. Zhang et al. *Chemico-Biological Interactions*. 2020. Vol. 320. P. 109022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109022> .
303. Treatment Experiences, Information Needs, Pain and Quality of Life in Men with Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: Results from the EXTREQOL Study / V. Jenkins et al. *Clinical Oncology*. 2019. Vol. 31, no. 2. P. 99–107. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.11.001> .
304. Trends in Management of Oligometastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer / G. Kothari et al. *Current Oncology Reports*. 2019. Vol. 21, no. 5. URL: <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0791-5> .
305. Twice- vs. thrice-weekly moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: does overall treatment time matter? / V. Achard et al. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2019. Vol. 145, no. 6. P. 1581–1588. URL: <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02893-4> .
306. Update on the Systematic Review of Palliative Radiotherapy Trials for Bone Metastases / E. Chow et al. *Clinical Oncology*. 2012. Vol. 24, no. 2. P. 112–124. URL: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.11.004> .

307. Valeur pronostique de la testostéronémie lors de l'hormonothérapie intermittente du cancer de la prostate / A. Vallat et al. Progrès en Urologie. 2019. Vol. 29, no. 10. P. 510–523. URL: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.06.002> .
308. Validation of the PI-RADS language: predictive values of PI-RADS lexicon descriptors for detection of prostate cancer / M. M. Rudolph et al. European Radiology. 2020. Vol. 30, no. 8. P. 4262–4271. URL: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06773-1> .
309. Variations in patterns of concurrent androgen deprivation therapy use based on dose escalation with external beam radiotherapy vs. brachytherapy boost for prostate cancer / J. J. Mohiuddin et al. Brachytherapy. 2019. Vol. 18, no. 3. P. 322–331. URL: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2019.01.016> .
310. Vineis P., Wild C. P. Global cancer patterns: causes and prevention. The Lancet. 2014. Vol. 383, no. 9916. P. 549–557. URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62224-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62224-2) .
311. Western C., Hristov D., Schlosser J. Ultrasound Imaging in Radiation Therapy: From Interfractional to Intrafractional Guidance. Cureus. 2015. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.280> .
312. 68Ga-PSMA PET/CT-based metastasis-directed radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence after radical prostatectomy / C. Artigas et al. World Journal of Urology. 2019. Vol. 37, no. 8. P. 1535–1542. URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02701-1> .
313. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
314. Lopes Vendrami C, McCarthy RJ, Chatterjee A, et al. The Utility of Prostate Specific Antigen Density, Prostate Health Index, and Prostate Health Index Density in Predicting Positive Prostate Biopsy Outcome is Dependent on the Prostate Biopsy Methods. Urology. 2019;129:153-159. doi:10.1016/j.urology.2019.03.018

315. Shaw GL, Thomas BC, Dawson SN, et al. Identification of pathologically insignificant prostate cancer is not accurate in unscreened men. *Br J Cancer*. 2014;110(10):2405-2411. doi:10.1038/bjc.2014.192
316. Vishnoi A, Rani S. MiRNA Biogenesis and Regulation of Diseases: An Overview. *Methods Mol Biol*. 2017;1509:1-10. doi:10.1007/978-1-4939-6524-3_1
317. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-297. doi:10.1016/s0092-8674(04)00045-5
318. Iorio MV, Croce CM. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review [published correction appears in *EMBO Mol Med*. 2017 Jun;9(6):852]. *EMBO Mol Med*. 2012;4(3):143-159. doi:10.1002/emmm.201100209
319. Tzimagiorgis G, Michailidou EZ, et al. Recovering circulating extracellular or cell-free RNA from bodily fluids. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(6):580-589. doi:10.1016/j.canep.2011.02.016
320. Bertoli G, Cava C, Castiglioni I. MicroRNAs: New Biomarkers for Diagnosis, Prognosis, Therapy Prediction and Therapeutic Tools for Breast Cancer. *Theranostics*. 2015;5(10):1122-1143. Published 2015 Jul 13. doi:10.7150/thno.11543
321. Labbé M, Hoey C, Ray J, et al. microRNAs identified in prostate cancer: Correlative studies on response to ionizing radiation. *Mol Cancer*. 2020;19(1):63. Published 2020 Mar 23. doi:10.1186/s12943-020-01186-6
322. Bautista-Sánchez D, Arriaga-Canon C, Pedroza-Torres A, et al. The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;20:409-420. doi:10.1016/j.omtn.2020.03.003
323. Zhang HL, Yang LF, Zhu Y, et al. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *Prostate*. 2011;71(3):326-331. doi:10.1002/pros.21246

324. Hu B, Wang X, Hu S, et al. miR-21-mediated Radioresistance Occurs via Promoting Repair of DNA Double Strand Breaks [retracted in: J Biol Chem. 2020 May 1;295(18):6250]. J Biol Chem. 2017;292(8):3531-3540. doi:10.1074/jbc.M116.772392
325. Stafford MYC, Willoughby CE, Walsh CP, McKenna DJ. Prognostic value of miR-21 for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Biosci Rep. 2022;42(1):BSR20211972. doi:10.1042/BSR20211972
326. Li S, Wei X, He J, et al. The comprehensive landscape of miR-34a in cancer research. Cancer Metastasis Rev. 2021;40(3):925-948. doi:10.1007/s10555-021-09973-3
327. Naghizadeh S, Mohammadi A, Duijf PHG, et al. The role of miR-34 in cancer drug resistance. J Cell Physiol. 2020;235(10):6424-6440. doi:10.1002/jcp.29640
328. Lacombe J, Zenhausern F. Emergence of miR-34a in radiation therapy. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;109:69-78. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.11.017
329. Soares S, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, et al. The Influence of miRNAs on Radiotherapy Treatment in Prostate Cancer - A Systematic Review. Front Oncol. 2021;11:704664. Published 2021 Aug 3. doi:10.3389/fonc.2021.704664
330. McDonald AC, Vira M, Shen J, et al. Circulating microRNAs in plasma as potential biomarkers for the early detection of prostate cancer. Prostate. 2018;78(6):411-418. doi:10.1002/pros.23485
331. Nabavi N, Saidy NRN, Venalainen E, et al. miR-100-5p inhibition induces apoptosis in dormant prostate cancer cells and prevents the emergence of castration-resistant prostate cancer. Sci Rep. 2017;7(1):4079. Published 2017 Jun 22. doi:10.1038/s41598-017-03731-8
332. Mueller AC, Sun D, Dutta A. The miR-99 family regulates the DNA damage response through its target SNF2H. Oncogene. 2013;32(9):1164-1172. doi:10.1038/onc.2012.131

333. Malla B, Aebersold DM, Dal Pra A. Protocol for serum exosomal miRNAs analysis in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *J Transl Med.* 2018;16(1):223. Published 2018 Aug 13. doi:10.1186/s12967-018-1592-6
334. Karagkouni, D., Paraskevopoulou, M. D., Chatzopoulos, S., Vlachos, I. S., Tastsoglou, S., Kanellos, I., Papadimitriou, D., Kavakiotis, I., Maniou, S., Skoufos, G., Vergoulis, T., Dalamagas, T., & Hatzigeorgiou, A. G. (2018). DIANA-TarBase v8:a decade-long collection of experimentally supported miRNA-gene interactions. *Nucleic acids research*, 46(D1), D239–D245. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1141>
335. Chang, L., Zhou, G., Soufan, O., & Xia, J. (2020). miRNet 2.0: network-based visual analytics for miRNA functional analysis and systems biology. *Nucleic Acids Research*, 48(W1), W244-W251.
336. Thomas, P. D., Ebert, D., Muruganujan, A., Mushayahama, T., Albou, L. P., & Mi, H. (2022). PANTHER: Making genome-scale phylogenetics accessible to all. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 31(1), 8–22. <https://doi.org/10.1002/pro.4218>
337. Chandrashekar, D. S., Bashel, B., Balasubramanya, S. A. H., Creighton, C. J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B. V. S. K., & Varambally, S. (2017).
338. Darshan S., Bhuwan B. et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, 19(8), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
339. Shen J, Hruby GW, McKiernan JM, et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate.* 2012;72(13):1469-1477. doi:10.1002/pros.22499
340. Malla B, Aebersold DM, Dal Pra A. Protocol for serum exosomal miRNAs analysis in prostate cancer patients treated with radiotherapy. *J Transl Med.* 2018;16(1):223. Published 2018 Aug 13. doi:10.1186/s12967-018-1592-6
341. Seputra KP, Purnomo BB, Susianti H, Kalim H, Purnomo AF. miRNA-21 Serum Evaluation in BPH, Hormone Sensitive Prostate Cancer, and Castrate

Resistant Prostate Cancer: Attempt for Diagnostic Biomarker Evaluation. *Acta Inform Med.* 2021;29(4):266-269. doi:10.5455/aim.2021.29.266-269

342. Yaman Agaoglu F., et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumor Biol.* 2011;32(3):583–588

343. Porzycki P., et al. Combination of three miRNA (miR-141, miR-21, and miR-375) as potential diagnostic tool for prostate cancer recognition. *Int. Urol. Nephrol.* 2018;50(9):1619–1626.

344. Kachris S, Papadaki C, Rounis K, et al. Circulating miRNAs as Potential Biomarkers in Prostate Cancer Patients Undergoing Radiotherapy [published correction appears in *Cancer Manag Res.* 2022 Feb 01;14:409-410]. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8257-8271. Published 2021 Nov 2. doi:10.2147/CMAR.S325246

345. McDonald AC, Vira M, Walter V, et al. Circulating microRNAs in plasma among men with low-grade and high-grade prostate cancer at prostate biopsy. *Prostate.* 2019;79(9):961-968. doi:10.1002/pros.23803

346. Shaban N.,Nashwa S., Saada H., et al. miR-34a and miR-21 as biomarkers in evaluating the response of chemo-radiotherapy in Egyptian breast cancer patients. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* 2022; 15(3):285-292. doi:10.1016/j.jrras.2022.08.001

347. Liu C, Zhou C, Gao F, et al. MiR-34a in age and tissue related radio-sensitivity and serum miR-34a as a novel indicator of radiation injury. *Int J Biol Sci.* 2011;7(2):221-233. Published 2011 Mar 2. doi:10.7150/ijbs.7.221

348. Lacombe J, Zenhausern F. Emergence of miR-34a in radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;109:69-78. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.11.017

349. Shimodaira K, Nakashima J, Nakagami Y, Hirasawa Y, Hashimoto T, Satake N et al. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *Urol J* 2019;18(3):4735.

350. A Multicenter Study of [-2] Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer

Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range / W. J. Catalona et al. Journal of Urology. 2011. Vol. 185, no. 5. P. 1650–1655.

351. Chekhun V.F., Lukianova N.Y., et al. Association of cd44+cd24–/low with markers of aggressiveness and plasticity of cell lines and tumors of patients with breast cancer Experimental oncology 40 (4);2018.

<https://exp-oncology.com.ua/index.php/Exp/article/view/2018-4-4>

352. Chekhun V.F., Lukianova N.Y. et al. Artemisinin Modulating Effect On Human Breast Cancer Cell Lines With Different Sensitivity To Cytostatics Experimental Oncology, 39(1);2017

<http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/137596>

353. Chekhun V.F. MicroRNAs are a key factor in the globalization of tumor-host relationships. Experimental Oncology 41 (3);2019 188–94.

doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-3.13431.

354. Chekhun V.F, Lukianova N.Y, Borikun T.V, et al. The clinical significance of tumor miR-122, -155, -182, and -200b expression in patients with breast cancer. Science and Innovation 13 (5);2017. 63–9 (in Ukrainian).

doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-23-3-2021-g.9840

355. Lorenzo F., Asfar S. et al. MicroRNA- based diagnostic and therapeutic applications in cancer medicine, WIREs Wiley (12);2021:1-54

doi: 10.1002/wrna.1662

Додаток А

"Затверджую"

Генеральний директор
Державного некомерційного
підприємства
«Національний інститут раку»

Єфіменко О.В.

"11" січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб оптимізації лікування раку передміхурової залози

2. Устнови-розробники, автори:

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;

Палій М.І., Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В.

3. Джерело інформації: Джерело інформації: Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.

4. Впроваджено у ДНП «Національний інститут раку»

5. Строки впровадження 2022-2023 рр.

6. Загальна кількість спостережень 82

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	16 10	14 13
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	12	13

8. Зауваження, пропозиції немає

"10" січня 2023 р.

Завідувач відділенням

Столярова О.Ю. Овмф

"Затверджую"

Генеральний директор
Державного некомерційного
підприємства
«Національний інститут раку»

Єфіменко О.В.

"13" жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб прогнозування раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
- Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45, Думанський Ю.В., Палій М.І.;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Джерело інформації: Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та
результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації
науки.2023,№10(28),С.700-716.
- Впроваджено у ДНП «Національний інститут раку»
- Строки впровадження 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень 44
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	30% 25%	25% 25%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	11% 14% 17%	10% 12% 15%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

„12 „ 02 2024 р.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

Генеральний директор
ТОВ «КАПИТАЛ» Медичний центр
«Універсальна клініка «Оберіг»

Рибунжук О.

" 14 " січня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб оптимізації лікування раку передміхурової залози

2. Устнови-розробники, автори:

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;

Палій М.І., Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Ермолаєва М.В.

3. Джерело інформації: Джерело інформації: Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.

4. Впроваджено у ТОВ «КАПИТАЛ» Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»

5. Строки впровадження 2022-2023 рр.

6. Загальна кількість спостережень 45

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	17 13	15 12
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	15	15

8. Зауваження, пропозиції немає

" 14 " січня 2023 р.

Завідувач відділенням

"Затверджую"

Генеральний директор
ТОВ «КАПІТАЛ» Медичний центр
«Універсальна клініка «Оберіг»

Рибак В.С.

"20 березня" 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** Спосіб прогнозування ефективності променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози
- Устнова-розробник, автори:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45; Думанський Ю.В., Палій М.І.
- Джерело інформації:** Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Bulletin of problems biology and medicine, 2023, 2,169, 201-210
- Впроваджено у** ТОВ «КАПІТАЛ» Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»
- Строки впровадження** 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень** 43
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації**

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	19 12	17 10
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	16	14

8. Зауваження, пропозиції немає

"20 березня" 2024 р.

Завідувач відділенням

В.С. Рибак

"Затверджую"

Генеральний директор
ТОВ «КАПІТАЛ» Медичний центр
«Універсальна клініка «Оберіг»

Рибчак В.О.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45, Думанський Ю.В., Палій М.І.;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
3. Джерело інформації: Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації науки. 2023, №10(28), С.700-716.
4. Впроваджено у ТОВ «КАПІТАЛ» Медичний центр «Універсальна клініка «Оберіг»
5. Строки впровадження 2023-2024 рр.
6. Загальна кількість спостережень 33
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	28% 26%	26% 27%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	16% 17% 18%	14% 15% 17%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

„09 „ квітня 2024 р.
відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

Зав. Відділенням *О.О. Сімева О.О.*

"Затверджую"

Директор
Комунального некомерційного
підприємства «Київський міський
клінічний онкологічний центр»

Кондратенко А.В.

"4" грудня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб оптимізації лікування раку передміхурової залози

2. Устнови-розробники, автори:

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;

Палій М.І., Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Ермолаєва М.В.

3. Джерело інформації: Джерело інформації: Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Ermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.

4. Впроваджено у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»

5. Строки впровадження 2022-2023 рр.

6. Загальна кількість спостережень 67

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	21 16	19 15
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	21	19

8. Зауваження, пропозиції немає

.. 4 .. грудня 2023 р.

Завідувач відділенням

"Затверджую"

Директор
Комунального некомерційного
підприємства «Київський міський
клінічний онкологічний центр»
Кондратюк А.В.

"05" червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** Спосіб прогнозування ефективності променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози
- Устнова-розробник, автори:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45; Думанський Ю.В., Палій М.І.
- Джерело інформації:** Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Bulletin of problems biology and medicine, 2023, 2,169, 201-210
- Впроваджено у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»
- Строки впровадження 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень 55
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	23 18	24 16
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	21	17

8. Зауваження, пропозиції немає
"05" червня 2024 р.

Завідувач відділенням

"Затверджую"

Директор
Комунального некомерційного
підприємства «Київський міський
клінічний онкологічний центр»

Кондратенко А.В.

"10" серпня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Спосіб прогнозування раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
- Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького
НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45, Думанський Ю.В., Палій М.І.;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
- Джерело інформації: Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та
результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації
науки. 2023, №10(28), С. 700-716.
- Впроваджено у КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»
- Строки впровадження 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень 67
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	35% 32%	31% 32%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	21% 19% 22%	20% 17% 20%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обґрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

„09” „01” 2024 р.
відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.

"Затверджую"

Директор
комунального підприємства
«Рівненський обласний
протипухлинний центр»
рівненської обласної ради

Максим'як П.І.

"14" жовтня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Спосіб оптимізації лікування раку передміхурової залози

2. Устнови-розробники, автори:

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45;

Палій М.І., Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В.

3. Джерело інформації: Джерело інформації: Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.

4. Впроваджено у КП «Рівненський обласний протипухлинний центр»

5. Строки впровадження 2022-2023 рр.

6. Загальна кількість спостережень: 29

7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	18 16	17 14
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	19	16

8. Зауваження, пропозиції немає

"14" жовтня 2023 р.

Завідувач відділенням _____



Затверджую"

Директор
комунального підприємства
«Рівненський обласний
протипухлинний центр»
рівненської обласної ради

Максим'як Г.І.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб прогнозування раку передміхурової залози
найменування пропозиції для впровадження
2. Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького
НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45, Думанський Ю.В., Палій М.І.;
установа-розробник, її поштова адреса, П.І.Б.
3. Джерело інформації: Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації науки. 2023, №10(28), С.700-716.
4. Впроваджено у КП «Рівненський обласний протипухлинний центр»
5. Строки впровадження 2023-2024 рр.
6. Загальна кількість спостережень 34
7. Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№	Показники ефективності	За даними	
		розробників	організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: - підвищення рівня ранньої та своєчасної діагностики злоякісних новоутворень, (%) - підвищення рівня морфологічної верифікації злоякісних новоутворень, (%) Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ), (%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду); - віддалені результати лікування; - зменшення ускладнень та функціональних порушень, (%); - скорочення числа післяопераційних ускладнень, (%); - зменшення лікарняної летальності, (%); - скорочення строків перебування в стаціонарі (днів); - скорочення строків амбулаторного обстеження хворих, (днів); - скорочення строків амбулаторного лікування хворих, (днів);	31% 29%	28% 27%
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого; - збільшення тривалості життя онкологічного хворого (виживаності), (місяців, років); - зменшення ступеня інвалідизації, (%); - повернення до суспільно-корисної праці, (%).	25% 24% 26%	25% 19% 25%
3.	Економічні: (визначають вплив впровадження нових технологій на сукупні витрати лікувально-діагностичного процесу, якщо це обгрунтовано конкретними розрахунками у гривнях).		

8. Зауваження, пропозиції немає

13. Березня 2024 р.

відповідальний за впровадження посада, підпис, П.І.Б.



Затверджую"

Директор
комунального підприємства
«Рівненський обласний
протипухлинний центр»
рівненської обласної ради

Максим'як А.І.

"15" жовтня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** Спосіб прогнозування ефективності променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози
- Устнова-розробник, автори:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45; Думанський Ю.В., Палій М.І.
- Джерело інформації:** Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Bulletin of problems biology and medicine, 2023, 2,169, 201-210
- Впроваджено у КП «Рівненський обласний протипухлинний центр»
- Строки впровадження 2023-2024 рр.
- Загальна кількість спостережень 27
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації

№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: <i>Результати лікування:</i> - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	19 21	20 18
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	22	19

8. Зауваження, пропозиції немає
"14" жовтня 2024 р.

Завідувач відділенням _____



"Затверджую"

Генеральний директор
Державного некомерційного
підприємства
«Національний інститут раку»

Єфіменко О.В.

"03" березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Спосіб прогнозування ефективності променевої терапії у хворих на рак передміхурової залози
2. **Устнова-розробник, автори:** Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України, 03022, м. Київ, вул. Васильківська 45; Думанський Ю.В., Палій М.І.
3. **Джерело інформації:** Dumanskyi Yu.V., Paliy M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Bulletin of problems biology and medicine, 2023, 2,169, 201-210
4. **Впроваджено у ДНП «Національний інститут раку»**
5. **Строки впровадження** 2023-2024 рр.
6. **Загальна кількість спостережень** 56
7. **Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелі інформації**

№№ з/п	Показники ефективності	За даними розробників	За даними організації, що впроваджує
1.	Клінічні показники: Результати лікування: - безпосередні (оцінка регресії новоутворень за шкалою ВООЗ),(%); - досягнення клінічної ремісії (тривалість безрецидивного періоду)	16 10	15 11
2.	Соціальні: - покращання якості життя хворого	12	11

8. Зауваження, пропозиції немає

„01” „03” 2024 р.

Завідувач відділенням

Стефанів О.М. Стефанів

ДОДАТОК Б

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Синяченко О.В., Палій М.І., Думанський Ю.В., Єрмолаєва М.В., Столярова О.Ю. Гормональні маркери раку передміхурової залози й лікування хворих. Міжнародний ендокринологічний журнал, 2020, Т. 16, №6, С.61-66. *(Особистий внесок здобувача - виконано СКТ топометричну підготовку, контуринг та визначено об'єм опромінення, участь у обробці та аналізі результатів, написанні та оформленні статті).*
2. Столярова О.Ю., Думанський Ю.В., Палій М.І., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В. Значимість окремих маркерів при різних варіантах перебігу раку передміхурової залози. Клінічна онкологія, 2020, Т10, №3-4(39-40), С.134-137. *(Особистий внесок здобувача – виконано оцінку показників тестостерону, лютеїнізуючого гормону, інсуліноподібного фактору росту 1, активності лужної фосфатази, кислої простатичної фосфатази і глікозил-гідролази, участь у обробці та аналізі результатів, написанні та оформленні статті).*
3. Синяченко О.В., Думанський Ю.В., Столярова О.Ю., Палій М.І., Єрмолаєва М.В. Пухлинні маркери в процесі променевої терапії хворих на рак передміхурової залози. Буковинський медичний вісник, 2020, Т.24, №(96), С.105-109. *(Особистий внесок здобувача- оцінка інтегральних змін маркерів пухлинного процесу, аналіз відновлення показників у крові PSA і активності АРР після проведення ПТ, участь у обробці та аналізі результатів, написанні та оформленні статті).*
4. Столярова О.Ю., Палій М.І., Думанський Ю.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В. Чинники, що визначають ефективність променевої терапії раку передміхурової залози. УРОЖ, 2021, Т. 29 №1, С.32-44. *Особистий внесок здобувача - виконано СКТ топометричну підготовку, контуринг та визначено об'єм опромінення з урахуванням*

клініко – анатомічних показників хворого, участь у обробці та аналізі результатів, написанні та оформленні статті).

5. Думанський Ю.В., Палій М.І. Особливості поширеності та результати лікування раку передміхурової залози. Перспективи та інновації науки. 2023, №10(28), С.700-716. *Особистий внесок здобувача - виконано ретроспективний аналіз хворих, обробка отриманих даних, участь у аналізі результатів, написанні та оформленні статті).*
6. Dumanskyi Yu.V., Palii M.I. Clinical course of prostate cancer and factors that determine it. Вісник проблем біології і медицини, 2023, вип.2 (169), С.201-210. *Особистий внесок здобувача - виконано аналіз рівнів PSA, TS, LT, ISF1, APP, AP та GH у хворих з урахуванням проведеної ПТ, обробка отриманих даних, участь у аналізі результатів, написанні та оформленні статті).*
7. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Yu., Syniachenko O., Iermolaieva M. Survival rate of patients with prostate cancer during radiotherapy. Norwegian Journal of development of the International Science. 2020, Vol. 1, №45, P.40-43.
8. Paliy M., Stoliarova O., Dumanskiy Y., Syniachenko O., Iermolaieva M. Optimization of radiotherapy in patients with prostate cancer. Annali d'Italia. 2020, Vol.2, N10, P.22-24.
9. Синяченко Т.Ю., Палій М.І., Верзилова С.Ф., Потапов Ю.А., Пилипенко В.В., Алиева Т.Ю. Современное течение рака предстательной железы. Південноукраїнський медичний науковий журнал, №27(27), 2020, С.62-65.
10. Paliy M., Liventsova K., Syniachenko O., Iermolaieva M., Stoliarova O. Enzymed biomarkers of prostate cancer. Sciences of Europe (Praha, Czech Republic), Vol.1, N54, P.10-14.
11. Палій М.І. Аналіз пухлиноасоційованих мікроРНК як потенційних біомаркерів у раку передміхурової залози // Тези міжнародної наукової конференції «Development of the healthcare sector in ukraine: the path

towards the european union» 6 – 7 грудня 2023 р., м.Ченстохова, Республіка Польща. – 2023. – С. 27-30.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практичних конференція «Мовембер-2022 Зміна парадигми діагностики та лікування раку передміхурової залози. Ключові питання раку нирки», м.Київ, 24-25 листопада 2022 р. – усна доповідь;
2. Науково-практичних конференція «Movemebr-2023 Новітні технології в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» м. Київ, 10-11 листопада 2023 р. – усна доповідь;
3. International scientific conference «Development of the healthcare sector in Ukraine: the pas towards the European union» м. Ченстохова, Республіка Польща, 6–7 грудня 2023р. – тези;
4. Всеукраїнська науково-практична конференція СОУУ-2024 «Досягнення та перспективи в лікуванні пухлин та захворювань сечостатевої системи» м.Київ, 19-20 квітня 2024 р. – усна доповідь.