

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

АФАНАС'ЄВ ЄВГЕНІЙ ІГОРОВИЧ

УДК 616.65-006-08-039.35-089-059

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА РОЗРОБКА СТРАТЕГІЇ
ІНДИВІДУАЛЬНОГО ПІДХОДУ ДО ЗАСТОСУВАННЯ
НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ**

І2 – Медицина

І – 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

_____ Є.І. Афанас'єв

Науковий керівник: Данилець Ростислав Олегович, доктор медичних наук, доцент.

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Афанас'єв Є.І. Оцінка ефективності та розробка стратегії індивідуального підходу до застосування неoad'ювантної гормональної терапії у хворих на рак передміхурової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань І – «Охорона здоров'я», за спеціальністю І2 – «Медицина» (спеціалізація «Урологія». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, м. Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на рак передміхурової залози (РПЗ) шляхом комплексної оцінки клінічних, морфологічних та динамічних предикторів ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії (НАДТ) та розробки підходів до індивідуалізації її застосування перед радикальною простатектомією (РПЕ). Актуальність роботи визначається гетерогенністю перебігу РПЗ, високим ризиком біохімічного рецидиву (БР) у пацієнтів високого та дуже високого ризику прогресування, а також відсутністю чітких критеріїв відбору пацієнтів, у яких застосування НАДТ перед РПЕ може мати найбільшу клінічну доцільність. З огляду на суперечливість наявних даних щодо впливу НАДТ на віддалені онкологічні результати особливого значення набуває пошук маркерів, що відображають індивідуальну біологічну чутливість пухлини до андрогенної депривації.

Метою дослідження було покращити результати лікування пацієнтів з РПЗ шляхом визначення клінічних та морфологічних предикторів ефективності НАДТ та оптимізації відбору пацієнтів для її застосування перед РПЕ.

Дослідження виконано в ретроспективному одноцентровому дизайні. Проаналізовано результати лікування 175 пацієнтів із морфологічно верифікованим РПЗ, яким у 2015–2021 роках виконано РПЕ. Основну групу становили 84 пацієнти, які отримували НАДТ перед хірургічним лікуванням, групу порівняння – 91 пацієнт, яким РПЕ виконано без попередньої гормональної терапії. Медіана загальної тривалості спостереження становила 60 місяців. Порівняльний аналіз включав оцінку периопераційних показників, клініко-патологічних

характеристик пухлини та віддалених онкологічних результатів. Додатково проведено субгруповий аналіз залежно від тривалості та інтенсивності НАДТ.

Периопераційний профіль оцінювали за тривалістю хірургічного втручання, об'ємом крововтрати, частотою гемотрансфузій, пошкодженням суміжних органів, тривалістю стаціонарного лікування та частотою післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien–Dindo. Враховуючи неоднорідність груп за типом хірургічного доступу, проведено додатковий стратифікаційний аналіз у межах відкритої позадулонної, лапароскопічної та ендоскопічної екстраперитонеальної РПЕ. Для оцінки клініко-патологічного ефекту аналізували патологічну стадію, ступінь диференціювання за ISUP, статус хірургічного краю, наявність перинеуральної інвазії та метастатичного ураження лімфатичних вузлів.

Морфологічний та морфометричний аналіз резидуальної пухлини після НАДТ проводили на архівних гістологічних препаратах із використанням цифрової морфометрії в програмному забезпеченні QuPath. Кількісно визначали площу залишкової пухлини (ПЗП) та залишкове пухлинне навантаження (ЗПН), а також оцінювали морфологічні ознаки досягнутої відповіді, зокрема криброзний патерн, апоптоз, редукцію ядер, лімфоцитарну інфільтрацію та наявність пінистих макрофагів. Для кількісної оцінки біологічної відповіді на андрогенну депривацію аналізували динаміку концентрацій простат-специфічного антигену (ПСА) та тестостерону. На підставі експоненційного зниження цих показників розраховували відповідні коефіцієнти їх динаміки та інтегральний індекс андрогенної відповіді (ІАВ), що характеризує співвідношення темпів біохімічної відповіді пухлини та досягнутої андрогенної супресії.

Статистичний аналіз включав непараметричні та параметричні методи порівняння, логістичну регресію, аналіз виживаності за методом Каплана–Мейєра, логранговий тест і регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса. Для визначення оптимальних порогових значень кількісних показників застосовували ROC-аналіз з оцінкою площі під кривою та індексу Юдена. На підставі незалежних прогностичних факторів сформовано доопераційну та післяопераційну моделі

ризикі БР. Оцінювали їх дискримінаційну здатність, калібрування, внутрішню стабільність і клінічну доцільність.

Встановлено, що застосування НАДТ перед РПЕ не супроводжувалося погіршенням досліджуваних періопераційних показників. Між групами не виявлено статистично значущих відмінностей за тривалістю операції, об'ємом крововтрати, частотою гемотрансфузій, пошкодженням суміжних органів, тривалістю стаціонарного лікування та загальною частотою післяопераційних ускладнень. Додатковий аналіз з урахуванням типу хірургічного доступу підтвердив, що відсутність негативного впливу НАДТ на періопераційний перебіг не залежала від способу виконання РПЕ. Тривалість та інтенсивність НАДТ також не продемонстрували самостійного статистично значущого впливу на основні періопераційні показники.

Водночас застосування НАДТ було пов'язане зі сприятливішими локальними клініко-патологічними результатами. Частота позитивного хірургічного краю становила 10,7% у групі НАДТ проти 52,7% у групі без попередньої гормональної терапії ($p < 0,001$), а частота периневральної інвазії – 39,3% проти 68,1% відповідно ($p < 0,001$). Встановлено статистично значущі відмінності за патологічною стадією та характером її трансформації після лікування. Разом з тим статистично значущого впливу НАДТ на патологічний ступінь за ISUP та регіонарне метастатичне ураження не встановлено. Отримані результати свідчать, що основний локальний ефект НАДТ реалізується переважно за рахунок зменшення пухлинного навантаження та інвазивних характеристик пухлинного процесу.

Аналіз віддалених онкологічних результатів показав статистично значущо більшу біохімічну безрецидивну виживаність у пацієнтів, які отримували НАДТ. Її медіана становила 40 місяців у групі НАДТ проти 12 місяців у групі порівняння ($\chi^2 = 9,838$, $p < 0,001$). У багатофакторному аналізі застосування НАДТ було незалежно асоційоване з нижчим ризиком розвитку БР ($BP = 0,635$, 95% ДІ: 0,431–0,936, $p = 0,022$). Статистично значущого незалежного впливу НАДТ на загальну та канцер-специфічну виживаність у межах досліджуваного періоду не встановлено. Натомість післяопераційна променева терапія була незалежно асоційована зі

зниженням ризику загальної смертності ($BP=0,103$, 95% ДІ: 0,041–0,260, $p<0,001$) та канцер-специфічної смертності ($BP=0,038$, 95% ДІ: 0,009–0,166, $p<0,001$).

Уперше комплексно оцінено морфометричні характеристики резидуальної пухлини після НАДТ та встановлено їх прогностичне значення щодо розвитку БР. За результатами ROC-аналізу для ЗПН визначено порогове значення 32,5% ($AUC=0,71$, 95% ДІ: 0,600–0,821, $p=0,001$; чутливість 50,0%, специфічність 84,1%), а для ПЗП – 50,5 мм² ($AUC=0,67$, 95% ДІ: 0,560–0,792, $p=0,005$; чутливість 76,9%, специфічність 54,5%). Пацієнти з високим ЗПН мали статистично значущо гіршу біохімічну безрецидивну виживаність; медіана становила 26 місяців при ЗПН $\geq 32,5\%$ проти 57 місяців при нижчих значеннях ($\chi^2=6,624$, $p=0,010$). Отримані дані обґрунтовують використання ЗПН і ПЗП як кількісних маркерів морфологічної відповіді пухлини на НАДТ та післяопераційного уточнення прогнозу.

Уперше обґрунтовано доцільність використання ІАВ як доопераційного динамічного маркера біологічної відповіді пухлини на андрогенну депривацію. Встановлено незалежний зв'язок ІАВ з ризиком розвитку БР поряд із клінічною стадією пухлинного процесу. Це підтвердило доцільність інтегрованої оцінки динаміки ПСА та тестостерону замість ізольованого аналізу одного з цих показників.

На підставі отриманих результатів розроблено доопераційну та післяопераційну прогностичні моделі ризику БР. Доопераційна модель, що поєднує клінічну стадію та ІАВ, продемонструвала дискримінаційну здатність $AUC=0,73$ (95% ДІ: 0,62–0,85, $p<0,001$), а при прогнозуванні раннього БР протягом 36 місяців – $AUC=0,67$ (95% ДІ: 0,55–0,79, $p=0,006$). Післяопераційна стратифікаційна модель, сформована на основі кріброзного патерну, належності до групи високого або дуже високого ризику за NCCN та високого ЗПН, мала $AUC=0,71$ і забезпечувала статистично значуще розмежування пацієнтів за ризиком розвитку БР.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у комплексному визначенні морфологічних, морфометричних і динамічних характеристик відповіді РПЗ на НАДТ; обґрунтуванні ІАВ як інтегрованого доопераційного маркера біологічної

чутливості пухлини; встановленні прогностичного значення ЗПН і ПЗП; а також у формуванні поетапної системи оцінки ризику БР до та після РПЕ. Набули подальшого розвитку уявлення про гетерогенність відповіді РПЗ на андрогенну депривацію та можливість кількісної оцінки цієї відповіді на різних етапах лікування.

Практичне значення роботи полягає в обґрунтуванні задовільного периопераційного профілю безпечності НАДТ як компонента мультимодальної лікувальної тактики у відібраних пацієнтів із РПЗ високого та дуже високого ризику прогресування. Запропоновано оцінювати динаміку ПСА і тестостерону з розрахунком ІАВ для доопераційного уточнення ризику, а після РПЕ – стандартизовано враховувати морфологічні та морфометричні характеристики резидуальної пухлини. Поєднання доопераційної та післяопераційної стратифікації створює основу для індивідуалізації післяопераційного спостереження та врахування прогностичного профілю при визначенні потреби в ад'ювантному або ранньому сальважному лікуванні.

Ключові слова: рак передміхурової залози, неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія, радикальна простатектомія, морфологічна відповідь, морфометрія, залишкове пухлинне навантаження, площа залишкової пухлини, простат-специфічний антиген, тестостерон, інтегральний індекс андрогенної відповіді, біохімічний рецидив, біохімічна безрецидивна виживаність, прогностичні фактори, предиктивні біомаркери, стратифікація ризику.

SUMMARY

Afanasiev Ye.I. Assessment of effectiveness and development of a strategy for an individualized approach to neoadjuvant hormonal therapy in patients with prostate cancer. – Qualifying scientific work submitted as a manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty I2 – «Medicine», I – «Healthcare». Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2026.

The dissertation is devoted to improving the treatment outcomes of patients with prostate cancer (PCa) through a comprehensive assessment of clinical, morphological, and dynamic predictors of the effectiveness of neoadjuvant androgen-deprivation therapy (NADT) and the development of approaches to individualizing its use before radical prostatectomy (RP). The relevance of the study is determined by the heterogeneity of the clinical course of PCa, the high risk of biochemical recurrence (BCR) in patients with high- and very-high-risk disease, and the lack of clearly established criteria for selecting patients in whom NADT before RP may provide the greatest clinical benefit. Given the controversial evidence regarding the impact of NADT on long-term oncological outcomes, particular importance is attached to identifying markers that reflect the individual biological sensitivity of the tumor to androgen deprivation.

The aim of the study was to improve the treatment outcomes of patients with PCa by identifying clinical and morphological predictors of the effectiveness of NADT and optimizing patient selection for its use before RP.

The study was conducted using a retrospective single-center design. Treatment outcomes of 175 patients with morphologically verified PCa who underwent RP between 2015 and 2021 were analyzed. The study group consisted of 84 patients who received NADT before surgical treatment, whereas the comparison group included 91 patients who underwent RP without prior hormonal therapy. The median overall follow-up period was 60 months. Comparative analysis included perioperative parameters, clinicopathological characteristics of the tumor, and long-term oncological outcomes. Additional subgroup analyses were performed according to the duration and intensity of NADT.

The perioperative profile was assessed using operative time, estimated blood loss, frequency of blood transfusions, injuries to adjacent organs, length of hospital stay, and

postoperative complications according to the Clavien–Dindo classification. Considering differences in surgical approach between the groups, an additional stratified analysis was performed for open retropubic, laparoscopic, and endoscopic extraperitoneal RP. To assess the clinicopathological effects of treatment, pathological tumor stage, International Society of Urological Pathology (ISUP) grade group, surgical margin status, perineural invasion, and lymph node metastatic involvement were analyzed.

Morphological and morphometric assessment of residual tumor after NADT was performed using archived histological specimens and digital morphometry with QuPath software. Residual tumor area (RTA) and residual tumor burden (RTB) were quantified, while additional morphological features of treatment response, including cribriform pattern, apoptosis, nuclear reduction, lymphocytic infiltration, and the presence of foamy macrophages, were evaluated. To quantitatively assess the biological response to androgen deprivation, changes in serum prostate-specific antigen (PSA) and testosterone concentrations during treatment were analyzed. Based on the exponential decrease in these parameters, the corresponding kinetic coefficients and an integrated androgen response index (ARI) were calculated. The ARI reflects the relationship between the rate of biochemical tumor response and the degree of achieved androgen suppression.

Statistical analysis included parametric and non-parametric comparative methods, logistic regression, Kaplan–Meier survival analysis, the log-rank test, and Cox proportional hazards regression. Receiver operating characteristic (ROC) analysis with assessment of the area under the curve and the Youden index was used to determine optimal threshold values for quantitative variables. Based on independent prognostic factors, preoperative and postoperative models for BCR risk prediction were developed. Their discriminative ability, calibration, internal stability, and clinical utility were assessed.

The results demonstrated that the use of NADT before RP was not associated with deterioration in the analyzed perioperative outcomes. No statistically significant differences were observed between the groups in operative time, blood loss, frequency of blood transfusions, injuries to adjacent organs, length of hospital stay, or overall postoperative complication rate. Additional analysis according to surgical approach

confirmed that the absence of an adverse perioperative effect of NADT was independent of the type of RP performed. Neither the duration nor the intensity of NADT demonstrated an independent statistically significant effect on the main perioperative parameters.

At the same time, NADT was associated with more favorable local clinicopathological outcomes. The rate of positive surgical margins was 10.7% in the NADT group compared with 52.7% in the group without prior hormonal therapy ($p<0.001$), whereas the rate of perineural invasion was 39.3% and 68.1%, respectively ($p<0.001$). Statistically significant differences were also identified in pathological stage and its transformation after treatment. However, no statistically significant effect of NADT on pathological ISUP grade or regional lymph node metastatic involvement was demonstrated. These findings indicate that the principal local effect of NADT is primarily associated with reduction of tumor burden and invasive characteristics of the tumor process.

Analysis of long-term oncological outcomes demonstrated significantly improved biochemical recurrence-free survival in patients who received NADT. Median biochemical recurrence-free survival was 40 months in the NADT group compared with 12 months in the comparison group ($\chi^2=9.838$, $p<0.001$). In multivariable analysis, the use of NADT was independently associated with a lower risk of BCR (HR=0.635, 95% CI: 0.431–0.936, $p=0.022$). No statistically significant independent effect of NADT on overall survival or cancer-specific survival was established within the analyzed follow-up period. In contrast, postoperative radiotherapy was independently associated with a reduced risk of overall mortality (HR=0.103, 95% CI: 0.041–0.260, $p<0.001$) and cancer-specific mortality (HR=0.038, 95% CI: 0.009–0.166, $p<0.001$).

For the first time, morphometric characteristics of residual tumor after NADT were comprehensively evaluated and their prognostic significance for the development of BCR was established. ROC analysis identified an optimal RTB threshold of 32.5% (AUC=0.71, 95% CI: 0.600–0.821, $p=0.001$; sensitivity 50.0%, specificity 84.1%) and an RTA threshold of 50.5 mm² (AUC=0.67, 95% CI: 0.560–0.792, $p=0.005$; sensitivity 76.9%, specificity 54.5%). Patients with high RTB demonstrated significantly poorer biochemical recurrence-free survival. Median biochemical recurrence-free survival was

26 months in patients with $RTB \geq 32.5\%$ compared with 57 months in patients with lower values ($\chi^2=6.624$, $p=0.010$). These results support the use of RTB and RTA as quantitative markers of morphological tumor response to NADT and as parameters for postoperative refinement of prognosis.

For the first time, the feasibility of using the integrated ARI as a preoperative dynamic marker of the biological response of PCa to androgen deprivation was substantiated. ARI was independently associated with the risk of BCR together with clinical tumor stage, supporting the value of an integrated assessment of PSA and testosterone dynamics rather than isolated interpretation of either parameter alone.

Based on the obtained results, preoperative and postoperative prognostic models for BCR risk were developed. The preoperative model combining clinical tumor stage and ARI demonstrated a discriminative ability of $AUC=0.73$ (95% CI: 0.62–0.85, $p<0.001$), whereas prediction of early BCR within 36 months yielded an AUC of 0.67 (95% CI: 0.55–0.79, $p=0.006$). The postoperative stratification model based on the presence of a cribriform pattern, classification into a high- or very-high-risk group according to the National Comprehensive Cancer Network, and high RTB demonstrated an AUC of 0.71 and provided statistically significant differentiation of patients according to BCR risk.

The scientific novelty of the study consists in the comprehensive characterization of morphological, morphometric, and dynamic features of PCa response to NADT; substantiation of ARI as an integrated preoperative marker of biological tumor sensitivity to androgen deprivation; determination of the prognostic significance of RTB and RTA; and development of a stepwise system for BCR risk assessment before and after RP. The understanding of the heterogeneity of biological and morphological response of PCa to androgen deprivation and the feasibility of its quantitative assessment at different stages of treatment has been further developed.

The practical significance of the obtained results consists in substantiating the acceptable perioperative safety profile of NADT as a component of multimodal treatment in selected patients with high- and very-high-risk PCa. Assessment of PSA and testosterone dynamics with calculation of ARI is proposed for preoperative risk

refinement, whereas after RP, standardized evaluation of morphological and morphometric characteristics of residual tumor is recommended. Integration of preoperative and postoperative risk stratification provides a basis for individualization of postoperative surveillance and for considering the prognostic profile when determining the need for adjuvant or early salvage treatment.

Keywords: prostate cancer, neoadjuvant androgen-deprivation therapy, radical prostatectomy, morphological response, morphometry, residual tumor burden, residual tumor area, prostate-specific antigen, testosterone, androgen response index, biochemical recurrence, biochemical recurrence-free survival, prognostic factors, predictive biomarkers, risk stratification.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

I. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV. Perioperative Effects of Neoadjuvant Androgen-deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Comparative Study. *Health of Man.* 2025;1(1):49 - 54. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2025.326350>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
2. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV, Bardin AV, Sosnin MD. Long-term oncological outcomes of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy. *Health of Man.* 2025;2(2):8-27. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337324>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
3. Возіанов, С., Соснін, М., Шапринський, В., Горовий, В., Данилко, В., Верба, М., Григоренко, В., Данилець, Р., & Афанас'єв, Є. (2025). Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії. *Здоров'я чоловіка*, (3), 43–49. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344487>. (Здобувач брав участь у зборі даних).
4. Afanasiev Y, Vozianov S, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Sosnin M. Quantitative Morphometric Response to Neoadjuvant Androgen-Deprivation Therapy and Its Prognostic Role After Radical Prostatectomy. *Res Rep Urol.* 2026;18:601959. <https://doi.org/10.2147/RRU.S601959>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
5. Afanasiev, Y., Vozianov, S., Danylets, R., Grygorenko, V., Shulyak, O., Sosnin, M., Kholokharenko, I. Dynamic Androgen Response Index and Its Association with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Following Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy. *Experimental Oncology.* 2026 48(2), 161–171. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.02.161> (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).

6. Холохаренко, І., Данилець, Р., Афанас'єв, Є., Григоренко, В., Шуляк, О. Ультрачутливий простатоспецифічний антиген та особливості його застосування для прогнозування ризику появи біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. Здоров'я чоловіка. 2026 (2), 24–33. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2026.369734> (Здобувач брав участь у зборі даних).

II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Афанас'єв Є.І., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Неoad'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – тренд у минулому чи недооцінена опція? Матеріали Конгресу асоціації урологів України. Європейської школи урологів, 13 – 15 червня, м. Київ. Shulyak, O. 2024. THE CONGRESS OF THE ASSOCIATION OF UROLOGISTS OF UKRAINE. *Ukrainian Journal of Urology*. 1-4 (Dec. 2024), 63-64. <https://doi.org/10.71217/UJU.1-4.2024>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував тези до друку, виступав з доповіддю).
2. Yvgen Afanasiev, Rostyslav Danylets, Vjacheslav Grygorenko, Oleksandr Shulyak, Volodymyr Zub. Okołooperacyjne efekty neoadiuwantowej terapii deprywacji androgenowej przed radykalną prostatektomią – badanie porównawcze. X Międzynarodowa Onkologiczna Konferencja Naukowa „Profilaktyka podstawą skuteczności leczenia i opieki w chorobach nowotworowych”. Sanok, 7-9 kwietnia 2025 r. Streszcz, 2025. Sanok. ISBN 978-83-61802-59-4. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував тези до друку).
3. Афанас'єв Є.І., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Неoad'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією: периопераційний профіль безпечності та клініко-патологічні зміни. Тези Конгресу асоціації урологів України. Європейської школи урологів, 12 – 14 червня 2025, м. Київ. Board, E. 2025. CONGRESS OF THE AUU. ABSTRACTS. *Ukrainian Journal of Urology*. 3(7) (Sep. 2025), 7-13.

[https://doi.org/10.71217/UJU.3\(7\).2025](https://doi.org/10.71217/UJU.3(7).2025). (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував тези до друку, виступав з доповіддю)

4. Афанас'єв Є.І., Возіанов С.О., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Морфометрична відповідь пухлини на неoad'ювантну андроген-деприваційну терапію перед радикальною простатектомією та її прогностичне значення. Міжнародний конгрес Всесвітній день нирки, 02 – 03 квітня, 2026, м. Київ. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував тези до друку, виступав з доповіддю).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПЕРЕД РАДИКАЛЬНОЮ ПРОСТАТЕКТОМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	27
1.1. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – хибний шлях чи недооцінена опція.....	31
1.2. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – коли і кому саме?.....	33
1.3. Ефекти андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією.....	38
1.3.1. Вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії на періопераційний перебіг.....	38
1.3.2. Морфологічні трансформації тканини передміхурової залози, індуковані застосуванням гормональної терапії.....	39
1.3.3. Інтенсифіковане застосування андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією: ефекти, переваги, недоліки.....	40
1.3.4. Порівняльна ефективність тривалості передопераційного застосування андроген-деприваційної терапії.....	43
1.4. Потенційні предиктори та маркери індивідуальної чутливості раку передміхурової залози до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії.....	44
1.4.1. Претерапевтичні маркери чутливості до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії.....	44
1.4.2. Посттерапевтичні маркери чутливості до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії.....	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	51

2.1.	Дизайн дослідження.....	51
2.2.	Характеристика досліджуваної популяції та лікування.....	54
2.3.	Оцінка клініко-патологічних змін.....	57
2.4.	Оцінка віддалених онкологічних результатів.....	58
2.5.	Морфометричний та морфологічний аналіз.....	59
2.6.	Клінічні предиктори та їх теоретичне обґрунтування.....	61
2.7.	Статистичний аналіз.....	63
2.8.	Розробка прогностичної моделі.....	66
РОЗДІЛ 3. КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ.....		
3.1.	Вплив неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії на періопераційні результати радикальної простатектомії.....	69
3.2.	Клініко-патологічні зміни пухлинного процесу після застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.....	79
3.3.	Віддалені онкологічні результати радикальної простатектомії залежно від застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.....	93
РОЗДІЛ 4. ПРЕДИКТОРИ ЧУТЛИВОСТІ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....		
4.1.	Морфологічні маркери досягнутої відповіді на неoad'ювантну андроген-деприваційну терапію та їх прогностичне значення.....	104
4.2.	Оцінка біологічної чутливості пухлини до неoad'ювантної андрогенної депривації: клінічні та динамічні предиктори.....	119
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ БІОХІМІЧНОГО РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НЕОАД'ЮВАНТНУ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНУ ТЕРАПІЮ.....		
5.1.	Інтегральна оцінка доопераційного ризику біохімічного рецидиву на основі клінічних та динамічних показників.....	131
5.2.	Післяопераційна стратифікація ризику біохімічного рецидиву на основі морфологічних характеристик пухлини.....	142

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	150
ВИСНОВКИ.....	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТКИ.....	175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

РПЗ – рак передміхурової залози
КСС – канцер-специфічна смертність
ПСА – простат-специфічний антиген
ІГ – індекс Глісону
EAU – Європейська асоціація урологів
AUA – Американська асоціація урологів
NCCN – Національна загально онкологічна мережа
РПЕ – радикальна простатектомія
ЛРПЗ – локалізований рак передміхурової залози
ПТ – променева терапія
КСВ – канцер-специфічна виживаність
ЗВ – загальна виживаність
МРРПЗ – місцево-розповсюджений рак передміхурової залози
ЕКЕ – екстракапсулярна екстензія
ІСМ – інвазія в сім'яні міхурці
ІЛФ – інвазія в лімфатичні вузли
ББВ – біохімічна безрецидивна виживаність
АДТ – андроген-деприваційна терапія
БР – біохімічний рецидив
НАДТ – неoad'ювантна андроген-деприваційна терапія
ПЗ – передміхурова залоза
ПХК – позитивний хірургічний край
МРТ – магнітно-резонансна томографія
ПРД – пальцеве ректальне дослідження
ВР – відношення ризиків
ДІ – довірчий інтервал
ЛГРГ – лютеїнізуючий гормон-рилізінг гормон
ЧХВ – час хірургічного втручання
ОК – об'єм крововтрати

ППВ – повна патологічна відповідь
МЗЗ – мінімальне залишкове захворювання
ЗПН – залишкове пухлинне навантаження
ІАС – інгібітори андрогенного сигналювання
ААЗ – антиандрогени третього покоління
НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
ТЛС – тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення
АР – андрогенний рецептор
ВКПЗ – внутрішньопротокова карцинома передміхурової залози
КП – криброзний патерн
ISUP – International Society of Urological Pathology
БАР – блокатори андрогенних рецепторів
ІМТ – індекс маси тіла
ВРПЕ – відкрита позадулонна радикальна простатектомія
ЛРПЕ – лапароскопічна радикальна простатектомія
ЕЕРПЕ – ендоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія
ПНІ – периневральна інвазія
ПЗП – площа залишкової пухлини
кПСА – коефіцієнт експоненційного зниження концентрації ПСА
кТ – коефіцієнт експоненційного зниження концентрації тестостерону
ІАВ – інтегральний індекс андрогенної відповіді
ВШ – відношення шансів
AUC – площа під ROC-кривою

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. РПЗ є одним з найпоширеніших злоякісних новоутворень у структурі онкологічної захворюваності й канцер-специфічної смертності чоловічого населення [1-15]. За даними світової статистики, у 2020 році було зареєстровано понад 1,4 млн нових випадків цього захворювання та більше 375 тис. летальних наслідків, а до 2040 року прогнозується майже дворазове зростання зазначених показників [14]. В Україні РПЗ також має стійку тенденцію до зростання, що визначає його вагоме медико-соціальне значення та обумовлює необхідність пошуку шляхів підвищення ефективності лікування цієї категорії пацієнтів [15].

Особливістю РПЗ є його виражена клініко-біологічна гетерогенність: від індолентних форм до агресивних пухлинних фенотипів із високим ризиком біохімічного рецидиву, метастатичної прогресії та смерті, асоційованої з пухлинним процесом [9, 16-19]. Радикальна простатектомія (РПЕ) залишається одним з основних методів локального лікування, однак у хворих високого та дуже високого ризику навіть після радикального хірургічного втручання зберігається значна частота несприятливих патологічних знахідок, розвитку біохімічного рецидиву та віддаленого прогресування [20-26, 32-40]. Саме ця когорта пацієнтів є найбільш проблемною з точки зору вибору оптимальної мультимодальної лікувальної тактики.

Одним з потенційних шляхів покращення результатів РПЕ є застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії (НАДТ). Її біологічне обґрунтування є цілком логічним, оскільки пригнічення андрогенного сигналювання сприяє редукції пухлинної маси, зниженню проліферативної активності та індукції апоптозу пухлинних клітин [56-59]. У низці досліджень показано, що застосування НАДТ перед РПЕ супроводжується зменшенням об'єму передміхурової залози, частоти позитивного хірургічного краю, зниженням патологічної стадії пухлини та покращенням окремих локальних клініко-патологічних характеристик [70-83, 90, 92, 93]. Разом з тим, попри ці позитивні локальні ефекти, у більшості класичних досліджень не було продемонстровано

переконливого покращення загальної або канцер-специфічної виживаності, що не дозволило включити цей підхід до стандартних рекомендацій як рутинний етап лікування [8,9, 90, 92, 93].

У зв'язку з цим проблема неоад'ювантної гормональної терапії перед РПЕ на сьогодні полягає не стільки у встановленні самого факту її ефективності чи неефективності, скільки у визначенні умов її раціонального застосування. Дані літератури свідчать, що відповідь на НАДТ є неоднорідною та, ймовірно, визначається біологічними властивостями пухлини, її морфологічними характеристиками, вихідним клінічним профілем пацієнта, а також динамікою лабораторних показників під впливом лікування [10-13, 45, 47, 98, 105, 122-136]. Це означає, що в межах клінічно подібних груп можуть існувати підгрупи пацієнтів, для яких така терапія є доцільною, і підгрупи, у яких її застосування не дає суттєвого онкологічного виграшу.

Особливий інтерес становить пошук предикторів чутливості пухлини до андрогенної депривації. У сучасній літературі як потенційні маркери розглядаються морфологічні характеристики резидуальної пухлини, внутрішньопротокова карцинома, криброзний патерн, обсяг залишкової життєздатної пухлини, а також динамічні показники, що відображають зміну концентрації простат-специфічного антигену та тестостерону на тлі терапії [10-13, 113, 114, 122-136]. Проте, ці показники здебільшого досліджуються ізольовано, тоді як інтегрований підхід до оцінки чутливості пухлини до неоад'ювантної терапії залишається недостатньо розробленим. Відсутність валідованих клініко-морфологічних і динамічних критеріїв відбору пацієнтів істотно обмежує можливість персоналізованого застосування даного лікувального підходу.

Отже, актуальність цього дослідження визначається високою поширеністю РПЗ, складністю лікування пацієнтів високого та дуже високого ризику прогресування, суперечливістю даних щодо онкологічної доцільності НАДТ перед РПЕ та відсутністю чітких критеріїв індивідуалізованого відбору пацієнтів для її застосування. Проведення комплексного дослідження, спрямованого на оцінку впливу НАДТ на результати РПЕ, визначення морфологічних і клінічних

предикторів її ефективності та розробку прогностичних підходів до стратифікації ризику, є науково обґрунтованим і має важливе практичне значення для удосконалення персоналізованого лікування хворих на РПЗ.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР «Розробити стратифікаційні критерії застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією у хворих на рак передміхурової залози» яка виконується згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», № Державної реєстрації 0125U000679. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол №6 від 14.12.2023).

Мета дослідження:

Покращити результати лікування пацієнтів з раком передміхурової залози шляхом визначення клінічних та морфологічних предикторів ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії та оптимізації відбору пацієнтів для її застосування перед радикальною простатектомією.

Завдання дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз особливостей периопераційного профілю безпечності застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії у пацієнтів перед радикальною простатектомією.
2. Оцінити вплив неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії залежно від її типу та тривалості на клініко-патологічні характеристики шляхом порівняння відповідних показників у групах дослідження.
3. Дослідити вплив неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії залежно від її типу та тривалості на віддалені онкологічні результати радикальної простатектомії.
4. Визначити морфологічні предиктори ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією з урахуванням її типу та тривалості, шляхом морфометричного аналізу

макропрепаратів, з подальшим визначенням порогових значень та оцінкою їх впливу на віддалені онкологічні результати.

5. Ідентифікувати клінічні предиктори ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії з урахуванням її типу та тривалості та розробити прогностичну модель перебігу захворювання.
6. Оцінити прогностичну точність розробленої моделі шляхом проведення ROC-аналізу, калібрування та аналізу клінічної доцільності (decision Curve Analysis).
7. Обґрунтувати підходи до оптимізації відбору пацієнтів для застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією.

Об'єкт дослідження: перебіг раку передміхурової залози у пацієнтів, яким застосовувалася неoad'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією.

Предмет дослідження: клінічні та морфологічні предиктори ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії, а також її вплив на результати хірургічного лікування та віддалені онкологічні результати у хворих на рак передміхурової залози.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, радіологічні, радіоізотопні, морфологічні, морфометричні, аналітико-статистичні, а також бібліосемантичний, аналітико-синтетичний та методи математичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів.

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні клінічних, морфологічних та динамічних предикторів ефективності неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією та розробці підходів до індивідуалізації її застосування у хворих на рак передміхурової залози.

Уперше в межах комплексного клініко-морфологічного дослідження встановлено, що застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією не асоціюється з погіршенням досліджуваних

періопераційних показників та пов'язане зі сприятливішими локальними клініко-патологічними характеристиками пухлинного процесу, зокрема нижчою частотою позитивного хірургічного краю та периневральної інвазії. Крім того, встановлено незалежну асоціацію застосування неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії з нижчим ризиком біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії.

Уперше комплексно оцінено морфометричні характеристики резидуальної пухлини після неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії та встановлено їх асоціацію з ризиком розвитку біохімічного рецидиву. Показано, що залишкове пухлинне навантаження та площа залишкової пухлини можуть розглядатися як кількісні маркери досягнутої морфологічної відповіді пухлини на терапію.

Уперше обґрунтовано доцільність використання інтегрального індексу андрогенної відповіді, який поєднує динаміку концентрацій ПСА та тестостерону під час неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії, як доопераційного динамічного маркера біологічної відповіді на андрогенну депривацію. Встановлено, що індекс андрогенної відповіді є незалежним прогностичним фактором ризику розвитку біохімічного рецидиву.

Удосконалено підхід до стратифікації ризику біохімічного рецидиву у пацієнтів, які отримували неоад'ювантну андроген-деприваційну терапію перед радикальною простатектомією, шляхом розробки доопераційної прогностичної моделі на основі клінічної стадії та індексу андрогенної відповіді та післяопераційної стратифікаційної системи з урахуванням морфологічних характеристик пухлини.

Набули подальшого розвитку наукові уявлення про гетерогенність біологічної та морфологічної відповіді РПЗ на андрогенну депривацію та можливість її поетапної оцінки до та після РПЕ

Практичне значення отриманих результатів.

1. Доведено безпечність неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією, що дозволяє розглядати її як компонент комплексного лікування хворих на рак передміхурової залози високого та дуже високого ризику прогресування.

2. Запропоновано використовувати інтегральний індекс андрогенної відповіді як доопераційний маркер біологічної відповіді пухлини до неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії, а морфологічні та морфометричні характеристики резидуальної пухлини – як показники післяопераційного уточнення прогнозу.
3. Розроблені доопераційна та післяопераційна прогностичні моделі можуть бути використані для стратифікації пацієнтів за ризиком біохімічного рецидиву, індивідуалізації післяопераційного спостереження та визначення потреби в ад'ювантному або ранньому сальважному лікуванні.
4. Результати дослідження можуть бути впроваджені у практичну діяльність урологічних та онкоурологічних відділень, а також використані в навчальному процесі при підготовці лікарів-урологів, онкологів і патоморфологів.

Особистий внесок здобувача.

Здобувачем самостійно проведено аналіз наукової літератури, сформовано мету і завдання дослідження, виконано відбір клінічного матеріалу, збір, систематизацію та верифікацію клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і віддалених онкологічних даних. Автор особисто провів ретроспективний аналіз результатів лікування, статистичну обробку отриманих даних, аналіз виживаності, регресійний аналіз, ROC-аналіз, визначення порогових значень показників, а також розробку та внутрішню валідацію прогностичних моделей. За консультативної участі лікаря-патоморфолога виконано морфологічну інтерпретацію та верифікацію морфометричних даних.

Усі наукові положення, висновки, практичні рекомендації, та текст дисертації підготовлено здобувачем самостійно.

Ідеї, методичні підходи та результати дослідження обговорювалися з науковим керівником. Усі запозичені положення та дані інших авторів мають відповідні посилання.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення та результати дисертаційної роботи були апробовані на наукових заходах: Конгресі Асоціації

урологів України та Європейської школи урологів (м. Київ, 13–15 червня 2024 р.) – усна доповідь «Неoad’ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – тренд у минулому чи недооцінена опція?»; X Міжнародній онкологічній науковій конференції «Profilaktyka podstawą skuteczności leczenia i opieki w chorobach nowotworowych» (м. Sanok, Польща, 7–9 квітня 2025 р.) – опубліковано тези «Okołooperacyjne efekty neoadiuwantowej terapii deprywacji androgenowej przed radykalną prostatektomią – badanie porównawcze»; Конгресі Асоціації урологів України та Європейської школи урологів (м. Київ, 12–14 червня 2025 р.) – усна доповідь «Неoad’ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією: периопераційний профіль безпечності та клініко-патологічні зміни»; Міжнародному конгресі «Всесвітній день нирки» (м. Київ, 2–3 квітня 2026 р.) – усна доповідь «Морфометрична відповідь пухлини на неoad’ювантну андроген-деприваційну терапію перед радикальною простатектомією та її прогностичне значення».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 6 наукових праць, з них 6 – статей в наукових виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 178 сторінках комп’ютерного тексту. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, п’яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Роботу ілюстровано 10 формулами, 26 рисунками та 35 таблицями. Список використаних джерел налічує 155 найменувань.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЗАСТОСУВАННЯ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ПЕРЕД РАДИКАЛЬНОЮ ПРОСТАТЕКТОМІЄЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Рак передміхурової залози (РПЗ) є географічно варіабельним захворюванням, яке в одних країнах посідає перше [1-6], а в інших друге місце [7-13] серед найпоширеніших онкологічних захворювань, та є другою причиною канцер-специфічної смерті (КСС) серед населення чоловічої статі. У 2020 році за даними Global Cancer Observatory в світі зареєстровано більше 1,4 млн нових випадків діагнозу РПЗ та більше ніж 375 тис. випадків КСС, в той час як в 2040 році, прогнозується збільшення цих показників майже в 2 рази [14]. Широкомасштабні багатопланові дослідження присвячені сучасним скринінговим та діагностичним підходам, призвели до стрімкого збільшення захворюваності на РПЗ зі зниження середнього віку серед пацієнтів. У Сполучених Штатах Америки за 2020 рік, зареєстровано близько 191,130 тис. нових випадків діагнозу РПЗ, та 33,330 тис. випадків КСС [14]. В Україні, за даними Національного канцер-реєстру, в період з 2021 по 2022 роки зареєстровано 7220 нових випадків РПЗ, з приростом на 11,4% в порівнянні з 2020 роком [15].

РПЗ залишається високо гетерогенним захворюванням, з остаточно недослідженою біологією, його маніфестація може варіювати від індолентних до високоагресивних фенотипів [9]. В 1998 році, D'Amico та співват. [16] в своїй праці, продемонстрували визначальну роль сироваткової концентрації простат-специфічного антигену (ПСА), показників індексу Глісона (ІГ) та клінічної стадії Т за класифікацією TNM, щодо визначення агресивності перебігу захворювання. Беручи за основу роботу D'Amico та співавт., в клінічних настановах Європейської (EAU) [17] та Американської (AUA) урологічних асоціацій [18], а також Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) [19] було представлено стратифікаційні таблиці, розподілу хворих на групи низького, проміжного сприятливого/несприятливого, високого та дуже високого ризику прогресії захворювання після ініціального лікування.

На сьогоднішній день, радикальна простатектомія (РПЕ), в різних методиках її виконання (відкрита, лапароскопічна та робот-асистована) залишається апробованим та перевіреним часом, ефективним методом радикального місцевого лікування для хворих на локалізований РПЗ (ЛРПЗ) груп низького та проміжного ризику прогресії [20]. Цьому методу надають перевагу від 45% до 59% населення США та Європейського Союзу [21-23]. Переважна більшість вперше виявлених випадків РПЗ припадає на клінічно ЛРПЗ груп низького та проміжного ризику, застосування РПЕ у цій когорті хворих, згідно клінічних настанов EAU, AUA та NCCN рівносильно променевій терапії (ПТ), асоціюється з досягненням не лише задовільних віддалених онкологічних, а й функціональних результатів, завдяки застосуванню нервозберігаючої методики. Hamdy та співавт. за результатами рандомізованого клінічного дослідження (РКД) доповіли, що ступінь канцер-специфічної виживаності (КСВ) для хворих групи низького ризику, які отримали РПЕ або ПТ становить 99% [24]. Joniau та співавт. доповіли що 10-річні показники загальної- (ЗВ) та КСВ, для груп низького та проміжного ризику прогресії незалежно від типу місцевої терапії, становили 84% та 68,7% ($p < 0.0001$), та 95,4% та 88,3% ($p < 0.0003$) відповідно [25]. Stephenson та співавт. доповіли, що 15-річна КСС для груп низького та проміжного ризику після РПЕ становила 2% та 10% відповідно [9, 26].

В розвинених країнах, від 15% до 30% хворих на РПЗ маніфестують з концентрацією ПСА ≥ 20 нг/мл та/або ІГ ≥ 8 , та/або $\geq T_{2c}-T_{3b}$, тобто, у вигляді ЛРПЗ високого ризику або місцево-розповсюдженого РПЗ (МРРПЗ) [2, 7, 11, 27, 28]. В Китаї дана цифра доходить до 70% [3, 29], а в Індії до вражаючих 85% [30, 31]. На території України близько 15% вперше виявлених випадків РПЗ, представлені клінічно ЛРПЗ високого ризику прогресії, а 20% у вигляді клінічно МРРПЗ [32]. В разі відсутності терапії, 10- та 20-річні ступені КСС для даної когорти хворих становлять 41% та 66% відповідно [33-35].

Joniau та співавт., продемонстрували, що показники 10-річної ЗВ та КСВ для групи високого ризику прогресії, незалежно від ініціальної терапевтичної опції становили 59,1% ($p < 0.0001$) та 79,7% ($p < 0.0003$) відповідно [25]. Stephenson та

співавт., в багатоцентровому дослідженні за участі 12,000 тис. хворих на ЛРПЗ високого ризику доповіли, що ступені 10- та 20-річної КСС після РПЕ становили 8% (95% ДІ: 7 – 10%) та 19% (95% ДІ: 14 – 24%) відповідно [26]. Eggener та співавт., доповіли, що ступені 15-річної КСС для хворих з $PI \geq 8$ варіює від 26% до 37%, при наявності екстракапсулярної екстензії (ЕКЕ) від 3% до 10%, інвазії сім'яних міхурців (ІСМ) від 15% до 27%, а в разі інвазії в лімфатичні вузли (ІЛВ) від 22% до 30% відповідно [36]. За даними сучасних літературних джерел, група хворих на ЛРПЗ високого ризику є дуже гетерогенною, з широким діапазоном прогнозу та віддалених онкологічних результатів. Наприклад, McKay та співавт., доповіли, що у 11% хворих на ЛРПЗ високого ризику виявляється мікроскопічне метастазування в лімфатичні вузли [37], аналогічні дані про 10% випадків мікрометастатичного ураження доповідають Pierogazio та співавт. [38]. Sundi та співавт., за результатами багатоцентрового дослідження, продемонстрували, що ступені 10-річної біохімічної безрецидивної виживаності (ББВ) для хворих на ЛРПЗ високого ризику варіювали та становили менше 50% [39], а 10-річна метастатична виживаність за даними Loeб та співавт., варіювала від 70% до 95% в залежності від клініко-патологічних характеристик хворих [40]. Більш того, хворі на РПЗ дуже високого ризику мають в 3 рази вищий ризик метастатичної прогресії та майже в 7 разів вищий ризик КСС в порівнянні з групою високого ризику [39].

Tewari та співавт., доповіли, що для РПЗ високого та дуже високого ризику, медіана ЗВ при застосуванні андроген-деприваційної терапії (АДТ) становила 5,2 роки, для ПТ 6,7 років, а для РПЕ 9,7 років відповідно [41]. Тим не менш, незважаючи на ті факти, що застосування РПЕ з розширеною тазовою лімфаденектомією у цій вибірці хворих демонструє більш сприятливі онкологічні результати в порівнянні з іншими терапевтичними стратегіями [7, 42, 43], ці хворі продовжують демонструвати високий ризик розвитку біохімічного рецидиву (БР) [7] метастатичної прогресії [8, 44, 45] та КСС [11, 37, 46, 47] в порівнянні з іншими стратифікаційними групами. Вищенаведені факти, створюють необхідність застосування розширених підходів у лікуванні даної групи пацієнтів.

Останні опубліковані клінічні настанови EUA, AUA та NCCN не рекомендують застосування мультимодальної терапевтичної стратегії у лікуванні даної когорти хворих з ключовим компонентом у вигляді РПЕ, надаючи перевагу ініціальному застосуванню ПТ в комбінації з АДТ [7, 42, 48, 49]. На сьогоднішній день, не представлено результатів РКД, щодо порівняльної оцінки ефективності РПЕ та ПТ в когорті хворих груп високого та дуже високого ризику прогресії, а доказова база наявна лише у вигляді системних літературних оглядів та мета-аналізів. В 2023 році, Heesterman та співавт., провели системний літературний огляд 19 опублікованих праць, щодо порівняльної ефективності РПЕ та ПТ, та доповіли, що 5-річні показники ЗВ та КСВ для обох груп становили більше 90%, тобто статистично достовірних відмінностей у віддалених онкологічних результатах не виявлено [50]. Аналогічні результати опубліковані в дослідженні Reichard та співавт. [51]. Удосконалення методики проведення ПТ, дозволило зменшити частоту незадовільних віддалених функціональних результатів у вигляді гастро-інтестинальної токсичності, ірритативної симптоматики нижніх сечових шляхів. В той же час, застосування РПЕ асоціюється з клінічно значимими випадками нетримання сечі та сексуальної дисфункції порівняно з ПТ в комбінації з АДТ [52, 53]. Безпосередньо віддалені функціональні результати на фоні тотожних онкологічних, а також менша інвазивність ПТ створило передумови до формування її переваг щодо РПЕ в країнах Європейського Союзу. Однак, фінансова токсичність ПТ, створює складнощі щодо адекватної імплементації в рутинну клінічну практику в Україні, що в свою чергу формує ключову роль РПЕ у лікуванні хворих груп високого та дуже високого ризику прогресії.

Гетерогенність даної когорти хворих, неоднорідність онкологічних результатів, складність оцінки перебігу захворювання викликані варіабельністю ад'ювантних та сальважних методів лікування, не дозволяють досягнути консенсусу щодо оптимальної стратегії їх ведення. В результаті актуальність у науково-обґрунтованому, всебічному пошуку, дослідженні та розширенні можливих компонентів мультимодального протоколу є необхідною [9, 54, 55]

1.1. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – хибний шлях чи недооцінена опція.

Ключова роль андрогенів у диференціації та проліферації простатичного епітелію, а також в патогенезі та прогресії РПЗ, послугувала передумовою до історично сталого застосування АДТ, як ключової та невід'ємної опції системного контролю даного захворювання [56, 57]. На жаль, незважаючи на той факт, що близько 90% всіх хворих на РПЗ демонструють задовільну відповідь на АДТ, застосування її в якості монотерапії в середньому через 2 – 3 роки призводить до розвитку кастраційно-резистентної форми та андроген-незалежного прогресування захворювання [58].

Зниження концентрації тестостерону та/або блокування андрогенних рецепторів під впливом препаратів АДТ нівелює транскрипційні механізми активації ключових генів проліферації клітин передміхурової залози (ПЗ) і як наслідок призводить до розвитку апоптозу. Водночас ПТ спричиняє велику кількість пошкоджень спіралі ДНК та паралельно блокує репаративні механізми, що в подальшому формує мітотичну катастрофу, що аналогічно АДТ сприяє апоптозу клітин простатичного епітелію [59]. Комбінація ПТ та АДТ, за рахунок незалежних та синергічних цитотоксичних механізмів, сприяє покращенню віддалених онкологічних результатів у хворих високого та дуже високого ризику прогресії. Відповідно до результатів РКД SPG-7, застосування АДТ в комбінації з ПТ у хворих на МРРПЗ, призвело до зниження 10- та 15-річної КСС на 10,2% та 16,9% відповідно (95% ДІ, 5,6 – 14,8%; $p < 0.001$) в порівнянні з групою лише АДТ ($p < 0,001$) [60, 61]. В пізніше опублікованому РКД T94-0110, продемонстровано значне зниження ризику КСС в групі комбінованого застосування АДТ та ПТ (КР 0,46; 95% ДІ 0,34 – 0,61; $p < 0,001$) [62]. Аналогічні результати значної редукції КСС в групі ПТ в поєднанні з АДТ (КР 0,48; 95% ДІ 0,25 – 0,91; $p = 0.02$) опубліковано в РКД NCT01122121 [63].

Отже АДТ є стандартом у лікуванні хворих не лише на розповсюджені форми РПЗ [1], а й високого та дуже високого ризику, які отримали ПТ в якості ініціальної локальної терапії [17-19]. Більш того довготривале застосування АДТ (від 6 до 36

місяців) у вигляді ад'ювантної або сальважної терапії у хворих після РПЕ, продемонструвало значні покращення у ЗВ та КСС [64, 65].

В той же час, стратегія неад'ювантного застосування системної терапії перед хірургічним лікуванням широко застосовується в терапії великої кількості солідних пухлин різної локалізації, включаючи сечовидільної системи [66-69]. Беручи за основу ефективний вплив АДТ на перебіг РПЗ, в період з 1993 по 2010 роки, було проведено декілька РКД та багатоцентрих досліджень в контексті оцінки впливу неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії (НАДТ) перед РПЕ на клініко-патологічні параметри та подальшу поведінку захворювання. За результатами вищенаведених праць застосування НАДТ перед РПЗ супроводжувалося зниженням концентрації ПСА, зменшенням об'єму ПЗ, зниженням патологічної стадії за Т, та збільшенням випадків локалізованих форм захворювання. Паралельно, було продемонстровано зменшення кількості випадків виявлення позитивного хірургічного краю (ПХК), а також частоти ІЛВ. Однак, ні одне з вищенаведених досліджень не виявило переваг у ББВ та ЗВ в групі НАДТ [70-83]. Більш того, довготривале застосування АДТ асоціюється з побічними ефектами: остеопорозом та виникненням патологічних переломів [84], ожирінням та саркопенією [85], приливами жару, гінекомастією, метаболічним синдромом та стероїдним діабетом [86], захворюванням периферичних артерій та розвитком венозного тромбоемболізму [87], а також підвищенням ризику серцево-судинної смертності у скомпрометованих хворих [88]. Комплекс вищенаведених фактів, потенційно спричинив виникнення наукового стереотипу, щодо відсутності переваг застосування НАДТ перед РПЕ в контексті віддалених онкологічних результатів. Відсутність доказовості не дозволило сформулювати рекомендації в настановах EAU, AUA та NCCN щодо імплементації НАДТ в протоколи мультимодальної стратегії.

Тим не менш, на сьогоднішній день, незважаючи на відсутність доказової бази щодо ефективності застосування НАДТ перед РПЕ, серед медичної спільноти простежується тренд збільшення кількості випадків її застосування [4, 89]. Більш того, застосування НАДТ в умовах всесвітньої пандемії COVID – 19 потенційно

створює можливість відтермінувати та нівелювати неможливість отримання вчасного адекватного лікування хворим на РПЗ. В той же час, на території України, ситуація викликана повномасштабним вторгненням російської федерації, диктує умови щодо вірогідної можливості НАДТ тимчасово контролювати захворювання хворим на РПЗ, які знаходяться на тимчасово окупованих територіях без можливості отримання високоспеціалізованої медичної допомоги. Отже, вищенаведені факти, сформували наукову проблематику, яка диктує необхідність не лише системного перегляду раніше опублікованих праць, з більш детальним субгруповим аналізом, а також визначення когорти хворих, які отримують максимально безпечний та задовільний ефект від застосованої терапії з подальшим визначенням критеріїв адекватної відповіді.

1.2. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – коли і кому саме?

Системний літературний огляд та мета-аналіз результатів РКД, які були опубліковані в період з 1990 по 2010 роки, проведений Shelley та співавт., дозволив зробити припущення щодо потенційних причин відсутності впливу НАДТ на віддалені онкологічні результати РПЕ. По-перше, завданням усіх досліджень, було виявлення статистично та клінічно значимої різниці у ББВ та ЗВ. По-друге, період спостереження був дуже коротким, у середньому 71,6 місяців. По-третє, переважна більшість РКД проводилися в проміжку, коли стратифікаційні критерії D'Amico, а тим паче NCCN, не були опубліковані та відповідно не набули широко визнання, що призвело до включення у дослідження великої кількості хворих груп низького та проміжного ризику прогресії. По-четверте тривалість та тип АДТ не були уніфіковані [90]. Як приклад, в дослідженні Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group досліджувана група налічувала 54% хворих з ІГ 6 та менше. Варто зауважити, що РПЕ у когорті хворих низького та проміжного ризику асоціюється з досягненням ефективного локального контролю пухлини, з задовільними віддаленими онкологічними результатами. Більш того, переважна більшість випадків рецидивів серед них представлені у вигляді локального, що виключає необхідність системної

терапії у вигляді АДТ та опосередковано пояснює відсутність ефекту НАДТ перед РПЕ у даній вибірці пацієнтів на подальший перебіг захворювання. Також варто зауважити, що, в період проведення досліджень, в зв'язку з відсутністю широкого застосування магнітно-резонансної томографії (МРТ), клінічне стадіювання переважно проводилося за допомогою пальцевого ректального дослідження (ПРД), що також створювало можливі ризики до великої кількості розбіжностей в стадіях, і як наслідок клінічній ризиковій приналежності. Nayak та співавт. вважають, що гетерогенність досліджень, їх хронологічна розбіжність (1990 – 2010 рр.), відмінні методи стадіювання, диктують необхідність більш структурованого та детального дослідження даної проблематики задля остаточного визначення місця НАДТ серед опцій мультимодального лікування РПЗ [22].

Група високого та дуже високого ризику прогресії, після РПЕ з розширеною тазовою лімфаденектомією, значно частіше супроводжується випадками несприятливих патологічних знахідок (ПХК, ЕКЕ, ІСМ та ІЛВ), які є незалежними предикторами прогресії захворювання та відповідно формують подальший незадовільний прогноз стосовно віддалених онкологічних результатів. Застосування НАДТ перед РПЕ у хворих високого та дуже високого ризику прогресії, за даними опублікованих досліджень продемонстрували гетерогенні дані, щодо покращення частоти несприятливих патологічних знахідок. Так, за даними мета-аналізу Liu та співавт., застосування НАДТ перед РПЕ знижує частоту ІЛВ (ВР 0,69, 95% ДІ: 0,56 – 0,87, $I^2=0\%$), збільшує частоту випадків зниження патологічної стадії за Т (ВР 2,62, 95% ДІ: 1,22 – 5,61, $I^2=80,4\%$) та кількості ЛРПЗ (ВР 2,24, 95% ДІ: 1,54 – 3,25, $I^2=66,1\%$), однак не знижує кількість ПХК (ВР 0,81, 95% ДІ: 0,6 – 1,09, $I^2=74,5\%$) та частоту ЕКЕ (ВР 1,08, 95% ДІ: 0,79 – 1,48, $I^2=0\%$) у порівнянні з групою, які отримали лише РПЕ [9]. Однак, Sun та співавт., Hu та співавт., та Akitake та співавт., доповідають про зниження частоти ПХК в групі НАДТ [3, 10, 91]. А результати праць Kumar та співавт. та Shelley та співавт. вказують на зниження частоти ЕКЕ ($p<0.001$) [90, 92]. В той же час Nayak та співавт., в своїй праці демонструють не лише зниження ризику ЕКЕ в групі НАДТ (ВР 0,75, 95% ДІ: 0,64 – 0,89), а й зниження ризику ПХК (ВР 0,48, 95% ДІ: 0,41 –

0,56) [22]. Отже, неоднорідність результатів дослідження впливу НАДТ перед РПЕ на покращення частоти несприятливих патологічних знахідок, створило додаткову проблематику у вигляді відсутності консенсусу щодо її ефекту на віддалені онкологічні результати лікування.

За результатами раніше проведених багатоцентрових та РКД, застосування НАДТ перед РПЕ не продемонструвало покращень щодо ББВ, що знаходить підтвердження в більш пізніх системних літературних оглядах та мета-аналізах [8, 90, 92, 93]. Так, для прикладу, Liu та співавт., демонструють відсутність статистично достовірних покращень щодо ББВ (ВР 1,0, 95% ДІ: 0,78 – 1,54, $I^2=0\%$) [9]. А Kim та співавт., незважаючи на те, що в більш ранніх працях акцентували увагу на покращення ББВ під впливом НАДТ, в 2018 році провели додаткове дослідження з застосування Propensity Matching Score, задля нівелювання впливу гетерогенності клініко-патологічних характеристик досліджуваної групи, та зробили суперечливий висновок [93]. Однак, важливо розуміти, що системний, а також локальний молекулярно-генетичний вплив АДТ на функціонування клітин РПЗ та продукування ними ПСА ставить під сумнів адекватність розцінювання ББВ, як критерію ефективності НАДТ. Так Oefelien та співавт., доповідають, що однократна ін'єкція препаратів агоністів/антагоністів лютеїнізуючого-гормону релізінг-гормону (ЛГРГ) здатна підтримувати тестостерон на кастраційному рівні до 6 місяців [94], Hall та співавт., стверджують, що його дія може тривати до одного року [95], а Koie та співавт., наголошують, що після відміни ЛГРГ повернення тестостерону до вихідного рівня триває до 6 місяців [96]. Отже вищенаведені факти, демонструють неоднозначність застосування ББВ в контексті оцінки ефективності передопераційного застосування АДТ.

Показники ЗВ в групі передопераційного застосування АДТ не менш різномірні. Так, за результатами праць одних авторів, застосування НАДТ перед РПЕ не призводить до покращення показників ЗВ [8, 9, 93, 97, 98]. Nayak та співавт. доповіли, про відсутність статистично достовірної різниці у покращенні ЗВ в групі передопераційного застосування АДТ (ВР 1,22, 95% ДІ: 0,62 – 2,41). В той час, як ретроспективне дослідження Koie та співавт., в якому автори порівнювали

онкологічні результати застосування НАДТ перед РПЕ та ПТ в групах високого та дуже високого ризику прогресії доповіли, що 3-річні показники ББВ та ЗВ для цих груп становили 86,4% проти 89,4% та 98,3% проти 92,1% відповідно, тобто статистично достовірно не відрізнялися [96]. Результати II фази дослідження SWOG 9109 демонструють, що застосування передопераційної АДТ дозволило досягнути 68% 10-річної ЗВ, тобто їх покращення [99]. Контраверсійні дані опублікованих наукових праць, стосовно ЗВ у даної когорти хворих, сформував науковий інтерес до пошуку потенційних причин гетерогенності результатів.

Тестостерон, відіграє ключову роль не лише у підтриманні нормальної фізіології органів статевої системи, а й у регулюванні клітинного та тканинного гомеостазу ключових систем організму. Доведено, що зниження його концентрації призводить до розвитку метаболічного синдрому, з подальшим виникненням та прогресуванням ендотеліальної дисфункції, що в свою чергу створює передумови до розвитку системного атеросклерозу. Більш того, за даними літератури АДТ асоціюється з розвитком дисфункції міокарду [100], що знаходить своє підтвердження в праці Chen та співавт., які продемонстрували, асоціацію з виникненням серцевої недостатності, у вигляді прогресивного зниження фракції викиду лівого шлуночка міокарду та як наслідок підвищення ризику кардіологічної смерті. [101]. Пізніше, результати системного літературного огляду Kakarla та співавт., впливу застосування АДТ на серцево-судинну систему, демонструють, що, її застосування в середньому в 1,2 рази підвищує ризик розвитку нефатальної серцево-судинної захворюваності у коморбідно нескомпрометованих хворих, тоді як у пацієнтів з наявною кардіологічною патологією майже 2,5 рази підвищують ризик серцево-судинної смертності. Більш того, автори доповідають про 1,16 кратне підвищення випадків розвитку периферичних артеріальних захворювань, та майже 1,4 рази збільшення ризику виникнення венозного тромбоемболізму у групі, які отримували АДТ [102]. В той же час, в одночасно опублікованому системному літературному огляді з аналогічними завданнями, Ferreira та співавт., не лише підтверджують попередні дані, а й доповідають про дещо вищі показники АДТ індукованої серцево-судинної захворюваності та кардіологічної смертності

відповідно [103]. Паралельно, McClintock та співавт., доповідають що передопераційне застосування АДТ підвищує ризик смерті в 1,39 разів (ВР 1,39, 95% ДІ: 1,01 – 1,91) [1], а Dell'Oglio та співавт., що серед хворих віком більше 80 років, які отримували АДТ, значно частіше спостерігалися випадки неспецифічної смертності [104]. Детальний аналіз РКД NCT01122121, дозволив виявити, що майже 40% (15/43) випадків смертей групі АДТ мали серцево-судинний генез [62]. В свою чергу Farzat та співавт., доповіли, що застосування НАДТ перед РПЕ асоціюється з прогресуванням коморбідних станів у скомпрометованих пацієнтів [4]

Той факт, що незважаючи на наявні наукові дані, щодо специфічної АДТ-індукованої токсичності, незадовільні результати ЗВ серед групи НАДТ перед РПЕ, а також, відсутності оцінки наявності та ступенів тяжкості супутніх захворювань досліджуваних хворих створює наукову дилему. Беручи до уваги вищевикладене, можна зробити припущення, що оцінка ЗВ, серед групи хворих які отримували передопераційну АДТ, без оцінки статусу неспецифічної, а тим паче специфічної коморбідності потенційно може спричинити гетерогенність. Більш того, наявні факти, дозволяють створити припущення, щодо можливої причини відсутності переваг її застосування стосовно ЗВ, з формуванням подальшої актуальності у дослідженні даних показників.

Більш специфічним параметром оцінки ефективності застосування НАДТ є показники КСВ. Беручи до уваги, вищенаведені результати РКД, основним завданням яких не була оцінка ступенів КСС, достовірність цих даних дещо контрверсійні. На сьогоднішній день, в науковій літературі, опубліковані лише декілька праць, в яких наведена інформація щодо КСВ. Так, Tosco та співавт. у своїй праці демонструють асоціацію зі зниженням ризику КСС у хворих які отримували передопераційну АДТ (КР 0,65, 95 ДІ: 0,3 – 0,8, $p < 0.01$) [98]. В той же час, Farzat та співавт., доповідають про зниження ризику КСС, лише при умові застосування ад'ювантного або сальважного лікування в об'ємі ПТ [4]. В 2024 році, Nakane та співавт., провели літературний ефективності НАДТ та продемонстрували, відсутність інформації, щодо її впливу на КСВ [105]. Результати

проведених досліджень, щодо неоад'ювантного застосування інтенсифікованих методів АДТ будуть розглянуті в подальших розділах.

Отже, хворі на РПЗ високого та дуже високого ризику прогресії відповідно до стратифікаційної моделі D'Amico, або проміжного несприятливого, високого та дуже високого за NCCN, потенційно найкращі кандидати до застосування НАДТ перед РПЕ. Однак важливо відмітити, що методи оцінки ефективності передопераційного застосування АДТ, у цій когорті хворих, мають деякі обмеження, що створює необхідність більш детального вивчення даної проблеми із застосуванням більш структурованого підходу та ідентифікацією додаткових параметрів, які дозволять персоніфікувати цей метод терапії з нівелюванням його побічних ефектів та негативного впливу на віддалені онкологічні результати. Більш того, варто зазначити, що мультимодальний протокол, є золотим стандартом у лікуванні хворих високого та дуже високого ризику прогресії. Безпосередньо застосування АДТ в комбінації з ПТ, а імплементація сучасних надбань РПЕ до даної стратегії гіпотетично може значно покращити результати лікування даної патології.

1.3. Ефекти андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією

1.3.1. Вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії на периопераційний перебіг

На сьогоднішній день в науковій літературі опубліковані праці, щодо впливу застосування НАДТ перед РПЕ на пери- та післяопераційний перебіг. Так, за результатами наукової праці Sun та співавт., опублікованої в 2022 році, група, яка отримувала передопераційну АДТ демонструвала статистично достовірне зменшення часу хірургічного втручання (ЧХВ) ($108,9 \pm 22,7$ хв проти $118,5 \pm 24,7$ хв, $p=0.007$), об'єму крововтрати (ОК) ($110,7 \pm 45,6$ мл проти $138,2 \pm 48,1$ мл, $p<0.001$) [3]. Аналогічні результати опубліковані в 2021 році, Sangkum та співавт. в якому автори додатково доповіли, про статистично достовірне зменшення об'єму ПЗ ($34,8 \text{ см}^3$ проти $39,5 \text{ см}^3$, $p=0.014$), ЧХВ (185 хв проти 195 хв, $p<0.018$) та ОК (300

мл проти 500мл, $p < 0.001$), [89]. Ну та співавт., також демонструють зниження часу формування анастомозу (20 хв проти 25 хв, $p = 0.0015$), ЧХВ (115 хв проти 145 хв, $p = 0.0018$), а також ОК (50мл проти 110мл, $p = 0.0263$) та об'єму ПЗ (35 см^3 проти 40 см^3 , $p = 0.0302$) в групі НАДТ [106], що також продемонстровано в праці Takeda та співавт., які раніше доповіли про зменшення часу пневмоперитонеуму ($164,5 \pm 39,0$ хв проти $184,0 \pm 36,7$ хв, $p = 0.048$), та зменшення об'єму ПЗ на 33,9% [107]. Однак, автори доповідають про відсутність статистично значимих покращень у віддалених онкологічних результатах, але безпосередньо самі дослідники акцентують увагу на тому, що група НАДТ мали значно гірші параметри передопераційного ПСА та ІГ, що потенційно спричинило вплив на перебіг захворювання в подальшому.

Отже, вищенаведені наукові дані демонструють, що НАДТ перед РПЕ, асоціюється зі статистично значимим покращенням периопераційного перебігу. Передопераційне застосування АДТ призводить до зменшення об'єму ПЗ, пропорційно тривалості терапії, та потенційно підвищує її резектабельність.

1.3.2. Морфологічні трансформації тканини передміхурової залози індуковані застосуванням гормональної терапії

Застосування неoad'ювантної системної терапії перед хірургічним лікуванням з приводу солідних пухлин різних локалізацій (молочна залоза, пряма кишка, сечовий міхур), супроводжується випадками відсутності резидуальних пухлинних клітин при морфологічній оцінці макропрепаратів, що в свою чергу розцінюється як незалежний предиктор сприятливого перебігу захворювання [2]. Аналогічні випадки так званої повної патологічної відповіді (ППВ) або тотальної пухлинної ерадикації доповідаються при передопераційному застосуванні АДТ у хворих на РПЗ. Akitake та співавт., доповідають, про 8/75 (11,9%) випадків ППВ в когорті які отримували НАДТ [10], а Park та співавт., про 9/702 (1,3%) [108]. Дещо раніше, Joung та співавт. опублікували наукову працю, присвячену оцінці розповсюдженості ППВ у хворих які отримували НАДТ перед РПЕ та вплив даного параметру на віддалені онкологічні результати. Проведена робота, дозволила продемонструвати, що у 6/111 (5,4%) хворих відмічалися випадки ППВ, з

подальшим безрецидивним перебігом захворювання протягом 59 місяців спостереження [109]. Kollerman та співавт., доповіли, про 18,4% прогресії захворювання у хворих з ППВ, протягом 48 місяців спостереження [110]. А Bostwick та співавт., продемонстрували абсолютний безрецидивний перебіг протягом 9,6 років спостереження, серед 34 хворих з ППВ [111].

Не завжди застосування АДТ перед РПЕ асоціюється з пухлинним патоморфозом у вигляді ППВ, однак доповідаються дані про факти незначної кількості залишкових пухлинних клітин, так званого мінімального залишкового захворювання (МЗЗ) або залишкового пухлинного навантаження (ЗПН). Критеріями визначення МЗЗ за даними літератури є наявність залишкових пухлинних клітин в $<3 - 5$ мм поперечного зрізу мікропрепарату, а критерієм ЗПН є об'єм залишкових пухлинних клітин, який становить $<0,25\text{см}^3$ [112-114]. Однак, на жаль, оцінка даних параметрів представлена лише у більш сучасних дослідженнях присвячених неoad'ювантному передопераційному застосуванню інтенсифікованої АДТ з комбінацією препаратів 2-ї та 3-ї ліній терапії.

Отже, беручи до уваги вищенаведені дані, можна зробити висновок, що ППВ вказує на потенційну чутливість пухлинного фенотипу до АДТ та сприяє покращенню віддалених онкологічних результатах РПЗ [93, 109]. Більш того, оцінка параметрів МЗЗ та ЗПН, можуть бути використані для зменшення гетерогенності серед хворих груп високого та дуже високого ризику прогресії. Також, варто відмітити, що застосування параметрів ППВ, МЗЗ та ЗПН як цільових, в перспективі дозволить провести системний та структурований перегляд місця НАДТ перед РПЕ у даній когорті хворих на РПЗ.

1.3.3. Інтенсифіковане застосування андроген-деприваційної терапії перед радикальною простатектомією, ефекти, переваги, недоліки.

Застосування препаратів агоністів/антагоністів ЛГРГ сприяє досягненню кастраційних значень тестостерону, однак за даними РКД, його сироваткова концентрація не впливає на тканинний рівень його прекурсорів та активних форм в ПЗ [115], що на думку науковців може бути причиною неоднозначних результатів

неоад'ювантного передопераційного застосування вищенаведеної групи препаратів. Раніше згадані припущення полягли в основу розробки досліджень присвячених інтенсифікованим підходам до НАДТ, з додатковим застосуванням інгібіторів андрогенного сигналювання (ІАС) та антиандрогенів 3-го покоління (АА3) в надії покращити віддалені онкологічні результати.

В 2014 році, Tarlin та співавт., опублікували результати ІІ фази РКД неоад'ювантного застосування ЛГРГ в комбінації з ІАС, та доповіли, що додавання абіратерону дало змогу статистично значимо знизити концентрацію тестостерону, його прекурсорів та активних форм ($p < 0.0001$) в тканині ПЗ, в порівнянні з групою ЛГРГ, більш того, у 4/56 хворих (15%) відмічалися випадки ППВ а у 31/56 (55%) визначилися МЗЗ та ЗПН [116]. В 2019 році, Efsthathiou та співавт., провели аналогічне РКД, порівняльної ефективності ЛГРГ та ЛРПГ в комбінації з ІАС, та не продемонстрували статистично достовірної різниці у випадках ППВ, однак доповіли, що в досліджуваній групі пухлинний об'єм був значно менший ($p < 0.001$), що асоціювалося з покращенням ББВ протягом 48 місяців спостереження (44% проти 59%, $p < 0.001$) [117]. В 2023 році, Zhuang та співавт. доповідають про 9% випадків ППВ, та 15% випадків МЗЗ та ЗПН відповідно в групі ЛГРГ та ІАС, що статистично відрізнялося від групи лише ЛГРГ ($p = 0.003$), більш того автори доповідають що додавання абіратерону покращує ББВ (ВР 0,4, 95% ДІ: 0,23 – 0,83, $p = 0.011$) [45].

Багатообіцяльні результати поєднання ЛГРГ та ІАС в контексті передопераційної АДТ, створили науковий інтерес до подальшого дослідження різних варіацій комбінованого їх застосування. Так, у 2017 році, Montgomeri та співавт., опублікували результати ІІІ фази РКД порівняльної ефективності неоад'ювантного застосування ензалутаміду окремо та його комбінації з дутастеридом та ЛГРГ, та продемонстрували, що поєднання препаратів частіше призводить до ППВ (4,3% проти 0%) та МЗЗ/ЗПН (76% проти 34%) [118]. У свою чергу, 2019 році, McKay та співавт., в ІІ фазі РКД, доповідають що неоад'ювантне застосування ЛГРГ, ІАС та АА3 значно покращило патологічну відповідь в порівнянні з групою ЛГРГ та АА3, частота ППВ (5% проти 2%), а МЗЗ/ЗПН (20%

проти 8%), однак статистично достовірної різниці в порівнянні з ЛГРГ та ІАС не продемонстровано ($p=0,4$) [119]. Аналогічні результати опубліковані в 2021 році МсКау та співавт., які доповідають що комбіноване ЛГРГ, ІАС та АА3 в порівнянні з ЛГРГ та ІАС не призвело до покращення у частоті ППВ (13% проти 10%) та МЗЗ (9,1% проти 10%), більш того дослідники зробили висновок, що інтенсифікація передопераційної АДТ за рахунок апалутаміду не впливає на пухлинний патоморфоз [113]. Схожі результати опубліковані в РКД 2023 року ARNEO, що неoad'ювантне застосування комбінації антагоніста ЛГРГ з АА3 (апалутамід) в 38% призвело до випадків МЗЗ/ЗПН проти 9% лише ЛГРГ, однак не дозволило досягнути випадків ППВ [114].

Тим не менш, варто зазначити, що комбінація ЛГРГ з ІАС, в середньому на 15% підвищує кількість побічних ефектів, що призвело виключення з дослідження 11% хворих [116, 117]. Застосування ЛГРГ в комбінації з дутастеридом та ензалутамідом частіше супроводжується випадками гінекомастії (63% проти 12%), мастодії (59% проти 8%) та відчуттям припливу жару (96% проти 26%) [118]. Більш того застосування ЛГРГ, ІАС та АА3 (апалутамід) від 9 до 19% випадків супроводжувалося вираженням макулопапульозним висипом [113, 114], а в 10% викликали виражену артеріальну гіпертензію та токсичний гепатит [119]

Отже, інтенсифікація передопераційної АДТ, всупереч очікуванням, у середньому призводить до 10% ППВ, а велика кількість пацієнтів продовжують демонструвати місцево-розповсюджену форму захворювання. Більш того, незважаючи на значну кількість досліджень стосовно інтенсифікації НАДТ перед РПЕ, основна їх мета стосувалася пухлинного патоморфозу, однак даних щодо віддалених онкологічних результатів не продемонстровано. Узагальнення цих досліджень демонструють, що хворі, які зазнали розвитку ППВ або МЗЗ/ЗПН, в групах ЛГРГ з ІАС, не зазнавали розвитку БР протягом 3 років спостереження [11]. Однак, результати дослідження STAMPEDE, демонструють, що застосування ЛГРГ, ІАС та АА3 проти ЛГРГ та ІАС не демонструють покращення у метастатичній прогресивній виживаності (БР 1,02, 95% ДІ: 0,70 – 1,50) [120]. Також, варто відмітити, що деякі автори припускають, що інтенсифікація НАДТ

сприяє швидкому розвитку кастраційно-резистентної форми РПЗ [112], та звуження терапевтичного потенціалу подальшого лікування у зв'язку з ініціальним застосуванням препаратів 2-ої та 3-ої лінії терапії. Водночас, інтенсифіковані підходи передопераційного застосування АДТ створюють значну фінансову токсичність, що додатково формує обмеження їх широкомасштабного вивчення.

1.3.4. Порівняльна ефективність тривалості передопераційного застосування андроген-деприваційної терапії

На сьогоднішній день не досягнуто консенсусу не лише в доцільності застосування НАДТ перед РПЕ, а й щодо її тривалості. Так, в 2022 році, Katayama та співавт., провели системний літературний огляд та мета-аналіз ефектів передопераційного застосування препаратів ЛГРГ та АА 1-го покоління в залежності від її тривалості, та доповіли, що НАДТ тривалістю ≥ 6 місяців майже в 2 рази підвищує частоту локалізованих форм РПЗ (ВР 2,08, 95% ДІ: 1,02 – 4,24), більш того майже в 2 рази збільшує частоту ППВ (ВР 1,98, 95% ДІ: 1,0 – 3,9), однак автори наголошують, що відсутність інформації щодо віддалених онкологічних результатів, а також той факт, що хірургічні втручання були проведені різними хірургами з різним досвідом роботи потенційно створює серйозні обмеження для дослідження [121]. Tarlin та співавт., доповіли, що 6 місяців застосування ЛГРГ з ІАС, сприяє значному покращенню у показниках ППВ, МЗХ та ЗПН в порівнянні з 3 місяцями (24% проти 4%, $p < 0.001$) [116], пізніше Efsthathiou та співавт., продемонстрували відсутність випадків ППВ при 12 тижневому курсі ЛГРГ з ІАС [117]. На жаль, досліджень стосовно інтервальної порівняльної ефективності інтенсифікованої НАДТ перед РПЕ не проводилося.

Отже, можна зробити припущення, що тривале застосування НАДТ перед РПЕ, тобто ≥ 6 місяців асоціюється з покращенням пухлинного патоморфозу та віддалених онкологічних результатів відповідно. Однак, варто розуміти, що тривале застосування передопераційної АДТ дозволить досягти бажаного морфологічного ефекту лише у хворих з гормон-чутливим фенотипом РПЗ, в той же час в інших випадках на фоні кастраційного стресу потенційно призводить до

гормонально незалежного прогресування захворювання. Більш того, не менш важливий той факт, що більш тривале застосування системної терапії призводить до збільшення частоти токсичності. Тобто, вищенаведені факти остаточно визначають критичну необхідність всебічного наукового пошуку параметрів ефективного застосування передопераційної АДТ та формування персоніфікованих підходів.

1.4. Потенційні предиктори та маркери індивідуальної чутливості раку передміхурової залози до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії.

Нині оцінку ефективності НАДТ перед РПЕ доцільно розглядати в двох площинах: претерапевтичні предиктори, що можуть ідентифікувати пацієнтів із вищою або нижчою ймовірністю чутливості до терапії ще до її початку та посттерапевтичні маркери, які відображають уже досягнуту патологічну або біологічну відповідь пухлини. Саме таке розмежування є принциповим, оскільки не всі параметри, пов'язані з прогнозом після НАДТ, можуть використовуватися для первинного відбору кандидатів на даний тип лікування [11, 105, 122].

1.4.1. Претерапевтичні маркери чутливості до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

Серед клінічних і лабораторних претерапевтичних факторів найбільш вивченими є вік, ініціальна концентрація тестостерону, маса тіла та запальні індекси. У роботі Akitake та співавт., показано, що НАДТ не покращувала ризик БР в загальній когорті, однак в підгруповому аналізі асоціювалася з гіршою ББВ у пацієнтів віком старше 65 років, окрім у хворих з нижчою вихідною концентрацією тестостерону ефект НАДТ також виглядав менш сприятливим, тоді як при вищій базальній концентрації останнього припускалася потенційно краща чутливість до терапії [10]. Ожиріння та надлишкова маса тіла також розглядалася як можливі модифікатори відповіді: Sun та співавт., встановили, що надмірна маса тіла асоціювалася з вищою частотою ПХК після РПЕ на тлі проведеної НАДТ, хоча переконливого зв'язку з розвитком кастраційної резистентності не

продемонстровано [12]. Щодо системних запальних маркерів, Shu та співавт., показали, що нейтрофільно-лімфоцитарне- (НЛС) та тромбоцито-лімфоцитарне співвідношення (ТЛС) мають прогностичне значення для БР в загальній когорті ЛРПЗ високого ризику, однак у підгрупі пацієнтів, які отримували НАДТ, статистично значущих асоціацій виявлено не було, що суттєво обмежує корисність НЛС та ТЛС саме як маркерів відбору до НАДТ [5].

Окрім традиційних статичних клінічних і лабораторних показників, у сучасних дослідженнях дедалі більшу увагу приділяють динамічним маркерам відповіді на АДТ, які можуть відображати біологічну чутливість пухлини до гормонального впливу. До таких показників належать параметри кінетики ПСА та зміни концентрації тестостерону під час лікування.

Кінетика ПСА під час АДТ включає такі параметри, як швидкість зниження ПСА, час до досягнення надіру, абсолютне значення ПСА після короткого курсу терапії та період напізниження ПСА. У низці досліджень показано, що ці показники можуть мати прогностичне значення. Зокрема, Malik та співавт., продемонстрували, що у пацієнтів з ЛРПЗ, які отримували НАДТ перед ПТ, короткий період напівзниження ПСА асоціювався з кращим біохімічним контролем захворювання [123]. Подібно, McDonald та співавт., встановили, що концентрація ПСА $\geq 0,5$ нг/мл після курсу НАДТ є незалежним предиктором незадовільної ББВ [124]. У більш сучасному аналізі РКД Sayan та співавт., показано, що ПСА $\geq 0,5$ нг/мл після 9 – 10 тижнів НАДТ асоціюється з підвищеним ризиком загальної смертності, що підкреслює значення ранньої біохімічної відповіді на терапію [125]. Особливий інтерес становлять дані Kang та співавт., отримані в когорті пацієнтів, яким виконувалася РПЕ після НАДТ. Автори встановили, що зв'язок між часом напіврозпаду ПСА та прогнозом має нелінійний характер: найкращі результати спостерігалися у пацієнтів з проміжною швидкістю зниження ПСА, тоді як повільна, так і надмірно швидка динаміка асоціювалися з гіршими результатами [126]. Це свідчить про складний біологічний характер ПСА-відповіді та обмежує можливість її прямолінійної інтерпретації.

Таким чином, кінетика ПСА відображає не лише редукцію пухлинної маси, але й функціональні зміни в андроген-регульованій експерсії ПСА, що необхідно враховувати при оцінці відповіді на терапію.

Поряд з ПСА, важливим, але значно менш вивченим параметром є динаміка тестостерону під час АДТ. Традиційно оцінюється досягнення кастраційної концентрації тестостерону, однак сучасні дослідження свідчать, що більш інформативними можуть бути глибина супресії та її тривалість.

У дослідженні Klotz та співавт., було показано, що нижчий надір тестостерону протягом першого року АДТ асоціюється з кращими онкологічними результатами, зокрема більш тривалим часом до розвитку кастраційної резистентності [127]. Це свідчить про те, що не всі пацієнти досягають однакового ступеня андрогенної супресії, що може впливати на ефективність лікування. Водночас, роль вихідної концентрації тестостерону залишається суперечливою. У дослідженні Akitake та співавт., нижча базова концентрація тестостерону асоціювалася з гіршим прогнозом у пацієнтів, які отримували НАДТ перед РПЕ [10]. Натомість у великому РКД Alliance, не виявлено достовірного зв'язку між базовою концентрацією останнього та виживаністю, що свідчить про обмежену самостійну прогностичну цінність цього показника [128]. Додатково встановлено, що динаміка відновлення тестостерону після АДТ може впливати на перебіг захворювання та інтерпретацію біохімічних показників. Tsumura та співавт., показали, що швидкість нормалізації тестостерону залежить від тривалості терапії [129], тоді як Nascimento та співавт., продемонстрували, що після НАДТ та РПЕ лише частина пацієнтів повертається до вихідної концентрації тестостерону протягом року [130]. Таким чином, динаміка тестостерону відображає як ефективність андрогенної депривації, так і індивідуальні особливості гормональної регуляції організму.

Незважаючи на наявність даних щодо окремих параметрів ПСА та тестостерону, останніми роками зростає інтерес до інтегрованих показників, які враховують їх взаємозв'язок. Це обумовлено тим, що ПСА є андроген-залежним маркером, і його зміни без урахування концентрації тестостерону можуть бути

неповними. Окремі дослідження Bitterman та співавт., показали, що прогностичне значення ПСА залежить від концентрації тестостерону, зокрема при оцінці ризику смертності від комбінованого лікування [131]. Водночас на сьогодні інтегровані індекси, що поєднують кінетику ПСА та тестостерону, залишаються недостатньо вивченими, а їх роль у прогнозуванні ефективності НАДТ перед РПЕ потребує подальших досліджень.

Найпереконливіші дані щодо претерапевтичних морфологічних предикторів сьогодні стосуються внутрішньопротокової карциноми ПЗ (ВКПЗ). У двох незалежних сучасних роботах показано, що наявність ВКПЗ у біопсійному матеріалі асоціюється з істотно нижчою ймовірністю сприятливої патологічної відповіді на неоад'ювантну терапію. У дослідженні Wang та співавт., ВКПЗ у біопсії був незалежним фактором ризику несприятливої патологічної відповіді у чоловіків високого ризику, які отримували інтенсифіковану НАДТ перед РПЕ [132]. Ще більш переконливі дані наведені Bernardino та співавт., серед ВКПЗ-позитивних пацієнтів 91% не досягли сприятливої відповіді у вигляді ППВ/МЗЗ, а сама ВКПЗ виявилася незалежним предиктором незадовільної патологічної відповіді після врахування ПСА, клінічної стадії за Т та ІГ [133]. Важливо, що крибриформний патерн (КП) у цій роботі не мав такої ж сили предикції, тобто саме ВКПЗ, а не просто КП, виглядає більш специфічним маркером терапевтичної резистентності. Додатково, Kato та співавт., показали, що навіть серед ВКПЗ-позитивних випадків існує біологічна гетерогенність, зникнення ВКПЗ після НАДТ асоціювалося з прогнозом, подібним до ВКПЗ-негативних пухлин, тоді як персистенція ВКПЗ у макропрепараті була пов'язана з найгіршими показниками безрецидивного перебігу, КСВ та ЗВ [134].

До найбільш перспективних молекулярних претерапевтичних предикторів належить втрата PTEN (ген гомологу фосфатази та тензину), ERG-позитивність, пошкодження TP53 та фенотипи з низькою активністю андрогенного рецептора (AR). У РКД ARNEO пацієнти з втратою PTEN у вихідній біопсії значно рідше досягали МЗЗ і мали більше ЗПН у препараті після НАДТ, що вказує на відносну андроген-нечутливість цієї підгрупи [114]. Аналогічно у багатоцентровому

дослідженні McKay та співавт., втрата PTEN, ERG-позитивність та наявність ВКПЗ асоціювалися з більш значним залишковим пухлинним об'ємом, вищим ЗПН та нижчою частотою ППВ/МЗЗ [113]. У новішому молекулярному дослідженні Wilkinson та співавт., продемонстровано, що базальна HER2-асоційована (людський епідермальний фактор росту-2) транскрипційна програма та субпопуляція пухлинних клітин з низькою експресією AP та високою експресією HER2 ще до початку лікування корелюють з більшим ЗПН після 6 місяців АДТ + АА3 (ензалутамід), причому цей ефект був незалежним від PTEN та ERG. Автори розглядають HER2-напрямок як потенційну мішень для подолання первинної резистентності до НАДТ [135]. Ще раніше Gao та співавт., показали, що наявність p-ErbB3-позитивних резидуальних пухлин після неоад'ювантного застосування ІАС асоціюється з більшим ЗПН та вищою ядерною експресією AP, що також підтримує концепцію альтернативних шляхів виживання пухлини на тлі АДТ [136].

Водночас не всі молекулярні маркери демонструють негативний предиктивний ефект. Berchuck та співавт., проаналізувавши 201 пацієнта з п'яти досліджень інтенсифікованої НАДТ, встановили, що патогенні гермінальні DDR-пошкодження виявлялися приблизно у 9,5% хворих, але не супроводжувалися гіршою частотою патологічної відповіді або 3-річної ББВ. Отже, наявність гермінальних DDR-пошкоджень на сьогодні не слід розглядати як аргумент проти застосування інтенсивної НАДТ [47]. Це важливий момент для дослідження: частина біомаркерів працює як негативні селекційні маркери (втрата PTEN, ВКПЗ), тоді як інші не довели своєї дискримінаційної ролі.

1.4.2. Посттерапевтичні маркери чутливості до неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

Окремо слід виділити посттерапевтичні маркери відповіді, які не є інструментами первинного відбору, але можуть бути значущими допоміжними кінцевими точками ефективності. Найбільш переконливими серед них є досягнення ППВ/МЗЗ. У пулі сучасних неоад'ювантних досліджень було показано, що пацієнти з ППВ/МЗЗ практично не демонстрували розвиток раннього БР, а в

більшій когорті частота БР становила лише 8% проти 51% в усіх інших пацієнтів [113]. У дослідженні ARNEO посттерапевтичний пухлинний об'єм визначений за допомогою ПСМА-ПЕТ корелював з ЗПН у препараті, що робить її перспективним неінвазивним маркером досягнутої відповіді [114]. Водночас, Sun та співавт., побудували післяопераційну номограму ризику БР після НАДТ, до якої увійшли категорія морфологічної відповіді, вираженість нуклеол та втрата PTEN, ця модель продемонструвала дуже високу точність, але за своєю суттю вона є саме посттерапевтичним прогностичним інструментом, а не претерапевтичним маркером відбору [13].

Узагальнюючи дані сучасної наукової літератури, слід зазначити, що НАДТ при РПЗ є широко дослідженим підходом, який демонструє здатність покращувати окремі патоморфологічні показники, зокрема зменшення об'єму пухлини та частоти ПХК. Водночас її вплив на віддалені онкологічні результати включаючи ББВ та ЗВ, залишається дискусійним.

Наявні дослідження свідчать про значну гетерогенність відповіді на НАДТ, що, ймовірно, зумовлено біологічними особливостями пухлини та індивідуальними характеристиками пацієнтів. Запропоновані на сьогодні клінічні, морфологічні та лабораторні предиктори демонструють обмежену прогностичну цінність при їх ізольованому застосуванні, а результати різних досліджень нерідко є суперечливими.

Останніми роками зростає інтерес до динамічних показників, зокрема кінетики ПСА та змін концентрації тестостерону під час терапії, які потенційно можуть більш точно відображати біологічну відповідь пухлини на андрогенну депривацію. Проте їх роль у прогнозуванні ефективності неоад'ювантної терапії перед РПЕ залишається недостатньо вивченою, а відсутність інтегрованих підходів до їх аналізу обмежує можливість клінічного застосування.

Таким чином, незважаючи на значний обсяг накопичених даних, на сьогодні відсутні чіткі критерії відбору пацієнтів для проведення НАДТ, а також надійні інструменти прогнозування її ефективності. Це обумовлює необхідність подальшого дослідження з метою ідентифікації інформативних предикторів та

розробки підходів до персоналізованого вибору лікувальної тактики у пацієнтів із РПЗ.

Висновки до розділу 1.

1. НАДТ перед РПЕ асоціюється з покращенням окремих показників локального контролю пухлинного процесу, зокрема зі зменшенням об'єму пухлини та частоти ПХК. Водночас її вплив на віддалені онкологічні результати, включаючи ББВ та ЗВ залишається суперечливим.
2. Неоднозначність даних щодо онкологічної ефективності НАДТ значною мірою зумовлена гетерогенністю опублікованих досліджень, відмінностями у складі досліджуваних груп, тривалості та інтенсивності терапії, а також різними підходами до оцінки кінцевих точок лікування.
3. Традиційні клінічні параметри, зокрема концентрація ПСА, клінічна стадія та стратифікація ризику за NCCN, мають обмежені можливості до надійності прогнозування індивідуальної чутливості пухлини до НАДТ і не забезпечують достатньої точності персоналізованого відбору пацієнтів.
4. Морфологічні та морфометричні характеристики резидуальної пухлини після проведення НАДТ, зокрема ЗПН, наявність КП та ВКПЗ, розглядаються як перспективні післятерапевтичні маркери відповіді та прогнозу, однак їх значення потребує подальшого системного вивчення.
5. Особливий науковий інтерес становлять динамічні показники, що відображають біологічну відповідь пухлини на андрогенну депривацію, насамперед кінетика ПСА та зміни концентрації тестостерону. Однак на сьогодні відсутні достатньо обґрунтовані інтегровані підходи до їх використання для прогнозування ефективності НАДТ перед РПЕ.
6. Відсутність валідованих клінічних, мофрологічних і динамічних критеріїв оцінки ефективності НАДТ обмежує можливість її персоналізованого застосування у хворих на РПЗ. Це обумовлює необхідність проведення комплексного дослідження, спрямованого на ідентифікацію інформативних предикторів чутливості до терапії та розробку інтегрованої прогностичної моделі.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дисертаційне дослідження виконано на базі ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» (відділ відновної урології та новітніх технологій).

Дослідження мало ретроспективний одноцентровий дизайн. Для досягнення поставленої мети проведено аналіз 994 медичних записів (історій хвороби) пацієнтів із морфологічно підтвердженим діагнозом РПЗ, яким у період з січня 2015 року по грудень 2021 року було виконано РПЕ. Дослідження виконано відповідно до рекомендацій STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [137].

Збір первинних даних здійснювали на підставі медичної документації, а також інформації щодо подальшого перебігу захворювання, отриманої під час амбулаторних візитів, телефонного опитування та електронного листування. Вихідні клініко-лабораторні та периопераційні характеристики пацієнтів отримано з медичних карт стаціонарного й амбулаторного хворого (форми №003/о та №025/у відповідно). Усі отримані дані були систематизовані та внесені до єдиної електронної бази даних (Microsoft Excel) для подальшої статистичної обробки.

Формування досліджуваної вибірки здійснювали із застосуванням чітко визначених критеріїв включення та виключення.

До критеріїв включення належали:

- гістологічно підтверджений РПЗ із клінічною стадією $\leq T_4$ за відсутності ознак інвазії пухлини в стінку тазу та/або зовнішній сфінктер уретри за даними МРТ, виконаної до початку системного або локального лікування;
- наявність повного обсягу клінічних даних, включаючи:
 - ІГ (ступінь за класифікацією International Society of Urological Pathology (ISUP) за результатами біопсії [138];
 - дані щодо супутніх захворювань та ступеня їх компенсації;

- наявність даних лабораторних досліджень, зокрема:
 - вихідної концентрації ПСА (для всіх пацієнтів);
 - концентрації ПСА після проведення НАДТ перед РПЕ (для пацієнтів групи дослідження);
 - вихідної та післятерапевтичної концентрації тестостерону (для пацієнтів групи дослідження);
 - абсолютних або відсоткових значень нейтрофілів, лімфоцитів та тромбоцитів;
- наявність даних інструментальних досліджень, включаючи:
 - визначення об'єму ПЗ до лікування та після проведення НАДТ за допомогою МРТ та/або трансректального ультразвукового дослідження;
 - результати радіологічних досліджень (мультиспіральна комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням);
 - результати радіоізотопних досліджень (остеосцинтиграфія)
- доступність даних щодо віддалених онкологічних результатів, зокрема: дати розвитку БР, а також дати та причини смерті;
- для пацієнтів основної групи – наявність архівного матеріалу макропрепаратів РПЕ для морфологічного аналізу.

Критеріями виключення слугували:

- наявність олігометастатичної або метастатичної форми захворювання на момент встановлення діагнозу;
- проведення інтермітуючої АДТ;
- попереднє застосування ПТ та/або системної поліхіміотерапії;
- застосування НАДТ у вигляді монотерапії блокаторами АР (БАР);
- наявність синхронних злоякісних новоутворень;
- неповнота або відсутність медичної документації;

Після застосування критеріїв включення та виключення до аналізу включено 175 пацієнтів, з яких 84 отримували НАДТ перед РПЕ (основна група), а 91 – не отримували попередньої АДТ (група порівняння). Схему формування вибірки представлено на рисунку 2.1 відповідно до рекомендацій STROBE.

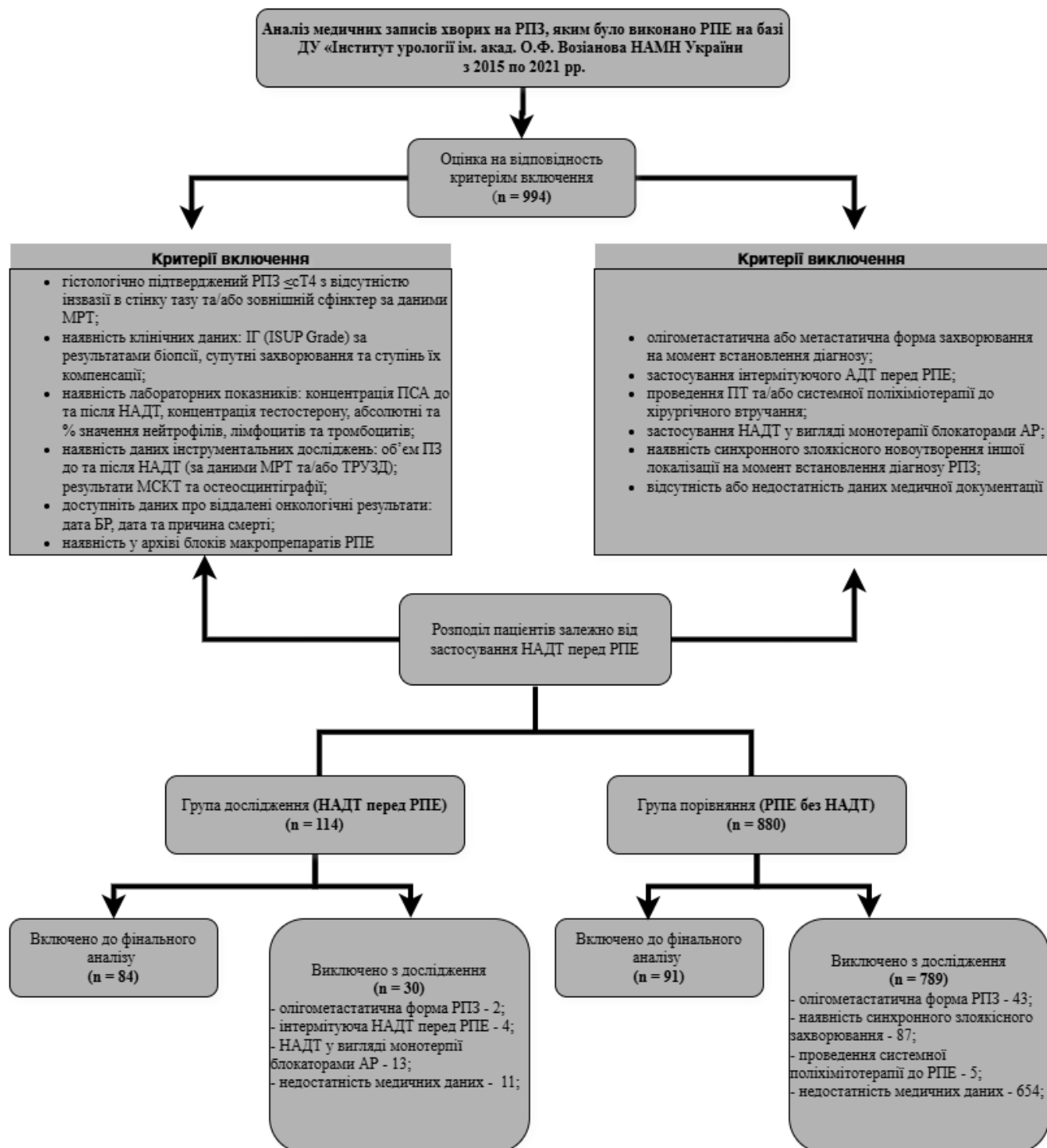


Рисунок 2.1. Схема відбору пацієнтів та формування груп дослідження.

Порівняльний аналіз проводили між зазначеними групами з оцінкою периопераційних, клініко-патологічних та віддалених онкологічних результатів. Додатково виконано субгруповий аналіз залежно від тривалості та інтенсивності НАДТ. Дослідження має аналітичний характер та включає елементи побудови прогностичної моделі з використанням клінічних, морфологічних та морфометричних предикторів.

Дослідження виконано з дотриманням етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації. Протокол дослідження схвалено локальною комісією з питань етики ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України». Усі персональні дані пацієнтів були деперсоналізовані.

2.2. Характеристика досліджуваної популяції та лікування.

До дослідження включено 175 пацієнтів із РПЗ, яким було виконано РПЕ. Основну групу склали 84 пацієнти (48%), які отримували НАДТ, тоді як до групи порівняння увійшли 91 пацієнт (52%), яким хірургічне лікування виконано без попередньої АДТ.

Середній вік пацієнтів становив $64,3 \pm 5,9$ роки. Індекс маси тіла (ІМТ) становив $27,7 \pm 3,8$ кг/м². Медіана концентрації ПСА до початку лікування становила 19,8 нг/мл (міжквартильний інтервал (МКІ) 12,0 – 35,3), а медіана об'єму ПЗ – 46,5 см³ (38,1 – 67,3).

За клінічною стадією більшість пацієнтів належали до категорій локалізованого та місцево-розповсюдженого процесу: T_{2c} – 95 (54,3%), T_{3a} – 12 (6,9%), T_{3b} – 40 (22,9%). Менша частка пацієнтів мала стадії T_{2a}, T_{2b} та T₄.

Відповідно до стратифікаційних критеріїв NCCN, переважали пацієнти високого 49 (28,0%) та дуже високого 60 (34,3%) ризику прогресування. Частка пацієнтів із низьким ризиком була мінімальною (0,6%), що відображає клінічну спрямованість вибірки.

За результатами біопсії розподіл за ступенем диференціювання (ISUP) був відносно рівномірним для груп ISUP 1 та 2 – по 58 (33,1%), тоді як частка пацієнтів

з ISUP ≥ 3 становила 33,8%. Основні клінічні характеристики досліджуваної популяції та їх порівняння між групами наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

Клінічна характеристика досліджуваної популяції

Параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Клінічні параметри				
Вік (роки): середнє ± SD	64,3 ± 5,9	64.1 ± 6,3	64,5 ± 5,5	0,734
ІМТ (кг/м²): середнє ± SD	27,7 ± 3,8	28,0 ± 3,6	27,4 ± 4,0	0,202
ПСА (нг/мл): медіана (МКІ)	19,8 (12,0 – 35,3)	20,9 (11,7 – 38,3)	18,6 (12,4 – 27,8)	0,258
Об’єм ПЗ (см³): медіана (МКІ)	46,5 (38,1 – 67,3)	55,0 (42,9 – 75,6)	43,2 (33,8 – 56,9)	<0,001
Клінічна стадія: n (%)				
cT2a	9 (5,1%)	5 (6,0%)	4 (4,4%)	0,213
cT2b	17 (9,7%)	6 (7,0%)	11 (12,1%)	
cT2c	95 (54,3%)	43 (51,2%)	52 (57,1%)	
cT3a	12 (6,9%)	4 (4,8%)	8 (8,8%)	
cT3b	40 (22,9%)	24 (28,6%)	16 (17,6%)	
cT4	2 (1,1%)	2 (2,4%)	0 (0%)	
Ступінь ISUP за результатами біопсії: n (%)				
ISUP 1	58 (33,1%)	28 (33,3%)	30 (33,0%)	0,359
ISUP 2	58 (33,1%)	25 (29,8%)	33 (36,3%)	
ISUP 3	19 (10,9%)	13 (15,5%)	6 (6,6%)	
ISUP 4	22 (12,6%)	11 (13,1%)	11 (12,1%)	
ISUP 5	18 (10,3%)	7 (8,3%)	11 (12,1%)	
Група ризику за NCCN: n (%)				
Низький	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,125
Проміжний сприятливий	31 (17,7%)	11 (13,1%)	20 (22,0%)	
Проміжний несприятливий	34 (19,4%)	15 (17,8%)	19 (20,9%)	
Високий	49 (28,0%)	21 (25,0%)	28 (30,8%)	
Дуже високий	60 (34,3%)	36 (42,9%)	24 (26,3%)	

Порівняльний аналіз показав відсутність статистично значущих відмінностей між групами за віком, ІМТ, концентрацією ПСА та розподілом за ISUP і групами ризику за NCCN ($p > 0,05$), що свідчить про їх порівнянність. Водночас об'єм ПЗ був статистично значущо більшим у групі НАДТ ($p < 0,001$), що може відображати особливості відбору пацієнтів для передопераційної терапії.

Усім пацієнтам виконано РПЕ. Оперативні втручання проводили із використанням наступних доступів: відкрита позадулонна РПЕ (ВРПЕ) – 38 (21,7%), лапароскопічна РПЕ (ЛРПЕ) – 78 (44,6%) та ендоскопічна екстраперитонеальна РПЕ (ЕЕРПЕ) – 59 (33,7%). Оцінювалися періопераційні показники, включаючи: ЧХВ, ОК, а також частоту гемотрансфузій. Періопераційні ускладнення оцінювали відповідно до класифікації Clavien–Dindo [139], при цьому ускладнення $\geq$ III ступеня розцінювали як клінічно значущі. Функціональні результати (континенція та еректильна функція) у межах даного дослідження не аналізувалися.

Пацієнти основної групи отримували НАДТ у вигляді агоністів ЛГРГ. У частини пацієнтів додатково застосовували нестероїдні БАР (бікалутамід) у дозі 50мг (для профілактики синдрому «спалаху») або 150мг у складі комбінованої терапії. Комбінована НАДТ зазвичай застосовувалася у пацієнтів із високим та дуже високим ризиком прогресування захворювання, або у тих випадках, коли посилена андрогенна блокада була клінічно обґрунтована за рішенням лікаря.

Тривалість НАДТ варіювала від 1 до 12 місяців та визначалася клінічними показаннями. Пацієнтів було стратифіковано за тривалістю НАДТ: 1–2 місяців – 28 (33,3%), 3 місяці – 29 (34,5%) та >3 місяців – 27 (32,1%). За інтенсивністю терапії виділено дві підгрупи: монотерапія агоністами ЛГРГ – 54 (64,3%) та комбінована терапія (агоністи ЛГРГ + БАР) – 30 (35,7%). Характеристики НАДТ наведено в таблиці 2.2.

Характеристика неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

Параметри	Тривалість НАДТ			p
	1-2 місяця	3 місяці	>3 місяців	
Інтенсивність НАДТ				
Агоністи ЛГРГ, n (%)	20 (71,4%)	18 (62,1%)	16 (59,3%)	0,612
Агоністи ЛГРГ + БАР, n (%)	8 (28,6%)	11 (37,9%)	11 (40,7%)	

Після виконання РПЕ частині пацієнтів проводили ад'ювантну або сальважну ПТ. Проведення ПТ протягом перших 3 місяців після операції розцінювали як ад'ювантну, тоді як у пізніші терміни – як сальважну. Показаннями до проведення ПТ були:

- метастатичне ураження лімфатичних вузлів (pN₁);
- персистенція ПСА ($\geq 0,1$ нг/мл), через 1 місяць після операції;
- розвиток БР.

Рішення щодо проведення ПТ приймалося індивідуально з урахуванням клінічних, патологічних та лабораторних показників.

2.3. Оцінка клініко-патологічних змін

Оцінку клініко-патологічних змін проводили на підставі результатів патоморфологічного дослідження макропрепаратів, отриманих після виконання РПЕ. Усі препарати аналізувалися досвідченим лікарем-патоморфологом відповідно до загальноприйнятих морфологічних критеріїв та сучасних клінічних рекомендацій [140].

До аналізу включали такі параметри:

- патологічна стадія пухлини (pT);
- ступінь диференціювання за системою ISUP [138];
- статус хірургічного краю;
- наявність та кількість метастатично уражених лімфатичних вузлів (pN);

- наявність периневральної інвазії;
- інші морфологічні характеристики пухлини.

ПХК визначали як наявність пухлинних клітин, що контактують із забарвленою поверхнею резекції операційного матеріалу. ПНІ визначали як наявність пухлинних клітин у безпосередньому контакті з нервовими структурами або їх інфільтрацію. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів трактували як наявність пухлинних клітин у паренхімі видаленого лімфатичного вузла незалежно від розміру ураження.

Оцінку проводили стандартизовано з урахуванням сучасних морфологічних підходів, що забезпечувало відтворюваність результатів.

2.4. Оцінка віддалених онкологічних результатів

Оцінку віддалених онкологічних результатів проводили на підставі даних динамічного спостереження за пацієнтами після виконання РПЕ. Інформацію щодо перебігу захворювання отримували з медичної документації (медичні карти амбулаторного та стаціонарного хворого), а також під час амбулаторних візитів, телефонного опитування та електронного листування.

Програма спостереження включала регулярне визначення концентрації ПСА, клінічне обстеження, пальцеве ректальне дослідження та інструментальні методи діагностики за показаннями.

БР визначали як підвищення концентрації ПСА у двох послідовних вимірюваннях з інтервалом не менше 2 тижнів після виконання РПЕ [141]. Основною кінцевою точкою дослідження була ББВ.

Оцінювали такі кінцеві точки:

- ББВ, яку визначали як інтервал між датою хірургічного втручання та датою розвитку БР;
- ЗВ, яку визначали як інтервал між датою операції та датою смерті з будь-якої причини або останнього контакту;
- КСВ, яку визначали як інтервал між датою операції та смертю, пов'язаною з РПЗ або його ускладненнями.

Тривалість спостереження визначали як інтервал між датою виконання РПЕ та датою останнього контакту або смерті пацієнта.

У разі відсутності події на момент завершення спостереження пацієнти розглядалися як цензуровані. Цензурування враховували при побудові кривих виживаності та проведенні регресійного аналізу.

2.5. Морфометричний та морфологічний аналіз

Морфометричний та морфологічний аналіз проводили з метою кількісної оцінки площі життєздатної залишкової пухлини, а також визначення морфологічних ознак, що відображають відповідь пухлини на НАДТ.

Усі етапи морфологічного аналізу виконувалися під керівництвом досвідченого лікаря-патоморфолога з попереднім узгодженням діагностичних критеріїв та обов'язковою верифікацією результатів. Для дослідження використовували парафінові гістологічні зрізи макропрепаратів ПЗ, забарвлені гематоксиліном та еозином. Оцінку препаратів та отримання цифрових мікрофотографій здійснювали з використанням світлового мікроскопа Olympus BX41, оснащеного цифровою камерою Olympus E-410.

Мікрофотографії отримували при збільшенні x10 (NA 0,25), x20 (NA 0,40) та x40. Збільшення x10 використовували для основного морфометричного аналізу, x20 – для уточнених меж пухлинної тканини та її диференціювання від терапевтично індукованих регресивних змін, тоді як x40 застосовували виключно для морфологічної верифікації та не використовували для кількісних вимірювань.

Кількісну морфометричну оцінку виконували з використанням програмного забезпечення QuPath (версія 0.6.0). Перед початком аналізу проводили калібрування масштабування для кожного зображення відповідно до використаного об'єктива, що забезпечувало коректне перетворення піксельних значень у площу (мкм² та мм²).

Для кожного пацієнта відбирали репрезентативні мікрофотографії, які включали ділянки життєздатної пухлини, зони регресивних змін та прилеглу стромальну тканину. Вибір зображень і трактування морфологічних змін

здійснювали спільно з лікарем-патоморфологом. На кожному зображенні вручну створювали анотацію загальної площі тканини з виключенням технічних артефактів (фон, порожнини, складки, дефекти зрізу). Життєздатну залишкову пухлину визначали на підставі морфологічних критеріїв аденокарциноми ПЗ з урахуванням терапевтично індукованих змін. До морфометричного аналізу включали лише ділянки із збереженою пухлинною архітектонікою, чітко ідентифікованими пухлинними клітинами та наявністю життєздатних ядер. З аналізу виключали фіброзну тканину, некроз, запальні інфільтрати, атрофічні та дегенеративні залози, псевдопухлинні структури, а також доброякісні структури.

Після завершення анотації програмне забезпечення автоматично обчислювало площу виділених ділянок. Площу життєздатної залишкової пухлини (ПЗП) визначали як суму площ усіх пухлинних анотацій та виражали у мм^2 . Відсоткове значення ЗПН розраховували як відношення площі життєздатної пухлини до загальної площі тканини. У разі аналізу кількох зображень одного пацієнта за підсумкове приймали максимальне значення.

Окрім морфометричного аналізу, проводили напівкількісну оцінку морфологічних ознак, що характеризують відповідь пухлини на терапію.

КП визначали як наявність великих залозистих структур із множинними просвітами, розділеними тонкими епітеліальними перемичками. Оцінку проводили виключно у межах життєздатної залишкової пухлини.

Піністі макрофаги ідентифікували за наявністю клітин із вакуолізованою цитоплазмою у межах або поблизу пухлинної тканини.

Апоптоз оцінювали за морфологічними ознаками програмованої клітинної загибелі включаючи конденсація хроматину та фрагментація ядер.

Редукцію ядер визначали як зменшення розмірів пухлинних ядер та ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

Лімфоцитарну інфільтрацію оцінювали за наявністю та ступенем інфільтрації пухлинної стромы та епітелію.

Усі морфологічні ознаки аналізували у взаємозв'язку з морфометричними показниками як потенційні маркери чутливості пухлини до НАДТ. Сумнівні

ділянки оцінювали повторно спільно з лікарем-патоморфологом, що дозволяло мінімізувати суб'єктивну похибку та підвищити відтворюваність результатів. Аналіз виконували без доступу до клінічних результатів пацієнтів.

2.6. Клінічні предиктори та їх теоретичне обґрунтування

Оцінка клінічних предикторів включала аналіз вихідних клініко-лабораторних показників та їх динаміки у відповідь на проведення НАДТ. До аналізу включали такі параметри: вік пацієнтів, ІМТ, концентрація ПСА та тестостерону, а також об'єм ПЗ за даними МРТ та/або трансректального ультразвукового дослідження до лікування і після проведення НАДТ.

Для оцінки системної запальної відповіді, використовували гематологічні показники периферичної крові з подальшим розрахунком інтегральних індексів НЛС та ТЛС за наступними формулами:

Формула 2.1.

$$\text{НЛС} = \frac{\text{Нейтрофіли}}{\text{Лімфоцити}};$$

де:

НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення;

Нейтрофіли – абсолютна кількість нейтрофілів, $\times 10^9/\text{л}$;

Лімфоцити – абсолютна кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$.

Формула 2.2.

$$\text{ТЛС} = \frac{\text{Тромбоцити}}{\text{Лімфоцити}}$$

де:

ТЛС – тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення;

Тромбоцити – абсолютна кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$;

Лімфоцити – абсолютна кількість лімфоцитів, $\times 10^9/\text{л}$.

З метою оцінки кінетики біохімічної відповіді на НАДТ розраховували коефіцієнт експоненційного зниження концентрації ПСА (кПСА), який визначали

на підставі логарифмічної трансформації показника з урахуванням тривалості терапії:

Формула 2.3.

$$k_{\text{ПСА}} = \frac{\ln(\text{ПСА}_0) - \ln(\text{ПСА}_1)}{t}$$

де:

$k_{\text{ПСА}}$ – коефіцієнт експоненційного зниження концентрації ПСА;

$\ln(\text{ПСА}_0)$ – логарифм вихідної концентрації ПСА;

$\ln(\text{ПСА}_1)$ – логарифм концентрації ПСА після НАДТ;

t – тривалість НАДТ (у місяцях).

Аналогічно визначали коефіцієнт експоненційного зниження концентрації тестостерону (k_T), що відображає швидкість досягнення андрогенної супресії.

Формула 2.4.

$$k_T = \frac{\ln(T_0) - \ln(T_1)}{t}$$

де:

k_T – коефіцієнт експоненційного зниження концентрації тестостерону;

$\ln(T_0)$ – логарифм вихідної концентрації тестостерону;

$\ln(T_1)$ – логарифм концентрації тестостерону після НАДТ;

t – тривалість НАДТ (у місяцях).

З метою комплексної оцінки взаємозв'язку між біологічною відповіддю пухлини та ступенем андрогенної супресії розраховували інтегральний індекс андрогенної відповіді (ІАВ) який поєднує кінетичні показники ПСА та тестостерону.

$$IAB = \frac{k_{PSA}}{kT} = \frac{\ln(PSA_0) - \ln(PSA_1)}{\ln(T_0) - \ln(T_1)}$$

де:

IAB – інтегральний індекс андрогенної відповіді.

РПЗ є гормонозалежною пухлиною, проліферація якої значною мірою визначається активністю АР. ПСА є андроген-регульованим білком, рівень якого відображає активність АР-сигналювання. Під впливом НАДТ відбувається пригнічення андроген-залежної транскрипції, індукція апоптозу пухлинних клітин та зменшення пухлинної маси. Динаміка ПСА у цих умовах описується наближеною експоненційною моделлю, при якій швидкість зниження пропорційна поточному об'єму пухлинної популяції.

Логарифмічна трансформація значень ПСА дозволяє лінеаризувати цей процес та визначити константу швидкості зниження, яка відображає інтенсивність біологічної відповіді пухлини на терапію. Аналогічний підхід застосовується для оцінки динаміки тестостерону, що характеризує швидкість досягнення андрогенної супресії.

Ізольоване використання цих показників відображає лише окремі аспекти відповіді (пухлинний або гормональний компонент), їх інтеграція у вигляді IAB дозволяє комплексно оцінити взаємозв'язок між ефективністю гормональної супресії та біологічною відповіддю пухлини.

Таким чином, використання динамічних показників дозволяє перейти від статичної оцінки лабораторних параметрів до кількісної характеристики кінетики відповіді пухлини на терапію.

2.7. Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих даних проводили відповідно до сучасних підходів клінічної епідеміології та медичної статистики із застосуванням

програмного забезпечення IBM SPSS Statistics (версія 22.0, IBM Corp., США), R (версія 4.5.2) та GraphPad Prism (версія 9.0).

Кількісні змінні з нормальним розподілом представлено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$), у разі ненормального розподілу – у вигляді медіани та МКІ. Категоріальні змінні наведено у вигляді абсолютних значень та відсотків. Перевірку нормальності розподілу здійснювали із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка.

Для порівняння двох незалежних груп за кількісними показниками використовували U-критерій Манна-Уїтні. Для порівняння більше ніж двох незалежних груп застосовували Н-критерій Краскала-Уоліса. Категоріальні змінні аналізували із застосуванням критерію χ^2 Пірсона або точного критерію Фішера у разі малої очікуваної частоти.

У випадках відповідності даних параметричним припущенням застосовували однофакторний (one-way ANOVA) або двофакторний (two-way ANOVA) дисперсійний аналіз із попередньою перевіркою однорідності дисперсій за критерієм Левена.

Для оцінки факторів, асоційованих із патологічними кінцевими точками, використовували бінарну логістичну регресію (для двійкових результатів) та мультиноміальну логістичну регресію (для багатокатегоріальних результатів). Результати представляли у вигляді відношення шансів (ВШ) та 95% ДІ.

Аналіз віддалених онкологічних результатів проводили із застосуванням методу Каплана-Мейєра з побудовою кривих виживаності для ББВ, ЗВ та КСВ. Порівняння кривих здійснювали за допомогою логрангового тесту. У разі відсутності події пацієнтів вважали цензурованими на момент останнього контакту.

Для оцінки факторів, асоційованих із ризиком події в часі, застосовували модель пропорційних ризиків Кокса. Результати представляли у вигляді ВР та 95% ДІ. Аналіз проводили у два етапи:

- однофакторний аналіз – для первинної оцінки зв'язку між окремими предикторами і кінцевою точкою;

- багатофакторний аналіз – для визначення незалежних предикторів з урахуванням впливу інших змінних.

До багатофакторної моделі включали змінні зі статистично значущим зв'язком ($p < 0,05$), а також клінічно релевантні фактори незалежно від рівня статистичної значущості, зокрема застосування НАДТ, її тривалості та інтенсивності, групу ризику за NCCN, проведення ПТ, клінічну стадію, морфологічні параметри, морфометричні показники, а також розроблені клінічні індекси.

Для визначення оптимальних порогових значень безперервних змінних, зокрема, застосовували ROC-аналіз із оцінкою площі під кривою (AUC). Інтерпретацію значень AUC проводили відповідно до загальноприйнятих критеріїв:

- 0,5 – 0,6 – незадовільна;
- 0,6 – 0,7 – слабка;
- 0,7 – 0,8 – задовільна;
- 0,8 – 0,9 – добра;
- $>0,9$ – відмінна дискримінаційна здатність.

Оптимальний поріг визначали із застосуванням індексу Юдена [142]:

Формула 2.6.

$$J = Se + Sp - 1$$

де:

J – індекс Юдена;

Se – чутливість;

Sp – специфічність.

Максимальне значення індексу Юдена вважали критерієм відбору оптимального порогового значення. Додатково проводили підтвердження отриманих результатів із застосуванням методу мінімальної відстані, що дозволяє визначити точку ROC-кривої, найближчу до ідеальної [143]. Мінімальну відстань обчислювали за формулою:

$$D = \sqrt{(1 - Se)^2 + (1 - Sp)^2}$$

де:

D – мінімальна відстань;

Se – чутливість;

Sp – специфічність.

Оптимальним вважали порогове значення, при якому величина D є мінімальною.

Відсутні значення змінних аналізували на предмет систематичності. У разі поодиноких пропусків застосовували аналіз повних випадків (complete-case analysis).

Статистично значущими вважали відмінності при значення $p < 0,05$.

2.8. Розробка прогностичної моделі

Розробку прогностичної моделі проводили відповідно до рекомендацій TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis), що передбачають поетапне створення, внутрішню валідацію та оцінку клінічної значущості моделі [144].

Моделі формували на підставі незалежних предикторів, встановлених у багатофакторному регресійному аналізі. Для кожного пацієнта розраховували індивідуальний прогностичний індекс як лінійну комбінацію значень предикторів із урахуванням відповідних коефіцієнтів регресії:

$$PI = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

де:

PI – індивідуальний прогностичний індекс;

β_i – коефіцієнти регресії відповідних предикторів;

x_i – значення змінних.

На основі фінальної моделі будували номограму для індивідуального прогнозування ризику розвитку події.

Дискримінаційна здатність моделі оцінювали за допомогою площі під ROC-кривою та конкорданс-індексу Гаррела (C-індекс), що відображає ймовірність коректного ранжування пацієнтів за ризиком розвитку події.

Калібрування моделі оцінювали шляхом побудови калібрувальних кривих із порівнянням прогнозованих і фактично спостережуваних ймовірностей. Для внутрішньої валідації використовували бутстреп-ресемплінг із 1000 повторів, що дозволяє оцінити стабільність моделі та ризик її переадаптації до вибірки.

Клінічну доцільність моделі оцінювали за допомогою аналізу кривих прийняття рішень (Decision Curve Analysis, DCA), який дозволяє визначити її користь у порівнянні зі стратегіями «лікувати всіх» або «не лікувати нікого» у межах різних прогнозованих значень ризику [145]. Чисту користь моделі розраховували за формулою:

Формула 2.9.

$$\text{Клінічна доцільність} = \frac{\text{ІП}}{n} - \frac{\text{ХП}}{n} \times \frac{p_t}{1 - p_t}$$

де:

ІП – кількість істинно позитивних результатів;

ХП – кількість хибнопозитивних результатів;

n – загальна кількість спостережень;

p_t – порогова ймовірність;

На основі отриманої моделі додатково формували скорингову систему шляхом трансформації коефіцієнтів регресії у бальну шкалу. Сумарний бал використовували для стратифікації пацієнтів на групи низького, проміжного та високого ризику з подальшою оцінкою відмінностей у виживаності.

Розроблення модель орієнтовано на практичне застосування та може бути використана для індивідуалізації підходів до лікування пацієнтів із РПЗ.

З огляду на ретроспективний характер дослідження враховували можливість системних похибок, зокрема:

- систематична похибка відбору (selection bias), пов'язаний з тим, що НАДТ частіше призначали пацієнтам із вищим онкологічним ризиком;
- змішувальна систематична похибка (confounding bias), зумовлений впливом ПТ, групи ризику за NCCN та інших клінічних факторів.

Для мінімізації впливу цих чинників застосовували багатофакторний регресійний аналіз та аналіз взаємодій. Різницю вважали статистично значущою при значенні $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА ВПЛИВУ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ

У даному розділі представлено результати комплексного аналізу впливу НАДТ на перебіг РПЕ, клініко-патологічні характеристики пухлини та віддалені онкологічні результати лікування пацієнтів із РПЗ.

Аналіз проводили поетапно з оцінкою трьох ключових аспектів: периопераційних результатів, патологічних змін у макропрепаратах та показників виживаності. Такий підхід дозволив комплексно охарактеризувати, як безпосередній так і віддалений ефект застосування НАДТ.

Окрему увагу приділено оцінці потенційних факторів, що можуть впливати на отримані результати, включаючи тип хірургічного втручання, тривалість і інтенсивність НАДТ, а також застосування ПТ.

3.1. Вплив неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії на периопераційні результати радикальної простатектомії.

Порівняльний аналіз вихідних клінічних характеристик не виявив статистично значущих відмінностей між групами за віком, ІМТ, концентрацією ПСА, клінічною стадією захворювання та ступенем за ISUP ($p > 0,05$), що свідчить про їхню зіставність та коректність подальшого аналізу. Водночас у групі НАДТ виявлено статистично значуще більший об'єм ПЗ ($p < 0,001$), що слід враховувати при інтерпретації результатів.

Основні клінічні характеристики пацієнтів наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Демографічні дані	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Клінічні параметри			
Вік (роки): середнє ± SD	64,1 ± 6,3	64,5 ± 5,5	0,734
ІМТ (кг/м ²): середнє ± SD	28,0 ± 3,6	27,4 ± 4,0	0,202
ПСА (нг/мл): медіана (МКІ)	20,9 (11,7 – 38,3)	18,6 (12,4 – 27,8)	0,258
Об’єм ПЗ (см ³): медіана (МКІ)	55,0 (42,9 – 75,6)	43,2 (33,8 – 56,9)	<0,001
Клінічна стадія: n (%)			
T2a	5 (6,0%)	4 (4,4%)	0,213
T2b	6 (7,0%)	11 (12,1%)	
T2c	43 (51,2%)	52 (57,15)	
T3a	4 (4,8%)	8 (8,8%)	
T3b	24 (28,6%)	16 (17,6%)	
T4	2 (2,4%)	0 (0%)	
Ступінь ISUP за результатами біопсії: n (%)			
ISUP 1	28 (33,3%)	30 (33,0%)	0,359
ISUP 2	25 (29,8%)	33 (36,3%)	
ISUP 3	13 (15,5%)	6 (6,6%)	
ISUP 4	11 (13,1%)	11 (12,1%)	
ISUP 5	7 (8,3%)	11 (12,1%)	

Як видно з таблиці 3.1, групи є зіставними за основними клінічними характеристиками за винятком об'єму ПЗ.

Аналіз розподілу типів хірургічних втручань показав статистично значущі відмінності між групами ($\chi^2 = 16,23$, $df=2$, $p<0,001$). У групі порівняння частіше виконувалася ЛРПЕ (53,8% проти 34,5%), тоді як ВРПЕ переважала у групі НАДТ (34,5% проти 10,0%). Частота ЕЕРПЕ не відрізнялася між групами (31,0% проти 36,3%). Детальний розподіл типів втручань наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Розподіл типів радикальної простатектомії у досліджуваних групах

Параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Клінічні параметри				
ВРПЕ, n (%)	38 (21,7%)	29 (34,5%)	9 (10,0%)	<0,001
ЛРПЕ, n (%)	78 (44,6%)	29 (34,5%)	49 (54,0%)	
ЕЕРПЕ, n (%)	59 (33,7%)	26 (31,0%)	33 (36,0%)	

Виявленні відмінності в структурі хірургічних втручань свідчать про неоднорідність груп за типом хірургічного доступу, що може впливати на периопераційні показники та має розглядатися як потенційний змішувальний фактор у подальшому аналізі.

Периопераційні результати пацієнтів у загальній когорті та досліджуваних групах наведені у таблиці 3.3. У загальній когорті медіана ЧХВ становила 205 хв (180 – 240) , а медіана інтраопераційного ОК – 200 мл (150 – 400). Частота гемотрансфузій склала 5,7%. Пошкодження суміжних органів спостерігалися у 3,0% випадків, а медіана тривалості госпіталізації становила 19 (15 – 24) днів.

Порівняльний аналіз між групами не виявив статистично значущих відмінностей за жодним із периопераційних показників ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3.

Порівняльна характеристика периопераційних результатів у загальній когорті та досліджуваних групах

Периопераційні параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Час хірургічного втручання (хв): медіана (МКІ)	205 (180 – 240)	200 (175 – 240)	210 (180 – 240)	0,553

Периопераційні параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Об'єм крововтрати (мл): медіана (МКІ)	200 (150 – 400)	200 (112 - 400)	200 (150 – 400)	0,816
Гемотрансфузія: n (%)	10 (5,7%)	6 (7,1%)	4 (4,4%)	0,324
Пошкодження суміжних органів: n (%)				
Пряма кишка	3 (1,7%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	0,519
Сечоводи	1 (0,4%)	1 (1,2%)	-	
Сечовий міхур	1 (0,4%)	1 (1,2%)	-	
Магістральні судини	1 (0,4%)	-	1 (1,1%)	
Термін перебування на стаціонарному лікуванні (днів): медіана (МКІ)	19 (15 – 24)	20 (16,2 – 25,7)	19 (15 – 24)	0,174

Це свідчить про відсутність негативного впливу НАДТ на перебіг хірургічного втручання та ранній післяопераційний період.

З огляду на відмінності у розподілі типів хірургічного доступу проведено додатковий аналіз периопераційних показників залежно від типу хірургічного втручання. Встановлено, що тривалість операції достовірно відрізнялася залежно від доступу ($p=0,034$), що відображає технічні особливості виконання різних типів РПЕ. Розподіл цього показника наведено на рисунку 3.1.

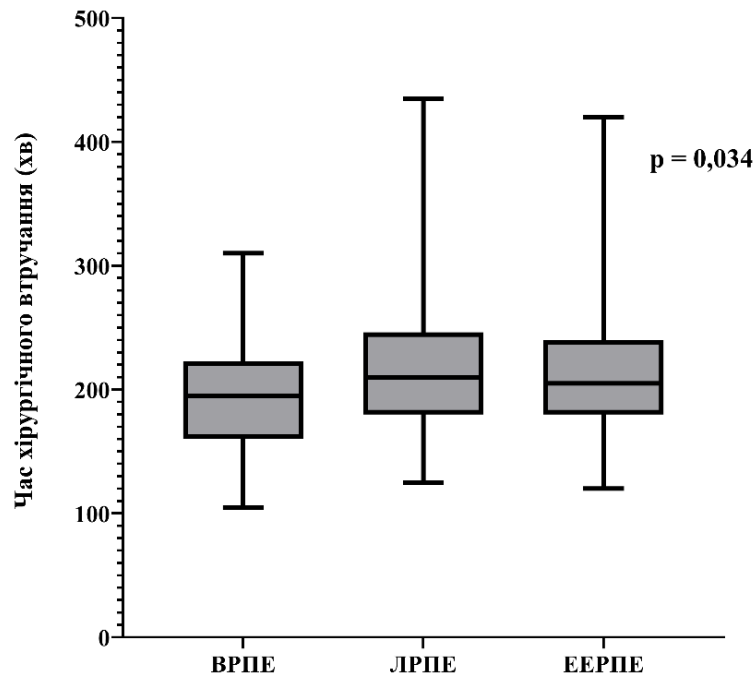


Рисунок 3.1. Розподіл часу хірургічного втручання залежно від типу радикальної простатектомії.

Аналогічно, ОК статистично значущо відрізнявся залежно від типу доступу ($p < 0,001$), найбільші значення спостерігалися при відкритих втручаннях, тоді як найменші – при лапароскопічних. Відповідні дані представлені на рисунку 3.2.

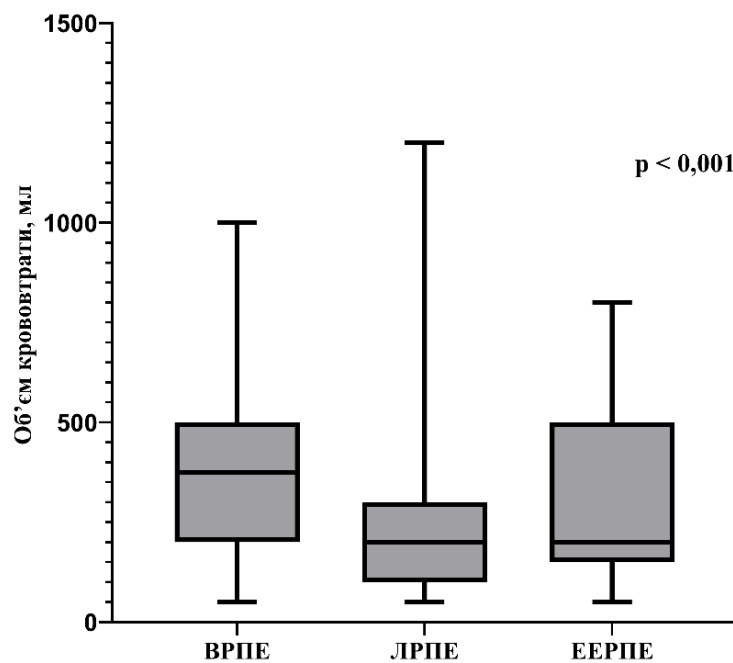


Рисунок 3.2. Розподіл об'єму інтраопераційної крововтрати залежно від типу радикальної простатектомії.

З урахуванням виявлених відмінностей проведено стратифікаційний аналіз у межах окремих типів хірургічного доступу. Результати наведено в таблиці 3.4. У межах кожного типу втручання статистично значущих відмінностей між групою з НАДТ та без неї не виявлено ($p>0,05$).

Таблиця 3.4.

Периопераційні результати залежно від типу радикальної простатектомії у досліджуваних групах

Тип операції	Показник	Група дослідження (n=84)	Група порівняння (n=91)	p
ВРПЕ	ЧХВ, хв: медіана (MKI)	180 (160 – 225)	200 (182 – 222)	0,711
	ОК, мл: медіана (MKI)	350 (200 – 500)	500 (300 – 500)	0,309
ЛРПЕ	ЧХВ, хв: медіана (MKI)	200 (185 – 240)	220 (180 – 250)	0,645
	ОК, мл: медіана (MKI)	200 (100 – 300)	200 (100 – 300)	0,777
ЕЕРПЕ	ЧХВ, хв: медіана (MKI)	220 (180 – 240)	195 (165 – 230)	0,291
	ОК, мл: медіана (MKI)	200 (100 – 325)	300 (175 – 500)	0,061

Отримані результати свідчать, що відсутність відмінностей у периопераційних показниках між групами не залежить від типу хірургічного доступу.

Аналіз післяопераційних ускладнень, класифікованих за Clavien-Dindo, не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($p>0,05$). Загальна частота ускладнень становила 17,1% і була співставною у групі НАДТ (15,5%) та групі порівняння (18,7%). Детальна структура ускладнень наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Частота післяопераційних ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo

Ускладнення	Загальна когорта (n=175)	Група дослідження (n=84)	Група порівняння (n=91)	p
Будь-яке ускладнення, n (%)	30 (17,1%)	13 (15,5%)	17 (18,7%)	0,57
Clavien-Dindo I, n (%)	11 (6,3%)	2 (2,4%)	9 (9,9%)	0,06
Clavien-Dindo II, n (%)	10 (5,7%)	6 (7,1%)	4 (4,4%)	0,52
Clavien-Dindo $\geq$ III, n (%)	5 (2,9%)	3 (3,6%)	2 (2,2%)	0,67

У структурі ускладнень переважали ускладнення I ступеня тоді як ускладнення $\geq$ III ступеня мали поодинокий характер.

Аналіз окремих ускладнень показав, що більшість із них мали низьку частоту. Водночас лімфорея частіше спостерігалася у групі без НАДТ ($p=0,006$), що слід інтерпретувати з обережністю з огляду на невелику кількість випадків. Розподіл окремих ускладнень наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

Структура післяопераційних ускладнень у досліджуваних групах

Ускладнення	Загальна когорта (n=175)	Група дослідження (n=84)	Група порівняння (n=91)	p
Негерметичність везико-уретрального анастомозу, n (%)	3 (1,7%)	2 (2,4%)	1 (1,1%)	0,62

Ускладнення	Загальна когорта (n=175)	Група дослідження (n=84)	Група порівняння (n=91)	p
Лімфорея, n (%)	8 (4,6%)	0 (0%)	8 (8,8%)	0,006
Гемотрансфузія, n (%)	10 (5,7%)	6 (7,1%)	4 (4,4%)	0,52
Цистостомія (неспроможність анастомозу/ректо- уринарна нориця), n (%)	4 (2,3%)	2 (2,4%)	2 (2,2%)	1,00
Кишкова непрохідність, n (%)	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,48
Неспроможність анастомозу (ревізія/ре- анастомоз), n (%)	2 (1,1%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	1,00
Пошкодження сечоводу (ліквідація), n (%)	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,48
Травма магістральної судини (ліквідація), n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0,49

Аналіз залежно від тривалості НАДТ не виявив статистично значущого впливу на периопераційні показники ($p > 0,05$). Відповідні результати наведено в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7.

Периопераційні показники залежно від тривалості неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Периопераційні параметри	Тривалість НАДТ			p
	1 – 2 місяці (n = 28)	3 місяці (n = 29)	>3 місяців (n = 27)	
Час хірургічного втручання (хв): медіана (МКІ)	207 (180 – 240)	200 (172 – 240)	190 (160 – 240)	0,500
Об'єм крововтрати (мл): медіана (МКІ)	250 (150 – 475)	200 (150 - 325)	200 (100 – 400)	0,687
Гемотрансфузія: n (%)	4 (14,3%)	0 (0%)	2 (7,4%)	0,111
Пошкодження суміжних органів: n (%)				
Пряма кишка	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,393
Сечоводи	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Сечовий міхур	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Магістральні судини	-	-	-	

Аналогічні дані отримано при аналізі залежно від типу НАДТ ($p > 0,05$), що відображено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8.

Периопераційні показники залежно від типу неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Периопераційні параметри	Тип НАДТ		p
	Агоністи ЛГРГ (n = 54)	Агоністи ЛГРГ + БАР (n = 30)	
Час хірургічного втручання (хв): медіана (МКІ)	202,5 (180,0 – 236,2)	190,0 (167,5 – 240,0)	0,613
Об'єм крововтрати (мл): медіана (МКІ)	200,0 (100,0 – 362,5)	275,0 (150,0 – 500,0)	0,212
Гемотрансфузія: n (%)	3 (5,6%)	3 (10,0%)	0,365

Периопераційні параметри	Тип НАДТ		р
	Агоністи ЛГРГ (n = 54)	Агоністи ЛГРГ + БАР (n = 30)	
Пошкодження суміжних органів: n (%)			
Пряма кишка	0 (0%)	1 (3,3%)	0,307
Сечоводи	1 (1,9%)	0 (0%)	
Сечовий міхур	1 (1,9%)	0 (0%)	
Магістральні судини	-	-	

Додатковий аналіз розподілу типів хірургічних втручань залежно від тривалості та типу НАДТ не виявив статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$). Результати цього аналізу представлені на рисунка 3.3 – 3.4, що дозволяє виключити вплив зазначених факторів як джерела систематичної помилки.

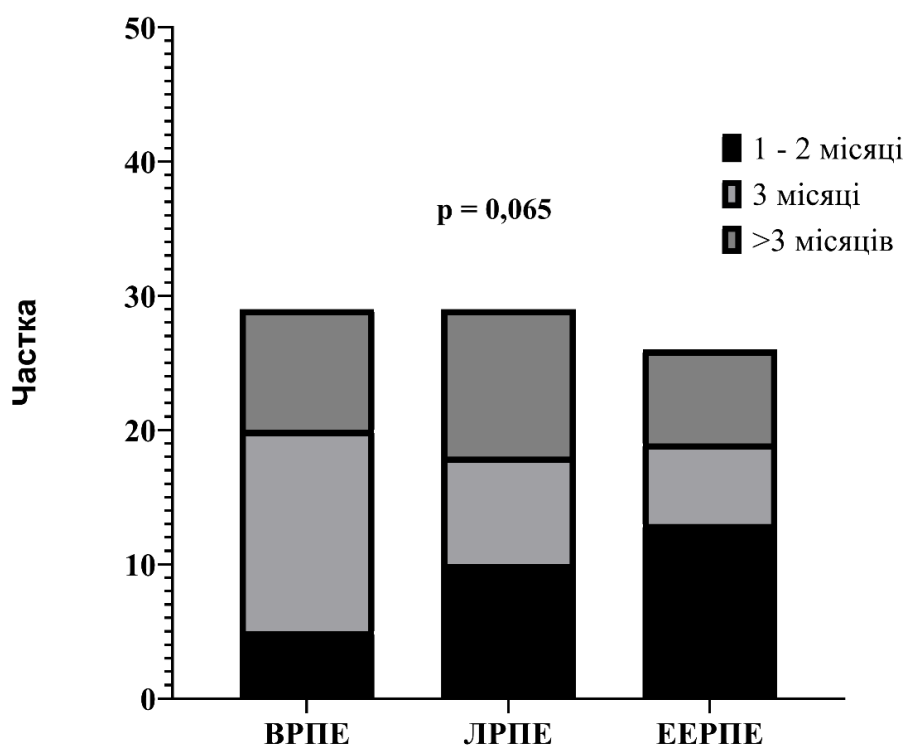


Рисунок 3.3. Розподіл типів радикальної простатектомії залежно від тривалості неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.

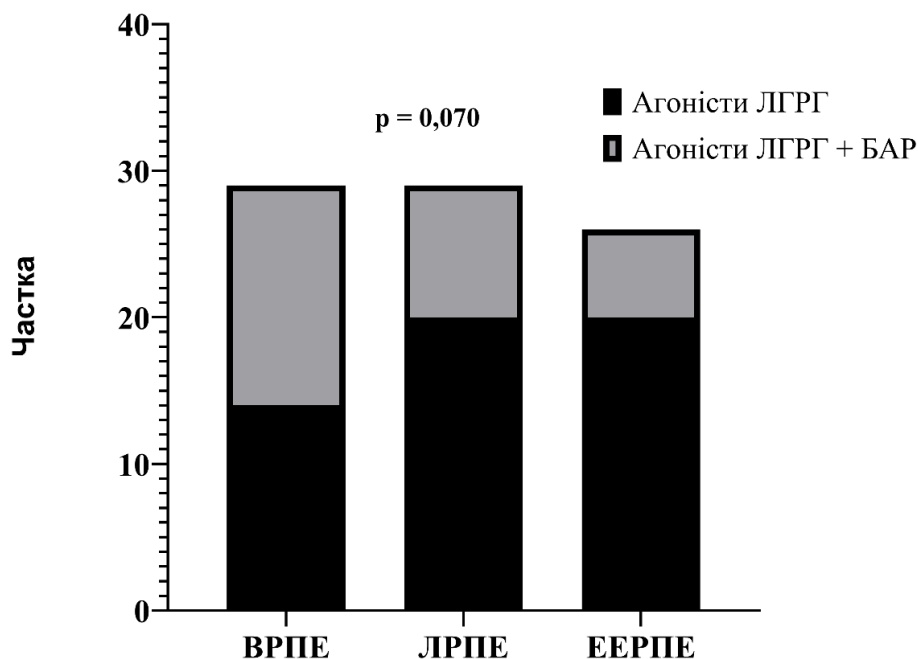


Рисунок 3.4. Розподіл типів радикальної простатектомії залежно від типу неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.

Таким чином, застосування НАДТ не впливає на перебіг РПЕ, не асоціюється зі збільшенням тривалості операції, ОК та частоти післяопераційних ускладнень. Тривалість і тип НАДТ також не мають суттєвого впливу на періопераційні показники. Основним фактором, що визначає варіабельність періопераційних результатів, є тип хірургічного доступу.

3.2. Клініко-патологічні зміни пухлинного процесу після застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Клініко-патологічні характеристики пухлини після виконання РПЕ відображають сумарний вплив біологічних властивостей новоутворення та проведення передопераційного лікування. Оцінка цих показників дозволяє встановити, чи супроводжується застосування НАДТ змінами морфологічної структури пухлини та ступеня її локальної поширеності.

З урахуванням гормонозалежного характеру РПЗ можна очікувати, що НАДТ впливає на мікроскопічні характеристики пухлини, зокрема на її інвазивні

властивості та взаємодію з оточуючими структурами. У зв'язку з цим проведено порівняльний аналіз клініко-патологічних параметрів між пацієнтами, які отримували НАДТ, та пацієнтами без попередньої терапії.

Порівняльний аналіз клініко-патологічних характеристик пацієнтів після виконання РПЕ дозволив оцінити вплив НАДТ на морфологічні прояви пухлинного процесу.

Основні патологічні характеристики пухлини наведено в таблиці 3.9. Як видно з таблиці 3.9, у групі НАДТ спостерігалися відмінності за рядом показників порівняно з групою без попередньої терапії.

Таблиця 3.9

Клініко-патологічні результати у пацієнтів після радикальної простатектомії залежно від застосування неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

Параметри	Загальна когорта (n=175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Клінічні параметри				
Об'єм ПЗ перед РПЕ (см ³), медіана (МКІ)	39,7 (28,4 – 54,3)	36,1 (24,7 – 53,1)	42,3 (33,8 – 57,2)	0,004
ПСА перед РПЕ (нг/мл), медіана (МКІ)	8,5 (1,2 – 19,8)	1,1 (0,4 – 3,9)	18,6 (12,4 – 27,9)	<0,001
Патологічна стадія: n (%)				
T ₀	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,039
T _{2a}	9 (6,9%)	7 (8,3%)	2 (2,2%)	
T _{2b}	12 (6,9%)	8 (9,5%)	4 (4,4%)	
T _{2c}	71 (40,6%)	36 (42,8%)	35 (38,5%)	
T _{3a}	22 (12,6%)	5 (6,0%)	17 (18,7%)	
T _{3b}	59 (33,7%)	26 (31,0%)	33 (36,2%)	
T ₄	1 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	

Параметри	Загальна когорта (n=175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Статус патологічної стадії: n (%)				0,003
Зниження до ЛРПЗ	17 (9,7%)	11 (13,1%)	6 (6,6%)	
Підвищення до МРПЗ	52 (29,7%)	15 (17,9%)	37 (40,7%)	
Без змін	106 (60,6%)	58 (69,0%)	48 (52,7%)	
Патологічний ступінь за ISUP: n (%)				
ISUP – 1: n (%)	47 (26,9%)	26 (30,9%)	21 (23,0%)	0,244
ISUP – 2: n (%)	63 (36,0%)	31 (37,0%)	32 (35,2%)	
ISUP – 3: n (%)	36 (20,6%)	16 (19,1%)	20 (22,0%)	
ISUP – 4: n (%)	14 (8,0%)	4 (4,7%)	10 (11,0%)	
ISUP – 5: n (%)	15 (8,6%)	7 (8,3%)	8 (8,8%)	
Статус патологічного ІГ: n (%)				0,828
Зниження	46 (26,3%)	23 (27,4%)	23 (25,3%)	
Підвищення	56 (32,0%)	25 (29,8%)	31 (34,1%)	
Без змін	73 (41,7%)	36 (42,9%)	37 (40,7%)	
Позитивний хірургічний край: n (%)	57 (32,6%)	9 (10,7%)	48 (52,7%)	<0,001
Периневральна інвазія: n (%)	95 (54,3%)	33 (39,3%)	62 (68,1%)	<0,001
Інвазія в лімфатичні вузли: n (%)	37 (21,1%)	16 (19,0%)	21 (23,0%)	0,321
Кількість позитивних лімфатичних вузлів				0,453
0: n (%)	138 (78,9%)	68 (81,0%)	70 (76,9%)	
1: n (%)	17 (9,7%)	6 (7,1%)	11 (12,1%)	
≥2: n (%)	20 (11,4%)	10 (11,9%)	10 (11,0%)	

Аналіз патологічної стадії пухлини виявив статистично значущі відмінності між групами (p=0,039). Зокрема у групі НАДТ частіше спостерігалися більш

сприятливі варіанти локальної поширеності пухлинного процесу, зокрема локалізовані форми РПЗ.

Додатково встановлено статистично значущі відмінності при оцінці трансформації патологічної стадії ($p=0,003$). У групі НАДТ частіше відзначалося зниження стадії до локалізованого РПЗ, тоді як у групі без терапії переважало підвищення стадії до місцево-розповсюдженого пухлинного процесу.

Аналіз патологічного ступеня диференціювання за ISUP не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,244$). Аналогічно, не встановлено достовірних відмінностей при оцінці трансформації патологічного ступеню за ISUP ($p=0,828$), що не дозволяє вважати НАДТ фактором, який впливає на гістологічну градацію пухлини.

Водночас при оцінці статусу хірургічного краю встановлено статистично значуще зниження частоти ПХК у групі НАДТ порівняно з групою без терапії (10,7% проти 52,7%, $p<0,001$).

Аналогічно, частота ПНІ була достовірно нижчою у групі НАДТ (39,3% проти 68,1%, $p<0,001$), що свідчить про зниження інвазивних властивостей пухлини після проведення передопераційної гормональної терапії.

Аналіз ураження лімфатичних вузлів не виявив статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,321$), так само, як і розподіл за кількістю позитивних лімфатичних вузлів ($p=0,453$). Це вказує на відсутність впливу НАДТ на регіонарне метастазування.

Аналіз клінічних параметрів залежно від типу НАДТ (табл. 3.10) продемонстрував, що пацієнти які отримували агоністи ЛГРГ у комбінації з БАР, мали достовірну вищу концентрацію ПСА перед початком лікування порівняно з пацієнтами, які отримували лише агоністи ЛГРГ (28,0 проти 18,0 нг/мл, $p=0,020$), що свідчить про більш несприятливий вихідний онкологічний профіль.

**Клінічна характеристика пацієнтів залежно від типу неоад'ювантної
андроген-деприваційної терапії**

Параметри	Тип НАДТ		p
	Агоністи ЛГРГ (n = 54)	Агоністи ЛГРГ + БАР (n = 30)	
Клінічні параметри			
ПСА перед НАДТ (нг/мл): медіана (МКІ)	18,0 (2,7 – 130,5)	28,0 (9,0 – 242,0)	0,020
ПСА після НАДТ (нг/мл): медіана (МКІ)	3,4 (0.03 – 28,0)	0,6 (0,08 – 11,4)	0,239
Об’єм ПЗ перед НАДТ (см3): медіана (МКІ)	55,9 (21.2 – 207.3)	53,3 (22,7 – 165,4)	0,436
Об’єм ПЗ після НАДТ (см3): медіана (МКІ)	39,4 (17.6 – 146.6)	30,2 (11.2 – 121.2)	0,076
Клінічна стадія: n (%)			
T _{2a}	2 (3,7%)	2 (10,0%)	0,130
T _{2b}	6 (11,1%)	0 (0%)	
T _{2c}	27 (50,0%)	16 (53,3%)	
T _{3a}	3 (5,5%)	1 (3,3%)	
T _{3b}	16 (29,6%)	8 (26,7%)	
T ₄	0 (0%)	2 (6,7%)	
Ступінь за ISUP після біопсії n (%)			
ISUP – 1: n (%)	17 (31,5%)	11 (36,7%)	0,990
ISUP – 2: n (%)	17 (31,5%)	8 (26,7%)	
ISUP – 3 : n (%)	8 (14,8%)	5 (16,7%)	
ISUP – 4: n (%)	7 (13,0%)	4 (13,3%)	
ISUP – 5: n (%)	8 (9,3%)	2 (6,6%)	
Група ризику за NCCN: n (%)			
Низький	1 (0%)	1 (3,3%)	0,320
Проміжний сприятливий	9 (16,7%)	2 (6,7%)	
Проміжний несприятливий	10 (18,5%)	5 (16,7%)	
Високий	11 (20,4%)	10 (33,3%)	
Дуже високий	24 (44,4%)	12 (40,0%)	

Після проведення НАДТ статистично значущих відмінностей між групами за концентрацією ПСА не виявлено ($p=0,239$). Аналогічно, об'єм ПЗ до лікування не відрізнявся між групами ($p=0,436$), тоді як після лікування відзначалася тенденція до менших значень у групі комбінованої терапії, яка однак не досягла статистичної значущості ($p=0,076$).

Отримані результати, свідчать, що інтенсифікація гормональної терапії не супроводжується достовірною перевагою щодо основних клінічних параметрів перед РПЕ.

Аналіз залежно від тривалості НАДТ (табл 3.11) показав, що групи були зіставними за вихідними клінічними характеристиками ($p>0,05$). Водночас після проведення терапії встановлено статистично значущі відмінності за концентрацією ПСА ($p<0,001$) та об'ємом ПЗ ($p=0,021$) залежно від тривалості НАДТ.

Таблиця 3.11

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від тривалості неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Параметри	Тривалість НАДТ			p
	1-2 місяці	3 місяці	>3 місяців	
Тип НАДТ: n (%)				
Агоністи ЛГРГ, n (%)	20 (71,4%)	18 (62,1%)	16 (59,3%)	0,612 ^{x2}
Агоністи ЛГРГ + БАР, n (%)	8 (28,6%)	11 (37,9%)	11 (40,7%)	
Клінічні параметри: n (%)				
ПСА перед НАДТ (нг/мл): медіана (МКІ)	16,5 (2,7 – 53,3)	22,3 (5,5 – 217,3)	25,7 (7,4 – 242,0)	0,138*
ПСА після НАДТ (нг/мл): медіана (МКІ)	5,5 (0,07 – 28,0)	1,48 (0,1 – 6,7)	2,08 (0,03 – 19,9)	<0,001*
Об’єм ПЗ перед НАДТ (см3):медіана (МКІ)	53,0 (21,2 – 143,4)	54,3 (22,7 – 207,3)	58,4 (34,2 – 165,4)	0,974
Об’єм ПЗ після НАДТ (см3): медіана (МКІ)	41,4 (18,2 – 125,2)	34,6 (18,8 – 164,6)	27,1 (11,2 -121,2)	0,021

Параметри	Тривалість НАДТ			p
	1-2 місяці	3 місяці	>3 місяців	
Клінічна стадія: n (%)				
T _{2a}	4 (14,3%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0,051 ^{x2}
T _{2b}	4 (14,3%)	1 (3,4%)	1 (3,7%)	
T _{2c}	14 (50,0%)	12 (41,4%)	17 (63,0%)	
T _{3a}	2 (7,1%)	2 (6,9%)	0 (0%)	
T _{3b}	4 (14,3%)	11 (37,9%)	9 (33,3%)	
T ₄	0 (0%)	2 (6,9%)	0 (0%)	
Ступінь за ISUP після біопсії n (%)				
ISUP – 1: n (%)	9 (32,1%)	6 (20,7%)	13 (48,1%)	0,487 ^{x2}
ISUP – 2: n (%)	11 (39,3%)	8 (27,6%)	6 (22,2%)	
ISUP – 3 : n (%)	2 (7,1%)	8 (27,6%)	3 (11,1%)	
ISUP – 4: n (%)	4 (14,3%)	4 (13,8%)	3 (11,1%)	
ISUP – 5: n (%)	2 (7,2%)	3 (10,3%)	2 (7,4%)	
Група ризику за NCCN: n (%)				
Низький	1 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,108 ^{x2}
Проміжний сприятливий	6 (21,4%)	1 (3,4%)	4 (14,8%)	
Проміжний несприятливий	6 (21,4%)	7 (24,1%)	2 (7,4%)	
Високий	4 (14,3%)	6 (20,7%)	11 (40,7%)	
Дуже високий	11 (39,3%)	15 (51,7%)	10 (37,0%)	

При цьому для об'єму ПЗ після лікування простежувалася більш виражена редукція за більшої тривалості терапії. Щодо концентрації ПСА після НАДТ, виявлені відмінності свідчать про залежність біохімічної відповіді від тривалості лікування, однак без чіткої лінійної тенденції.

Таким чином, тривалість НАДТ більшою мірою асоціюється зі змінами клінічної відповіді пухлини, ніж тип проведеної терапії.

Аналіз патологічних результатів залежно від тривалості НАДТ (табл. 3.12) не виявив статистично значущого впливу тривалості терапії на більшість

патологічних показників, включаючи патологічну стадію пухлини, статус її трансформації, ступінь диференціювання за ISUP, статус патологічного ІГ, частоту ПХК та ПНІ ($p>0,05$).

Таблиця 3.12

Патологічні результати радикальної простатектомії залежно від тривалості неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Патологічні параметри	Тривалість НАДТ			p	
	1-2 місяці	3 місяці	>3 місяців		
Патологічна стадія: n (%)					
T ₀	0 (0%)	1 (3,4%)	0 (0%)	0,633	
T _{2a}	3 (10,7%)	3 (10,3%)	1 (3,7%)		
T _{2b}	2 (7,1%)	2 (6,9%)	4 (14,8%)		
T _{2c}	15 (53,6%)	12 (41,4%)	9 (33,3%)		
T _{3a}	1 (3,6%)	1 (3,4%)	3 (11,1%)		
T _{3b}	7 (25,0%)	10 (34,5%)	9 (33,3%)		
T ₄	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,7%)		
Статус патологічної стадії: n (%)					0,263
Зниження до ЛРПЗ	3 (10,7%)	6 (20,7%)	2 (7,4%)		
Підвищення до МРПЗ	7 (25,0%)	2 (6,9%)	6 (22,2%)		
Без змін	18 (64,3%)	21 (72,4%)	19 (70,4%)		
Патологічний ступінь за ISUP: n (%)					
ISUP – 1: n (%)	12 (42,9%)	9 (31,0%)	5 (18,5%)	0,212	
ISUP – 2: n (%)	7 (25,0%)	10 (34,5%)	14 (51,9%)		
ISUP – 3: n (%)	7 (25,0%)	5 (17,2%)	4 (14,8%)		
ISUP – 4: n (%)	0 (0%)	1 (3,4%)	3 (11,1%)		
ISUP – 5: n (%)	2 (7,2%)	4 (13,7%)	1 (3,7%)		
Статус патологічного ІГ: n (%)					0,091
Зниження	7 (25,0%)	10 (34,5%)	6 (22,2%)		
Підвищення	5 (17,9%)	7 (24,1%)	13 (48,1%)		
Без змін	16 (57,1%)	12 (41,4%)	8 (29,6%)		
Позитивний хірургічний край: n (%)	3 (10,7%)	4 (13,8%)	2 (7,4%)	0,470	
Периневральна інвазія: n (%)	9 (32,1%)	11 (37,9%)	13 (48,1%)	0,742	

Патологічні параметри	Тривалість НАДТ			p
	1-2 місяці	3 місяці	>3 місяців	
Інвазія в лімфатичні вузли: n (%)	1 (3,6%)	9 (31,0%)	6 (22,2%)	0,027
Кількість позитивних лімфатичних вузлів				0,095
0: n (%)	27 (96,4%)	20 (69,0%)	21 (77,8%)	
1: n (%)	0 (0%)	3 (10,3%)	3 (11,1%)	
≥2: n (%)	1 (3,6%)	6 (20,7%)	3 (11,1%)	

Водночас встановлено статистично значущий зв'язок між тривалістю НАДТ та частотою ІЛФ ($p=0,027$). Однак з огляду на відсутність аналогічних змін інших патологічних показників цей результат слід інтерпретувати з обережністю, оскільки він може відображати вихідні відмінності у характеристиці пухлинного процесу між підгрупами.

Аналіз патологічних характеристик пухлини залежно від типу НАДТ (табл. 3.13) не виявив статистично значущого впливу інтенсифікації гормональної терапії на більшість досліджуваних показників, включаючи патологічну стадію пухлини, ступінь диференціювання за ISUP, статус патологічного ІГ, частоту ПХК та ПНІ ($p>0,05$).

Таблиця 3.13

Патологічні результати радикальної простатектомії залежно від типу неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії

Патологічні параметри	Тип НАДТ		p
	Агоністи ЛГРГ (n = 54)	Агоністи ЛГРГ + БАР (n = 30)	
Патологічна стадія: n (%)			
T ₀	0 (0%)	1 (3,3%)	0,189
T _{2a}	5 (9,3%)	2 (6,7%)	
T _{2b}	8 (14,8%)	0 (0%)	
T _{2c}	23 (42,6%)	13 (43,3%)	

Патологічні параметри	Тип НАДТ		p
	Агоністи ЛГРГ (n = 54)	Агоністи ЛГРГ + БАР (n = 30)	
T _{3a}	3 (5,6%)	2 (6,7%)	
T _{3b}	15 (27,8%)	11 (36,7%)	
T ₄	0 (0%)	1 (3,3%)	
Статус патологічної стадії: n (%)			0,275
Зниження до ЛРПЗ	7 (13,0%)	4 (13,3%)	
Підвищення до МРПЗ	7 (13,0%)	8 (26,7%)	
Без змін	40 (74,1%)	18 (60,0%)	
Патологічний ступінь за ISUP: n (%)			
ISUP – 1: n (%)	17 (31,5%)	9 (30,0%)	0,988
ISUP – 2: n (%)	20 (37,0%)	11 (36,7%)	
ISUP – 3: n (%)	10 (18,5%)	6 (20,0%)	
ISUP – 4: n (%)	2 (3,7%)	2 (6,7%)	
ISUP – 5: n (%)	5 (9,3%)	2 (6,6%)	
Статус патологічного ІГ: n (%)			0,803
Зниження	16 (29,6%)	7 (23,3%)	
Підвищення	16 (29,6%)	9 (30,0%)	
Без змін	22 (40,7%)	14 (46,7%)	
Позитивний хірургічний край: n (%)	5 (9,3%)	4 (13,3%)	0,407
Периневральна інвазія: n (%)	18 (33,3%)	15 (50,0%)	0,103
Інвазія в лімфатичні вузли: n (%)	6 (11,1%)	10 (33,3%)	0,015
Кількість позитивних лімфатичних вузлів			0,018
0: n (%)	48 (88,9%)	20 (66,7%)	
1: n (%)	1 (1,9%)	5 (16,7%)	
≥2: n (%)	(9,3%)	5 (16,7%)	

Водночас встановлено статистично значущі відмінності щодо ураження лімфатичних вузлів: у групі комбінованої терапії частіше виявлялися ІЛФ

($p=0,015$), а також відзначалася більша кількість позитивних лімфатичних вузлів ($p=0,018$).

З урахуванням того, що пацієнти, які отримували комбіновану терапію, мали більш несприятливі вихідні клінічні характеристики, ці відмінності ймовірно, відображають початкову агресивність пухлинного процесу, а не безпосередній ефект інтенсифікації гормональної терапії.

З метою визначення незалежних предикторів патологічних результатів проведено бінарний логістичний регресійний аналіз (табл. 3.14).

Таблиця 3.14.

Бінарний логістичний регресійний аналіз факторів, асоційованих із патологічними результатами радикальної простатектомії

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВШ	95% ДІ	p	ВШ	95% ДІ	p
Позитивний хірургічний край						
НАДТ (Агоністи ЛГРГ)	0,091	0,033 – 0,250	<0,001			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР)	0,138	0,045 – 0,427	0,001			
НАДТ 1-2 місяці	0,108	0,030 – 0,381	0,001			
НАДТ 3 місяці	0,143	0,046 – 0,445	0,001			
НАДТ >3 місяців	0,072	0,016 – 0,321	0,001			
ПНІ	23,976	8,110 – 70,879	<0,001	20,235	6,467 – 63,309	<0,001
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 1-2 місяці)	0,047	0,006 – 0,367	0,004			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 3 місяці)	0,256	0,078 – 0,837	0,024			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР >3 місяців)	0,199	0,041 – 0,973	0,046			
Інвазія в лімфатичні вузли						
НАДТ (Агоністи ЛГРГ)	0,417	0,157 – 1,109	0,080			

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВШ	95% ДІ	p	ВШ	95% ДІ	p
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 1-2 місяці)	0,123	0,016 – 0,963	0,046			
ПНІ	14,306	4,193 – 48,814	<0,001	12,632	3,616 – 44,121	<0,001
Периневральна інвазія						
НАДТ (Агоністи ЛГРГ)	0,234	0,114 – 0,479	<0,001	0,213	0,068 – 0,668	0,008
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР)	0,468	0,202 – 1,084	0,076			
НАДТ 1-2 місяці	0,222	0,089 – 0,549	0,001			
НАДТ 3 місяці	0,286	0,120 – 0,682	0,005			
НАДТ >3 місяців	0,434	0,181 – 1,041	0,062			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 1-2 місяці)	0,156	0,052 – 0,470	0,001			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 3 місяці)	0,374	0,134 – 1,047	0,061			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ >3 місяців)	0,195	0,063 – 0,605	0,005			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР 3 місяці)	0,175	0,043 – 0,710	0,015	0,080	0,008 – 0,834	0,035

Встановлено, що застосування НАДТ достовірно асоціюється зі зниженням ризику ПХК (ВШ=0,091, $p<0,001$), що відповідає приблизно 11-кратному зменшенню ймовірності його виникнення. Найбільш виражений ефект спостерігався при тривалості терапії понад 3 місяців (ВШ=0,072, $p<0,001$).

ПНІ виступала незалежним предиктором ПХК, підвищуючи ризик його виникнення більш ніж у 20 разів (ВШ=20,235, $p<0,001$). Аналіз факторів, що впливають на наявність ПНІ, показав, що застосування НАДТ асоціюється зі зниженням її ризику (ВШ=0,213, $p=0,008$), що відповідає приблизно 79% зменшенню ймовірності її виявлення. Крім того, ПНІ була незалежним

предиктором ІЛФ, підвищуючи ризик їх метастатичного ураження більш ніж у 12 разів (ВШ=12,632, $p<0,001$)

Для оцінки факторів, що впливають на трансформацію патологічної стадії пухлини, проведено мультиноміальний логістичних регресійний аналіз (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Мультиноміальний логістичний регресійний аналіз факторів трансформації патологічної стадії раку передміхурової залози

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВШ	95% ДІ	p	ВШ	95% ДІ	p
Підвищення стадії до МРРПЗ						
НАДТ (Агоністи ЛГРГ)	0,227	0,091 – 0,564	0,001			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР)	0,577	0,226 – 1,471	0,249			
НАДТ 1-2 місяці	0,505	0,191 – 1,334	0,168			
НАДТ 3 місяці	0,124	0,027 – 0,561	0,007			
НАДТ >3 місяців	0,410	0,149 – 1,128	0,084			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 1-2 місяці)	0,278	0,074 – 1,039	0,057	0,225	0,054 – 0,939	0,041
НАДТ (Агоністи ЛГРГ 3 місяці)	0,185	0,040 – 0,867	0,032			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ >3 місяців)	0,200	0,042 – 0,940	0,041	0,227	0,037 – 2,062	0,210
Вік	-	-	-	0,898	0,838 – 0,962	0,002
Група ризику за NCCN	-	-	-	0,703	0,480 – 1,031	0,071
Зниження стадії до ЛРПЗ						
НАДТ 3 місяці	2,286	0,660 – 7,917	0,192			
НАДТ (Агоністи ЛГРГ + БАР 3 місяці)	4,571	1,027 – 20,347	0,046			

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВШ	95% ДІ	p	ВШ	95% ДІ	p
Група ризику за NCCN	-	-	-	3,626	1,420 – 9,260	0,007

Встановлено, що застосування НАДТ асоціюється зі зниженням ризику підвищення патологічної стадії пухлини. Зокрема, при тривалості терапії 3 місяці ризик прогресії до місцево-розповсюдженого процесу знижувався приблизно на 88% (ВШ=0,124, $p=0,007$).

У багатофакторному аналізі вік пацієнтів виступав незалежним предиктором, що знижує ризику підвищення стадії (ВШ=0,898, $p=0,002$). Водночас застосування комбінованої терапії протягом 3 місяців асоціювалося з підвищенням імовірності зниження патологічної стадії до локалізованого процесу (ВШ=4,571, $p=0,046$). Додатково встановлено, що стратифікація за групою ризик за NCCN є незалежним предиктором зниження стадії пухлини (ВШ=3,626, $p=0,007$).

Таким чином, застосування НАДТ перед РПЕ асоціюється з покращенням локальних патологічних результатів, зокрема зі зниження частоти ПХК та ПНІ, а також із більш сприятливою трансформацією патологічної стадії пухлини. Водночас НАДТ не впливає на ступінь диференціювання пухлини та не має визначального впливу на регіонарне метастазування.

Тип та тривалість НАДТ не демонструють самостійного впливу на більшість патологічних показників, а виявлені відмінності між підгрупами, ймовірно, зумовлені вихідними клінічними характеристиками пацієнтів.

Отже, основний ефект НАДТ реалізується за рахунок зменшення локального пухлинного навантаження та інвазивних властивостей пухлини.

Розділ 3.3. Віддалені онкологічні результати радикальної простатектомії залежно від застосування неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

З метою оцінки впливу НАДТ перед РПЕ на віддалені онкологічні результати проведено аналіз ББВ, ЗВ та КСВ.

Загальна медіана періоду спостереження становила 60 місяців (46 – 82). У групі пацієнтів, які отримували НАДТ, медіана спостереження становила 56 місяців (16 – 108), тоді як у групі порівняння – 68 місяців (11 – 107), без статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,110$).

Частота БР становила 73,8% у групі НАДТ та у 80,2% групі без НАДТ ($p=0,313$). Частка пацієнтів без БР становила 26,2% та 19,8% відповідно. Проведення ПТ відзначалося у 52,4% пацієнтів групи НАДТ та у 61,5% пацієнтів групи порівняння ($p=0,221$). На момент завершення спостереження живими залишалися 86,9% пацієнтів у групі НАДТ та 76,9% у групі без НАДТ ($p=0,213$). Смерть, асоційована з РПЗ, була зафіксована у 8,3% та 16,5% пацієнтів відповідно, однак статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p=0,080$).

Детальна характеристика періоду спостереження та частоти основних подій наведена в таблиці 3.16.

Таблиця 3.16

Характеристика періоду спостереження та частоти основних подій у пацієнтів залежно від застосування неоад'ювантної андроген-деприваційної терапії

Параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
Спостереження (місяці): медіана (MKI)	60 (46 – 82)	56 (16 – 108)	68 (11 – 107)	0,110
Біохімічний рецидив				0,313
Біохімічний рецидив: n (%)	135 (77,1%)	62 (73,8%)	73 (80,2%)	
Без біохімічного рецидиву: n (%)	40 (22,9%)	22 (26,2%)	18 (19,8%)	

Параметри	Загальна когорта (n = 175)	Група дослідження (n = 84)	Група порівняння (n = 91)	p
ПТ				0,221
ПТ: n (%)	100 (57,1%)	44 (52,4%)	56 (61,5%)	
Без ПТ: n (%)	75 (42,9%)	40 (47,6%)	35 (38,5%)	
Вживаність				
Живі: n (%)	143 (81,7%)	73 (86,9%)	70 (76,9%)	0,213
Померлі з інших причин: n (%)	10 (5,7%)	4 (4,8%)	6 (6,6%)	0,206
РПЗ-асоційована смерть: n (%)	22 (12,6%)	7 (8,3%)	15 (16,5%)	0,080

Як видно з таблиці 3.16, групи є співставними за тривалістю спостереження та частотою основних подій, що дозволяє коректно оцінювати віддалені онкологічні результати.

Аналіз ББВ продемонстрував статистично значущу перевагу у пацієнтів, які отримували НАДТ. Відповідні криві Каплана-Мейєра наведено на рисунку 3.5.

Медіана ББВ становила 40 місяців (95% ДІ: 24,3 – 55,7) у групі НАДТ порівняно з 12 місяцями (95% ДІ: 11,6 – 12,4) у групі без НАДТ. Таким чином, застосування НАДТ асоціюється з більш ніж 3-кратним подовженням медіани безрецидивного перебігу.

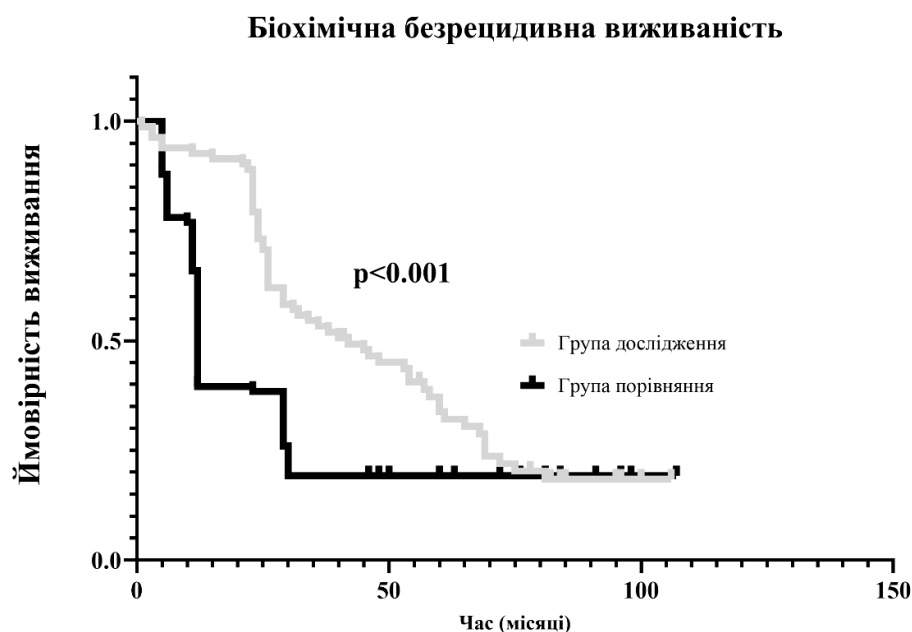


Рисунок 3.5. Криві Каплана-Мейєра для біохімічної безрецидивної виживаності залежно від застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.

За результатами порівняння кривих встановлено статистично значущу різницю між групами ($\chi^2=9,838$, $p<0,001$), що свідчить про більш сприятливий перебіг захворювання у пацієнтів, які отримували неoad'ювантну терапію.

Результати однофакторного та багатофакторного регресійного аналізу Кокса наведені в таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Результати однофакторного та багатофакторно регресійного аналізу Кокса для біохімічної безрецидивної виживаності

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
Біохімічна безрецидивна виживаність						
НАДТ	0,594	0,422 – 0,837	0,003	0,635	0,431 – 0,936	0,022

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
Група ризику за NCCN (Високий/Дуже високий ризик)	2,227	1,525 – 3,251	<0,001	2,446	1,649 – 3,629	<0,001
ПНІ	3,158	2,187 – 4,561	<0,001	1,967	1,276 – 3,032	0,002
ПХК	3,848	2,676 – 5,535	<0,001	2,698	1,722 – 4,229	<0,001

У багатофакторному аналізі встановлено, що застосування НАДТ асоціюється зі зниженням ризику БР на 36,5% (ВР=0,635, 95% ДІ: 0,431 – 0,936, $p=0,022$). Водночас наявність ПНІ підвищувала рецидиву майже в 2 рази (ВР=1,967, $p=0,002$), а ПХК – у 2,7 рази (ВР=2,698, $p<0,001$). Пацієнти з високим та дуже високим ризиком за NCCN мали підвищений ризик БР більш ніж 2,4 рази (ВР=2,446, $p<0,001$).

Додатковий аналіз ризику БР в підгрупах НАДТ наведено в таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

Результати однофакторного аналізу Кокса для біохімічної безрецидивної виживаності в підгрупах неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії порівняно з групою порівняння

Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	р
Тривалість НАДТ			
НАДТ 1-2 місяці проти без НАДТ	0,535	0,327 – 0,873	0,012
НАДТ 3 місяців проти без НАДТ	0,577	0,348 – 0,958	0,034
НАДТ >3 місяців проти без НАДТ	0,684	0,423 – 1,106	0,122
Тип НАДТ			
Агоністи ЛГРГ проти без НАДТ	0,607	0,410 – 0,898	0,012
Агоністи ЛГРГ + БАР проти без НАДТ	0,574	0,358 – 0,921	0,021

Застосування НАДТ тривалістю 1-2 місяці асоціювалося зі зниженням БР на 46,5% (ВР=0,535, 95% ДІ: 0,327 – 0,873, $p=0,012$), а тривалість 3 місяці – на 42,3% (ВР=0,577, 95% ДІ: 0,348 – 0,958, $p=0,034$) порівняно з пацієнтами без НАДТ. Для тривалості понад 3 місяці відзначалася тенденція до зниження ризику рецидиву, однак статистичної значущості не досягнуто (ВР=0,684, $p=0,122$).

Аналогічно, як застосування агоністів ЛГРГ, так і їх комбіноване застосування з БАР асоціювалися зі статистично значущим зниженням ризику БР на 42,6% (ВР=0,574, 95% ДІ: 0,358 – 0,921, $p=0,021$) порівняно з групою без НАДТ.

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування НАДТ забезпечує достовірне зниження ризику БР після РПЕ.

Аналіз ЗВ не продемонстрував статистично значущих відмінностей між групами. Відповідні криві Каплана-Мейєра наведено на рисунку 3.6.

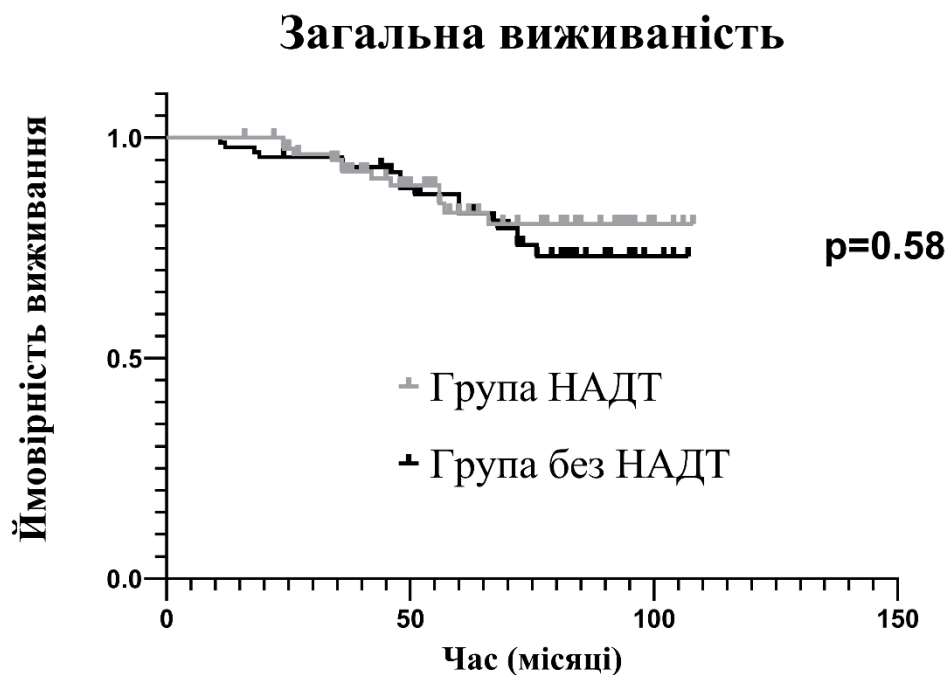


Рисунок 3.6 – Криві загальної виживаності пацієнтів залежно від застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.

За результатами порівняння кривих не встановлено достовірної різниці між групами ($p=0,58$). Середня тривалість ЗВ становила 95,7 місяців у групі НАДТ та 92,2 місяців у групі без НАДТ.

Отримані результати свідчать про відсутність статистично значущого впливу НАДТ на ЗВ у досліджуваній когорті.

Аналіз КСВ також не продемонстрував статистично значущих відмінностей між групами. Відповідні криві наведено на рисунку 3.7.

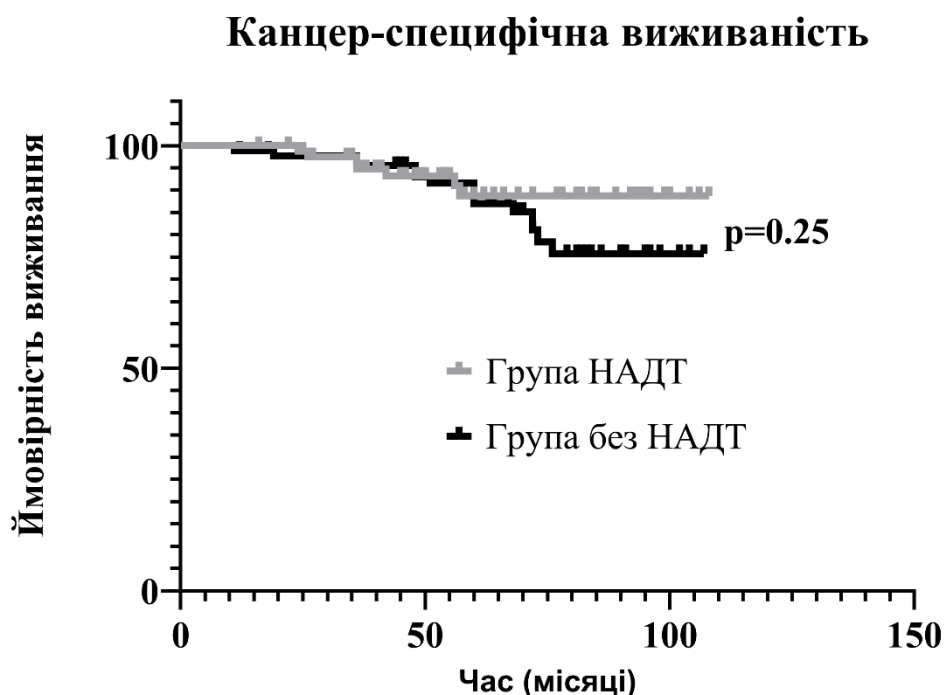


Рисунок 3.7 – Криві канцер-специфічної виживаності пацієнтів залежно від застосування неoad'ювантної андроген-деприваційної терапії.

За результатами порівняння кривих не встановлено достовірної різниці між групами ($p=0,25$). Водночас відзначалася тенденція до зниження смертності, асоційованої з РПЗ, у пацієнтів, які отримували НАДТ.

Результати багатфакторного регресійного аналізу Кокса для ЗВ та КСВ наведено в таблиці 3.19.

**Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса для загальної та
канцер-специфічної виживаності**

Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	p
Загальна виживаність			
НАДТ	0,60	0,320 – 1,401	0,288
ПТ	0,103	0,041 – 0,260	<0,001
Група ризику за NCCN	2,112	0,994 – 4,490	0,052
Канцер-специфічна виживаність			
НАДТ	0,466	0,187 – 1,163	0,102
ПТ	0,038	0,009 – 0,166	<0,001
Група ризику за NCCN	2,900	1,189 – 7,076	0,019

Встановлено, що проведення ПТ достовірно знижує ризик загальної смертності на 89,7% (ВР=0,103, 95% ДІ: 0,041 – 0,260, $p<0,001$), а ризик КСС – на 96,2% (ВР=0,038, 95% ДІ: 0,009 – 0,166, $p<0,001$).

Таким чином, ПТ є незалежним фактором, що визначає показники виживаності у досліджуваній когорті. Аналіз ЗВ залежно від комбінації НАДТ та ПТ наведено на рисунку 3.8.

Найнижчі показники виживаності спостерігалися у пацієнтів, які не отримували жодного з методів лікування. Проведення ПТ супроводжувалося суттєвим покращенням виживаності, незалежно від застосування НАДТ. Найкращі результати відзначалися у пацієнтів, які отримували комбіноване лікування (НАДТ + ПТ).

За результатами порівняння кривих встановлено статистично значущу різницю між групами ($p<0,001$)

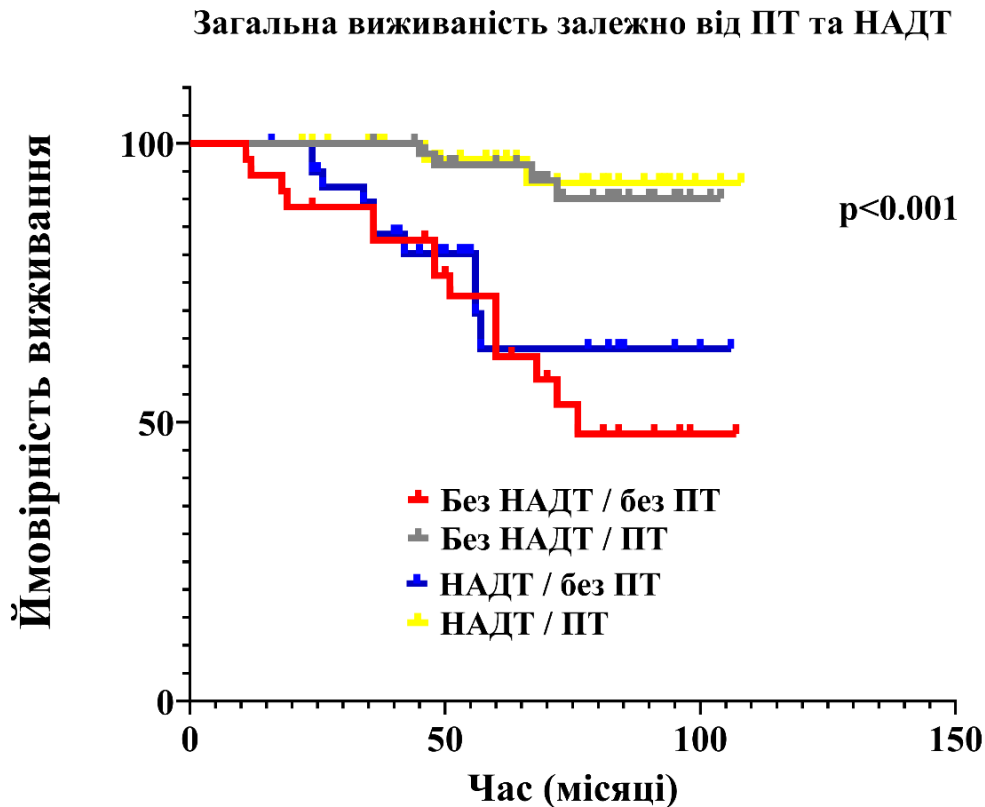


Рисунок 3.8 – Криві загальної виживаності пацієнтів залежно від комбінації неoad’ювантної андроген-деприваційної терапії та променевої терапії

Таким чином, результати проведено аналізу свідчать, що застосування НАДТ перед РПЕ асоціюється зі статистично значущим покращенням ББВ та зниженням ризику БР. Водночас застосування НАДТ не супроводжується достовірним впливом на показники ЗВ та КСВ у межах досліджуваного періоду спостереження.

Натомість проведення ПТ виступає незалежним фактором, що визначає віддалені онкологічні результати, забезпечуючи суттєве зниження ризику як ЗВ та і КСВ. Отримані дані свідчать про різноспрямований вплив компонентів комбінованого лікування: НАДТ переважно впливає на ранні етапи пухлинного процесу, тоді як ПТ визначає довгостроковий прогноз захворювання.

У даному розділі представлено результати комплексного аналізу впливу НАДТ на перебіг РПЕ, клініко-патологічні характеристики пухлини та віддалені онкологічні результати лікування.

Встановлено, що застосування НАДТ не впливає на перебіг хірургічного втручання та не асоціюється зі збільшенням частоти периопераційних ускладнень, тривалості операції та ОК, незалежно від типу хірургічного доступу.

Разом з тим, застосування НАДТ супроводжується статистично значущим покращенням локальних патологічних характеристик пухлинного процесу, зокрема зниженням частоти ПХК та ПНІ, а також більш сприятливою трансформацією патологічної стадії пухлини. Водночас не встановлено впливу НАДТ та ступінь диференціювання пухлини та частоту регіонарного метастазування.

Аналіз віддалених онкологічних результатів показав, що застосування НАДТ асоціюється зі зниженням ризику БР та подовженням ББВ. При цьому статистично значущого впливу НАДТ на показники ЗВ та КСВ не встановлено.

Водночас проведення ПТ є незалежним фактором, що визначає показники виживаності, забезпечуючи суттєве зниження ризику як загальної-, так і КСС.

Таким чином, отримані результати свідчать про різноспрямований вплив компонентів комбінованого лікування: НАДТ переважно впливає на локальні характеристики пухлинного процесу та ризик БР, тоді як ПТ визначає віддалений прогноз захворювання.

Висновки до розділу 3

1. Застосування НАДТ перед РПЕ не асоціюється з негативним впливом на перебіг хірургічного втручання та не супроводжується підвищенням частоти інтра- та післяопераційних ускладнень, що свідчить про задовільний периопераційний профіль безпечності її застосування в периопераційному періоді.
2. Статистично значущих відмінностей периопераційних показників залежно від тривалості та типу НАДТ не встановлено.
3. Застосування НАДТ асоціюється зі сприятливішими клініко-патологічними характеристиками, зокрема статистично значущим зниженням частоти ПХК з 52,7% до 10,7% ($p < 0,001$), та ПНІ з 68,1% до

- 39,3% ($p < 0,001$), а також більш сприятливою трансформацією патологічної стадії пухлини.
4. НАДТ є незалежним фактором, що знижує ризик несприятливих патологічних результатів: ризик ПХК зменшується на 91% ($ВШ=0,091$, $p < 0,001$), а ризик ПНІ – на 79% ($ВШ=0,213$, $p=0,008$).
 5. Застосування НАДТ було незалежно асоційоване зі зниженням ризику БР після РПЕ на 36,5% ($ВР=0,635$, 95% ДІ: 0,431 – 0,936, $p=0,022$) та подовження медіани ББВ більш ніж утричі – 12 до 40 місяців.
 6. Статистично значущої незалежної асоціації тривалості та типу НАДТ із ризиком БР не встановлено.
 7. Статистично значущого впливу НАДТ на ЗВ та КСВ не встановлено, що ймовірно, пов'язано з тривалим природним перебігом захворювання та впливом подальших етапів лікування.
 8. Проведення післяопераційної ПТ незалежно асоціюється з нижчим ризиком загальної та КСС. Таким чином, отримані результати свідчать що застосування НАДТ було асоційоване насамперед із локальними клініко-патологічними характеристиками та ризиком БР, тоді як проведення ПТ — із показниками віддаленої виживаності.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV. Perioperative Effects of Neoadjuvant Androgen-deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Comparative Study. Health of Man. 2025;1(1):49 - 54. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2025.326350>.
2. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV, Bardin AV, Sosnin MD. Long-term oncological outcomes of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy. Health of Man. 2025;2(2):8-27. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337324>.

3. Возіанов, С., Соснін, М., Шапринський, В., Горовий, В., Данилко, В., Верба, М., Григоренко, В., Данилець, Р., & Афанас'єв, Є. (2025). Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії. *Здоров'я чоловіка*, (3), 43–49. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344487>.

РОЗДІЛ 4

ПРЕДИКТОРИ ЧУТЛИВОСТІ ДО НЕОАД'ЮВАНТНОЇ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Результати, отримані в попередніх розділах, продемонстрували неоднорідний вплив НАДТ на різні онкологічні кінцеві точки. Зокрема, застосування НАДТ асоціюється зі зниженням ризику БР та покращенням локальних патологічних характеристик, однак не супроводжується достовірним впливом на показники ЗВ та КСВ.

Отримані дані свідчать про гетерогенність відповіді пухлинного процесу на андроген-деприваційний вплив, що зумовлює необхідність ідентифікації факторів, які визначаються чутливістю до НАДТ. Визначення таких предикторів має ключове значення для розуміння біологічних механізмів відповіді на лікування, а також для оптимізації відбору пацієнтів, яким застосування НАДТ може принести максимальну клінічну користь.

Особливий інтерес становить оцінка морфологічних характеристик пухлини, які відображають ступінь її відповіді на терапію, а також доопераційних клінічних та біомаркерних показників, що можуть характеризувати біологічну чутливість пухлини до андрогенної депривації.

У зв'язку з цим у даному розділі проведено комплексний аналіз морфологічних, клінічних та динамічних маркерів чутливості НАДТ, а також оцінено їх прогностичне значення щодо розвитку БР та показників виживаності у пацієнтів після РПЕ.

4.1. Морфологічні маркери досягнутої відповіді на неоад'ювантну андроген-деприваційної терапію та їх прогностичне значення

З метою оцінки морфологічної відповіді пухлинної тканини на НАДТ проведено аналіз кількісних та якісних морфологічних характеристик резидуальної пухлини після РПЕ. Особливу увагу приділено кількісним морфометричним

показникам, зокрема ЗПН та ПЗП, які можуть відображати ступінь відповіді пухлини на проведену терапію.

Крім того, оцінено низку морфологічних характеристик, включаючи наявність КП, апоптотичні зміни, лімфоцитарну інфільтрацію, ядерну редукцію та наявність пінистих макрофагів. Подальший аналіз був спрямований на визначення прогностичного значення зазначених показників щодо БР та показників ЗВ.

При аналізі морфологічних характеристик у загальній когорті пацієнтів (табл. 4.1) встановлено, що медіана ЗПН становила 20,0% (10,0 – 40,0), тоді як медіана ПЗП – 61,5мм² (28,2 – 144,2). КП визначався у 39,3% випадків, пінисті макрофаги – у 41,7, ознаки апоптозу – у 48,8%, ядерна редукція – у 34,5%, а лімфоцитарна інфільтрація – у 58,3% спостережень.

Аналіз морфологічних характеристик залежно від тривалості НАДТ (табл. 4.1) не виявив статистично значущих відмінностей за жодним із досліджуваних морфологічних показників ($p>0,05$).

Таблиця 4.1.

**Морфологічні характеристики пухлини залежно від тривалості
неoad’ювантної андроген-деприваційної терапії**

Показник	Загальна когорта (n=84)	НАДТ 1-2 місяці	НАДТ 3 місяці	НАДТ >3 місяців	p
ЗПН, %, медіана (МКІ)	20,0 (10,0 – 40,0)	20,0 (7,7 – 40,0)	25,0 (15,0 – 55,0)	18,0 (8,0 – 35,0)	0,228
ПЗП, мм², медіана (МКІ)	61,5 (28,2 – 144,2)	56,5 (23,5 – 185,7)	93,0 (51,0 – 170,0)	50,0 (14,0 – 100,0)	0,102
КП, n (%)					0,748
Наявний	33 (39,3%)	10 (11,9%)	13 (15,5%)	10 (11,9%)	
Відсутній	51 (60,7%)	18 (21,4%)	16 (19,1%)	17 (20,2%)	
Пінисті макрофаги, n (%)					0,705
Наявні	35 (41,7%)	11 (13,1%)	11 (13,1%)	13 (15,5%)	
Відсутні	49 (58,3%)	17 (20,2%)	18 (21,4%)	14 (16,7%)	

Продовження таблиці 4.1

Показник	Загальна когорта (n=84)	НАДТ 1-2 місяці	НАДТ 3 місяці	НАДТ >3 місяців	p
Апоптоз, n (%)					0,742
Наявний	41 (48,8%)	12 (14,3%)	15 (17,9%)	14 (16,7%)	
Відсутній	43 (51,2%)	16 (19,0%)	14 (16,7%)	13 (15,5%)	
Ядерна редукція, n (%)					0,615
Наявна	29 (34,5%)	11 (13,1%)	8 (9,5%)	10 (11,9%)	
Відсутня	55 (65,5%)	17 (20,2%)	21 (25,0%)	17 (20,2%)	
Інфільтрація лімфоцитами, n, (%)					0,169
Наявна	49 (58,3%)	17 (20,2%)	20 (23,8%)	12 (14,3%)	
Відсутня	35 (41,7%)	11 (13,1%)	9 (10,7%)	15 (17,9%)	

Як видно з таблиці 4.1, тривалість терапії не асоціюється зі змінами як кількісних, так і якісних характеристик пухлини.

Таким чином, морфологічна відповідь пухлини на НАДТ, імовірно, визначається не тривалістю лікування, а біологічними властивостями пухлинного процесу.

Аналогічно, при оцінці морфологічних характеристик залежно від типу НАДТ (табл. 4.2) статистично значущих відмінностей за більшістю морфологічних ознак не встановлено ($p > 0,05$).

Таблиця 4.2.

**Морфологічні характеристики пухлини залежно від типу неoad'ювантної
андроген-деприваційної терапії**

Показник	Агоністи ЛГРГ	Агоністи ЛГРГ + БАР	p
ЗПН, %, медіана (МКІ)	20,0 (9,5 – 46,2)	20,0 (12,0 – 31,2)	0,873
ПЗП, мм², медіана (МКІ)	76,5 (27,2 – 185,2)	52,0 (27,2 – 104,0)	0,196

Показник	Агоністи ЛГРГ	Агоністи ЛГРГ + БАР	p
КП, n (%)			0,368
Наявний	20 (23,8%)	13 (15,5%)	
Відсутній	34 (40,5%)	17 (20,2%)	
Пінисті макрофаги, n (%)			0,083
Наявні	19 (22,6%)	16 (19,0%)	
Відсутні	35 (41,7%)	14 (16,7%)	
Апоптоз, n (%)			0,742
Наявний	24 (28,6%)	17 (20,2%)	
Відсутній	30 (35,7%)	13 (15,5%)	
Ядерна редукція, n (%)			0,470
Наявна	18 (21,4%)	11 (13,1%)	
Відсутня	36 (42,9%)	19 (22,6%)	
Інфільтрація лімфоцитами, n, (%)			0,323
Наявна	30 (35,7%)	19 (22,6%)	
Відсутня	24 (28,6%)	11 (13,1%)	

Зокрема, медіани ЗПН та ПЗП не відрізнялися між групами пацієнтів, які отримували монотерапію агоністами ЛГРГ та комбіновану терапію з додаванням БАР ($p=0,873$ та $p=0,196$ відповідно).

Також не встановлено достовірних відмінностей щодо частоти КП, апоптозу, ядерної редукції та лімфоцитарної інфільтрації. Водночас відзначалася тенденція до більшої частоти виявлення пінистих макрофагів у групі комбінованої терапії ($p=0,083$).

Таким чином, тип НАДТ не має визначального впливу на морфологічні характеристики пухлини.

З огляду на відсутність достовірного впливу тривалості та типу НАДТ на морфологічні характеристики пухлини проведено аналіз з метою оцінки прогностичної цінності кількісних морфометричних показників.

Для оцінки їх значення використано ROC-аналіз, у якому кінцевою точкою був розвиток БР протягом 36 місяців після РПЕ (рис. 4.1 – 4.2).

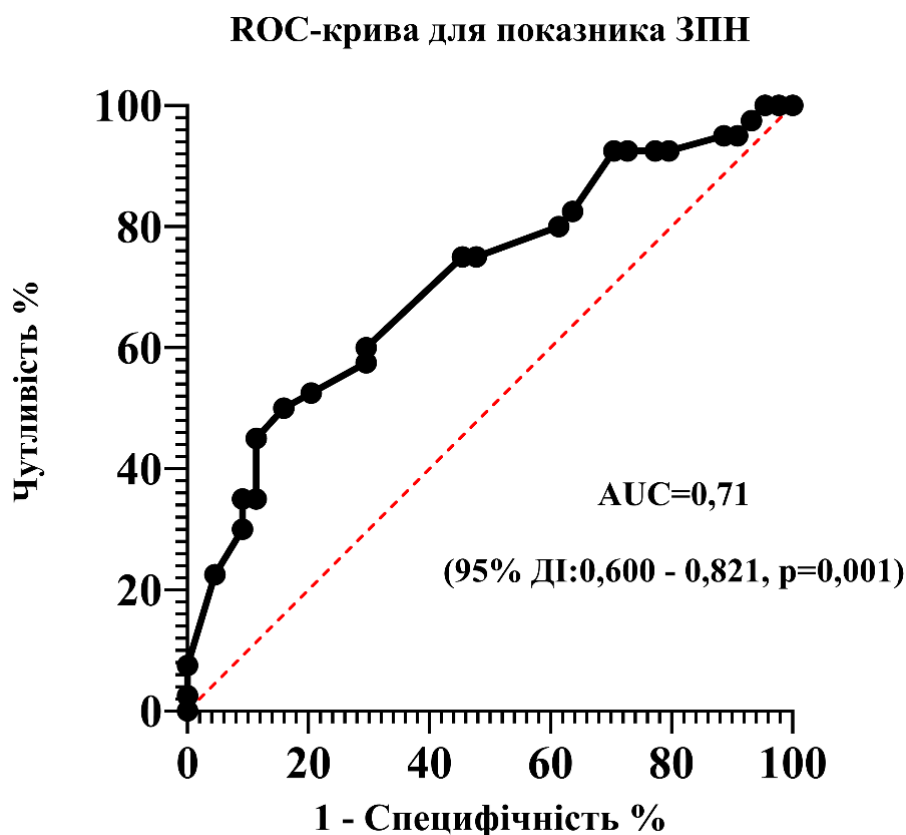


Рисунок 4.1 – ROC-крива для показника залишкового пухлинного навантаження у прогнозуванні розвитку біохімічного рецидиву протягом 36 місяців після радикальної простатектомії.

Як видно з рисунка 4.1, показник ЗПН продемонстрував статистично значущу прогностичну здатність ($AUC=0,71$, 95% ДІ: 0,600 – 0,821, $p=0,001$), що свідчить про його здатність стратифікувати ризик розвитку БР.

Аналогічно показник ПЗП (рис. 4.2) також продемонстрував значущу, хоча й дещо нижчу прогностичну точність ($AUC=0,67$, 95% ДІ: 0,560 – 0,792, $p=0,005$).

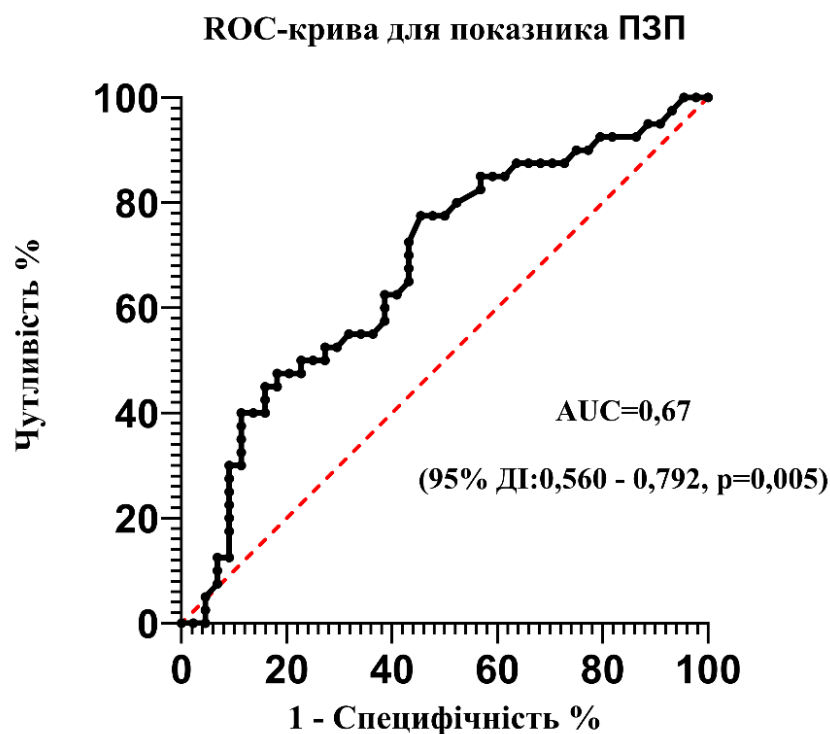


Рисунок 4.2 – ROC-крива для показника площі залишкової пухлини у прогнозуванні розвитку біохімічного рецидиву протягом 36 місяців після радикальної простатектомії

Оптимальні порогові значення морфометричних показників наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3.

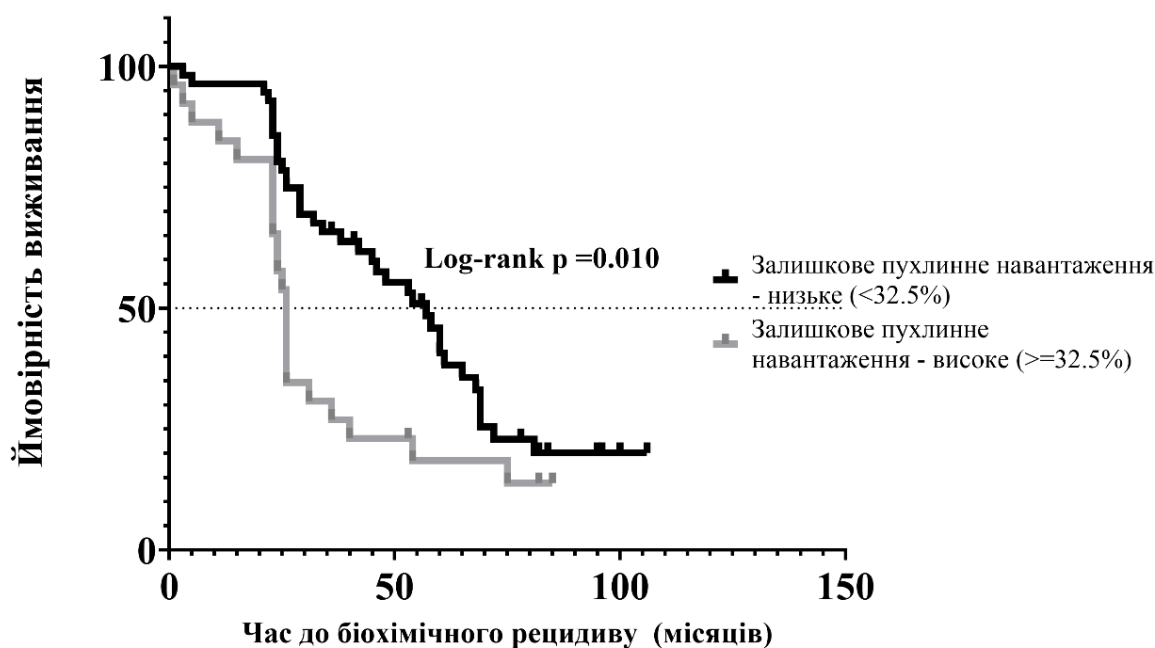
Прогностична цінність морфометричних показників

Показник	AUC	95% ДІ	p	Порогове значення	Чутливість	Специфічність
ЗПН (%)	0,71	0,600 – 0,821	0,001	32,5	50,0%	84,1%
ПЗП (мм ²)	0,67	0,560 – 0,792	0,005	50,5	76,9%	54,5%

Для ЗПН порогове значення становило 32,5% (чутливість 50%, специфічність 84,1%), тоді як для ПЗП – 50,5 мм² (чутливість 76,9%, специфічність 54,5%).

На підставі визначених порогових значень проведено аналіз ББВ (рис. 4.3 – 4.4).

Біохімічна безрецидивна виживаність серед груп ЗПН



		Кількість під ризиком							
Групи ЗПН	Місяці	0	5	15	36	56	65	75	106
<32.5%		56	55	55	37	24	15	10	2
≥32.5%		26	24	24	9	5	5	4	1

Рисунок 4.3 - Криві біохімічної безрецидивної виживаності залежно від порогового значення залишкового пухлинного навантаження

Як видно з рисунка 4.3, пацієнти з високим рівнем ЗПН ($\geq 32,5\%$) мали достовірно гірші показники ББВ порівняно з пацієнтами з нижчими значеннями ($\chi^2=6,624$, $p=0,010$). Медіана ББВ становила 57,0 місяців (95% ДІ: 45,3 – 68,7) у групі низького ЗПН та 26,0 місяців (95% ДІ: 24,4 – 27,6) у групі високого ЗПН.

Аналогічну закономірність встановлено для ПЗП (рис. 4.4).

Біохімічна безрецидивна виживаність серед груп ЗПП

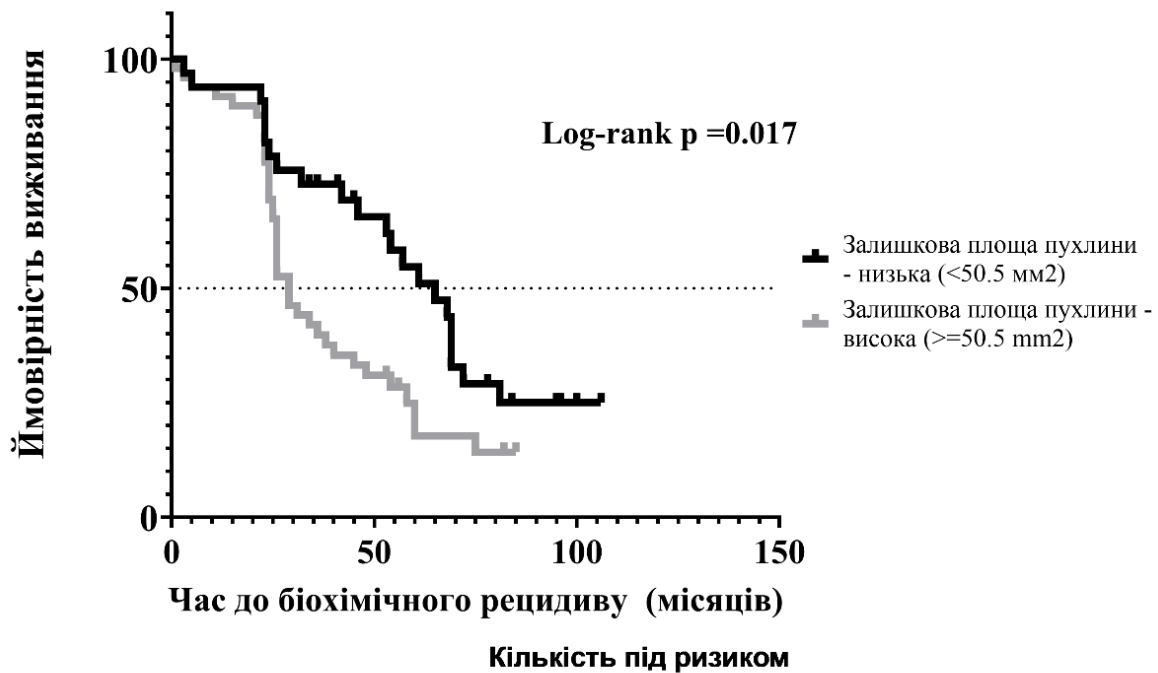


Рисунок 4.4 - Криві біохімічної безрецидивної виживаності залежно від порогового значення площі залишкової пухлини

При значення ПЗП $\geq 50,5 \text{ мм}^2$ відзначалося достовірне зниження ББВ ($\chi^2=6,447$, $p=0,011$). Медіана виживаності у групі з низькими значення ПЗП становила 65,0 місяців (95% ДІ: 47,6 – 82,4), тоді як у групі з високими значенням – 29,0 місяців (95% ДІ: 26,0 – 32,0).

Після встановлення статистично значущих відмінностей у показниках ББВ залежно від морфометричних характеристик пухлини постає питання щодо їх незалежного прогностичного значення. Зокрема, важливим є визначення, чи зберігають показники ЗПН та ПЗП свою прогностичну цінність з урахуванням інших клініко-патологічних факторів.

У зв'язку з цим проведено регресійний аналіз Кокса, результати якого наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4.

Результати однофакторного регресійного аналізу Кокса для біохімічної безрецидивної виживаності

Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	p
Біохімічна безрецидивна виживаність			
ЗПН (%)	1,926	1,146 – 3,238	0,013
ПЗП (мм ²)	1,945	1,141 – 3,315	0,014
КП	2,016	1,217 – 3,337	0,006
Група ризику за NCCN	1,977	1,102 – 3,547	0,022

Як видно з таблиці 4.4, в однофакторному аналізі як відносний показник ЗПН, так і абсолютний показник ПЗП достовірно асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку БР. Зокрема, підвищення ЗПН супроводжувалося зростанням ризику БР на 92,6% (ВР=1,926, 95% ДІ: 1,146 – 3,238, p=0,013), тоді як збільшення ПЗП – на 94,5% (ВР=1,945, 95% ДІ: 1,141 – 3,315, p=0,014)

Крім того, наявність КП достовірно підвищувала ризик БР у 2 рази (ВР=2,016, 95% ДІ: 1,217 – 3,337, p=0,006), а належність до групи високого та дуже високого ризику за NCCN – майже у 2 рази (ВР=1,977, 95% ДІ: 1,102 – 3,547, p=0,022).

Отримані результати узгоджуються з даними ROC-аналізу (рис 4.1-4.2) та аналізу виживаності (рис. 4.3 – 4.4) і підтверджують, що морфометричні показники відображають ризик раннього прогресування захворювання.

Наступним етапом дослідження стало визначення, чи є виявлені морфометричні показники незалежними предикторами розвитку БР.

Результати багатфакторного регресійного аналізу наведено в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5.

**Результати багатфакторного регресійного аналізу Кокса для біохімічної
безрецидивної виживаності**

Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	p
Біохімічна безрецидивна виживаність із ЗПН			
ЗПН (%)	1,325	0,732 – 2,398	0,353
КП	1,850	1,046 – 3,273	0,028
Група ризику за NCCN	1,950	1,047 – 3,273	0,035
Біохімічна безрецидивна виживаність із ПЗП			
ПЗП (мм ²)	1,504	0,856 – 2,644	0,156
КП	1,873	1,109 – 3,164	0,019
Група ризику за NCCN	1,880	1,033 – 3,420	0,039

Як видно з таблиці 4.5, після корекції на клініко-патологічні фактори морфометричні показники втратили статистичну значущість. Зокрема, для ЗПН (ВР=1,325, 95% ДІ: 0,732 – 2,398, p=0,353) та ПЗП (ВР=1,504, 95% ДІ: 0,856 – 2,644, p=0,156) не встановлено незалежного впливу на ризик БР.

Водночас незалежними предикторами залишалися наявність КП (ВР=1,850, 95% ДІ: 1,046 – 3,273, p=0,028) та належність до групи високого ризику за NCCN (ВР=1,950, 95% ДІ: 1,047 – 3,273, p=0,035).

Отримані результати свідчать про те, що морфометричні показники частково відображають вплив більш фундаментальних характеристик пухлини, які визначають її біологічну агресивність.

З метою уточнення ролі морфометричних показників проведено додатковий аналіз із виключенням КП з багатфакторної моделі (табл. 4.6).

Таблиця 4.6.

Результати багатофакторного регресійного аналізу Кокса для біохімічної безрецидивної виживаності з виключенням криброзного патерну

Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	p
Біохімічна безрецидивна виживаність із ЗПН			
ЗПН (%)	1,771	1,049 – 2,990	0,032
Група ризику за NCCN	1,828	1,014 – 3,297	0,045
Біохімічна безрецидивна виживаність із ПЗП			
ПЗП (мм ²)	1,776	1,034 – 3,050	0,037
Група ризику за NCCN	1,789	0,989 – 3,235	0,054

У цій моделі встановлено, що як ЗПН, так і ПЗП набувають статусу незалежних предикторів розвитку БР. Зокрема, підвищення ЗПН асоціювалося зі зростанням ризику БР на 77,1% (ВР=1,771, 95% ДІ: 1,049 – 2,990, p=0,032), тоді як збільшення ПЗП – на 77,6% (ВР=1,776, 95% ДІ: 1,034 – 3,050, p=0,037).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що прогностичне значення морфометричних показників значною мірою перекривається морфологічними характеристиками пухлини, зокрема наявністю КП. Водночас при виключенні цього фактору з багатофакторної моделі ЗПН та ПЗП демонструють незалежну прогностичну цінність, що підтверджує їх роль як інтегральних кількісних показників пухлинного навантаження.

Проведено аналіз ЗВ залежно від морфометричних показників (рис. 4.5 – 4.6).

Встановлено, що пацієнти з високим рівнем ЗПН демонстрували тенденцію до гірших показників ЗВ порівняно з пацієнтами з низьким рівнем, однак ці відмінності не досягли статистичної значущості (p=0,071).

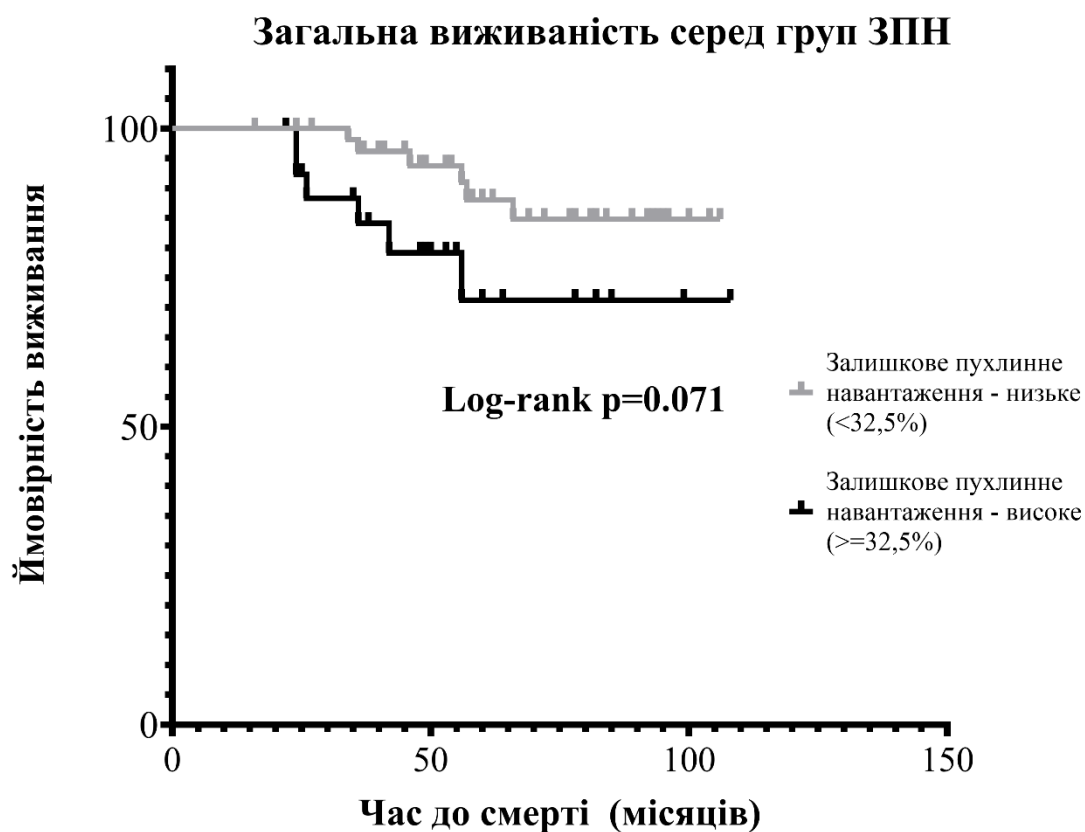


Рисунок 4.5 - Криві загальної виживаності залежно від порогового значення залишкового пухлинного навантаження

Середні значення тривалості виживаності становили 97,7 місяця (95% ДІ: 91,5 – 103,9) у групі низького ЗПН та 87,9 місяця (95% ДІ: 73,8 – 101,9) у групі високого ЗПН.

Аналогічно, при стратифікації за показником ПЗП достовірних відмінностей у ЗВ не встановлено (рис. 4.6).

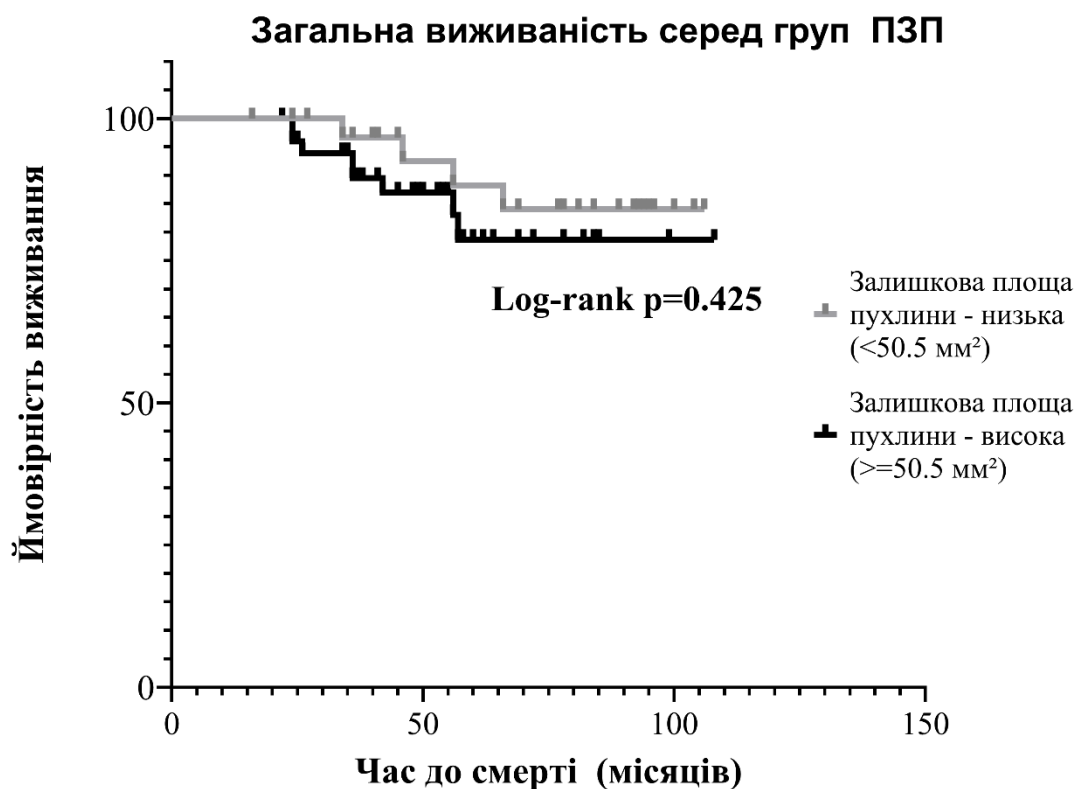


Рисунок 4.6 - Криві загальної виживаності залежно від порогового значення площі залишкової пухлини

Середня тривалість виживаності становила 97,3 місяця (95% ДІ: 89,3 – 105,3) у групі низького ПЗП та 93,8 місяця (95% ДІ: 84,9 – 102,8) у групі високого ПЗП.

З метою оцінки впливу досліджуваних факторів проведено однофакторний регресійний аналіз Кокса (рис. 4.7).

Встановлено, що високий рівень ЗПН асоціювався з підвищеним ризиком смерті (ВР=2,719, 95% ДІ: 0,871 – 8,489, $p=0,085$), однак ця залежність не досягла статистичної значущості.

**Однофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса
для загальної виживаності**

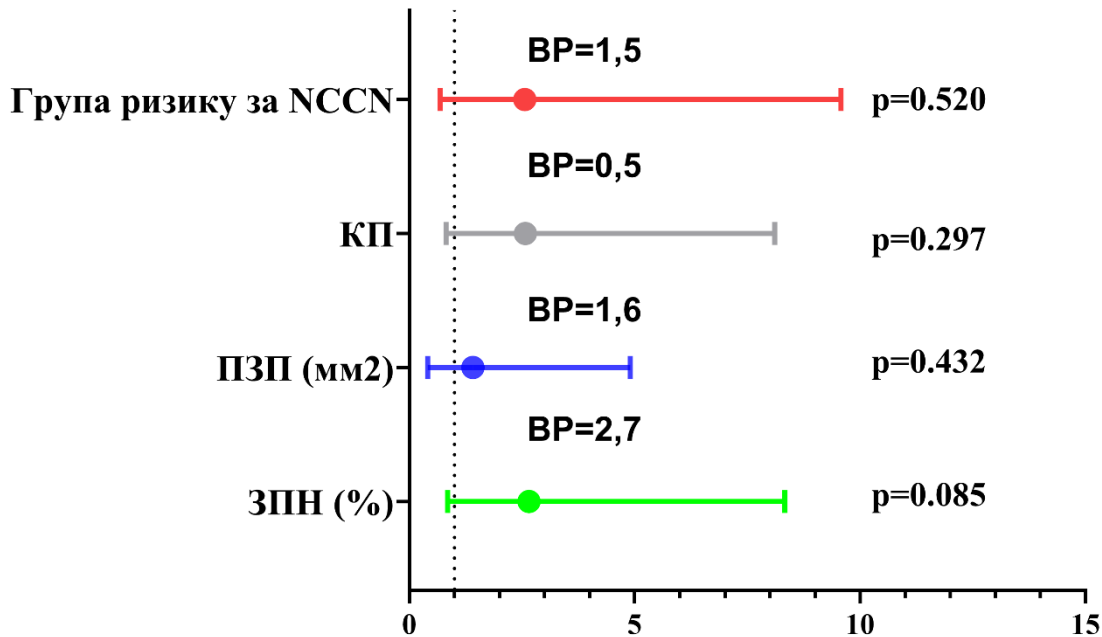


Рисунок 4.7 – Однофакторний регресійний аналіз пропорційних ризиків Кокса для загальної виживаності

Інші досліджувані фактори, включаючи ПЗП, КП та групу ризику за NCCN, також не продемонстрували статистично значущого впливу на ЗВ за результатами регресійного аналізу.

Отримані результати свідчать, що морфометричні та клініко-патологічні характеристики пухлини не визначають показники ЗВ пацієнтів після РПЕ.

З метою оцінки комбінованого впливу морфометричних показників та подальшої лікувальної тактики проведено стратифікаційний аналіз ЗВ залежно від рівня ЗПН та проведення ПТ (рис 4.8.)

Загальна виживаність залежно від значення ЗПН та застосування ПТ

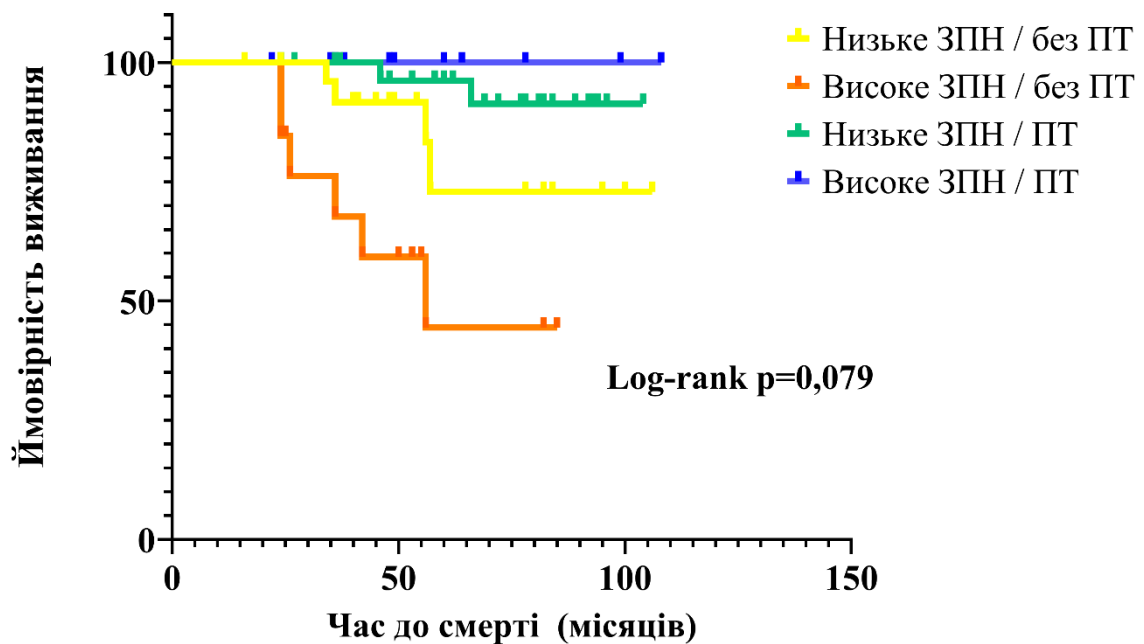


Рисунок 4.8 – Загальна виживаність серед стратифікованих груп залежно від значень залишкового пухлинного навантаження та отримання променевої терапії

Як видно з рисунка 4.8, найгірші показники виживаності спостерігалися у пацієнтів із високим рівнем ЗПН, які не отримували ПТ. Водночас застосування ПТ асоціювалося з покращенням виживаності незалежно від рівня пухлинного навантаження.

Зокрема, у пацієнтів із високим рівнем ЗПН проведення ПТ супроводжувалося зниженням ризику смерті, що свідчить про здатність даного методу лікування частково компенсувати негативний вплив високого пухлинного навантаження.

Незважаючи на те, що загальна різниця між групами не досягла статистичної значущості ($p=0,079$), виявлено тенденція має клінічне значення та вказує на важливу роль подальшої лікувальної тактики у формуванні віддалених онкологічних результатів.

Таким чином, проведений аналіз показав, що морфометричні показники, зокрема ЗПН та ПЗП, відображають ступінь відповіді пухлини на НАДТ та достовірно асоціюються з ризиком розвитку БР.

Водночас їх прогностичне значення не є незалежним і значною мірою перекривається класичними морфологічними характеристиками пухлини, зокрема наявністю КП, а також клінічними факторами ризику.

Отримані результати свідчать про те, що морфометричні показники виконують роль інтегральних індикаторів пухлинного навантаження, однак не відображають повною мірою біологічну агресивність пухлинного процесу.

Крім того, морфометричні характеристики не визначають показники загальної виживаності, формування яких значною мірою залежить від подальших етапів лікування, зокрема застосування променевої терапії.

Більш того, вищенаведені результати свідчать про те, що морфологічна відповідь пухлини є наслідком складної взаємодії біологічних властивостей пухлини та її чутливості до андрогенної депривації. У цьому контексті постає питання щодо можливості ідентифікації предикторів ефективності НАДТ ще на доопераційному етапі.

З огляду на це, наступним етапом дослідження стало визначення клінічних та біохімічних факторів, які можуть характеризувати чутливість пухлини до НАДТ дозволяють прогнозувати її ефективність до виконання РПЕ.

4.2. Оцінка біологічної чутливості пухлини до неоад'ювантної андрогенної депривації: клінічні та динамічні предиктори

Одним із ключових обмежень застосування НАДТ перед РПЕ є відсутність надійних доопераційних маркерів, які дозволяють прогнозувати ефективність лікування та ідентифікувати пацієнтів із високою ймовірністю відповіді на терапію.

Результати, отримані в попередньому підрозділі, продемонстрували, що морфологічна відповідь пухлини відображає ступінь її чутливості до НАДТ, однак не може бути використана для прогнозування ефективності лікування на доопераційному етапі. У зв'язку з цим особливого значення набуває пошук

клінічних та біомаркерних предикторів, які дозволяють оцінити біологічну чутливість пухлини до андрогенної депривації ще до виконання хірургічного втручання.

Особливий інтерес становлять не лише статичні показники, такі як концентрація ПСА чи тестостерону, але й динамічні зміни цих параметрів у процесі НАДТ, які можуть точніше відображати індивідуальну біологічну відповідь пухлини на гормональне лікування.

У зв'язку з цим у даному підрозділі проведено комплексний аналіз доопераційних клінічних, лабораторних та динамічних показників, включаючи ІАВ, та оцінено їх прогностичне значення щодо розвитку БР після РПЕ.

У таблиці 4.7 наведено загальну характеристику досліджуваної когорти пацієнтів, яким проведено НАДТ з подальшою РПЕ.

Таблиця 4.7

Клінічні та лабораторні характеристики досліджуваної когорти пацієнтів

Показник	Загальна когорта (n=84)
Клінічні параметри	
Вік, роки, медіана (МКІ)	64,5 (60,0 – 68,7)
ІМТ, кг/м ² , медіана (МКІ)	27,8 (25,3 – 30,0)
Базова концентрація ПСА, нг/мл, медіана (МКІ)	20,9 (11,5 – 38,3)
Концентрація ПСА після НАДТ, нг/мл, медіана (МКІ)	1,1 (0,4 -3,9)
Базова концентрація тестостерону, нмоль/л, медіана (МКІ)	14,3 (11,5 – 16,7)
Концентрація тестостерону після НАДТ, нмоль/л, медіана (МКІ)	0,7 (0,5 -1,1)
Ініціальний об'єм ПЗ, см ³ , медіана (МКІ)	55,0 (42,7 – 75,8)
Об'єм ПЗ після НАДТ, см ³ , медіана (МКІ)	36,1 (24,7 – 53,1)
НЛС, медіана (МКІ)	3,0 (2,3 – 4,2)
ТЛС, медіана (МКІ)	156,8 (121,7 – 216,3)
Ступінь за ISUP після біопсії	
ISUP <4	64 (76,2%)
ISUP ≥4	20 (23,8%)

Показник	Загальна когорта (n=84)
Клінічна стадія	
≤T2c	54 (64,3%)
≥T3a	30 (35,7%)
Група ризику за NCCN	
≤Проміжний несприятливий ризик	27 (32,1%)
≥Високий ризик	57 (67,9%)

Як видно з таблиці 4.7, медіана віку пацієнтів становила 64,5 років (60,0 – 68,7), а ІМТ – 27,8 кг/м² (25,3 – 30,0). Початкова концентрація ПСА становила 20,9 нг/мл (11,5 – 38,3) та знижувалася до 1,1 нг/мл (0,4 – 3,9) після проведення НАДТ.

Аналогічно, медіана концентрації тестостерону до початку лікування становила 14,3 нмоль/л (11,5 – 16,7), з подальшим зниженням до 0,7 нмоль/л (0,5 – 1,1) після НАДТ, що свідчить про досягнення ефективної андрогенної супресії у більшості пацієнтів.

Об'єм ПЗ також зменшувався внаслідок проведеної терапії – з 55,0см³ (42,7 – 75,8) до 36,1см³ (24,7 – 53,1).

Запальні маркери, зокрема НЛС та ТЛС не демонстрували виражених відхилень у досліджуваній популяції.

За даними біопсії, більшість пацієнтів мали ступінь диференціювання пухлини <ISUP 4 (76,2%), тоді як ≥ISUP 4 спостерігався у 23,8% випадків. Клінічна стадія ≥T_{3a} було встановлена у 35,7% пацієнтів, що свідчить, про значну частку місцево-розповсюджених форм захворювання.

Відповідно до класифікації NCCN, 67,9% пацієнтів належали до групи високого ризику.

Таким чином, як видно з таблиці 4.7, досліджувана когорта характеризується переважанням пацієнтів з високим ризиком прогресування, що обґрунтовує доцільність застосування НАДТ у даній популяції.

Зважаючи на гетерогенність клінічних характеристик досліджуваної популяції та потенційний вплив окремих параметрів на онкологічні результати,

наступним етапом дослідження стало визначення доопераційних факторів, асоційованих з ризиком розвитку БР.

З цією метою проведено порівняльний аналіз клінічних, лабораторних та онкологічних показників залежно від наявності БР, результати якого наведені в таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Порівняльна характеристика доопераційних клінічних та лабораторних показників у пацієнтів залежно від розвитку біохімічного рецидиву

Показник	Біохімічний рецидив (n=62)	Без біохімічного рецидиву (n=22)	p
Клінічні параметри			
Вік, роки, медіана (МКІ)	64,0 (60,0 - 68,0)	66,5 (60,7 – 69,2)	0,384
ІМТ, кг/м ² , медіана (МКІ)	27,6 (24,8 – 29,9)	28,1 (26,0 – 30,6)	0,368
Базова концентрація ПСА, нг/мл, медіана (МКІ)	26,1 (13,9 – 46,5)	12,2 (8,8 – 27,1)	0,007
Концентрація ПСА після НАДТ, нг/мл, медіана (МКІ)	1,25 (0,4 – 5,0)	0,65 (0,2 – 3,1)	0,136
Базова концентрація тестостерону, нмоль/л, медіана (МКІ)	11,1 (9,3 – 13,9)	15,1 (13,5 – 16,9)	<0,001
Концентрація тестостерону після НАДТ, нмоль/л, медіана (МКІ)	1,4 (0,7 – 1,6)	0,6 (0,4 – 0,9)	<0,001
Ініціальний об'єм ПЗ, см ³ , медіана (МКІ)	54,5 (42,5 – 73,6)	56,7 (43,6 – 81,9)	0,522
Об'єм ПЗ після НАДТ, см ³ , медіана (МКІ)	36,1 (23,4 – 47,7)	35,4 (29,2 – 70,1)	0,242
НЛС, медіана (МКІ)	2,9 (2,3 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,5)	0,737
ТЛС, медіана (МКІ)	155,9 (123,4 – 220,7)	165,1 (109,9 – 201,2)	0,919
Ступінь за ISUP після біопсії			
ISUP <4	45 (72,6%)	19 (86,4%)	0,156
ISUP ≥4	17 (27,4%)	3 (13,6%)	

Показник	Біохімічний рецидив (n=62)	Без біохімічного рецидиву (n=22)	p
Клінічна стадія			
≤T _{2c}	34 (54,8%)	20 (90,9%)	0,002
≥T _{3a}	28 (45,2%)	2 (9,1%)	
Група ризику за NCCN			
≤Проміжний	15 (24,2%)	12 (54,5%)	0,01
несприятливий ризику			
≥Високий ризик	47 (75,8%)	10 (45,5%)	
Тривалість НАДТ			
Тривалість 1 – 2 місяці	21 (33,9%)	7 (31,8%)	0,392
Тривалість 3 місяці	19 (30,6%)	10 (45,5%)	
Тривалість >3 місяців	22 (35,5%)	5 (22,7%)	
Тип НАДТ			
Агоністи ЛПРГ	39 (62,9%)	15 (68,2%)	0,392
Агоністи ЛПРГ + БАР	23 (37,1%)	7 (31,8%)	

Як видно з таблиці 4.8, пацієнти з розвитком БР мали статистично значущо вищу початкову концентрацію ПСА порівняно з пацієнтами без рецидиву (26,1 проти 12,2 нг/мл, $p=0,007$), що може відображати більший початковий об'єм пухлинного ураження.

Водночас, найбільш виражені відмінності між групами спостерігалися щодо показників гормонального статусу. Зокрема, концентрація тестостерону до початку НАДТ була достовірно нижчою у пацієнтів з подальшим розвитком рецидиву (11,1 проти 15,1 нмоль/л, $p<0,001$). Після проведення НАДТ цей показник залишався вищим у групі з БР (1,4 проти 0,6 нмоль/л, $p<0,001$).

Отримані дані свідчать про менш ефективну андрогенну супресію або знижену біологічну чутливість пухлини до гормонального впливу у пацієнтів з несприятливим перебігом захворювання.

Крім того, клінічна стадія $\geq cT_{3a}$ достовірно частіше зустрічалася серед пацієнтів із БР ($p=0,002$), що підтверджує значення локального поширення пухлини як одного з ключових факторів несприятливого прогнозу.

Аналогічно, належність до групи високого ризику за класифікацією NCCN була асоційована з підвищеною частотою розвитку рецидиву ($p=0,01$).

Разом з тим, такі показники як вік, ІМТ, об'єм ПЗ та запальні маркери (НЛС та ТЛС), не продемонстрували статистично значущого зв'язку з ризиком БР ($p>0,05$).

Не виявлено також достовірного впливу тривалості НАДТ та її типу на частоту розвитку рецидиву ($p=0,392$), що свідчить про обмежену роль цих параметрів у прогнозування ефективності лікування в межах даної когорти

Таким чином, отримані результати демонструють, що традиційні клінічні характеристики мають обмежену прогностичну цінність, тоді як показники, що відображають гормональну відповідь на НАДТ, можуть більш точно характеризувати біологічну поведінку пухлини.

З огляду на отримані результати, наступним логічним етапом дослідження стало оцінювання не лише абсолютних значень біомаркерів, але й їх динамічних змін у процесі проведення НАДТ.

Такий підхід дозволяє точніше відобразити індивідуальну біологічну відповідь пухлини на гормональне лікування та відокремити ефект андрогенної депривації від власне чутливості пухлинного процесу до неї.

З цією метою було розраховано логарифмічні коефіцієнти кПСА та кТ (формула 2.3 – 2.4), які відображають швидкість змін відповідних показників під час НАДТ.

На підставі цих параметрів сформовано інтегральний показник – ІАВ, який визначається як співвідношення темпів зниження ПСА та тестостерону (формула 2.5) і відображає ступінь відповідності пухлинної відповіді до рівня досягнутої андрогенної супресії.

Таким чином, ІАВ дозволяє інтегрувати як динаміку пухлинного маркера, так і ефективність гормонального впливу, що робить його потенційно більш інформативним предиктором ефективності НАДТ.

З метою визначення незалежних доопераційних факторів, асоційованих із ризиком розвитку БР, проведено однофакторний та багатофакторний регресійний аналіз Кокса, результати якого наведено в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9

Результати однофакторного та багатофакторного регресійного аналізу Кокса для біохімічної безрецидивної виживаності

Однофакторний аналіз				Багатофакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
$cT \geq cT_{3a}$	2,522	1,485 – 4,273	0,001	2,246	1,213 – 4,162	0,010
Група ризику за NCCN (високий / дуже високий ризик)	1,977	1,102 – 3,548	0,022	1,192	0,598 – 2,375	0,618
кПСА	0,943	0,688 – 1,292	0,716	-	-	-
кТ	0,687	0,493 – 0,959	0,027	0,876	0,600 – 1,280	0,495
ІАВ	1,599	1,177 – 2,173	0,003	1,468	1,025 – 2,103	0,036

Як видно з таблиці 4.9, в однофакторному аналізі клінічна стадія $\geq cT_{3a}$ була достовірно асоційована з підвищеним ризиком розвитку БР (ВР=2,522, 95% ДІ: 1,485 – 4,273, $p=0,001$), що підтверджує значення локального розповсюдження пухлинного процесу як одного з ключових факторів несприятливого прогнозу.

Аналогічно, належність до групи високого/дуже високого ризику прогресії за класифікацією NCCN також була пов'язана з підвищенням ризику рецидиву (ВР=1,977, 95% ДІ: 1,102 – 3,548, $p=0,022$).

Серед показників, що відображають динаміку біомаркерів, кТ був асоційований зі зниженням ризику БР (ВР=0,687, 95% ДІ: 0,493 – 0,959, $p=0,027$),

тоді як кПСА не продемонстрував статистично значущого впливу (BP=0,943 95% ДІ: 0,688 – 1,292, p=0,716).

Водночас інтегральний показник – ІАВ – продемонстрував достовірний зв'язок із підвищеним ризиком рецидиву (BP=1,599, 95% ДІ: 1,177 – 2,173, p=0,003), що вказує на його потенційну прогностичну цінність як узагальнюючого показника біологічної відповіді пухлини на НАДТ.

Після корекції на інші клінічні та біомаркерні параметри незалежними предикторами розвитку БР залишалися лише клінічна стадія $\geq cT_{3a}$ (BP=2,246, 95% ДІ: 1,213 – 4,162, p=0,010) та ІАВ (BP=1,468, 95% ДІ: 1,025 – 2,103, p=0,036).

Водночас такі показники, як група ризику за NCCN, а також параметри, що характеризують динаміку окремих біомаркерів (кПСА та кТ) втрачали статистичну значущість після включення до моделі, що свідчить про їх опосередкований вплив або перекриття більш інтегральними показниками.

Отримані результати свідчать, що саме інтегральний показник, який поєднує динаміку змін концентрації ПСА та тестостерону, має більшу прогностичну цінність порівняно з ізольованими параметрами, що відображають лише окремі аспекти відповіді на терапію.

Таким чином, ІАВ може розглядатися як маркер біологічної чутливості пухлини до андрогенної депривації та використовуватися для прогнозування ефективності НАДТ ще на доопераційному етапі, що відповідає підвищенню ризику БР на 46,8%.

З метою оцінки впливу доопераційних та біомаркерних показників на загальну виживаність в таблиці 4.10 наведено результати регресійного аналізу Кокса.

**Результати однофакторного та багатфакторного регресійного аналізу Кокса
для загальної виживаності**

Однофакторний аналіз				Багатфакторний аналіз		
Залежна змінна та фактори	ВР	95% ДІ	р	ВР	95% ДІ	р
сТ ($\geq$ сТ _{3а})	1,064	0,320 – 3,541	0,920	2,655	0,677 – 10,410	0,161
ІАВ	0,684	0,289 – 1,619	0,387	0,871	0,326 – 2,329	0,783
ПТ	0,127	0,028 – 0,587	0,008	0,090	0,017 – 0,478	0,005

Як видно з таблиці 4.10, в однофакторному аналізі жоден із досліджуваних клінічних та біомаркерних показників, включаючи ІАВ, не продемонстрував статистично значущого впливу на ЗВ ($p>0,05$).

Зокрема ІАВ не був асоційований з ризиком загальної смертності (ВР=0,684, 95% ДІ: 0,289 – 1,619, $p=0,387$), що свідчить про відсутність його впливу на довгостроковий прогноз у межах досліджуваного періоду спостереження.

Аналогічно, клінічні характеристики, включаючи стадію захворювання та групу ризику за NCCN, також не продемонстрували достовірного впливу на показники ЗВ.

Отримані результати узгоджуються з даними, представленими в розділі 3 (рис. 3.6 – 3.8), де було показано відсутність статистично значущого впливу НАДТ на ЗВ.

Водночас встановлено, що ключовим фактором, який визначає показники ЗВ, є подальша лікувальна тактика, зокрема проведення ПТ, що супроводжується достовірним зниженням ризику загальної смертності.

Таким чином, отримані результати свідчать, що доопераційні клінічні та біомаркерні показники, включаючи ІАВ, не мають визначального впливу на ЗВ, формування яких значною мірою залежить від подальших етапів лікування.

Отже, проведений аналіз показав, що традиційні доопераційні клінічні та лабораторні показники мають обмежену прогностичну цінність щодо ризику розвитку БР після РПЕ.

Водночас, встановлено, що показники, які відображають динаміку гормональної відповіді на НАДТ, є більш інформативними порівняно зі статичними параметрами. Зокрема, інтегральний показник – ІАВ – продемонстрував незалежний зв'язок із ризиком розвитку БР та може розглядатися як маркер біологічною чутливості пухлини до андрогенної депривації.

Отримані результати свідчать про те, що ефективність НАДТ визначається не лише ступенем досягнутої андрогенної супресії, але й індивідуальною біологічною відповіддю пухлинного процесу, яка може бути кількісно охарактеризована за допомогою динамічних показників.

Разом з тим, встановлено, що доопераційні клінічні та біомаркерні фактори, включаючи ІАВ, не мають визначального впливу на показники ЗВ, формування яких значною мірою залежить від подальших етапів лікування.

У сукупності отримані дані свідчать про те, що оцінка ефективності НАДТ не може базуватися на ізольованому аналізі окремих показників і потребує комплексного підходу із врахуванням як морфологічних характеристик пухлини, так і клінічних та динамічних параметрів, що відображають її біологічну чутливість до андрогенної депривації.

Зазначене обґрунтовує необхідність інтеграції отриманих результатів та їх узагальнення з метою формування цілісного уявлення про предиктори ефективності НАДТ.

Отримані результати створюють підґрунтя для розробки інтегрованої прогностичної моделі, яка поєднує морфологічні, клінічні та динамічні показники та дозволяє стратифікувати пацієнтів за ступенем чутливості до НАДТ. Це визначає доцільність подальшого аналізу та побудови прогностичних підходів, спрямованих на індивідуалізацію лікувальної тактики, що і стало предметом наступного розділу.

Висновки до розділу 4

1. Встановлено, що морфометричні показники, зокрема ЗПН та ПЗП достовірно асоціюються з ризиком розвитку БР після РПЕ та можуть розглядатися як кількісні маркери відповіді пухлини на НАДТ.
2. Показано, що після корекції на клініко-патологічні фактори, зокрема КП та групу ризику за NCCN, морфометричні показники не зберігають незалежного прогностичного значення, що свідчить про їх тісний зв'язок з біологічною агресивністю пухлини. Водночас при виключенні КП з багатофакторної моделі ЗПН та ПЗП набувають незалежної прогностичної цінності, що підтверджує їх роль як інтегральних кількісних характеристик пухлинного навантаження.
3. Статистично значущої асоціації морфологічних та морфометричних характеристик пухлини із ЗВ пацієнтів після РПЕ не встановлено, що вказує на обмежену роль локальних пухлинних факторів у формуванні віддалених онкологічних результатів.
4. Встановлено, що традиційні доопераційні клінічні показники мають обмежену прогностичну цінність щодо розвитку БР, тоді як динамічні показники, що відображають гормональну відповідь на НАДТ, більш точно характеризують біологічну чутливість пухлини.
5. Доведено, що ІАВ, який інтегрує динаміку змін концентрацій ПСА та тестостерону під час НАДТ, є незалежним доопераційним предиктором БР після РПЕ та може бути використаний як інструмент оцінки біологічної чутливості пухлини до андрогенної депривації ще на доопераційному етапі.
6. Показано, що ЗВ пацієнтів не асоціюється з доопераційними клінічними та біомаркерними характеристиками, а в більшій мірі залежить від подальшої лікувальної тактики, зокрема застосування ПТ.
7. Отримані результати свідчать, що оцінка ефективності НАДТ має проводитися поетапно: морфометричні характеристики резидуальної пухлини доцільно розглядати як післяопераційні маркери досягнутої відповіді та ризику раннього рецидивування, тоді як ІАВ – як доопераційний

предиктор біологічної чутливості пухлини до терапії. Це створює підґрунтя для побудови інтегрованої прогностичної моделі для індивідуалізації лікувальної тактики

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Afanasiev Y, Vozianov S, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Sosnin M. Quantitative Morphometric Response to Neoadjuvant Androgen-Deprivation Therapy and Its Prognostic Role After Radical Prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2026;18:601959 <https://doi.org/10.2147/RRU.S601959>.
2. Afanasiev, Y., Vozianov, S., Danylets, R., Grygorenko, V., Shulyak, O., Sosnin, M., Kholokharenko, I. Dynamic Androgen Response Index and Its Association with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Following Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy. *Experimental Oncology*. 2026 48(2), 161–171. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.02.161>

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ БІОХІМІЧНОГО РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ РАДИКАЛЬНОЇ ПРОСТАТЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НЕОАД'ЮВАТНУ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦІЙНУ ТЕРАПІЮ

На підставі результатів, отриманих у попередньому розділі, встановлено, що окремі клінічні, морфологічні та динамічні показники мають різну прогностичну цінність щодо розвитку БР після РПЕ.

Показано, що післяопераційні морфологічні характеристики відображають ступінь відповіді пухлини на НАДТ, однак їх застосування обмежене ретроспективним характером отримання. Водночас доопераційні клінічні та динамічні показники, зокрема ІАВ, дозволяють оцінити біологічну чутливість пухлини ще до виконання хірургічного втручання.

Отримані результати свідчать про те, що використання ізольованих показників не забезпечує достатньої точності прогнозування перебігу захворювання, що обґрунтовує необхідність їх інтеграції у єдину прогностичну систему.

У зв'язку з цим виникає необхідність розробки інтегрованої прогностичної моделі, яка б поєднувала клінічні та біологічні характеристики пухлини та дозволяла здійснювати індивідуалізовану оцінку ризику БР на доопераційному етапі.

З огляду на це, наступним етапом дослідження стала побудова доопераційної прогностичної моделі ризику БР на основі клінічних та динамічних показників.

5.1. Інтегральна оцінка доопераційного ризику біохімічного рецидиву на основі клінічних та динамічних показників.

З метою створення практично придатного інструменту для індивідуалізованого прогнозування ризику БР було виконано побудову багатофакторної прогностичної моделі на основі доопераційних клінічних та динамічних показників.

Враховуючи результати попереднього аналізу (розділ 4), до фінальної моделі були включені змінні, що продемонстрували незалежний зв'язок із ризиком БР, а також не мали ознак мультиколінеарності.

Особливу увагу приділено ІАВ, який відображає співвідношення між динамікою пухлинного маркера (концентрація ПСА) та ступенем гормональної супресії (зміни концентрації тестостерону) під час НАДТ.

На першому етапі було сформовано багатофакторну регресійну модель Кокса, до складу якої увійшли клінічна стадія сТ та ІАВ як ключові незалежні предиктори ризику БР (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Багатофакторний регресійний аналіз Кокса щодо розвитку біохімічного рецидиву

Показник	β	ВР	95% ДІ	p
Багатофакторний аналіз				
сТ (референт $\leq T2_c$) $\geq T3_a$	0,912	2,488	1,453 – 4,260	0,001
ІАВ	0,455	1,577	1,154 – 2,154	0,004

Як видно з таблиці 5.1, клінічна стадія $\geq T3_a$ була асоційована з підвищенням ризику БР у 2,5 раза (ВР=2,488, 95% ДІ: 1,453 – 4,260, $p=0,001$), тоді як підвищення ІАВ супроводжувалося зростанням ризику рецидиву на 57,7% (ВР=1,577, 95% ДІ: 1,154 – 2,215 $p=0,004$).

Таким чином, запропонована модель поєднує анатомічну характеристику пухлини (ступінь її поширення) із показником її біологічної чутливості до гормонального лікування, що забезпечує більш повну оцінку ризику розвитку БР.

На підставі отриманої моделі сформовано лінійний предиктор ($X\beta$), який використовувався як індивідуальний ризиковий бал пацієнта (формула 5.1).

$$X\beta = 0.912 \times (cT_{\geq T_{3a}}) + 0.455 \times IAB$$

де:

$cT_{\geq T_{3a}}=1$, якщо стадія $\geq T_{3a}$, та 0 – якщо $\leq T_{2c}$;

IAB – числове значення IAB.

Отриманий показник відображає сумарний внесок клінічного фактора та біологічної чутливості пухлини до гормонального лікування у формуванні ризику БР, та може бути використаний для кількісної оцінки індивідуального прогнозу ще до виконання хірургічного втручання.

Після побудови моделі проведено оцінку коректності її застосування шляхом перевірки припущення пропорційності ризиків із використанням часових залежних інтеракційних термінів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Результати перевірки припущення пропорційності ризиків

Показник	ВР	95% ДІ	p
Багатофакторний аналіз			
cT (референт $\leq T_{2c}$) $\geq T_{3a}$	12,548	0,394 – 399,192	0,152
cT x log(ББВ)	0,566	0,222 – 1,447	0,235
IAB	69,247	12,089 – 398,721	<0,001
IAB x log(ББВ)	0,310	0,185 – 0,521	<0,001

Як видно з таблиці 5.2, для клінічної стадії статистично значущих відхилень не виявлено ($p>0,05$), що свідчить про відповідь моделі базовому припущенню пропорційності ризиків.

Водночас для IAB встановлено статистично значущий часовий ефект ($p<0,001$), що вказує на більш виражений вплив даного показника у ранні терміни після хірургічного втручання.

Отримані результати свідчать про те, що ІАВ відображає насамперед ранню біологічну поведінку пухлини, що узгоджується з його роллю як маркера чутливості до НАДТ.

Стабільність параметрів моделі оцінювали за допомогою аналізу DfBeta.

Аналіз не виявив суттєвого впливу окремих спостережень на значення коефіцієнтів регресії, що свідчить про відсутність інфлюентних випадків та підтверджує стійкість отриманої моделі.

Після підтвердження коректності та стабільності моделі наступним етапом стало оцінювання її дискримінаційної здатності.

Для оцінки здатності моделі розрізняти пацієнтів із різним ризиком БР використано ROC-аналіз із застосуванням лінійного предиктора $X\beta$ (рис. 5.1).

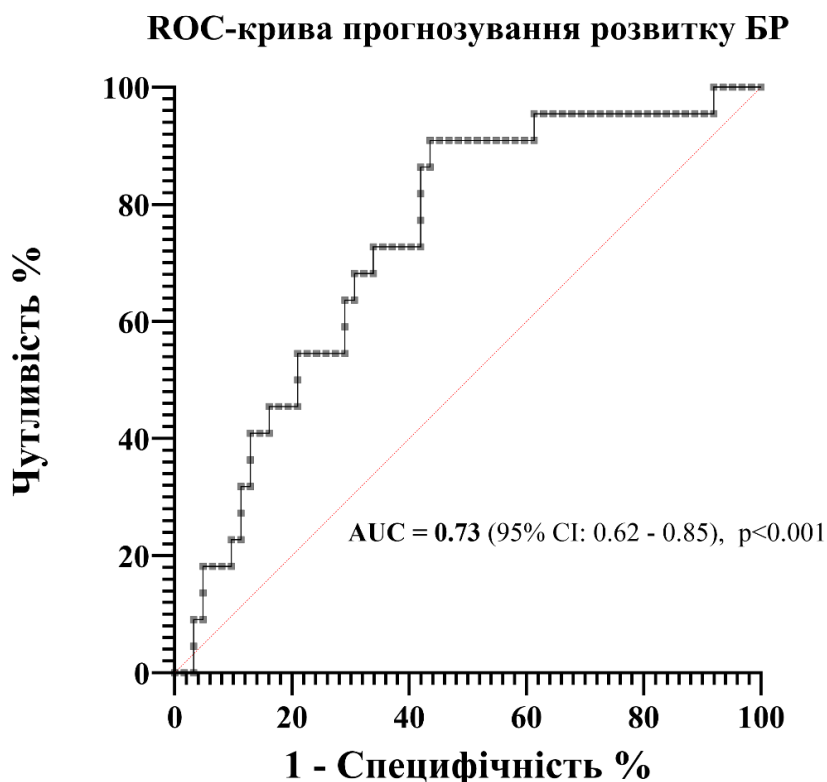


Рисунок 5.1 – ROC-крива прогнозування розвитку біохімічного рецидиву на основі прогностичної моделі.

Площа під ROC-кривою становила 0,73 (95% ДІ: 0,62 – 0,85, $p < 0,001$), що відповідає добрій дискримінаційній здатності моделі.

З клінічної точки зору це означає, що модель дозволяє ефективно відокремлювати пацієнтів із високим та низьким ризиком розвитку БР ще на доопераційному етапі.

Для оцінки здатності моделі прогнозувати ранній БР проведено окремий ROC-аналіз із часовим горизонтом 36 місяців (рис. 5.2).

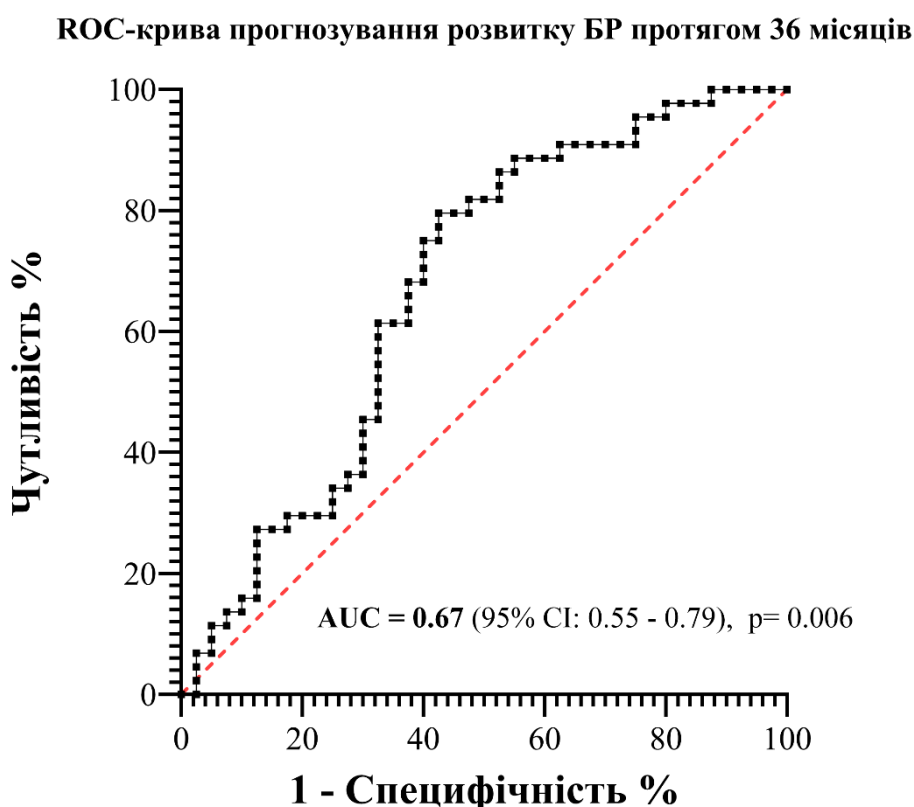


Рисунок 5.2 – ROC-крива прогнозування розвитку біохімічного рецидиву протягом 36 місяців на основі прогностичної моделі

Площа під кривою становила 0,67 (95% ДІ: 0,55 – 0,79, $p = 0,006$), що відповідає помірній, але статистично значущій дискримінаційній здатності.

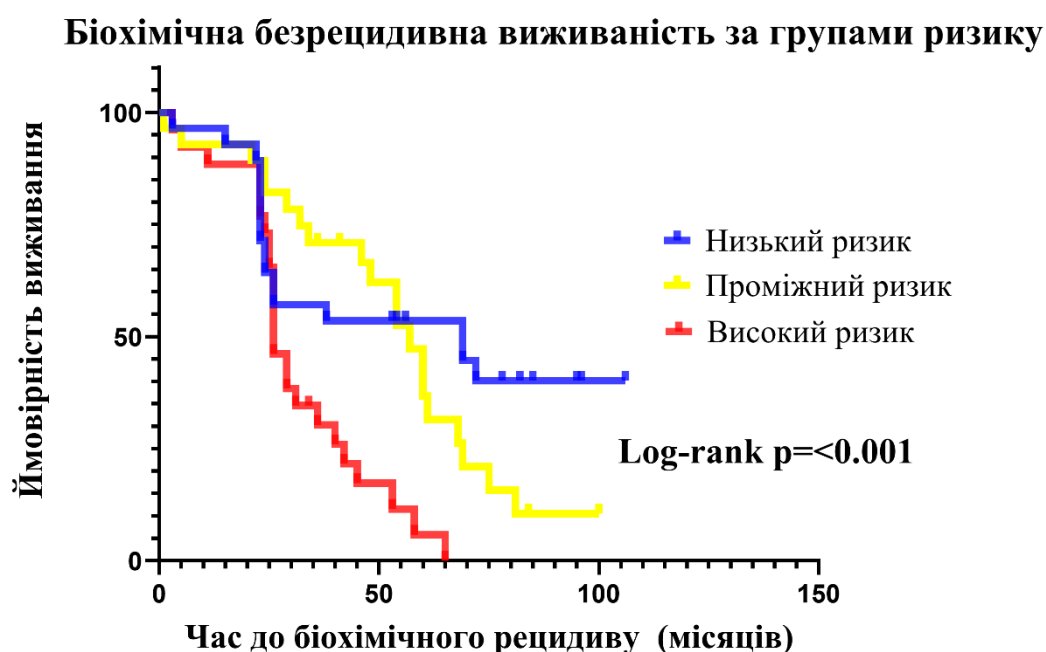
Зниження AUC при прогнозуванні раннього рецидиву ймовірно відображає більш складний та мультифакторний характер ранньої прогресії захворювання, що не може бути повністю охоплений обмеженою кількістю предикторів.

Це підкреслює складність прогнозування раннього перебігу захворювання та обґрунтовує використання інтегральних показників, які поєднують клінічні та біологічні характеристики пухлини.

З метою підвищення клінічної інтерпретації отриманих результатів наступним етапом стало формування груп ризику на основі значень лінійного предиктора.

Пацієнтів було розділено на три групи ризику (низький, проміжний та високий) за терцильним розподілом значень лінійного предиктора.

Аналіз виживаності методом Каплана-Мейєра продемонстрував статистично значущі відмінності у ББВ між сформованими групами ($p < 0,001$) (рис. 5.3).



		Кількість під ризиком								
Групи ризику	Місяці	0	15	30	45	60	75	90	105	
Низького	28	27	18	16	13	10	5	3		
Проміжного	28	27	22	17	9	4	2	1		
Високого	26	24	12	5	2	1	1	1		

Рисунок 5.3 – Криві безрецидивної виживаності за Капланом-Мейєром залежно від груп ризику, сформованих на основі інтегрального доопераційного ризикового індексу

Медіана ББВ послідовно знижувалася зі зростанням ризику та становила 57 місяців у групі низького ризику (95% ДІ: 3 – 134), 57 місяців у групі проміжного ризику (95% ДІ: 47 – 66) та 26 місяців у групі високого ризику (95% ДІ: 25 – 27).

Отримані результати свідчать про наявність чіткого градієнту ризику та підтверджують здатність моделі ефективності стратифікувати пацієнтів за прогнозом БР.

Найбільш виражене зниження виживаності спостерігалось у групі високого ризику, що вказує на агресивний перебіг захворювання та потенційну потребу у більш інтенсивній післяопераційній тактиці лікування.

Після оцінки дискримінаційної здатності моделі наступним етапом стало визначення додаткової прогностичної цінності інтегрального показника. З цією метою проведено аналіз інкрементальної прогностичної цінності ІАВ.

Встановлено, що додавання ІАВ до моделі, яка включала лише клінічну стадію пухлини, супроводжувалося статистично значущим покращенням її відповідності даним ($\Delta-2LL \approx 7,46$; $p=0,006$).

Отриманий результат підтверджує, що ІАР не дублює інформацію, яка вже міститься традиційних клінічних показниках, а забезпечує додаткову незалежну прогностичну інформацію щодо ризику БР.

Це підтверджує доцільність включення ІАВ до клінічних алгоритмів оцінки ризику у пацієнтів, які розглядаються як кандидати на неoad'ювантну терапію.

З метою оцінки стабільності моделі та визначення ризику її переадаптації до досліджуваної вибірки проведено внутрішню валідацію із застосуванням методу бутстрепу (1000 повторів) (табл. 5.3).

**Результати внутрішньої валідації багатофакторної моделі методом бутстрепа
(1000 повторів)**

Показник	β	Bias	BCa 95% ДІ	p-значення
Багатофакторний аналіз				
cT (референт $\leq T2c$) $\geq T3a$	0.912	0.022	0.459 – 1.450	0.001
Інтегральний індекс андрогенної відповіді	0,455	0.002	0.151 – 0.775	0.004

Як видно з таблиці 5.3, для обох предикторів – клінічної стадії та ІАВ – спостерігалось мінімальне зміщення оцінок коефіцієнтів регресії (bias 0,022 та 0,002 відповідно), що свідчить про відсутність суттєвого впливу особливостей вибірки на параметри моделі.

Довірчі інтервали, отримані за результатами бутстреп-аналізу, залишалися статистично значущими для обох змінних, що підтверджує стійкість їх зв'язку з ризиком розвитку БР.

Отримані результати свідчать про відсутність суттєвого переадаптації моделі до вибірки та підтверджують її внутрішню валідацію.

Після затвердження статистичної надійності моделі наступним етапом стало оцінювання її клінічної інтерпретованості та практичної придатності. З цією метою виконано візуалізацію моделі у вигляді номограми, що дозволяє індивідуалізовано оцінити ризик розвитку БР протягом 36 місяців після РПЕ (рис. 5.4).

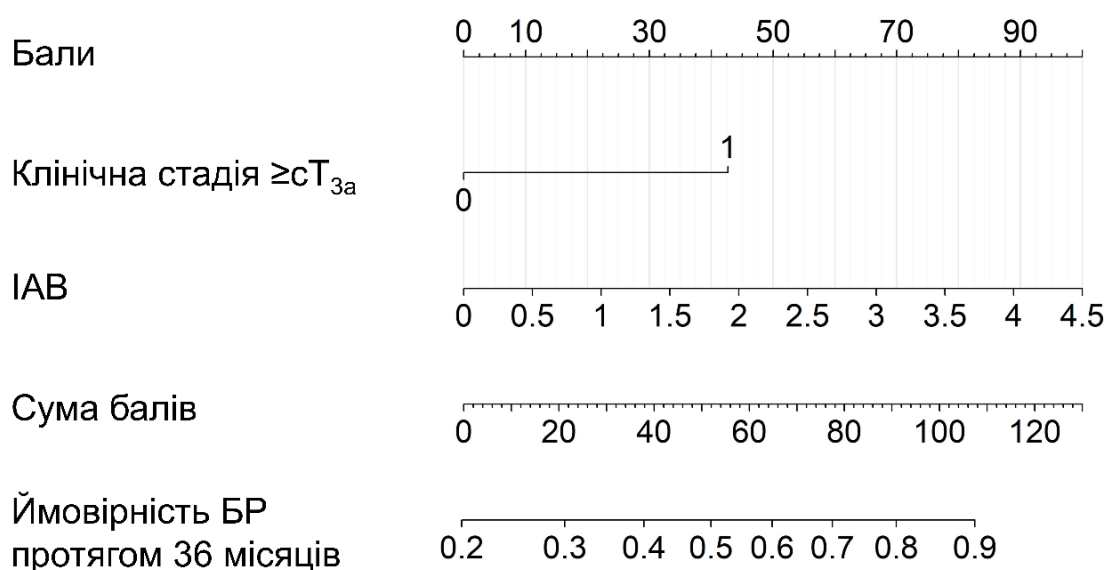


Рисунок 5.4 – Номограма для індивідуального прогнозування ризику біохімічного рецидиву протягом 36 місяців після радикальної простатектомії

Номограма включає два незалежних предиктори – клінічну стадію пухлини та ІАВ, кожному з яких відповідає певна кількість балів пропорційно їх внеску у формування ризику.

Індивідуальний ризик визначається шляхом встановлення значень кожного предиктора, підрахунку відповідної кількості балів, їх сумування та проекції отриманого значення на шкалу ймовірностей розвитку БР.

Таким чином, номограма забезпечує зручний інструмент для кількісної оцінки індивідуального ризику на доопераційному етапі.

Для оцінки точності прогнозування проведено аналіз калібрування моделі шляхом порівняння прогнозованої та фактичної ймовірності розвитку БР (рис. 5.5).

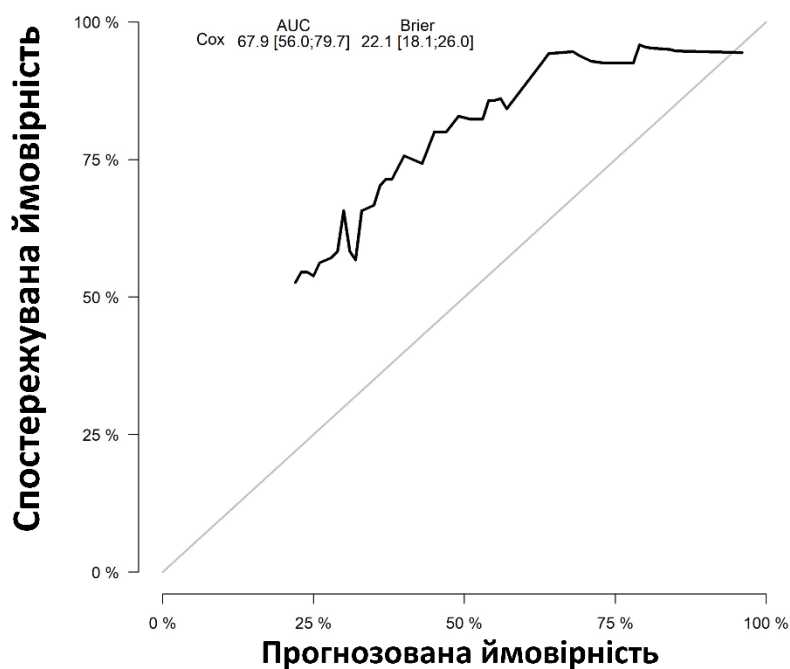


Рисунок 5.5 – Калібрувальна крива прогностичної моделі розвитку біохімічного рецидиву протягом 36 місяців

Калібрувальний графік продемонстрував загальну відповідність між прогнозованими та спостережуваними значеннями, що свідчить про адекватність моделі.

Водночас, відзначалася помірна тенденція до переоцінки ризику у діапазоні середніх та високих значень, що є типовим для моделей, побудованих на відносно невеликих вибірках.

Незважаючи на це, модель зберігала правильне ранжування пацієнтів за рівнем ризику, що підтверджує її практичну придатність до стратифікації.

З метою оцінки практичної доцільності застосування моделі проведено аналіз клінічної доцільності. Клінічну доцільність використання моделі оцінювали за допомогою аналізу кривих прийняття рішень (decision curve analysis) (рис. 5.6).

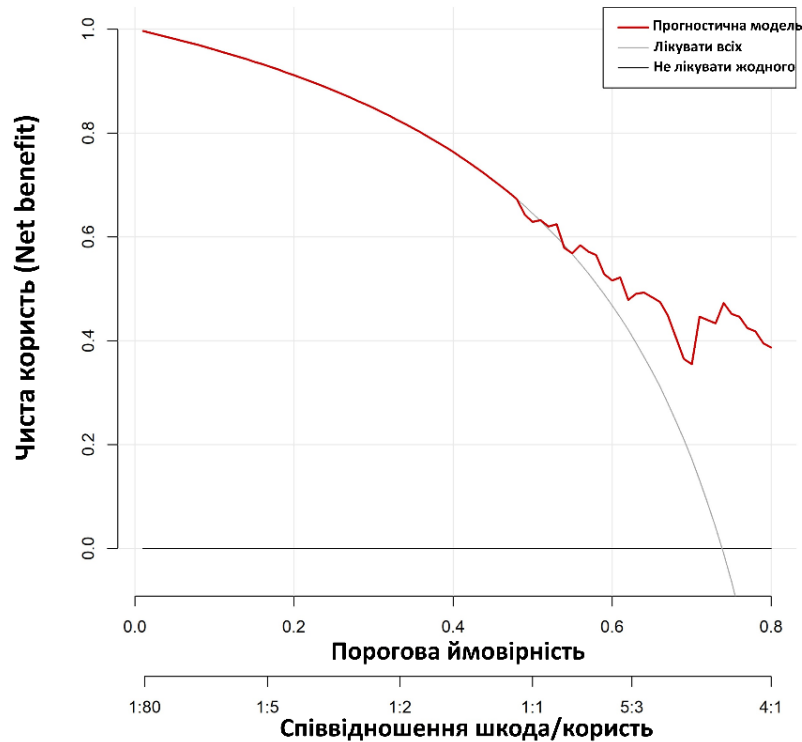


Рисунок 5.6 – Аналіз клінічної корисності прогностичної моделі розвитку біохімічного рецидиву за методом «decision curve analysis»

Результати DCA показали, що застосування моделі забезпечує вищу чисту користь у порівнянні зі стратегіями «лікувати всіх» або «не лікувати нікого» у широкому діапазоні порогових значень ризику.

Отримані результати свідчать про те, що використання моделі дозволяє оптимізувати клінічні рішення, зменшуючи ризик надмірного лікування у пацієнтів із низьким прогнозованим ризиком та водночас забезпечуючи своєчасну ідентифікацію пацієнтів високого ризику.

Таким чином, поєднання доброї дискримінаційної здатності, прийнятного калібрування та доведеної клінічної корисності свідчить про те, що розроблена доопераційна прогностична модель є придатною для індивідуалізованого прогнозування БР та може використовуватися як інструмент підтримки клінічних рішень та планування лікування.

Використання моделі дозволяє здійснювати стратифікацію пацієнтів ще до виконання РПЕ, що відкриває можливості для оптимізації лікувальної тактики, включаючи вибір інтенсивності спостереження та доцільність застосування додаткових методів лікування.

Водночас слід враховувати, що доопераційна оцінка ризику базується виключно на клінічних та біомаркерних показниках і не враховує морфологічні характеристики пухлини, які остаточно визначають її біологічну агресивність після хірургічного лікування.

У зв'язку з цим наступним етапом дослідження стало формування післяопераційної системи стратифікації ризику БР на основі морфологічних характеристик пухлини, що дозволяє уточнити індивідуальний прогноз та доповнити результати доопераційної оцінки.

5.2. Післяопераційна стратифікація ризику біохімічного рецидиву на основі морфологічних характеристик пухлини

Незважаючи на можливість доопераційного прогнозування ризику БР, остаточна оцінка перебігу захворювання значною мірою визначається морфологічними характеристиками пухлини, отриманими після РПЕ.

Післяопераційні патоморфологічні показники відображають не лише ступінь поширеності пухлинного процесу, але й особливості його біологічної поведінки та відповідь на проведену НАДТ.

У попередніх розділах (розділ 4) було показано, що окремі морфологічні характеристики, зокрема ЗПН, наявність КП та інші гістологічні ознаки, мають статистично значущий зв'язок з ризиком розвитку БР.

Водночас їх ізольоване використання в клінічній практиці є обмеженим, що обґрунтовує необхідність їх інтеграції у спрощену та клінічно орієнтовану систему оцінки ризику.

Таким чином, післяопераційна стратифікація розглядається не як альтернатива доопераційної моделі, а як її логічне продовження, що дозволяє

здійснювати поетапну оцінку ризику та індивідуалізувати подальшу тактику ведення пацієнтів.

З метою формування післяопераційної системи стратифікації ризику БР було проведено поетапний аналіз морфологічних характеристик пухлини, отриманих після РПЕ.

На першому етапі здійснювався відбір потенційних прогностичних факторів на основі результатів попереднього аналізу (розділ 4), де було встановлено їх зв'язок із розвитком БР.

До аналізу були включені морфологічні показники, що відображають як об'єм пухлинного ураження, так і особливості її гістологічної структури пухлини.

На другому етапі для оцінки незалежного впливу відібраних факторів на ризик БР застосовано багатофакторний регресійний аналіз Кокса (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Багатофакторний регресійний аналіз Кокса щодо розвитку біохімічного рецидиву

Показник	β	ВР	95% ДІ	p
Багатофакторний аналіз				
ЗПН (референт низьке) Високе значення ЗПН	0,281	1,325	0,732 – 2,398	0,353
КП (референт відсутній) Наявність КП	0,668	1,950	1,074 – 3,542	0,028
Група ризику за NCCN (референт $\leq$проміжний несприятливий ризик) $\geq$ Високий ризик	0,615	1,850	1,046 – 3,273	0,035

Як видно з таблиці 5.4, незалежними предикторами БР були наявність КП (ВР=1,950, 95% ДІ: 1,074 – 3,542, p=0,028) та належність до групи високого або дуже високого ризику за NCCN (ВР=1,850, 95% ДІ: 1,046 – 3,273, p=0,035).

Показник ЗПН не продемонстрував статистично значущого незалежного впливу (ВР=1,325, 95% ДІ: 0,732 – 2,398, p=0,353). Водночас з урахуванням його

біологічного значення як інтегральної характеристики відповіді пухлини на НАДТ, цей показник було включено для подальшого аналізу як клінічно релевантний.

Враховуючи обмежену практичну застосовність безпосередньої інтерпретації коефіцієнтів регресійної моделі, наступним етапом стало формування спрощеної скорингової (бальної) системи, орієнтованої на клінічне використання

До скорингової системи були включені три ключові морфологічні показники: наявність КП, належність до групи високого або дуже високого ризику за NCCN та високі значення ЗПН.

Кожному фактору було присвоєно 1 бал, що дозволило сформувати сумарний ризиковий показник (від 0 до 3 балів).

На підставі сумарного балу пацієнти були розділені на три групи:

- 0 балів – низький ризик;
- 1 бал – проміжний ризик;
- ≥ 2 балів – високий ризик;

Для оцінки прогностичної значущості сформованої системи було проведено аналіз ББВ методом Каплана-Мейєра (рис. 5.7).

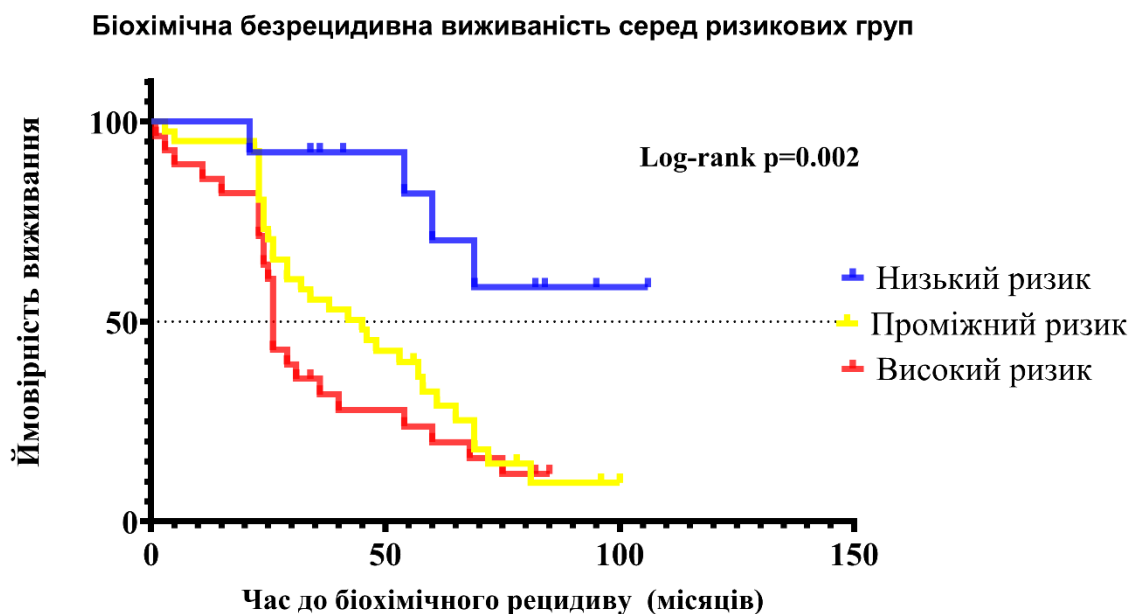


Рисунок 5.7 – Біохімічна безрецидивна виживаність залежно від груп післяопераційної стратифікації ризику

Отримані результати продемонстрували достовірні відмінності у виживаності між групами ризику ($p=0,002$).

Медіана часу до розвитку БР становила 69 місяців у групі низького ризику, 45 місяців у групі проміжного та 26 місяців у групі високого ризику.

Спостерігалось послідовне зниження виживаності зі зростанням сумарного ризикового балу, що свідчить про наявність чіткого градієнта ризику.

Для оцінки дискримінаційної здатності скорингової системи було проведено ROC-аналіз (рис. 5.8).

ROC-крива прогнозування розвитку БР

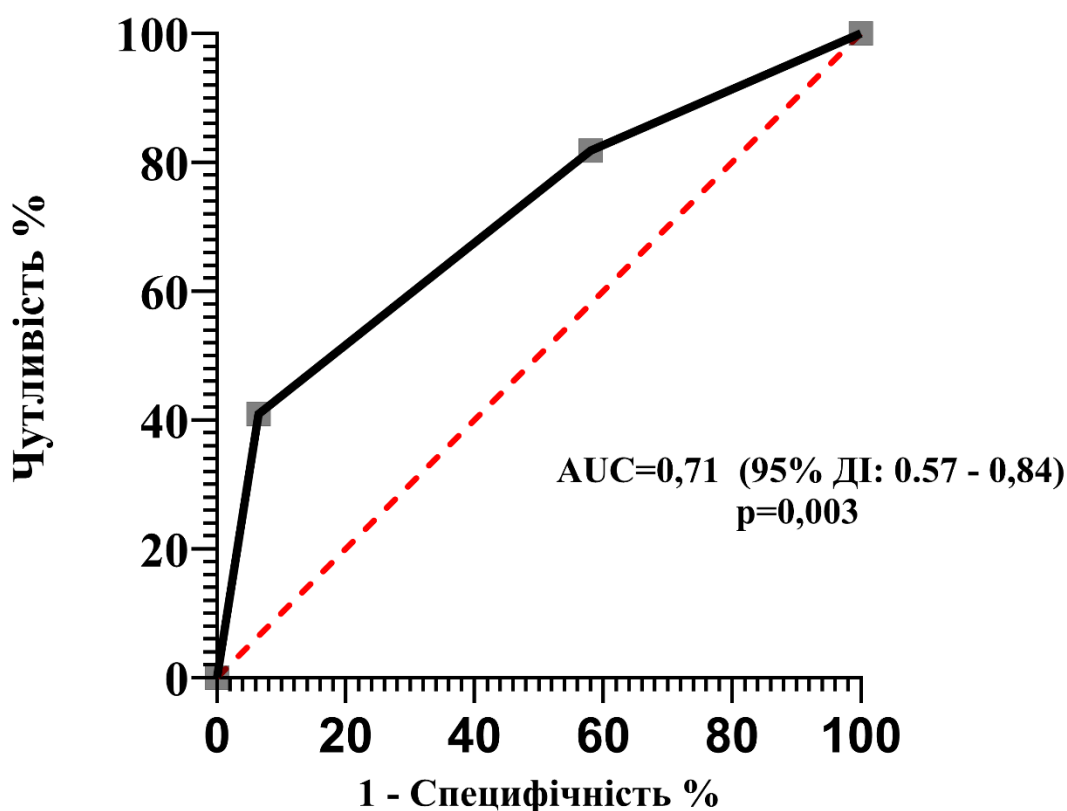


Рисунок 5.8 – ROC-крива прогнозування розвитку біохімічного рецидиву на основі післяопераційної морфологічної скорингової системи

Площа під кривою становила 0,71 (95% ДІ: 0,57 – 0,84, $p=0,003$), що відповідає добрій прогностичній цінності моделі.

Отримані результати свідчать, що інтеграція морфологічних характеристик у вигляді сумарного скорингового індексу дозволяє підвищити точність прогнозування порівняно з ізольованою оцінкою окремих факторів.

Для оцінки незалежного впливу сформованої системи проведено регресійний аналіз Кокса (рис. 5.9).

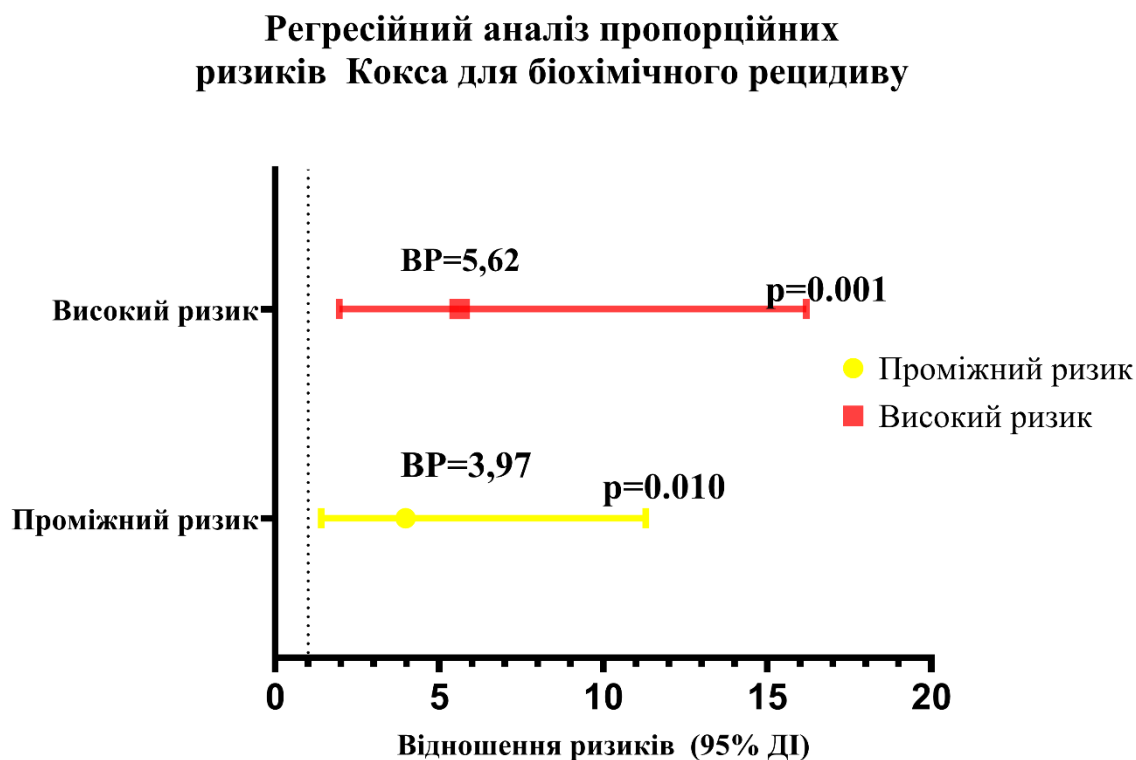


Рисунок 5.9 – Відношення ризиків розвитку біохімічного рецидиву залежно від груп післяопераційної стратифікації ризику (модель Кокса)

Пацієнти з проміжним ризиком мали підвищений ризик БР майже у 4 рази (BP=3,97, 95% ДІ: 1,398 – 11,293, $p=0,010$), тоді як у групі високого ризику цей показник був вищим у 5,6 рази (BP=5,62, 95% ДІ: 1,952 – 16,191, $p=0,001$).

Отримані результати підтверджують виражену здатність моделі до стратифікації пацієнтів за ризиком розвитку БР.

Таким чином, запропонована післяопераційна скорингова система, що інтегрує ключові морфологічні характеристики пухлини, дозволяє ефективно стратифікувати пацієнтів за ризиком розвитку БР після РПЕ.

Отримані результати свідчать, що використання сумарного ризикового індексу забезпечує більш точну оцінку прогнозу порівняно з ізольованим аналізом окремих морфологічних показників, що підтверджується результатами аналізу виживаності, ROC-аналізу та регресії Кокса.

Незважаючи на відсутність незалежного статистично значущого впливу ЗПН у багатофакторній моделі, включення цього показника до бальної системи було визнано доцільним з огляду на його біологічну релевантність як інтегральної характеристики відповіді пухлини на НАДТ. Це дозволило підвищити клінічну інформативність стратифікаційного підходу.

З клінічної точки зору використання запропонованої системи післяопераційної стратифікації дозволяє індивідуалізувати подальшу тактику ведення пацієнтів, зокрема щодо визначення інтенсивності післяопераційного спостереження та доцільності застосування ад'ювантного або раннього сальважного лікування.

У сукупності з результатами доопераційної моделі, отримані дані формують концепцію поетапної оцінки ризику розвитку БР, яка передбачає первинну стратифікацію на доопераційному етапі з подальшим уточненням прогнозу після отримання морфологічних характеристик пухлини.

Такий підхід дозволяє поєднати клінічні, біологічні та морфологічні аспекти пухлинного процесу та створює основу для індивідуалізації лікувальної тактики у пацієнтів з РПЗ.

Зазначене обґрунтовує необхідність узагальнення отриманих результатів та формування єдиної концепції прогнозування ризику БР, що і відображено у висновках до даного розділу.

Висновки до розділу 5

1. На підставі багатофакторного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса розроблено доопераційну та післяопераційну прогностичні моделі ризику розвитку БР після РПЕ, у пацієнтів, які отримували НАДТ.

2. Встановлено, що доопераційна прогностична модель, яка базується на клінічній стадії пухлинного процесу та ІАВ, має помірну дискримінаційну здатність ($AUC\ 0,67 - 0,73$), та дозволяє здійснювати стратифікацію пацієнтів за ризиком розвитку БР у пацієнтів, які вже отримують НАДТ, ще до виконання РПЕ.
3. Показано, що включення ІАВ до клінічної моделі супроводжується статистично значущим покращенням її прогностичної здатності, що підтверджує доцільність використання цього показника як доопераційного маркера біологічної чутливості пухлини до НАДТ
4. Встановлено, що післяопераційна стратифікаційна модель, сформована на основі морфологічних характеристик пухлини, зокрема наявності КП, належності до групи високого або дуже високого ризику за NCCN та високого ЗПН, забезпечує достовірне розмежування пацієнтів за ризиком розвитку БР.
5. Показано, що інтеграція морфологічних показників у вигляді бальної системи підвищує клінічну інформативність післяопераційної стратифікації та супроводжується достовірним зростанням ризику розвитку БР зі збільшенням сумарного балу.
6. Встановлено, що запропонована післяопераційна модель має помірну добру дискримінаційну здатність ($AUC=0,71$) та демонструє узгодженість між прогнозованими та фактичними результатами, що підтверджує її придатність до практичного застосування.
7. У сукупності результати доопераційної та післяопераційної моделей формують концепцію поетапної оцінки ризику розвитку БР, яка передбачає первинну стратифікацію на доопераційному етапі з подальшим уточненням прогнозу після отримання морфологічних характеристик пухлини. Такий підхід створює основу для індивідуалізації лікувальної тактики у пацієнтів з РПЗ.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних наукових працях:

1. Afanasiev Y, Vozianov S, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Sosnin M. Quantitative Morphometric Response to Neoadjuvant Androgen-Deprivation Therapy and Its Prognostic Role After Radical Prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2026;18:601959 <https://doi.org/10.2147/RRU.S601959>.
2. Afanasiev, Y., Vozianov, S., Danylets, R., Grygorenko, V., Shulyak, O., Sosnin, M., Kholokharenko, I. Dynamic Androgen Response Index and Its Association with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Following Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy. *Experimental Oncology*. 2026 48(2), 161–171. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.02.161>
3. Холохаренко, І., Данилець, Р., Афанас'єв, Є., Григоренко, В., Шуляк, О. Ультрочутливий простатоспецифічний антиген та особливості його застосування для прогнозування ризику появи біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. Здоров'я чоловіка. 2026 (2), 24–33. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2026.369734>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Представлене дисертаційне дослідження присвячене одній з найбільш дискусійних проблем сучасної онкоурології – ролі НАДТ перед РПЕ у хворих на РПЗ. Попри, те, що сучасні клінічні настанови не рекомендують рутинне застосування неоад'ювантної гормональної терапії перед хірургічним лікуванням поза межами клінічних досліджень [140, 141], інтерес до цієї стратегії не зникає особливо в когорті пацієнтів високого та дуже високого ризику [146, 147]. Основною причиною цього є невирішене протиріччя між доведеним покращенням локальних патологічних характеристик пухлини та відсутністю переконливих доказів впливу на довгострокову виживаність.

Отримані в нашому дослідженні результати дозволяють більш чітко окреслити місце НАДТ у структурі мультимодального лікування РПЗ. Насамперед, встановлено, що застосування НАДТ перед РПЕ не супроводжується погіршенням периопераційного перебігу. Відсутність достовірного негативного впливу на тривалість хірургічного втручання, ОК, частоту гемотрансфузій і післяопераційних ускладнень свідчить про безпечність такого підходу в периопераційному аспекті. Це має принципове значення, оскільки один із потенційних стримуючих чинників щодо широкого застосування НАДТ є побоювання стосовно утруднення виконання операції або збільшення частоти ускладнень. Наші дані цього не підтвердили, що узгоджується з сучасними повідомленнями про відсутність негативного впливу передопераційної андрогенної депривації на технічну здійсненність РПЕ [70-83, 90, 92, 93].

Разом із тим у дослідженні показано, що застосування НАДТ найбільш виразно асоціювалося з показниками локального контролю пухлинного процесу. Застосування НАДТ асоціювалося зі зниженням частоти ПХК, ПНІ та більш сприятливою патологічною трансформацією пухлини. У цьому аспекті наші результати підтверджують дані літератури, згідно з якими передопераційна андрогенна депривація здатна зменшувати пухлинне навантаження, покращувати локальні клініко-патологічні характеристики та підвищувати ймовірність

досягнення більш сприятливого патоморфологічного профілю [70-83, 90, 92, 93]. Водночас, важливо, що у нашій роботі ці ефекти продемонстровані не ізольовано, а в межах єдиного комплексного аналізу з оцінкою їх подальшого прогностичного значення.

Принципово важливим є той факт, що сприятливіші патологічні характеристики у групі НАДТ поєднувалося з нижчим ризиком БР. Отже, у нашій когорті НАДТ не обмежувалося лише морфологічним ефектом, а асоціювалося і з клінічно значущим покращенням ББВ. Це дозволяє розглядати НАДТ передусім як інструмент впливу на ранній онкологічний перебіг захворювання. Саме такий результат є логічним з біологічної точки зору: якщо терапія зменшує локальне пухлинне навантаження, частоту ПХК та прояви локальної інвазивності, то найбільш очікуваним клінічним наслідком є зниження ризику раннього біохімічного прогресування.

Водночас статистично значущого незалежного впливу НАДТ на ЗВ та КСВ у межах досліджуваного періоду не встановлено. На перший погляд це може сприйматися як суперечність, однак насправді такий результат є цілком закономірним. Фактори, що визначають ризик раннього БР, та фактори, які формують ЗВ та КСВ, мають різну природу. Якщо БР більшою мірою відображає внутрішні біологічні властивості пухлини, її локальну резидуальність і чутливість до андрогенної депривації, до довгострокова виживаність значною мірою залежить від подальшого мультимодального лікувального маршруту, зокрема від проведення післяопераційної ПТ. Саме тому в нашому дослідженні проведення ПТ було незалежно асоційоване із сприятливішими показниками віддаленої виживаності, тоді як застосування НАДТ насамперед асоційоване з ризиком БР та локальними клініко-патологічними характеристиками. Це узгоджується з даними літератури, в яких для класичних режимів НАДТ покращення локального патоморфозу не супроводжувалося переконливим виграшом у ЗВ та КСВ [8, 9, 90, 92, 93].

Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють по-новому інтерпретувати місце НАДТ перед РПЕ. Питання полягає не стільки в тому, чи є

цей підхід «ефективним» або «неефективним» загалом скільки в тому, у яких саме пацієнтів він забезпечує найбільший клінічний виграш і за якими критеріями цей виграш можна передбачити. Саме тому ключовим завданням подальшого аналізу стало не повторне доведення загального ефекту НАДТ, а ідентифікація маркерів біологічної чутливості пухлини до андрогенної депривації.

У цьому контексті важливе місце посідає оцінка морфологічної відповіді пухлини після НАДТ. У нашій роботі встановлено, що морфометричні показники резидуальної пухлини, зокрема ЗПН та ПЗП, достовірно асоціюються з ризиком розвитку БР. Це підтверджує, що ступінь редукції життєздатної пухлинної тканини після терапії не є суто морфологічною характеристикою, а відображає реальний біологічний ефект НАДТ. Водночас проведений багатофакторний аналіз показав, що прогностичне значення морфометричних показників значною мірою перекривається більш фундаментальними морфологічними характеристиками пухлини, насамперед наявністю КП та загальним онкологічним ризиком за NCCN. Це свідчить про те, що ЗПН та ПЗП не слід трактувати як ізольовані автономні предиктори, але їх доцільно розглядати як інтегральні кількісні маркери досягнутої відповіді пухлини на НАДТ.

Принципово важливо, що морфометричні характеристики резидуальної пухлини виявилися інформативними саме щодо ризику БР, але не щодо ЗВ. Цей результат знову підкреслює відмінність між маркерами раннього перебігу захворювання і факторами, що визначають довгостроковий прогноз. У клінічному сенсі, це означає, що морфологічна відповідь на НАДТ має насамперед значення як післяопераційний індикатор ризику раннього рецидивування, не як універсальний маркер усіх можливих віддалених наслідків.

Не менш важливим напрямом дослідження став пошук доопераційних предикторів біологічної чутливості пухлини до НАДТ. Отримані результати продемонстрували, що традиційні клінічні характеристики мають обмежену прогностичну цінність. Це узгоджується з літературними даними, згідно з якими відповідь пухлини на андрогенну депривацію [10-13, 45, 47, 98, 105, 122-136]. У

зв'язку з цим більш перспективним виявився підхід, заснований не лише на абсолютних значеннях біомаркерів, а на оцінці їх динаміки під час лікування.

Проведений аналіз показав, що ізольовані параметри, які характеризують зміну концентрації ПСА або тестостерону, мають обмежене самостійне значення. Натомість ІАВ, який поєднує кінетику ПСА та ступінь андрогенної супресії, виявився більш інформативним, ніж аналіз окремих лабораторних параметрів. Це має принципову новизну. У літературі накопичено достатньо даних про те, що рання динаміка ПСА під час АДТ має прогностичне значення, а глибина супресії тестостерону може відображати ефективність гормонального впливу [123, 126, 127, 131]. Однак переважна більшість опублікованих робіт аналізувала ці показники ізольовано. Запропонований нами ІАВ інтегрує обидві осі відповіді – пухлинну та гормональну, і саме в цьому полягає його основна перевага як потенційного клінічно інструменту.

Принципово важливо, що ІАВ виявився незалежним предиктором саме БР, але не ЗВ. Це спостереження повністю узгоджується з логікою всього дослідження: ІАВ не є універсальним маркером «усіх несприятливих наслідків», а відображає ранню біологічну відповідь пухлини на андрогенну депривацію. У цьому сенсі він є доопераційним динамічним маркером біологічної відповіді на НАДТ, який може бути використаний для прогнозування ризику раннього рецидивування ще до виконання РПЕ.

Логічним завершенням дослідження стала побудова прогностичних моделей ризику БР. Розроблена доопераційна модель, що включає клінічну стадію пухлинного процесу та ІАВ. Продемонструвала помірну, але клінічно значущу дискримінаційну здатність. Її внутрішня валідація методом бутстрепу, побудова номограми, оцінка калібрування та аналіз клінічної доцільності показали, що модель є не лише статистично коректною, але й потенційно придатною для практичного використання. Це особливо важливо, оскільки у більшості опублікованих підходів після неоад'ювантного лікування увага зосереджується переважно на патологічній відповіді як сурогатній кінцевій точці або інтенсифікованих режимах терапії з ІАС та/або ААЗ [146, 147, 149]. Наш підхід

відрізняється тим, що базується на реальній клінічній когорті пацієнтів, яким проводилася традиційна НАДТ перед РПЕ, і пропонує інструмент не тільки для післяопераційного прогнозу, а й для доопераційної оцінки ризику.

Не менш важливо, що за результатами дослідження запропоновано не одну ізольовану модель, а поетапну систему стратифікації ризику. На доопераційному етапі прогноз ґрунтується на клінічній стадії та ІАВ, тобто на поєднанні анатомічного та біологічного компонентів пухлинного процесу. Післяопераційна стратифікація уточнює цей прогноз за рахунок морфологічних характеристик пухлини, насамперед КП, групи ризику за NCCN та високого ЗПН. Саме така двоетапна модель, що інтегрує клінічні, динамічні та морфологічні параметри, формує основну концептуальну новизну роботи.

Таким чином, проведене дослідження дозволило не лише оцінити впливу НАДТ на результати РПЕ, але й перейти від загального питання про доцільність її застосування до конкретнішого і клінічно значущого питання – у яких саме пацієнтів така терапія є найбільш доцільною та за якими критеріями це можна передбачити. Отримані результати свідчать, що НАДТ має клінічну цінність як компонент мультимодального лікування хворих на РПЕ високого та дуже високого ризику прогресування, однак її ефект є неоднорідним і потребує персоналізованого підходу. Саме тому найбільш обґрунтованою є не стратегія рутинного застосування НАДТ у всіх пацієнтів, а стратегія індивідуалізованого відбору на підставі клінічних, динамічних і морфологічних критеріїв відповіді на терапію.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове вирішення наукового завдання, що полягає у підвищенні ефективності лікування хворих на РПЗ шляхом визначення клінічних, морфологічних і динамічних предикторів ефективності НАДТ, а також у розробці поетапного підходу до індивідуалізації її застосування перед РПЕ.

1. Встановлено, що застосування НАДТ перед РПЕ не асоціювалося з погіршенням досліджуваних периопераційних показників та підвищенням частоти інтра- і післяопераційних ускладнень, що свідчить про задовільний периопераційний профіль безпеки в досліджуваній когорті.
2. Показано, що застосування НАДТ асоціювалося зі сприятливішими локальними клініко-патологічними характеристиками, зокрема нижчою частотою ПХК і ПНІ та більш сприятливою трансформацією патологічної стадії пухлини. Водночас статистично значущих відмінностей щодо ступеня диференціювання пухлини та частоти регіонарного метастазування залежно від застосування НАДТ не встановлено.
3. Встановлено, що застосування НАДТ було незалежно асоційоване з нижчим ризиком БР та більшою ББВ після РПЕ. Статистично значущої незалежної асоціації НАДТ із ЗВ та КСВ у межах досліджуваного періоду не встановлено.
4. Встановлено, що проведення післяопераційної ПТ було незалежно асоційоване з показниками ЗВ та КСВ, тоді як застосування НАДТ — насамперед із ризиком БР та локальними клініко-патологічними характеристиками.
5. Встановлено, що морфометричні характеристики резидуальної пухлини, зокрема ЗПН та ПЗП, мають розглядатися як кількісні маркери відповіді пухлини на НАДТ. Показано, що їх прогностичне значення значною мірою перекривається більш фундаментальними морфологічними характеристиками пухлини, насамперед наявністю КП та належністю до групи високого або дуже високого ризику за NCCN.

6. Показано, що серед досліджуваних доопераційних показників ІАВ мав найбільшу прогностичну цінність щодо БР, відображаючи співвідношення між динамікою концентрації ПСА та ступенем андрогенної супресії під час НАДТ, а може розглядатися як динамічний маркер біологічної відповіді на андрогенну депривацію.
7. Розроблено поетапну систему стратифікації ризику БР після РПЕ, яка включає доопераційну прогностичну модель на основі клінічної стадії пухлини та ІАВ, а також післяопераційну модель на основі морфологічних характеристик пухлини. Це створює основу для поетапної персоналізованої стратифікації ризику БР та індивідуалізації подальшої лікувальної тактики у пацієнтів, які отримують НАДТ перед РПЕ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У відібраних пацієнтів із РПЗ високого та дуже високого ризику прогресування НАДТ перед РПЕ може розглядатися як компонент мультимодальної лікувальної тактики з урахуванням її задовільного периопераційного профілю безпечності та встановленої асоціації зі сприятливішими локальними клініко-патологічними результатами і нижчим ризиком БР.
2. У пацієнтів, які отримують НАДТ перед РПЕ, рекомендовано оцінювати динаміку концентрацій ПСА та тестостерону під час лікування з подальшим розрахунком ІАВ як доопераційного динамічного маркера біологічної відповіді на андрогенну депривацію та ризику розвитку БР.
3. При патоморфологічному дослідженні препаратів після РПЕ у пацієнтів, які отримували НАДТ, доцільно стандартизовано оцінювати морфологічні та морфометричні характеристики резидуальної пухлини, зокрема ЗПН, ПЗП та наявність КП, для післяопераційного уточнення ризику розвитку БР.
4. Для клінічної практики доцільно застосовувати поетапну стратифікацію ризику БР у пацієнтів, які отримують НАДТ перед РПЕ, на

доопераційному етапі доцільно враховувати клінічну стадію пухлини та ІАВ, а після РПЕ уточнювати прогноз з урахуванням морфологічних характеристик пухлини, насамперед наявності КП, групи ризику за NCCN та ЗПН.

5. Пацієнти з несприятливим доопераційним або післяопераційним прогностичним профілем можуть розглядатися як група підвищеного ризику БР, що обґрунтовує більш ретельний контроль ПСА після РПЕ та врахування прогностичного профілю при розгляді питання щодо ад'ювантної або ранньої сальважної ПТ за наявності відповідних клінічних показань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. McClintock TR, von Landenberg N, Cole AP, Lipsitz SR, Gild P, Sun M, et al. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Recent Trends in Utilization and Association with Postoperative Surgical Margin Status. *Annals of Surgical Oncology*. 2019;26(1):297-305.
2. Ryan ST, Patel DN, Parsons JK, McKay RR. Neoadjuvant Approaches Prior To Radical Prostatectomy. *Cancer Journal*. 2020;26(1):2-12.
3. Sun GY, Liang ZX, Jiang YC, Ma SF, Chen SQ, Liu RL. Clinical Analysis of Perioperative Outcomes on Neoadjuvant Hormone Therapy before Laparoscopic and Robot-Assisted Surgery for Localized High-Risk Prostate Cancer in a Chinese Cohort. *Current Oncology*. 2022;29(11):8668-76.
4. Farzat M, Weib P, Sukhanov I, Rosenbauer J, Tanislav C, Wagenlehner FM. Effect of Neoadjuvant Hormonal Therapy on the Postoperative Course for Patients Undergoing Robot-Assisted Radical Prostatectomy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9).
5. Shu KP, Zheng Y, Chen JR, Li WB, Jiang K. Prognostic value of selected preoperative inflammation-based scores in patients with high-risk localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy. *Oncotargets and Therapy*. 2018;11:4551-8.
6. Miyata Y, Nakamura Y, Yasuda T, Matsuo T, Ohba K, Furusato B, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for low-risk prostate cancer induces biochemical recurrence after radical prostatectomy via increased lymphangiogenesis-related parameters. *Prostate*. 2017;77(14):1408-15.
7. Ashrafi AN, Yip W, Aron M. Neoadjuvant Therapy in High-Risk Prostate Cancer. *Indian Journal of Urology*. 2020;36(4):251-61.
8. Bandini M, Fossati N, Gandaglia G, Preisser F, Dell'Oglio P, Zaffuto E, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment in high-risk prostate cancer. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(4):425-38.
9. Liu W, Yao Y, Liu X, Liu Y, Zhang GM. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2021;23(4):429-36.

10. Akitake N, Shiota M, Obata H, Takeuchi A, Kashiwagi E, Imada K, et al. Neoadjuvant androgen-deprivation therapy with radical prostatectomy for prostate cancer in association with age and serum testosterone. *Prostate International*. 2018;6(3):104-9.
11. Devos G, Vansevenant B, De Meerleer G, Clinckaert A, Devlies W, Claessens F, et al. Neoadjuvant treatment with androgen receptor signaling inhibitors prior to radical prostatectomy: a systematic review. *World Journal of Urology*. 2021;39(9):3177-85.
12. Sun LJ, Xu T, Yuan XL, Liu F, Guan FJ, Ye DW, et al. Obesity is a predictor in prostate cancer patients receiving prostatectomy after neoadjuvant hormonal therapy. *Tumori Journal*. 2020;106(2):133-8.
13. Sun Q, Yang YZ, Yang P, Li YH, Cao Y, Chen D, et al. Nomogram for predicting the biochemical recurrence of prostate cancer after neoadjuvant androgen deprivation therapy. *International Urology and Nephrology*. 2023;55(9):2215-24.
14. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
15. Бюлетень Національного канцер-реєстру - "Рак в Україні" [Internet]. <http://www.ncru.inf.ua/>. 2022.
16. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.
17. Dong L, Su Y, Zhu Y, Markowski MC, Xin M, Gorin MA, et al. The European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups Predict Findings on PSMA PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2022;63(2):248-52.
18. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018;199(3):683-90.

19. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(10):1067-96.
20. McCormick BZ, Mahmoud AM, Williams SB, Davis JW. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: Current status of its use as a treatment endpoint and early management strategies. *Indian J Urol*. 2019;35(1):6-17.
21. Chow K, Herrera P, Stuchbery R, Peters JS, Costello AJ, Hovens CM, et al. Late biochemical recurrence after radical prostatectomy is associated with a slower rate of progression. *BJU Int*. 2019;123(6):976-84.
22. Nayak AL, Flaman AS, Mallick R, Lavallée LT, Fergusson DA, Cagiannos I, et al. Do androgen-directed therapies improve outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy? A systematic review and meta-analysis. *Cuaj-Canadian Urological Association Journal*. 2021;15(8):269-79.
23. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1117-23.
24. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-24.
25. Joniau S, Briganti A, Gontero P, Gandaglia G, Tosco L, Fieuws S, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol*. 2015;67(1):157-64.
26. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Bianco FJ, Jr., Yossepowitch O, Vickers AJ, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4300-5.
27. Meng MV, Elkin EP, Latini DM, Duchane J, Carroll PR. Treatment of patients with high risk localized prostate cancer: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (CaPSURE). *J Urol*. 2005;173(5):1557-61.
28. Pan J, Chi C, Qian H, Zhu Y, Shao X, Sha J, et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy combined with radical prostatectomy and extended PLND for very high risk

- locally advanced prostate cancer: A retrospective comparative study. *Urol Oncol*. 2019;37(12):991-8.
29. Zhu Y, Mo M, Wei Y, Wu J, Pan J, Freedland SJ, et al. Epidemiology and genomics of prostate cancer in Asian men. *Nat Rev Urol*. 2021;18(5):282-301.
30. Sankaran S, Govindaswamy TG, Dholakia K, Selvaraj N, Kanan D, Tiwari M, et al. Efficacy of Degarelix in the Neoadjuvant Setting in Managing Locally Advanced Prostate Cancer. *Cureus Journal of Medical Science*. 2023;15(6).
31. Hariharan K, Padmanabha V. Demography and disease characteristics of prostate cancer in India. *Indian J Urol*. 2016;32(2):103-8.
32. (HKPY) Нк-рУ. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби
ПАК В УКРАЇНІ. 2022 - 2023;2022 - 2023.
33. Osborn JR, Chodak GW. Natural history of early localized prostate cancer. *JAMA*. 2004;292(13):1549; author reply -50.
34. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2005;293(17):2095-101.
35. Cuzick J, Fisher G, Kattan MW, Berney D, Oliver T, Foster CS, et al. Long-term outcome among men with conservatively treated localised prostate cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(9):1186-94.
36. Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, Han M, Partin AW, Trock BJ, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol*. 2011;185(3):869-75.
37. McKay RR, Montgomery B, Xie WL, Zhang ZW, Bubley GJ, Lin DW, et al. Post prostatectomy outcomes of patients with high-risk prostate cancer treated with neoadjuvant androgen blockade. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2018;21(3):364-72.
38. Pierorazio PM, Gorin MA, Ross AE, Feng Z, Trock BJ, Schaeffer EM, et al. Pathological and oncologic outcomes for men with positive lymph nodes at radical prostatectomy: The Johns Hopkins Hospital 30-year experience. *Prostate*. 2013;73(15):1673-80.

39. Sundi D, Tosoian JJ, Nyame YA, Alam R, Achim M, Reichard CA, et al. Outcomes of very high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: Validation study from 3 centers. *Cancer*. 2019;125(3):391-7.
40. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology*. 2010;76(3):710-4.
41. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol*. 2004;171(4):1513-9.
42. Boorjian SA, Karnes RJ, Viterbo R, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Horwitz EM, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external-beam radiotherapy for patients with high-risk prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(13):2883-91.
43. Sarkar RR, Bryant AK, Parsons JK, Ryan ST, Karim Kader A, Kane CJ, et al. Association between Radical Prostatectomy and Survival in Men with Clinically Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(5):584-8.
44. Enokida H, Yamada Y, Tatarano S, Yoshino H, Yonemori M, Sakaguchi T, et al. Oncological outcome of neoadjuvant low-dose estramustine plus LHRH agonist/antagonist followed by extended radical prostatectomy for Japanese patients with high-risk localized prostate cancer: a prospective single-arm study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(1):66-72.
45. Zhuang JL, Wang YW, Zhang S, Fu Y, Huang HF, Lyu XY, et al. Androgen deprivation therapy plus abiraterone or docetaxel as neoadjuvant therapy for very-high-risk prostate cancer: a pooled analysis of two phase II trials. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14.
46. Wilkins LJ, Tosoian JJ, Sundi D, Ross AE, Grimberg D, Klein EA, et al. Surgical management of high-risk, localized prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2020;17(12):679-90.
47. Berchuck JE, Zhang ZW, Silver R, Kwak L, Xie WL, Lee GSM, et al. Impact of Pathogenic Germline DNA Damage Repair alterations on Response to Intense

Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy in High-risk Localized Prostate Cancer. *European Urology*. 2021;80(3):295-303.

48. Johnston TJ, Shaw GL, Lamb AD, Parashar D, Greenberg D, Xiong T, et al. Mortality Among Men with Advanced Prostate Cancer Excluded from the ProtecT Trial. *Eur Urol*. 2017;71(3):381-8.

49. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018;379(24):2319-29.

50. Heesterman BL, Aben KKH, de Jong IJ, Pos FJ, van der Hel OL. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy with androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: a systematic review. *BMC Cancer*. 2023;23(1):398.

51. Reichard CA, Hoffman KE, Tang C, Williams SB, Allen PK, Achim MF, et al. Radical prostatectomy or radiotherapy for high- and very high-risk prostate cancer: a multidisciplinary prostate cancer clinic experience of patients eligible for either treatment. *BJU Int*. 2019;124(5):811-9.

52. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, Huang LC, Conwill R, Laviana AA, et al. Patient-Reported Outcomes Through 5 Years for Active Surveillance, Surgery, Brachytherapy, or External Beam Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2020;323(2):149-63.

53. Chen RC, Basak R, Meyer AM, Kuo TM, Carpenter WR, Agans RP, et al. Association Between Choice of Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy, Brachytherapy, or Active Surveillance and Patient-Reported Quality of Life Among Men With Localized Prostate Cancer. *JAMA*. 2017;317(11):1141-50.

54. Hajili T, Ohlmann CH, Linxweiler J, Niklas C, Janssen M, Siemer S, et al. Radical prostatectomy in T4 prostate cancer after inductive androgen deprivation: results of a single-institution series with long-term follow-up. *Bju International*. 2019;123(1):58-64.

55. Froehner M, Koch R, Graefen M. Re: Nicolas Mottet, Roderick C.N. van den Bergh, Erik Briers, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative

- Intent. *Eur Urol* 2021;79:243-62: Comorbidity Measurement in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2021;79(5):e138.
56. Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *Lancet*. 2021;398(10305):1075-90.
57. Editorial O. Erratum to hormonal manipulation in androgen signaling: a narrative review on using novel androgen therapy agents to optimize clinical outcomes and minimize side effects for prostate cancer patients. *Transl Androl Urol*. 2021;10(10):4099.
58. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl Androl Urol*. 2015;4(3):365-80.
59. Siddiqui ZA, Krauss DJ. Adjuvant androgen deprivation therapy for prostate cancer treated with radiation therapy. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):378-89.
60. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9660):301-8.
61. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber JE, et al. Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol*. 2016;70(4):684-91.
62. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2143-50.
63. Sargos P, Mottet N, Bellera C, Richaud P. Long-term androgen deprivation, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: updated results from a phase III randomised trial. *BJU Int*. 2020;125(6):810-6.
64. Siddiqui SA, Boorjian SA, Blute ML, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Karnes RJ, et al. Impact of adjuvant androgen deprivation therapy after radical prostatectomy on the survival of patients with pathological T3b prostate cancer. *BJU Int*. 2011;107(3):383-8.

65. Paterson C, Alashkham A, Lang S, Nabi G. Early oncological and functional outcomes following radical treatment of high-risk prostate cancer in men older than 70 years: A prospective longitudinal study. *Urol Oncol*. 2016;34(8):335 e1-7.
66. Leow JJ, Chong YL, Chang SL, Valderrama BP, Powles T, Bellmunt J. Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A 2020 Systematic Review and Meta-analysis, and Future Perspectives on Systemic Therapy. *Eur Urol*. 2021;79(5):635-54.
67. Pfister C, Gravis G, Flechon A, Chevreau C, Mahammedi H, Laguerre B, et al. Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients With Nonmetastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: Results of the GETUG-AFU V05 VESPER Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(18):2013-22.
68. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
69. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835-44.
70. Labrie F, Dupont A, Cusan L, Gomez J, Diamond P, Koutsilieris M, et al. Downstaging of localized prostate cancer by neoadjuvant therapy with flutamide and luproin: the first controlled and randomized trial. *Clin Invest Med*. 1993;16(6):499-509.
71. Debruyne FM, Witjes WP, Schulman CC, van Cangh PJ, Oosterhof GO. A multicentre trial of combined neoadjuvant androgen blockade with Zoladex and flutamide prior to radical prostatectomy in prostate cancer. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment. *Eur Urol*. 1994;26 Suppl 1:4.
72. Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Luproin Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):424-8.

73. Van Poppel H, De Ridder D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Werbrouck P, Ackaert K, et al. Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decreases the number of positive surgical margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol*. 1995;154(2 Pt 1):429-34.
74. Dalkin BL, Ahmann FR, Nagle R, Johnson CS. Randomized study of neoadjuvant testicular androgen ablation therapy before radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1996;155(4):1357-60.
75. Goldenberg SL, Klotz LH, Srigley J, Jewett MA, Mador D, Fradet Y, et al. Randomized, prospective, controlled study comparing radical prostatectomy alone and neoadjuvant androgen withdrawal in the treatment of localized prostate cancer. Canadian Urologic Oncology Group. *J Urol*. 1996;156(3):873-7.
76. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, et al. The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol*. 1996;29(4):413-9.
77. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma. The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Urology*. 1997;49(3A Suppl):65-9.
78. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Hugosson J, Lundberg S, Schain M, et al. Hormonal treatment before radical prostatectomy: a 3-year followup. *J Urol*. 1998;159(6):2013-6; discussion 6-7.
79. Fair WR, Rabbani F, Bastar A, Betancourt J. Neoadjuvant Hormone Therapy Before Radical Prostatectomy: Update on the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Trials. *Mol Urol*. 1999;3(3):253-60.
80. Schulman CC, Debruyne FM, Forster G, Selvaggi FP, Zlotta AR, Witjes WP. 4-Year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *European*

Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2000;38(6):706-13.

81. Selli C, Montironi R, Bono A, Pagano F, Zattoni F, Manganelli A, et al. Effects of complete androgen blockade for 12 and 24 weeks on the pathological stage and resection margin status of prostate cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55(7):508-13.

82. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Jr., et al. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results. *J Urol.* 2002;167(1):112-6.

83. Prezioso D, Lotti T, Polito M, Montironi R. Neoadjuvant hormone treatment with leuprolide acetate depot 3.75 mg and cyproterone acetate, before radical prostatectomy: a randomized study. *Urol Int.* 2004;72(3):189-95.

84. Walsh PC. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *J Urol.* 2005;174(3):929-30.

85. Galvao DA, Spry NA, Taaffe DR, Newton RU, Stanley J, Shannon T, et al. Changes in muscle, fat and bone mass after 36 weeks of maximal androgen blockade for prostate cancer. *BJU Int.* 2008;102(1):44-7.

86. Shahani S, Braga-Basaria M, Basaria S. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2042-9.

87. Hu JC, Williams SB, O'Malley AJ, Smith MR, Nguyen PL, Keating NL. Androgen-deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer is associated with an increased risk of peripheral arterial disease and venous thromboembolism. *Eur Urol.* 2012;61(6):1119-28.

88. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2011;306(21):2359-66.

89. Sangkum P, Sirisopana K, Jenjitranant P, Kijvikai K, Pacharatakul S, Leenanupunth C, et al. Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Effects on Perioperative Outcomes Prior to Radical Prostatectomy: Eleven Years of Experiences at Ramathibodi Hospital. *Research and Reports in Urology.* 2021;13:303-12.

90. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(1):9-17.
91. Hu JC, Hung SC, Ou YC. Assessments of Neoadjuvant Hormone Therapy Followed by Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(6):3143-50.
92. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(4):CD006019.
93. Kim SH, Park EY, Joo J, Joung JY, Seo HK, Chung J, et al. Effect of Neoadjuvant Hormone Therapy on Resection Margin and Survival Prognoses in Locally Advanced Prostate Cancer after Prostatectomy Using Propensity-Score Matching. *Biomed Research International.* 2018;2018.
94. Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J Urol.* 1998;160(5):1685-8.
95. Hall MC, Fritzsche RJ, Sagalowsky AI, Ahrens A, Petty B, Roehrborn CG. Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Urology.* 1999;53(5):898-902; discussion -3.
96. Koie T, Mitsuzuka K, Yoneyama T, Narita S, Kawamura S, Kaiho Y, et al. Neoadjuvant luteinizing-hormone-releasing hormone agonist plus low-dose estramustine phosphate improves prostate-specific antigen-free survival in high-risk prostate cancer patients: a propensity score-matched analysis. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):1018-25.
97. Nanda A, Chen MH, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, et al. Neoadjuvant hormonal therapy use and the risk of death in men with prostate cancer treated with brachytherapy who have no or at least a single risk factor for coronary artery disease. *Eur Urol.* 2014;65(1):177-85.

98. Tosco L, Laenen A, Briganti A, Gontero P, Karnes RJ, Albersen M, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2017;20(4):407-12.
99. Berglund RK, Tangen CM, Powell IJ, Lowe BA, Haas GP, Carroll PR, et al. Ten-year follow-up of neoadjuvant therapy with goserelin acetate and flutamide before radical prostatectomy for clinical T3 and T4 prostate cancer: update on Southwest Oncology Group Study 9109. *Urology*. 2012;79(3):633-7.
100. Muniyan S, Xi L, Datta K, Das A, Teply BA, Batra SK, et al. Cardiovascular risks and toxicity - The Achilles heel of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1874(1):188383.
101. Chen DY, Lee CH, Tsai ML, Hsieh MJ, Chuang CK, Pang ST, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction in Patients With Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(19):e030447.
102. Kakarla M, Ausaja Gambo M, Yousri Salama M, Haidar Ismail N, Tavalla P, Uppal P, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(6):e26209.
103. Ferreira VV, Angelo I, Thomas B, Ghosh AK. Cardiovascular complications of treatment for prostate cancer. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2022;83(11):1-12.
104. Dell'Oglio P, Bishr M, Boehm K, Trudeau V, Larcher A, Tian Z, et al. Survival Outcomes in Octogenarian and Nonagenarian Patients Treated with First-line Androgen Deprivation Therapy for Organ-confined Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2018;4(6):834-41.
105. Nakane K, Kawase M, Kato D, Iinuma K, Kawase K, Takeuchi S, et al. Combination approach using neoadjuvant therapy with radical prostatectomy for improving oncological outcomes of high-risk prostate cancer: a narrative review. *Translational Cancer Research*. 2024;13(7):3889-97.
106. Hu JC, Hung SC, Ou YC. Assessments of Neoadjuvant Hormone Therapy Followed by Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Anticancer Research*. 2017;37(6):3143-50.

107. Takeda T, Miyajima A, Kaneko G, Kikuchi E, Nakagawa K, Oya M. Androgen deprivation therapy improves pneumoperitoneum time during laparoscopic radical prostatectomy in Japanese patients with enlarged prostates. *Asian J Endosc Surg*. 2014;7(2):145-51.
108. Park J, Jeong IG, Bang JK, Cho YM, Ro JY, Hong JH, et al. Preoperative Clinical and Pathological Characteristics of pT0 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Korean J Urol*. 2010;51(6):386-90.
109. Joung JY, Kim JE, Kim SH, Seo HK, Chung J, Park WS, et al. The prevalence and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *BMC Urol*. 2015;15:82.
110. Kollermann J, Caprano J, Budde A, Weidenfeld H, Weidenfeld M, Hopfenmuller W, et al. Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA-monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. *Urology*. 2003;62(3):476-80.
111. Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *BJU Int*. 2004;94(1):57-8.
112. Yanagisawa T, Rajwa P, Quhal F, Kawada T, Bekku K, Laukhtina E, et al. Neoadjuvant Androgen Receptor Signaling Inhibitors before Radical Prostatectomy for Non-Metastatic Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(4).
113. McKay RR, Xie WL, Ye HH, Fennessy FM, Zhang ZW, Lis R, et al. Results of a Randomized Phase II Trial of Intense Androgen Deprivation Therapy prior to Radical Prostatectomy in Men with High-Risk Localized Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2021;206(1):80-7.
114. Devos G, Tosco L, Baldewijns M, Gevaert T, Goffin K, Petit V, et al. ARNEO: A Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Degarelix with or Without Apalutamide Prior to Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer. *European Urology*. 2023;83(6).
115. Page ST, Lin DW, Mostaghel EA, Marck BT, Wright JL, Wu J, et al. Dihydrotestosterone administration does not increase intraprostatic androgen

concentrations or alter prostate androgen action in healthy men: a randomized-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):430-7.

116. Taplin ME, Montgomery B, Logothetis CJ, Bubley GJ, Richie JP, Dalkin BL, et al. Intense androgen-deprivation therapy with abiraterone acetate plus leuprolide acetate in patients with localized high-risk prostate cancer: results of a randomized phase II neoadjuvant study. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3705-15.

117. Efstathiou E, Davis JW, Pisters L, Li W, Wen S, McMullin RP, et al. 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. *Eur Urol.* 2019;76(4):418-24.

118. Montgomery B, Tretiakova MS, Joshua AM, Gleave ME, Fleshner N, Bubley GJ, et al. Neoadjuvant Enzalutamide Prior to Prostatectomy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(9):2169-76.

119. McKay RR, Ye H, Xie W, Lis R, Calagua C, Zhang Z, et al. Evaluation of Intense Androgen Deprivation Before Prostatectomy: A Randomized Phase II Trial of Enzalutamide and Leuprolide With or Without Abiraterone. *J Clin Oncol.* 2019;37(11):923-31.

120. Sharma AP, Mavuduru RS, Bora GS, Devana SK, Singh SK, Mandal AK. STAMPEDEing metastatic prostate cancer: CHAARTing the LATITUDEs. *Indian J Urol.* 2018;34(3):180-4.

121. Katayama S, Mori K, Pradere B, Mostafaei H, Schuettfort VM, Quhal F, et al. Comparison of short-term and long-term neoadjuvant hormone therapy prior to radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol.* 2022;56(2):85-93.

122. Pechlivanis M, Campbell BK, Hovens CM, Corcoran NM. Biomarkers of Response to Neoadjuvant Androgen Deprivation in Localised Prostate Cancer. *Cancers.* 2022;14(1).

123. Malik R, Jani AB, Liauw SL. Prostate-specific antigen halving time while on neoadjuvant androgen deprivation therapy is associated with biochemical control in men treated with radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1022-8.

124. McDonald AM, Jacob R, Yang ES, Dobelbower MC, Vanlandingham S, Fiveash JB. PSA response to neoadjuvant androgen deprivation is an independent prognostic marker and may identify patients who benefit from treatment escalation. *Urol Oncol*. 2014;32(5):687-93.
125. Sayan M, Chen MH, Wu J, Leeman JE, Moningi S, King MT, et al. Biochemical response to neoadjuvant androgen deprivation therapy before radiation therapy and the risk of death in patients with unfavorable-risk prostate cancer: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Cancer*. 2025;131(1):e35674.
126. Kang YJ, Jang WS, Kwon JK, Yoon CY, Lee JY, Ham WS, et al. Intermediate PSA half-life after neoadjuvant hormone therapy predicts reduced risk of castration-resistant prostate cancer development after radical prostatectomy. *Bmc Cancer*. 2017;17.
127. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1151-6.
128. Eastham JA, Heller G, Halabi S, Monk JP, 3rd, Beltran H, Gleave M, et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3042-50.
129. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, Hirano S, Tabata K, Kurosaka S, et al. Recovery of serum testosterone following neoadjuvant and adjuvant androgen deprivation therapy in men treated with prostate brachytherapy. *World J Radiol*. 2015;7(12):494-500.
130. Nascimento B, Miranda EP, Jenkins LC, Benfante N, Schofield EA, Mulhall JP. Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Sex Med*. 2019;16(6):872-9.
131. Bitterman DS, Chen MH, Wu J, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW, et al. Prostate-specific antigen nadir and testosterone level at prostate-specific antigen failure following radiation and androgen suppression therapy for unfavorable-risk prostate cancer and the risk of all-cause and prostate cancer-specific mortality. *Cancer*. 2021;127(15):2623-30.

132. Wang XL, Qi M, Zhang J, Sun XB, Guo HW, Pang Y, et al. Differential response to neoadjuvant hormonal therapy in prostate cancer: Predictive morphological parameters and molecular markers. *Prostate*. 2019;79(7):709-19.
133. Bernardino RM, Yin LB, Lajkosz K, Winkvist E, Cockburn JG, Jenjitrant P, et al. Intraductal Carcinoma Predicts Poor Response to Neoadjuvant Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Retrospective Analysis of a Prospective Trial. *Eur Urol Open Sci*. 2025;82:52-8.
134. Kato M, Hirakawa A, Kobayashi Y, Yamamoto A, Ishida R, Kamihira O, et al. Response of intraductal carcinoma of the prostate to androgen deprivation therapy predicts prostate cancer prognosis in radical prostatectomy patients. *Prostate*. 2020;80(3):284-90.
135. Wilkinson S, Ku AT, Lis RT, King IM, Low D, Trostel SY, et al. Localized high-risk prostate cancer harbors an androgen receptor low subpopulation susceptible to HER2 inhibition. *medRxiv*. 2024.
136. Gao S, Ye H, Gerrin S, Wang H, Sharma A, Chen S, et al. ErbB2 Signaling Increases Androgen Receptor Expression in Abiraterone-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*. 2016;22(14):3672-82.
137. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1):S31-S4.
138. van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(8):e87-e99.
139. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
140. Spratt DE, Srinivas S, Adra N, Ahmed B, An Y, Bitting R, et al. Prostate Cancer, Version 3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(11):469-93.
141. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate

Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024;86(2):148-63.

142. Perkins NJ, Schisterman EF. The Youden Index and the optimal cut-point corrected for measurement error. *Biom J*. 2005;47(4):428-41.

143. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26(3):297-307.

144. Moons KG, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1-73.

145. Arredondo Montero J. Decision curve analysis explained. *Diagnosis (Berl)*. 2026.

146. Oderda M, Calleris G, Iorio GC, Simone G, Gontero P. Radical Prostatectomy in Multimodal Setting: Current Role of Neoadjuvant and Adjuvant Hormonal or Chemotherapy-Based Treatments. *Curr Oncol*. 2025;32(2).

147. Gomez Rivas J, Ortega Polledo LE, De La Parra Sanchez I, Gutierrez Hidalgo B, Martin Monterrubio J, Marugan Alvarez MJ, et al. Current Status of Neoadjuvant Treatment Before Surgery in High-Risk Localized Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;17(1).

148. Zhang L, Zhao H, Wu B, Zha Z, Yuan J, Feng Y. The Impact of Neoadjuvant Hormone Therapy on Surgical and Oncological Outcomes for Patients With Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:615801.

149. Giesen A, Devos G, Tosco L, Goffin K, Ahmadi Bidakhvidi N, Laenen A, et al. Final Results of the Randomised Phase 2 Trial of Neoadjuvant Degarelix with or Without Apalutamide Prior to Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer (ARNEO). *Eur Urol Oncol*. 2025.

150. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV. Perioperative Effects of Neoadjuvant Androgen-deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy:

Comparative Study. *Health of Man*. 2025;1(1):49 - 54. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2025.326350>.

151. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV, Bardin AV, Sosnin MD. Long-term oncological outcomes of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy. *Health of Man*. 2025;2(2):8-27. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337324>.

152. Возіанов, С., Соснін, М., Шапринський, В., Горовий, В., Данилко, В., Верба, М., Григоренко, В., Данилець, Р., & Афанас'єв, Є. (2025). Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії. *Здоров'я чоловіка*, (3), 43–49. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344487>.

153. Afanasiev Y, Vozianov S, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Sosnin M. Quantitative Morphometric Response to Neoadjuvant Androgen-Deprivation Therapy and Its Prognostic Role After Radical Prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2026;18:601959. <https://doi.org/10.2147/RRU.S601959>.

154. Afanasiev, Y., Vozianov, S., Danylets, R., Grygorenko, V., Shulyak, O., Sosnin, M., Kholokharenko, I. Dynamic Androgen Response Index and Its Association with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Following Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy. *Experimental Oncology*. 2026 48(2), 161–171. <https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.02.161> (

155. Холохаренко, І., Данилець, Р., Афанас'єв, Є., Григоренко, В., Шуляк, О. Ультрочутливий простатоспецифічний антиген та особливості його застосування для прогнозування ризику появи біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Здоров'я чоловіка*. 2026 (2), 24–33. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2026.369734>

ДОДАТКИ

Додаток А

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV. Perioperative Effects of Neoadjuvant Androgen-deprivation Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Comparative Study. Health of Man. 2025;1(1):49 - 54. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2025.326350>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
2. Afanasiev YI, Danylets RO, Grygorenko VM, Shuliak OV, Bardin AV, Sosnin MD. Long-term oncological outcomes of neoadjuvant androgen-deprivation therapy prior to radical prostatectomy. Health of Man. 2025;2(2):8-27. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2025.337324>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
3. Возіанов, С., Соснін, М., Шапринський, В., Горовий, В., Данилко, В., Верб, М., Григоренко, В., Данилець, Р., & Афанас'єв, Є. (2025). Сучасні методи верифікації раку передміхурової залози: порівняльний аналіз значення fusion-біопсії та мультифокальної пункційної біопсії. *Здоров'я чоловіка*, (3), 43–49. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.3.2025.344487>. (Здобувач брав участь у зборі даних).
4. Afanasiev Y, Vozianov S, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Sosnin M. Quantitative Morphometric Response to Neoadjuvant Androgen-Deprivation Therapy and Its Prognostic Role After Radical Prostatectomy. *Res Rep Urol*. 2026;18:601959. <https://doi.org/10.2147/RRU.S601959>. (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).
5. Afanasiev, Y., Vozianov, S., Danylets, R., Grygorenko, V., Shulyak, O., Sosnin, M., Kholokharenko, I. Dynamic Androgen Response Index and Its Association with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy Following Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy. *Experimental Oncology*. 2026 48(2), 161–171.

<https://doi.org/10.15407/exp-oncology.2026.02.161> (Здобувач провів збір та аналіз даних, підготував статтю до друку).

6. Холохаренко, І., Данилець, Р., Афанас'єв, Є., Григоренко, В., Шуляк, О. Ультрочутливий простатоспецифічний антиген та особливості його застосування для прогнозування ризику появи біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. Здоров'я чоловіка. 2026 (2), 24–33. <https://doi.org/10.30841/2786-7323.2.2026.369734> (Здобувач брав участь у зборі даних).

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях:

1. Афанас'єв Є.І., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією – тренд у минулому чи недооцінена опція? Матеріали Конгресу Асоціації урологів України та Європейської школи урологів, 13–15 червня 2024 р., м. Київ. Ukrainian Journal of Urology. 2024;1–4:63–64. (*Форма участі*: усна доповідь).
2. Afanasiev Y, Danylets R, Grygorenko V, Shulyak O, Zub V. Okołooperacyjne efekty neoadiuwantowej terapii deprywacji androgenowej przed radykalną prostatektomią – badanie porównawcze. X Międzynarodowa Onkologiczna Konferencja Naukowa “Profilaktyka podstawą skuteczności leczenia i opieki w chorobach nowotworowych”, Sanok, 7–9 kwietnia 2025 r. Sanok; 2025. ISBN 978-83-61802-59-4. (*Форма участі*: усна доповідь).
3. Афанас'єв Є.І., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Неоад'ювантна андроген-деприваційна терапія перед радикальною простатектомією: периопераційний профіль безпечності та клініко-патологічні зміни. Тези Конгресу Асоціації урологів України та Європейської школи урологів, 12–14 червня 2025 р., м. Київ. Ukrainian Journal of Urology. 2025;3(7):7–13. (*Форма участі*: усна доповідь).
4. Афанас'єв Є.І., Возіанов С.О., Данилець Р.О., Григоренко В.М., Шуляк О.В. Морфометрична відповідь пухлини на неоад'ювантну андроген-деприваційну терапію перед радикальною простатектомією та її прогностичне значення. Міжнародний конгрес «Всесвітній день нирки», 2–3 квітня 2026 р., м. Київ. (*Форма участі*: усна доповідь).