

Державна установа «Інститут урології Національної
академії медичних наук України»

Данилець Ростислав Олегович

УДК 616.65-006.6-072.1-089

**РОЗРОБКА РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА МАЛОІНВАЗИВНОГО
ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ**

14.01.06 – урологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Київ-2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в державній установі «Інститут урології НАМН України», м. Київ.

Науковий

консультант:

доктор медичних наук

Григоренко В'ячеслав Миколайович,

ДУ «Інститут урології НАМН України», завідувач відділом відновної урології та новітніх технологій

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Стусь Віктор Петрович,

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри урології;

доктор медичних наук, професор

Щукін Дмитро Володимирович,

Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри урології, нефрології та андрології ім. А.Г. Подреза;

доктор медичних наук, професор

Федорук Олександр Степанович,

Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри урології та нейрохірургії.

Захист відбудеться «___» _____ 20__ р. о «___» годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при ДУ «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-а.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9-а.

Автореферат розісланий «___» _____ 20__ р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
к. мед. н., с.н.с.

Л.М.Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак передміхурової залози (РПЗ), як поширене та загрозливе для здоров'я чоловіків захворювання, відноситься до важливих проблем в урології, якій надається належна всебічна увага. В Україні патологія посідає четверте місце в структурі злоякісних новоутворень і третє – в структурі смертності чоловіків старших 60 років (Головко С.В., 2016; Дідик І.В., 2016; Jemal A. et al., 2011). В останні роки відмічається відчутна тенденція до зростання захворюваності та омолодження контингенту (Бойченко А.В., 2011; Вікарчук М.В., 2018; Дарий Е.В., 2016; Campbell С., 2011).

Масштабне, багаторічне вивчення проблемних питань РПЗ широко представлено в інформаційних ресурсах. Результати досліджень свідчать про досягнення в розкритті патогенетичних механізмів його виникнення, що стають обґрунтуванням постійного розвитку діагностики та лікування (Бачурін Г.В. та ін., 2019; Возіанов С.О. та ін., 2018; Викторов Д.А. та ін., 2019; Cullen J. et al., 2012). Зазначене обумовило значні успіхи клінічної урології в цих напрямках. Разом з тим, поширені на практиці різновиди відкритої та ендоскопічної радикальної простатектомії, які забезпечують високий ефект, не позбавлені ускладнень, що виникають як під час так й в різні періоди після неї. При цьому як частота, так і їхня структура відрізняються за даними авторів (Возіанов С.О. та ін., 2018; Asimakopoulos A.D. et al., 2010; Coolen-Maturi T., 2017). Тому продовжують бути затребуваними новітні елементи, привнесення яких в процес виконання операцій, сприятимуть їх усуненню та покращенню онкологічних та функціональних результатів. Крім того, незадовільні наслідки у вигляді рецидивування у 19% – 75% випадках та збільшення в Україні померлих до року з часу встановлення діагнозу з 11,9% у 2014 р. до 17,13% у 2018 р., смертності відповідно з 17,7 до 21,3 на 100 тис. чоловічого населення також потребують прийняття нагальних заходів (Григоренко В.М. та ін., 2014; Сайдакова Н.О. та ін., 2018; Nekrasov K., 2019). За аналізом причин

ускладнень автори також єдині в їх прямому зв'язку з точністю та, особливо, строками виявлення онкотрансформації, що, само по собі, забезпечує можливість застосування сучасних методів лікування.

За таких умов пошук нових високочутливих, специфічних і неінвазивних методів ранньої діагностики є першорядним актуальним проблемним питанням в системному підході щодо покращення спеціалізованої допомоги для збереження життя та його якості (Васильєв А.О. та ін., 2018; Леоненко А.М., 2018; Liong M.L., et al., 2012).

З розвитком нанотехнологій, молекулярної біології, генетики збільшується кількість нових маркерів РПЗ. Проте, не остаточна визначеність їх значимості вимагає подальшої оцінки та аналізу. Не менш важливим також є подальше вивчення відомих біомаркерів, що широко, а, деякі, обмежено застосовуються в клінічній практиці. Тривалий досвід використання мотивує їх перегляд із обґрунтуванням нових порогових величин та можливості оптимальних комбінацій.

Таким чином, обґрунтованим і перспективним в плані вирішення проблеми покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ стає вектор, який націлений на скринінг-діагностику РПЗ з подальшою диференціацією онкопроцесу.

Зазначене обґрунтувало мету дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР «Вивчити молекулярно-генетичні маркери в ранній діагностиці раку передміхурової залози» виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України» (№ Державної реєстрації 0616U000357). Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (протокол №9 від 13.11.2020).

Мета дослідження:

Покращити якість діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою розробки панелей біомаркерів для

скринінг-діагностики та верифікації на основі обґрунтовано визначених їх критичних величин з доведеною прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку поширеності, захворюваності раку передміхурової залози та основних показників спеціалізованої допомоги хворим в Україні в регіональному аспекті.
2. Провести порівняльний аналіз загальновідомих методів обстеження хворих на РПЗ з акцентом на значенні похідних ПСА.
3. Вивчити діагностичні властивості молекулярно-генетичного тесту РСА3.
4. Оцінити прогностичне значення в порівняльному аспекті метаболічних показників при різновидах пухлинного процесу в передміхуровій залозі.
5. Визначити критичні значення величин біомаркерів РПЗ в крові та постмасажній сечі.
6. Вивчити прогностичні властивості нових генетичних маркерів для диференційної діагностики пухлин простати.
7. Розробити панелі біомаркерів для скринінг-діагностики і верифікації раку передміхурової залози із оцінкою їх надійності та точності.
8. Удосконалити метод формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії та оцінити функціональні результати.

Об'єкт дослідження: діагностика раку передміхурової залози, ендоскопічна радикальна простатектомія.

Предмет дослідження: маркери РПЗ: простатспецифічний антиген та його похідні форми, молекулярно-біологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні; технологія радикальної простатектомії.

Методи дослідження: загально-клінічні згідно стандарту обстеження; патоморфологічний, імуноферментний, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, генетичний, біоінформативний, молекулярно-біологічний,

епідеміологічний, статистичний; задіяні бібліосемантичний, аналітико-синтетичний, порівняльний, кореляційний, математичний аналізи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Набуло подальшого розвитку вивчення захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті і виявлені особливості характеру змін процесів за довготривалий період, їх інтенсивності та варіабельності, що разом із визначеною динамікою основних результатів надання спеціалізованої допомоги дозволило системно представити проблемні питання з обґрунтуванням сучасних підходів їх вирішення.

Доведений причинно-наслідковий зв'язок між організацією спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози в аспекті строків і стадій його виявлення та результатами її надання обґрунтовує необхідність розробки, удосконалення скринінгових програм як складової системного підходу по забезпеченню ранньої діагностики із своєчасним раціональним лікуванням.

Дана комплексна системна оцінка кожному із показників існуючого діагностичного обсягу щодо раннього виявлення раку передміхурової залози. При цьому доведена його недосконалість та обґрунтована необхідність розширення використання об'єктивно підтвердженим значенням похідних від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]проПСА, % [-2]проПСА та індекс здоров'я простати).

Дана достеменна оцінка, за критеріями інформативності та прогностичної властивості, 14 відомих біомаркерів РПЗ (семи в крові і семи в постмасажній сечі), за якою обґрунтований їх ранговий розподіл в плані перспективності прогностичної ймовірності виявлення захворювання.

Отримано підтвердження наявності експресії гену РСА3 в тканині передміхурової залози та постмасажній сечі і вперше виявлена пряма залежність її рівня від характеру пухлинного процесу. Обґрунтовано підпорядкування значень ступеню диференціації канцерогенезу, кількості

осередків злоякісної трансформації та об'єму пухлини. Тоді як експресія гену KL3 зменшується в ракових клітинах і пригнічується із агресивністю пухлини.

Доведена залежність між зміною порогів значень біомаркерів РПЗ та чутливістю і специфічністю тесту: збільшення значень зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індексу здоров'я простати в крові та РСАЗ, цинка і саркозина в постмасажній сечі призводить до зростання специфічності при зменшенні чутливості, тоді як % вПСА в крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну, міоінозитулу в сечі притаманний зворотній характер їхнього співвідношення.

Вперше комплексно, за трьома методично обґрунтованими підходами із залученням критеріїв інформативності, достовірності та аналітичних методів, об'єктивізовано визначені відповідно значення біомаркерів РПЗ (по сім в крові та в постмасажній сечі), із яких аргументовано виділені найбільш інформативні для прогнозування розвитку диференціації раку.

Доведена перспективність методу NotI-мікрочипів щодо визначення потенціальних генів-супресорів росту пухлин, результати якого дозволили запропонувати 16 маркерів для виявлення раку простати з подальшою їх диференціацією.

Обґрунтовано і запропоновано три перспективних панелі із генів/локусів, одна з яких спрямована на раннє виявлення раку передміхурової залози (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL* (*RBSP3*), *FGF12*), друга – для визначення агресивності канцерогенезу (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*), третя – для диференційної діагностики між неагресивними формами раку та ДГПЗ (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*).

Запропонована мультivarіабельна логістична модель комбінації РСАЗ та індексу здоров'я простати, об'єднання яких максимально підвищує ефективність виявлення РПЗ та збільшує ймовірність прогнозу щодо агресивності раку.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано ранговий розподіл областей України за інтегральним показником, розрахованим на основі трендової динаміки рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози, що дозволяє об'єктивізувати ресурси на місцях та доцільність прийняття цілеспрямованих клініко – організаційних заходів, спрямованих на раннє виявлення патології та своєчасне адекватне лікування.

Визначена особливість співвідношення показників варіабельності рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози у вигляді більшої мінливості останньої в цілому по Україні та суттєвішою відмінністю по областях, об'єктивізувало її залежність від організації та якості надання спеціалізованої допомоги.

Об'єктивізований наступний послідовний розподіл біомаркерів крові та постмасажної сечі за їх ймовірністю визначення РПЗ, а саме відповідно: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА; РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоінозитол.

Встановлена діагностична точність кожного із біомаркерів РПЗ, при чому доведено, що із семи тестів крові вона є найбільшою для індексу здоров'я простати (82%), %[-2]проПСА (78%) та [-2]проПСА (74%); серед семи маркерів в постмасажній сечі – кислої фосфатази (92%), цинку (91%) та цитрату (90%).

Виявлено, що експресія гену РСАЗ в тканині ПЗ та постмасажній сечі напряму пов'язана з розвитком раку, тоді як експресія гену КЛКЗ, навпаки, пригнічується за його наявності.

Встановлені критичні межі значень кожного із 14 вивчених біомаркерів крові та постмасажної сечі, широко застосовних і обмежених дотепер на практиці, по визначенню РПЗ: для зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % ПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, %[-2]проПСА – 2,5%, ІЗ – 43 у.о., ПСАГ – 0,2 мг/млхсм³; РСАЗ – 33,4 у.о., цитрату – 128 М, цинку – 5,5 М, міоінозитоли – 24М, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73М, кислої фосфатази – 9 моль/л.

Об'єктивізована прогностична властивість при визначеному критичному значенні вмісту в постмасажній сечі кожного із семи відомих біомаркерів РПЗ (кисла фосфатаза, цинк, цитрат, саркозин, спермін, міоїнозитол) і доведена доцільність їх використання для верифікації діагнозу. Для цитрату та сперміну визначена також ймовірність передбачення агресивності онкопроцесу та його поширення.

Визначене прогностичне значення універсальних моделей ефективності біомаркерів, як відомих і широко застосовуваних, так й нових і обмежених в клінічній практиці, з виявленням підсилюючої дії один одного. В результаті створена мультівариабельна модель на основі значень РСАЗ та індексу здоров'я простати. Ця модель за своєю прогностичною властивістю перевищує традиційну комбінацію, призначену для раннього виявлення РПЗ та ймовірної агресивності процесу.

Розроблено удосконалений спосіб формування уретровезикального сегменту при використанні радикальної простатектомії, що дозволяє уникнути нетримання сечі та зберегти еректильну функцію.

Особистий внесок здобувача. Автором визначена пріоритетність проблеми на основі вивчення інформаційних ресурсів, власного досвіду; складена програма дослідження з її методичним забезпеченням. Дизайн роботи обговорено з науковим консультантом. Особисто проаналізовані та опрацьовані дані офіційної звітності за 15 років, виявлені особливості динаміки рівнів захворюваності, поширеності РПЗ в Україні в регіональному аспекті та основних показників результативності спеціалізованої допомоги таким хворим. Автором обстежено 246 пацієнтів та дана оцінка кожному із традиційних методів. Вивчені інформативність прогностичних властивостей 14 біомаркерів РПЗ. Визначені їх критичні порогові значення. З науковим консультантом обговорені та відібрані оптимальні результати. Значення нових генетичних маркерів вивчались разом із співробітниками Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Автором створені панелі маркерів для визначення РПЗ, його гістологічної диференціації та перебігу з доведенням їх точності, а також удосконалено спосіб формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній РПЗ з підтвердженням функціональної доцільності. Виділені найбільш проблемні області України з точки зору поширеності РПЗ. Створені комп'ютерні бази даних, проведена статистична обробка результатів. Сформульовані власноруч наукові положення, висновки та рекомендації обговорені з консультантом. Здобувачем не використовувались результати та ідеї співавторів.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на наступних форумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Онко-2012: протиріччя в онкоурології» (Одеса, 19-20 жовтня 2012); II Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 19 квітня 2013); 75-ому міжнародному мед. конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 24-26 квітня 2013); науково-практичному семінарі «Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу» (Херсон, 4-5 вересня 2014); Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 18-20 червня 2015); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 8-9 жовтня 2015); Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 21-23 квітня 2016); конференції молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 18 березня 2016); XIII з'їзду онкологів України (Київ, 26-28 травня 2016); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 28 жовтня 2016); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній

хірургії сечових шляхів» (Київ, 27-29 квітня 2017). А також на міжнародному рівні: EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vienna, Austria.

Результати дослідження впроваджені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України»; Національному інституті раку МОЗ України; урологічних відділеннях: КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», м. Черкаси; Сумської міської клінічної лікарні, м. Суми; Київської міської клінічної лікарні №3, м. Київ; Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; Івано-Франківській обласній клінічній лікарні, м. Івано-Франківськ; Львівській обласній клінічній лікарні, м. Львів; Дніпропетровській обласній клінічній лікарні імені І.І. Мечнікова, м. Дніпро; Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського ПОР, м. Полтава; Тернопільській міській лікарні №2, №3, М. Тернопіль.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 наукові праці (5 самостійно), із них 28 статей у фахових наукових виданнях, 14 тез у наукових збірниках, матеріалах конференцій та конгресів. Одержано 4 патенти.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 385 сторінках машинописного тексту. Складається із анотації, вступу, 11 розділів власних досліджень, в тому числі матеріалів та методів, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, що включає 337 найменувань, із яких 70 кирилицею та 267 латиницею. Робота ілюстрована 68 таблицями (2 з них у додатках), 128 рисунками (14 з них у додатках), містить 10 формул.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Вирішення проблеми покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ на рівні сучасних знань та можливостей лікувально-профілактичних закладів потребувало проведення багатопланового дослідження, складовими якого стали наступні

за значимістю напрями: клінічний, генетичний, епідеміологічний. Вони взаємопов'язані і доповнювали одна одну. Виявлення нових генетичних маркерів РПЗ обґрунтовано розвитком в області нанотехнологій, генетики, молекулярної біології і є перспективними для клінічної урології, зокрема. Загально визнано, також, що базовим орієнтиром проведення наукового дослідження є дані трендового аналізу епідеміологічних процесів в країні.

Зазначене обумовило для реалізації мети залучення до основної бази ДУ «Інститут урології НАМН України» (відділ відновної урології та новітніх технологій) матеріального забезпечення Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України». Крім того, вивчення окремих питань здійснювалось за різні періоди: 2004-2018 рр., 2013-2016 рр., 2017-2018 рр. Дизайн дослідження представлений на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн дослідження.

Основу клінічних досліджень склали дані 333 спостережень. Вони представлені чоловіками переважно (82,34%) у віці 55-74 років, в 4 рази більше у віці 45-54 роки, ніж у 75-84 роки ($12,5 \pm 2,1\%$ проти $3,3 \pm 1,1\%$

відповідно). Генеральна сукупність розподілялась наступним чином: дослідження інформативності біомаркерів РПЗ, відомих поширених і обмежених на практиці, проводилось за аналізом обстеження 246 пацієнтів (маркери крові: зПСА, вПСА, % вПСА, [-2]проПСА, % [-2]проПСА, ПСАГ, індекс здоров'я простати; маркери сечі: цитрат, цинк, кисла фосфотаза, спермін, саркозин, міоінозитол), а також РСА3. За верифікацією діагнозів згідно існуючим стандартам, встановлено із 246 осіб у 107 – РПЗ, у 71 – ДГПЗ, 68 – були умовно здоровими. Для вивчення нових потенційних генетичних маркерів використовувався біоматеріал 33 хворих на РПЗ та ДГПЗ, 4 здорових чоловіків увійшли в контрольну групу. З метою удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії (РПЕ) з доведення ефективності запропонованого способу (підтверджено патентом на КМ № 107177, задіяно 106 хворих, у 50 із яких операція була проведена стандартним методом.

Епідеміологічна складова, а також вивчення стану надання спеціалізованої допомоги таким хворим вважається, по суті, передумовою обґрунтування актуальності проблеми, оскільки володіння реальною ситуацією є визначальною для виявлення реальних потреб покращення ситуації та відповідних для цього шляхів. Первинним матеріалом служили дані офіційної звітності (фф. №47-здоров, №7, №35) за 15 років з виділенням трьох п'ятирічок. Трендові зміни захворюваності, поширеності РПЗ вивчались в порівняльному аспекті по країні, п'яти її регіонам (Західний, Центральний, Північно-Східний, Південно-Східний, Південний) та областям, що входять до них. Вивчались динамічні ряди абсолютних на відносних величин (на 100 тис. чоловічого населення), розраховані усереднені значення по окремим територіям. Подібним чином аналізувались основні кількісні та якісні показники результативності спеціалізованої допомоги зазначеній категорії хворих (питома вага виявлених при профоглядах та стадійність онкопроцесу при цьому, відсоток померлих до року з часу встановлення діагнозу та тих, хто перебуває на обліку 5 та більше років, а також

смертність).

В дослідженні вивчення концентрації ПСА та його ізоформ залучався імуноферментний аналіз (ELISA) з використанням наборів фірми DL Dekelor (Шанхай) та аналізатор CHEM WELL (США); за відомими формулами розраховувались % вПСА, % [-2]проПСА, індекс здоров'я простати. Визначення вмісту біомаркерів РПЗ в постмасажній сечі при дотриманні забору матеріалу здійснювалось також за відомими методами. Вони виконувались на спектрофотометрі «Specoll-211» чи Analytik Jena ContrAA 300 (Німеччина). Для визначення прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ, з доведенням їх перспективності для клінічної практики в роботі застосовувався ROC-аналіз. За визнаною класифікацією, ефективність вважалась задовільною, якщо AUC знаходиться в межах $0,5 < AUC \leq 0,6$, доброю вона є при $0,6 \leq AUC < 0,8$ та при $0,8 \leq AUC \leq 1,0$ – дуже високою. Для підрахунку AUC залучався найбільш поширений метод трапецій. Визначення критичної межі біомаркерів здійснювалось за допомогою трьох методів. А саме: індекс Юдена, індекс Гейнера та еквівалентності $S_p = S_c$ (чутливість та специфічність).

Біопсію передміхурової залози виконували під контролем ТРУЗД з 12 точок за допомогою біопсійної голки G18. Патоморфологічне досліджування оцінювалось відповідно до індекса Глісона. Класифікацію злоякісних пухлин за клінічними стадіями проводили у відповідності до системи TNM (2002).

Визначення експресії $PSA3$ в біоматеріалі, отриманому згідно вимог, проводили на приладі «RotorGene 6000», а підраховували за такою формулою: $P_{PSA3} = \text{кількість молекулярних копій мРНК}_{PSA3} / \text{кількість молекулярних копій мРНК}_{KLK3} \times 10^3$. Виділення геномної ДНК із тканин різних типів пухлин здійснювали за методом фенольно-хлороформної екстракції з модифікаціями на колонках з використанням GeneJET™ Genomic DNA Purification Kit “Thermo Scientific” згідно з протоколом виробника. Мікрочипи з 180 NotI-зв'язувальних клонів виготовляли за допомогою QArray mini spotter (Genetix) згідно протоколу виробника. Отримані

результати обробляли за допомогою програми GenePix Pro 6.0 software (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія) та програми NIMAN. Рівень відносної експресії генів *BHLHE40*, *BCL6* і *ITGA9* визначали методом кількісної ПЛР зі зворотньою транскрипцією в реальному часі (к-ЗТ-ПЛР) на приладі Bio-Rad iQ5 з використанням комерційного набору праймерів (Applied Biosystems, USA) і 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Реакції виконували з реактивами фірми «Thermo Scientific» 2x SYBR Green PCR Master Mix. Результати кількісної ПЛР аналізувались з використанням референтних генів *GAPDH*, *ACTB* і *B2M*. Для обчислення ефективності реакції створювали стандартну логарифмічну криву серії розведень для праймерів досліджуваних і референтних генів.

Для комплексної оцінки результатів запропонованої ендоскопічної радикальної простатектомії використано інтегральну комбінацію ефективності (ІКЕ) за спрощеною класифікацією SCP, що відповідає даному дослідженню і дозволяє визначення функції утримання сечі, біохімічний рецидив.

Різноманітність методичних підходів вирішення задач обумовила й вибір адекватних методів варіаційної статистики. Широкий їх комплекс включав як стандартні загальноприйняті, так й спеціальні, що мали цільове призначення. Використано непараметричні методи аналізу Манна-Уїтні та Крюскала-Валліса; для прогностичних властивостей біомаркерів тест Фішера, критерій χ^2 , коефіцієнт Джині; надійність тесту – ROC-крива, показник відношення правдоподібності (LR, likelihood ratio) або відношення ймовірності (шансів) з оцінкою інтерпретації відповідно відомої таблиці; методика Полякова-Малинського для інтегральної оцінки тенденції епідеміологічних процесів. Побудова уніваріабельної регресійної моделі здійснювалась за правилами логістичної регресії. В роботі використано ліцензійне програмне забезпечення NIMAN.

Результати досліджень та їх обговорення. В роботі проведений аналіз динаміки захворюваності, поширеності РПЗ в Україні з особливостями її за

окремими адміністративними територіями, як основи виявлення реального стану проблеми. Довготривале спостереження (15 років) свідчить про несприятливу ситуацію у вигляді збільшення хворих на РПЗ, в тому числі вперше виявлених (рис. 2). Як видно, в перші два періоди приріст поширеності (на 100 тис. чол. населення) випереджав його при захворюваності (28,3% та 33,2% проти 17,1% та 26,2%), третій виділяється сплеском захворюваності (на 41,6%) та незначним зменшенням рівня поширеності (-1,6%). Зазначене пов'язуємо з відомими соціально-економічними змінами та реформуванням галузі. У 2018 р. досліджувані величини становили 47,3 та 214,4, а на обліку перебували 41929 хворих, в тому числі 7391 «нових» випадків.

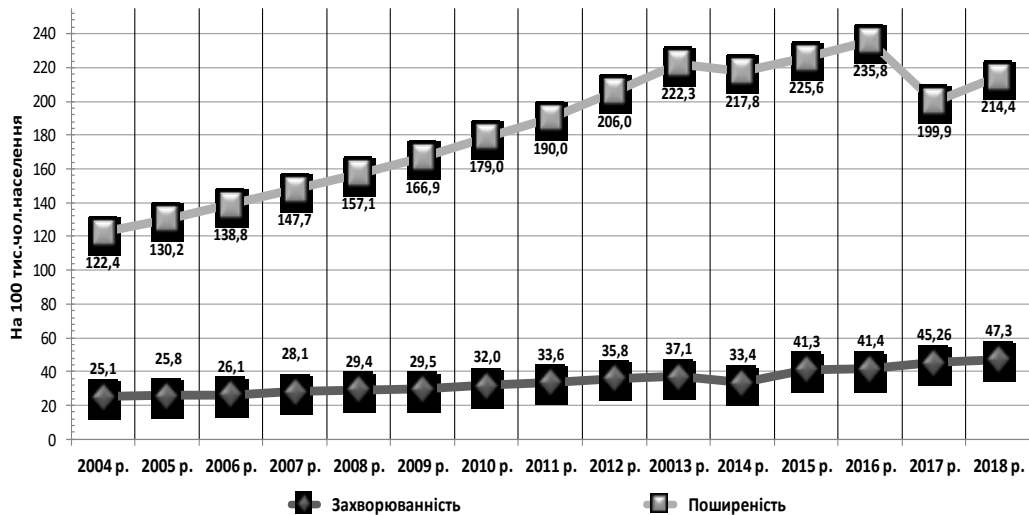


Рис. 2. Динаміка рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози в Україні (на 100 тис. чол. нас.).

Вказана тенденція притаманна кожному регіону з різним темпом. За останній період найбільшим він був (29,0%) в Північно-Східному регіоні, якому завжди належало перше місце і де зосереджена практично третя частина усіх хворих. При певній мінливості наступні місця належали Західному, Південному. Центральному, столиці та Північно-Східному регіонам. Варто зазначити, що характер змін, особливостей виявлених демографічних процесів РПЗ в Україні певним чином узгоджується з динамікою основних показників спеціалізованої допомоги даній категорії

хворих, що наочно представлено на рис. 3.

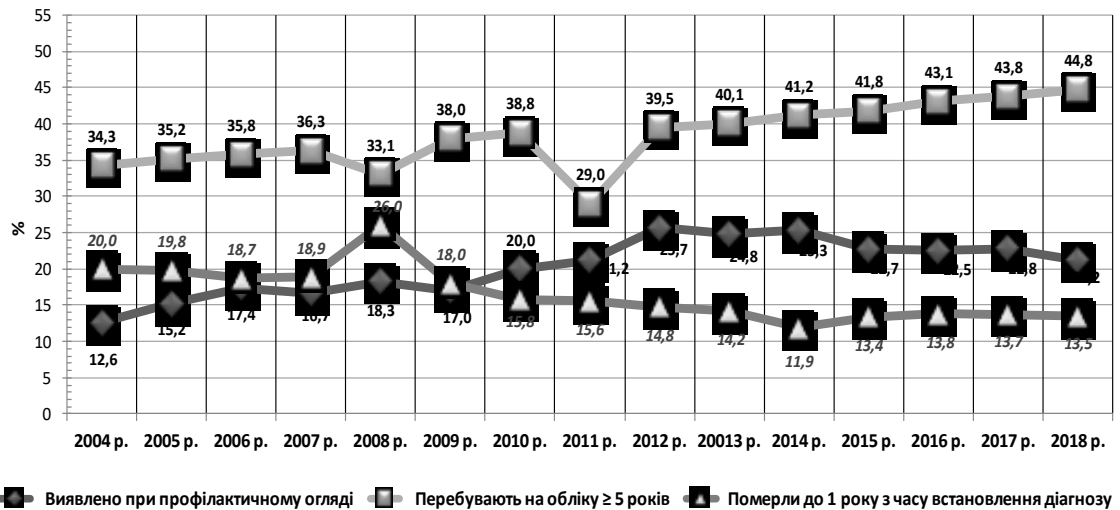


Рис. 3. Динаміка основних показників спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози в Україні.

За порівняльним її аналізом з рис. 2 це є очевидним. Так, надзвичайно можливим є факт зменшення в останні 5 років відсотка вперше виявлених випадків РПЗ в I – II стадіях по Україні (на 5%) за рахунок трьох регіонів (Західного, Південного, Північно-Східного), а також столиці. Одночасно відмічається практично повсюдне суттєве зростання хворих, у яких діагноз раку встановлений на IV стадії. В цілому по Україні показник став більшим на 22%, а в м. Києві, зокрема, на 52,0%. Зазначене підпорядковується зміною зростання діагностики при профоглядах в перші 10 років їх зменшенням (на 16%) в останні 5 років до 21,2%. В результаті негативною є й динаміка померлих до року з часу встановлення діагнозу. Їх питома вага зросла на 13,7% до 13,5%. Такою вона виглядає й стосовно смертності. З різним темпом за роками вона зростає (з 2014-2018 рр. на 16,0% до 21,3 на 100 тис. чол. нас). Разом з тим, завдяки досягненням в лікуванні збільшується (на 8,7%) відсоток тих, хто живе 5 і більше років до 44,8%. Проте вони відбивають загальний характер змін по країні. При цьому чітко простежується тісний зв'язок між такими показниками як частота виявлення хворих при профоглядах та рівнем захворюваності, із стадіями процесу, а також між останніми та відсотком померлих до року і, безумовно,

показниками смертності.

За інтегральною оцінкою показників здійснена кластеризація адміністративних територій (рис. 4). За дуже високим (Херсонська), високим (Вінницька, Миколаївська, м. Київ), вище середнього (Харківська, Волинська, Одеська), середнім (10 областей) рівнем та відносно благополучних (7). Дані розкривають широкі можливості прийняття цілеспрямованих рішень і, саме головне, викристалізують нагальну потребу наукового пошуку реалізації визначальної задачі – забезпечення максимально ранньої діагностики РПЗ.



Рис. 4. Кластеризація областей України за рівнями захворюваності та поширеності раку передміхурової залози (за 2004 – 2018 рр.).

Відповідно до задач дослідження увага зосереджена на біомаркерах РПЗ. При логічній асоціації РПЗ зі збільшенням рівня зПСА виявлено, що величина 0 – 2 нг/мл у 78% була у умовно здорових та по 11,1% у хворих на РПЗ (неагресивна форма) і ДГПЗ; при рівнях 2,1 – 4,0 нг/мл у 51% та 4,1 – 10,0 нг/мл у 20% серед умовно здорових; при 10,1 – 20,0 – у 73% верифіковано РПЗ, практично у кожного третього – ДГПЗ. Не простежена

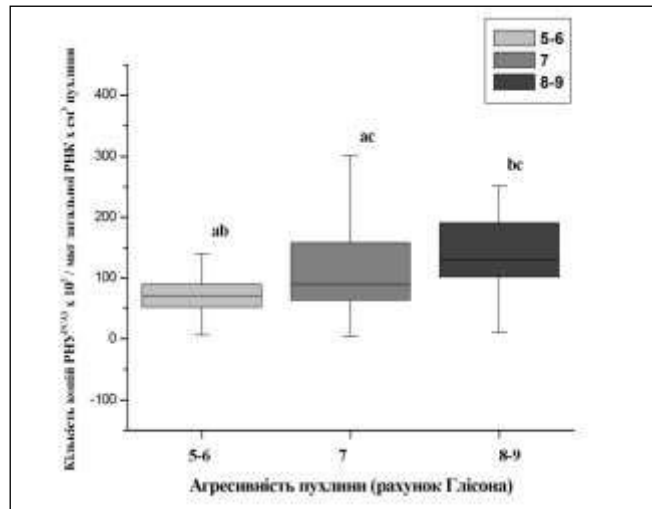
залежність також між віком та рівнями зПСА: у 31,6% пацієнтів 65-74 років та у 10,6% 75-84 років він був 2,1 – 4,0 нг/мл; тоді як 4,1 – 10 у 49% у віці 55-64 років, 42,2% - 65-74 років та 2,2% - 45-54 – річних і лише 6,6% - у 75-84 річних. Рівні 10,1 - \geq 20,0 нг/мл мали місце у 2,4% серед чоловіків 45-54 років, удвічі більше, проте тільки біля 5% у 75-84 річних, 39,0% та 53,7% відповідно у 55-64 та 65-74 річних.

Разом з тим, у 107 хворих на РПЗ індекс Глісона 5 балів був у 50% випадках при рівні зПСА 4,1 – 10,0 нг/мл та 28,6% – 10,1-20 нг/мл; 6 балів – у 39,6% та 35,4% відповідно, тоді як ПСА від 2,1-4,0 нг/мл мали 20% хворих із 7 балами та 9,1% - з 9 балами.

Для уточнення діагностичної цінності досліджувались наступні відомі, проте недостатньо поширені похідні від зПСА біомаркери: [-2]проПСА, % [-2]проПСА, вПСА, % вПСА та індекс здоров'я простати. Об'єктивізована ймовірність значення кожного маркера з висновком про тенденцію зростання величин з віком серед умовно здорових та хворих на ДГПЗ та із зворотнім її характером при РПЗ, коли більшою вона є у молодших в зв'язку із агресивнішим його перебігом. Доведено також, що з усіх зазначених показників найбільшу дискримінаційну силу (коефіцієнт дорівнює 0,5) при диференційній діагностики ДГПЗ та РПЗ має індекс здоров'я простати при усіх діапазонах вмісту зПСА в крові. Значимість останнього була достовірною лише при рівнях 10,1 – 20,0 нг/мл.

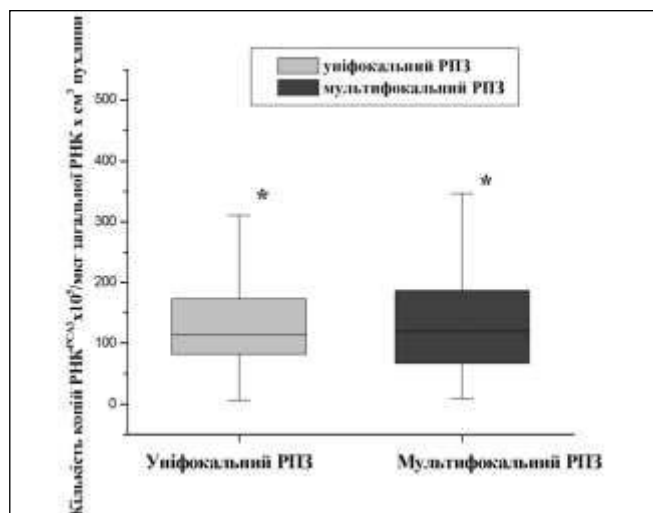
За спеціальним дослідженням отримані підтвердження доцільності застосування молекулярно-генетичного тесту PROSTATE CANCER ANTIGEN 3 (PCA3) для ранньої діагностики РПЗ. Так, в нормальних клітинах залозистого епітелію ПЗ експресія гену була в межах $(2-125) \times 10^5$ копій / мкг загальної РНК. При розвитку доброякісної гіперплазії, вона зростала в середньому в 1,23 рази, або на 23 % порівняно з контролем. При розвитку доброякісної гіперплазії зростала в середньому в 1,23 рази, або на 23% порівняно з контролем. При РПЗ експресія PCA3 посилювалась в 100 разів і досягала рівня 3531×10^5 копій РНК^{PCA 3} / мкг загальної РНК, при

цьому змінювалась в межах $(65-11134) \times 10^5$ копій РНК^{РСА3} / мкг загальної РНК. Зазначене вказує на високу її специфічність в тканинах передміхурової залози. В ході роботи простежена пряма залежність від вмісту РСА3 - агресивності онкопроцесу, кількості його осередків та клінічної стадії (рис. 5, 6, 7).



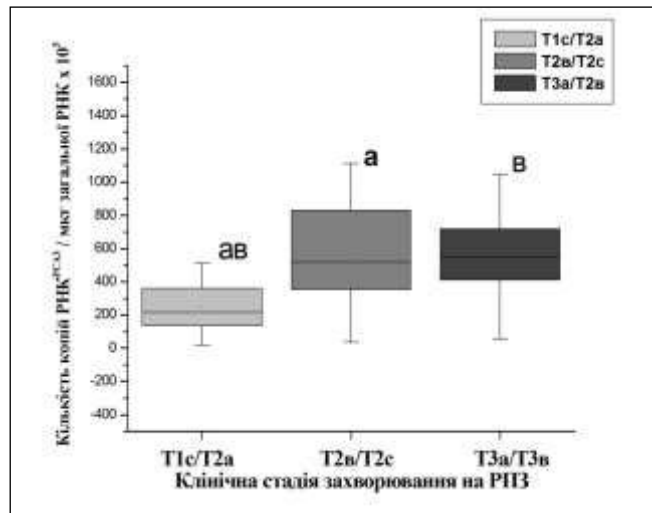
Примітка: наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 5. Залежність сили експресії гену РСА3 від агресивності пухлини.



Примітка: */ наявність статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

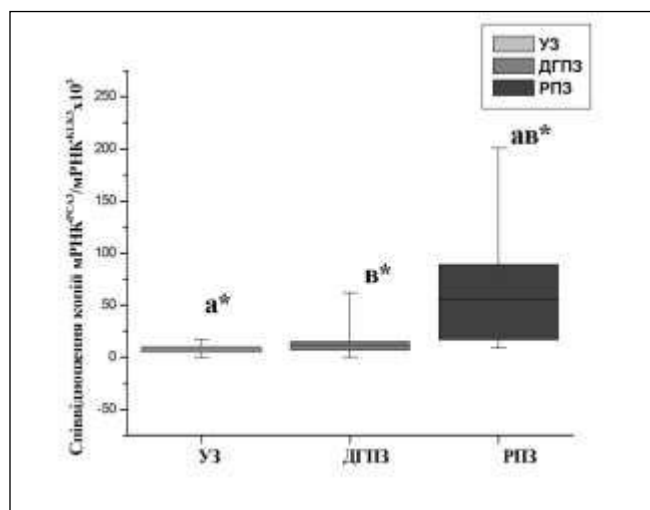
Рис. 6. Експресія гену РСА3 в злоякісних пухлинах однакової агресивності в залежності від кількості осередків пухлиноутворення в передміхуровій залозі.



Примітка: наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 7. Експресія гену РСА3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози в залежності від клінічної стадії раку передміхурової залози.

В контексті роботи більш вагомими є результати вивчення коефіцієнту РСА3 в седиментах сечі. Виявлена статистично значуща відмінність показників між хворими на РПЗ, ДГПЗ та умовно здоровими (рис. 8), а також залежність його рівня від кількості осередків пухлиноутворення в залозі (рис. 9).



Примітка: */ наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 8. Діапазони вмісту РСА3 в седиментах постмасажної сечі у умовно здорових (УЗ), хворих на доброякісну гіперплазію простати (ДГПЗ) та рак

передміхурової залози (РПЗ).

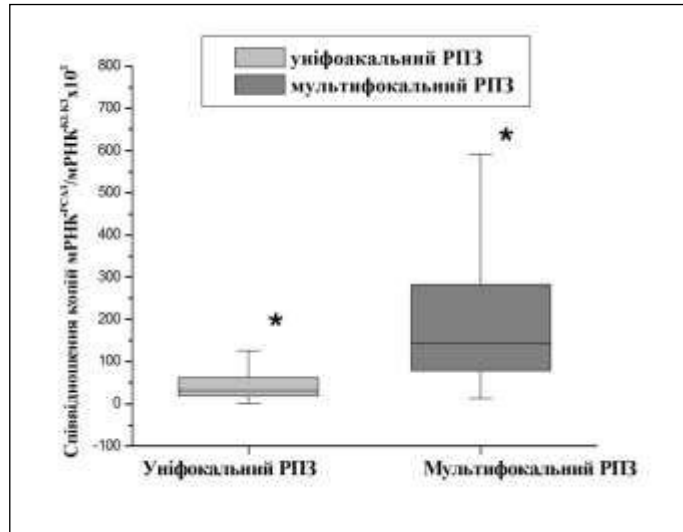


Рис. 9. Залежність коефіцієнту РСА3 в седиментах постмасажної сечі від кількості місць пухлиноутворення в ПЗ.

За результатами подальшого біохімічного дослідження постмасажної сечі були ідентифіковані прогностичні властивості відомих, проте недосконало вивчених різних біомаркерів РПЗ – простатичної кислоти фосфатази, цитрату, цинку, саркозину, сперміну та міоінозитулу. Встановлено, що при розвитку злоякісної неопластичної трансформації відбувається синхронне зменшення ферментативної активності кислоти фосфатази та вмісту цитрату, цинку, сперміну, міоінозитулу. Натомість, концентрація саркозину підвищується. Тобто, всі вони наділені можливістю передбачати сам факт наявності онкопроцесу, але їх ефективність для тестування його різних ознак неоднозначна. Так, за допомогою цитрату можна відрізнити агресивні пухлини від індолентних; саркозину та сперміну – виявити делокалізовані, поширені за межі залози форми. Водночас, цинк, кисла фосфатаза, міоінозитол були ефективними лише у випадках верифікації діагнозу. Дані тенденції були статистично достовірними.

За ймовірністю діагностики РПЗ обґрунтований наступний послідовний розподіл біомаркерів крові: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА. Біомаркери постмасажної сечі: РСА3 > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин >

спермін > міоінозитол.

Отримані дані мотивували необхідність поглибленого аналітико-статистичного опрацювання діагностичних тестів (7 біомаркерів крові та 7 – постмасажної сечі), що були озвучені вище. Особливістю дослідження було вивчення зазначених показників з урахуванням різних величин кожного біомаркера (табл. 1).

Таблиця 1

Порогові значення, за якими визначалась прогностична властивість біомаркерів РПЗ

Біомаркери в крові			Біомаркери в постмасажній сечі		
Назва	Кількість досліджених показників	Межові значення	Назва	Кількість досліджених показників	Межові значення
зПСА	17	0,4 - 20,0нг/мл	РСАЗ	12	4-800 у.о.
вПСА	14	0,3-6,4нг/мл	Кисла фосфатаза	8	40-0 моль/л
% вПСА	14	67-9 (%)	Цитрат	10	850-10 мМ
[-2]проПСА	8	4-80 нг/мл	Цинк	9	22-0,2 мМ
% [-2]проПСА	8	0,7-5,1 %	Міоінозитол	9	50-0 мМ
ПСАГ	6	0,02-0,30 нг/мл ³	Спермін	8	170-2 мМ
Індекс здоров'я простати	10	7-131 у.о.	Саркозин	8	2-45 мкМ/л

Доведено, що при зміні порогових інтервалів біомаркерів можна впливати на чутливість та специфічність тесту. Із збільшенням їх значень для зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індекса здоров'я в крові та РСАЗ, цинка і саркозина в постмасажній сечі зростає специфічність з одночасним зменшенням чутливості. Тоді як для % вПСА в крові та цитрату, кислій фосфатази, сперміну і міоінозитоли в сечі притаманний зворотній характер співвідношення.

За ймовірністю діагностики РПЗ обґрунтований наступний

послідовний розподіл біомаркерів крові: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА; біомаркерів постмасажної сечі: РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоінозитол.

Вивчено прогностичні властивості з метою визначення тих критичних величин, що максимально відповідають поставленій задачі. Для цього було залучено три відомі підходи, що поширені та впроваджені при статистичному опрацюванні клінічного матеріалу. А саме: індекс Юдена, індекс Гейнера та еквівалентності $S_p = S_c$ (S чутливість та специфічність). Оцінка здійснювалась за критеріями: індекс позитивного (ППІ) та негативного прогнозу (ІНП), діагностична точність тесту, чутливість та специфічність. Після аналітико-синтетичного, порівняльного, математичного аналізів в якості остаточного варіанту обрані критичні межові значення, що отримані за індексом Юдена (табл. 2).

Таблиця 2

Дані значень критичних меж біомаркерів крові та сечі, що були визначені за індексом Юдена

Біомаркери в крові			Біомаркери в постмасажній сечі		
Назва	По індексу Юдена/ДТ М	Діагностич на точність (%)	Назва	По індексу Юдена/ДТ М	Діагностич на точність (%)
зПСА	4 нг/мл	60,0	РСАЗ	33,4 у.о.	80,0
вПСА	1 нг/мл	54,0	Кисла фосфатаза	9 моль/л	92,0
% вПСА	25%	63,0	Цитрат	128 мМ	90,0
[-2]проПСА	30 пг/мл	74	Цинк	5,5 мМ	91,0
% [-2]проПСА	2,5%	78,0	Міоінозитол	15,5 мМ	98,0
ПСАГ	0,2мг/мл×с м ³	65,0	Спермін	73 мкМ	83,0
Індекс здоров'я простати	43 од.	82,4	Саркозин	13 мМ	87,0

Визначено, що за діагностичною точністю серед 7 біомаркерів крові найбільшою вона є для індексу здоров'я простати (82%), % [-2]проПСА (78%), [-2]проПСА (74,0); серед 7 постмасажної сечі: кисла фосфатаза (92%), цинк (91%) та цитрат (90%).

В проведеному дослідженні було вивчено та доведено перспективність виявлення потенціальних генів-супресорів росту пухлин. Запропоновано 16 маркерів для виявлення пухлин простати з подальшою їх диференціацією. За результатами NotI-мікрочіпів доведено, що гіперметилування генів (*GATA2* та *LMCD11*) є важливим біомаркером онкогенезу та відбиває механізм інактивації при раку простати. Встановлено, що високий рівень метилування/делецій асоціюється із зниженням експресії генів (*BHLHE40*, *BCL6*, *ITGA9*). Для виявлення пухлин передміхурової залози запропоновано обґрунтовану панель із 6-ти генів/локусів: *BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12* ($Sp = 94\pm 4\%$; $Sn=95\pm 4\%$; $p<0,01$) . Для виявлення агресивного РПЗ запропонована панель із 5-ти локусів: *LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1* ($Sp = 97\pm 3\%$; $Sn=100\%$; $p<0,01$). З метою диференційної діагностики між неагресивним перебігом РПЗ та ДГПЗ ідентифіковано 6 генів/локус: *CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4* ($Sp = 73\pm 11\%$; $Sn=93\pm 7\%$; $p<0,01$).

При верифікації РПЗ було здійснено статистичне опрацювання біомаркерів РПЗ. При аналізі отриманих даних за допомогою інтерактивних математичних методів були створені мультиваріабельні логістичні моделі, які представляють комбінування незалежних змін. Важливим критерієм було досягнення певної насиченості досліджених значень, коли додавання будь-якої змінної вже не може покращити ефективність моделі. В підсумку найбільш інформативною стала модель із РСА3 та індексу здоров'я простати (рис. 10).

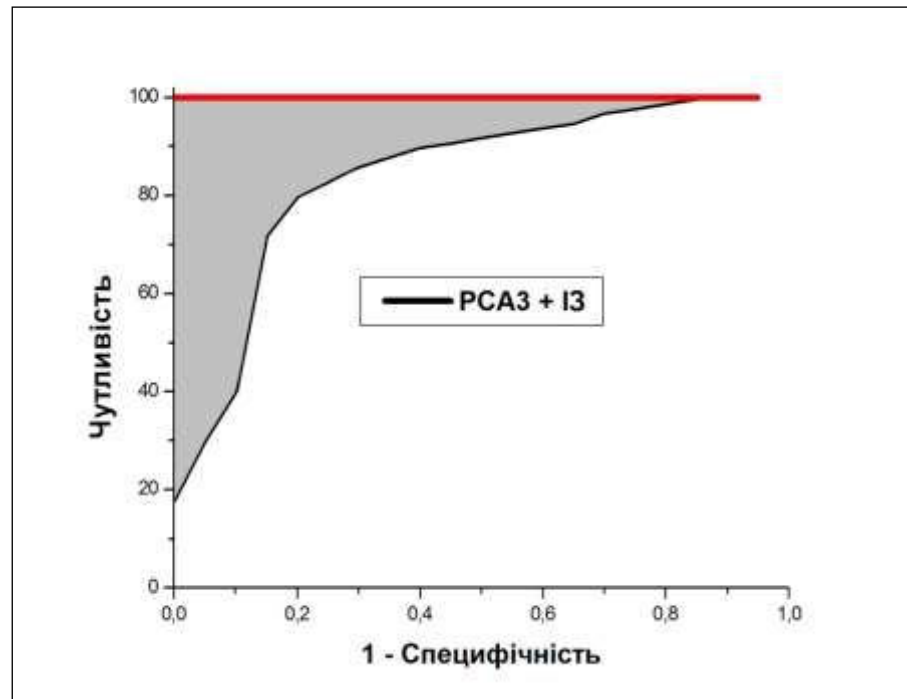


Рис. 10. Прогностична сила моделі біомаркерів PSA3+I3 щодо визначення РПЗ.

Доведено, що її діагностична точність складає 86% і на 31% перевищує точність традиційної панелі – зПСА, % ПСА та ПСАГ. Крім того, об'єктивізована ефективність застосування одного біомаркера, що ідентично одночасному застосуванню двох. До таких належать: індекс здоров'я простати, % [-2]проПСА та [-2]проПСА, як біомаркерів в крові, а також міоїнозитулу, цинку, цитрату – в постмасажній сечі. Перераховані біомаркери презентуються як уніваріабельні моделі, а їх діагностична точність конкретизована в табл. 2.

Реалізація задачі щодо покращення результатів ендоскопічної радикальної простатектомії була здійснена шляхом удосконалення її технології за допомогою розробки модифікованого уретровезикального анастомозу. Цей метод призначений для випадків, коли об'єм передміхурової залози перевищує 80 см³, що частіше обумовлено наявністю поєднаної патології – РПЗ та доброякісної гіперплазії. Даний метод включає наступні етапи. Після розтину ендопельвікальної фасції з обох боків від ПЗ проводиться прошивання дорзального венозного комплексу та його пересічення. Виділяється мембранозний відділ уретри та розрізається на межі

з апікальною частиною ПЗ. Після видалення останньої дефект шийки сечового міхура має значні розміри, неправильну форму, збільшується діастаз до мембранозного відділу. Моделювання шийки починається з бокових поверхонь сечового міхура до центру, звужуючи отвір до діаметру катетера Фолея 18 – 20. Додатково при формуванні стандартного неперервного анастомозу за Van Velthoven накладаються вузлові шви між дорзальним комплексом з захопленням лонно-простатичних зв'язок і передньою стінкою сечового міхура. Разом з фіксуєчими швами між уретровезикальним анастомозом і *m. levator ani* досягається створення передньої суспензії, що є його особливістю (рис. 11).

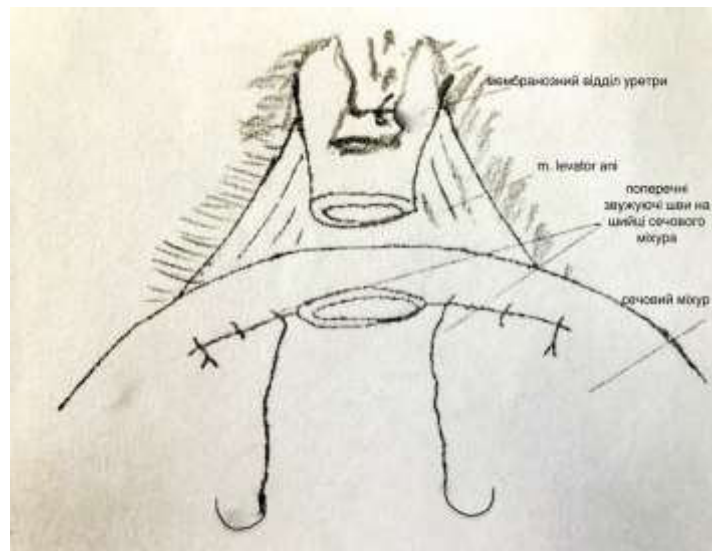


Рис. 11. Моделювання шийки сечового міхура.

Доведена перевага запропонованої модифікації уретровезикального анастомозу полягала у відновленні континенції в ранні терміни (на 3 добу у 23,8% випадків проти 16,6%, через 1 міс. – 42,1% проти 36,3%, а через 3 міс. у $83,3 \pm 6,2\%$ випадків отримано достовірно позитивні зміни проти $66,6 \pm 8,7\%$ при стандартній) і через 12 міс. у всіх хворих досягнуто функціональний ефект, тоді як за умов не модифікованої операції у 88,2%. Крім того, в жодному випадку не виявлено біохімічного рецидиву.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми – покращити якість діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою розробки панелей біомаркерів для скринінг-діагностики та верифікації на основі обґрунтовано визначених їх критичних величин з доведеною прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії, що має важливе наукове і практичне значення для урології.

1. Встановлено зростання захворюваності та поширеності РПЗ в Україні. З кожним п'ятиріччям інтенсивність першої збільшується (на 17,3%, 25,8% та 41,6%), тоді як поширеність уповільнюється (на 32,2%, 28,5% та -1,6%) в результаті у 2018 р. показники становили – 47,3 та 214,4 на 100 тис. чоловічого населення відповідно. Суттєва їх варіабельність, особливо поширеності (28,7%, 31,1%, 35,1% проти 23,8%, 28,3%, 29,8% захворюваності відповідно), свідчить про залежність її від організації та якості спеціалізованої допомоги. За інтегральною оцінкою трендової динаміки обох показників об'єктивізована стратифікація областей за дуже високим, високим, середнім рівнем та відносно благополучних.

2. Виявлена негативна динаміка показників надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ у вигляді збільшення на 22,2% за останні 5 років випадків діагностики на IV стадії до 22,49% із зменшенням їх в I – II – з 44,5% до 42,6% у 2018 р., приростом померлих до року з часу встановлення діагнозу (з 11,9% до 17,13%), зростанням смертності з 17,7 до 21,34 на 100 тис. чол. нас. на тлі зменшення на 16,2% хворих, виявлених при профоглядах (до 21,2%); більшої кількості хворих, які щорічно отримують спеціальне лікування на 22,1% (до 9542 осіб) та хірургічного його виду на 4,0% (до 1447 чол.).

3. Доведена недосконалість існуючого комплексу обстеження хворих з метою диференційної діагностики РПЗ та обґрунтована доцільність розширення його похідними від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]про

ПСА, % [-2]про ПСА, індексу здоров'я простати), із яких за точністю, чутливістю, специфічністю виділяється останній.

4. Виявлено, що експресії гену $PCA3$ в тканині ПЗ при розвитку канцерогенезу посилюється в 100 разів (до 3531×10^5 копій РНК $PCA3$ / мкг загальної РНК) відносно хворих на доброякісну гіперплазію простати, у яких вона близька до величин умовно здорових чоловіків; простежена пряма залежність його рівня в постмасажній сечі від агресивності онкопроцесу, кількості пухлин та їх об'єму.

5. Доведено, що із збільшенням значень зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індекса здоров'я простати в крові та $PCA3$, цинка і саркозина в постмасажній сечі зростає їх специфічність при зменшенні чутливості, тоді як % вПСА в крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну, міоїнозитулу в сечі притаманний зворотній характер їхнього співвідношення; об'єктивізований розподіл біомаркерів крові та постмасажної сечі за ймовірністю діагностики РПЗ: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА та $PCA3$ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоїнозитол відповідно.

6. Об'єктивізовано, що із 14 біомаркерів РПЗ найбільша діагностична точність із семи тестів крові притаманна індексу здоров'я простати (82%), %[-2]проПСА (78%) та [-2]проПСА (74%), а із семи тестів постмасажної сечі – кислої фосфатази (92%), цинку (91%) та цитрату (90%).

7. Обґрунтовані наступні критичні значення біомаркерів РПЗ і, за критеріями індексів позитивного, негативного прогнозів, діагностичної точності, чутливості та специфічності, доведено, що при них досягається оптимальна прогностична властивість. А саме для біомаркерів крові: зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % вПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, % [-2]проПСА – 2,5% індекс здоров'я простати – 43 у.о., ПСАГ – $0,2 \text{ мг/мл} \times \text{см}^3$; для біомаркерів постмасажної сечі: $PCA3$ – 33,4 у.о., цитрату – 128 мМ, цинку – 5,5 мМ, міоїнозитулу – 24 мМ, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73 мМ, кислої фосфатази – 9 моль/л.

8. Вперше доведено (бісульфїтним секвентуванням), що гіперметилування генів (*GATA2* та *LMCD11*) є біомаркерами онкогенеза і мають пряме відношення до механізму інактивації при раку простати. Для генів *BHLHE40*, *BCL6*, *ITGA9* показано, що високий рівень метилування/делецій асоціюється із зниженням експресії цих генів (за результатами ПЛР – полімеразної ланцюгової реакції).

9. Запропоновано нові наступні три перспективні панелі різні за складом генів/локусів та вектору дій: для виявлення пухлин передміхурової залози (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*); для диференційної діагностики РПЗ та ДГПЗ (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*); для визначення агресивності онкопроцесу (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*).

10. Підтверджена реальна ідентифікація РПЗ при об'єктивізовано визначеному мінімізованому значенні в крові та постмасажній сечі вмісту кожного із 14 біомаркерів, що за оцінкою властивостей, презентуються як уніваріабельні моделі, використання яких дозволяє, при нагоді, замінити два тести; обґрунтовано і запропоновано також логістичну модель із двох нових біомаркерів (РСАЗ та індексу здоров'я простати), що суттєво (на 31%) перевищує прогностичну можливість традиційної панелі (зПСА, % ВПСА, ПСАГ).

11. Запропоновано модифікований метод формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній РПЕ за умов об'єму залози – 80 - 150 см³, суть якого в удосконаленні процедури ліквідації діастазу між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри та новому підході створення переднього слінгу; перевага його у ранньому відновленні континенції: на 3 добу у 23,2% випадків проти 16,0%, через 1 міс. – 44,1% проти 36,9%, через 3 міс. – у 83,3±6,2% проти 66,6±8,7% (p<0,05), через 12 міс. у всіх досягнуто функціональний ефект, тоді як при стандартній у 88,2% випадках, а також метод не впливає на частоту біохімічного рецидиву.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього виявлення РПЗ пропонується розширення традиційного комплексу лабораторного обстеження хворих за рахунок таких біомаркерів крові, похідних від зПСА, як [-2]проПСА, % [-2]проПСА та індекс здоров'я.

2. Пропонується для раннього виявлення РПЗ, при можливості, доповнювати обсяг обстеження пацієнтів такими біомаркерами постмасажної сечі як кисла фосфатаза, цинк, цитрат.

3. Пропонуються уточнені і об'єктивізовано доведені нові порогові значення 14 біомаркерів РПЗ (відомих та поширених і обмежених в клінічній практиці): зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % ПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, %[-2]проПСА – 2,5%, ІЗ – 43 у.о., ПСАГ – 0,2 мг/млхсм³; ПСАЗ – 33,4 у.о., цитрату – 128 М, цинку – 5,5 М, міоінозитулу – 24М, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73М, кислої фосфатази – 9 моль/л.

4. Запропонована перспективна панель із біомаркерів РСА та індекс здоров'я, прогностична ймовірність якої доведена за критеріями точності, чутливості, специфічності.

5. Запропоновано удосконалений спосіб формування уретровезикального сегменту в процесі радикальної простатектомії, за яким досягається покращення найближчих та віддалених результатів у вигляді зменшення випадків нетримання сечі та збереження еректильної функції.

6. Виявлені області найбільш неблагополучних за рівнями захворюваності, поширеності РПЗ та результатами медичної допомоги, що потребують підвищеної уваги із прийняттям управлінських рішень та відповідних клініко-організаційних заходів органами охорони здоров'я на місцях.

СПИСОК ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Данилець РО. Рак передміхурової залози в аспекті основних результатів надання спеціалізованої допомоги. *Здоров'я чоловіка*. 2017; 1(60): 110-116.

2. Данилець РО. Діагностичне та прогностичне значення коефіцієнта РСА3 у хворих із новоутвореннями передміхурової залози. *Урологія*. 2018; 2: 37-45.
3. Данилець РО. Особливості захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті за даними довготривалого спостереження. *Урологія*. 2017; 2(81): 39-48.
4. Данилець РО. Високомолекулярні білкові біомаркери раку передміхурової залози. Перспективи використання в сучасній онкоурології. *Здоров'я чоловіка*. 2017; 2(61): 37-43.
5. Vozianov SO, Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Oncologic outcomes of radical prostatectomy and prognostic stratification in patients with clinically locally advanced prostate cancer. *EUREKA: Health Sciences*. 2017; 2: 30-37. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
6. Шамраев СН, Бабюк ІА, Форостына СП, Божко НН, Данилець РО. Возможности простатического специфического антигена и его расчетных производных в диагностике рака предстательной железы. *Університетська клініка*. 2011; 7(1): 80-83. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
7. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межеріцкий СН, Данилець РО, Викарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

8. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркери раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоров'є чоловічини*. 2014; 2(49):110-114. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
9. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Молекулярні маркери прогнозу перебігу місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014; 3/1: 22-25. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
10. Возіанов СО, Кашуба ВІ, Григоренко ВМ, Гордінок ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових діагностичних маркерів раку передміхурової залози за допомогою NotI-мікрочипів. *Клінічна хірургія*. 2016; 4: 54-57. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
11. Григоренко ВМ, Бровко НВ, Данилець РО, Бардін АВ. Рак передміхурової залози: поширеність патології в Україні. *Урологія*. 2014; 2 (69): 24-29. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
12. Григоренко ВМ, Сайдакова НО, Данилець РО, Бровко НВ. Особливості демографічних показників населення України в аспекті поширення раку передміхурової залози. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014; 1 (5): 85-92. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення

первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

13. Данилець РО, Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Клепко АВ. Аналіз прогностичних властивостей [-2]проПСА для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 1(135): 131-137. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

14. Данилець РО, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Трофіменко ОВ, Клепко АВ. Застосування % вПСА [-2]проПСА як можливих біомаркерів при диференційній діагностиці пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(136): 102-108.

15. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 54-57. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

16. Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Данилець РО, Ватліцова ОС, Клепко АВ. Вивчення компонентного складу та ферментативної активності простатичної рідини чоловіків з України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 1(131): 77-81. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

17. Григоренко ВН, Щербина ОВ, Сакало ВС, Соснин НД, Данилець РО. Ранняя диагностика рака предстательной железы и дифференциальная диагностика с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология*. 2011; 1(54): 74-88. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури,

збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

18. Григоренко ВМ, Сакало ВС, Мрачковський ВВ, Данилець РО, Соснін МД. Фактори прогнозу та онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих з клінічно локалізованим і місцево-поширеним раком передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2011; 2(37): 178-183. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

19. Григоренко ВН, Данилець РО, Межерицкий СН. Радикальная простатэктомия у больных с клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: отдаленные результаты. *Онкоурология*. 2013; 3: 42-54. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

20. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Нікітаєва НВ, Гурженко АЮ. Ранняя диагностика рака передміхурової залози: математична модель калькулятора ризику. *Здоровье мужчины*. 2013; 2(45): 135-143. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

21. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Тактика активного спостереження у хворих із локалізованим раком передміхурової залози: оцінка віддалених результатів. *Почки. Нирки*. 2013; 2: 7-10. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

22. Григоренко В.М., Данилець Р.О. Радикальная простатэктомия, метод выбора для местно-распространенного рака предстательной железы. *Збірник наук. праць: Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013; 1(38): 343-345.

23. Григоренко ВН, Шамраев СН, Данилец РО, Бардин АВ, Гурженко АЮ, Перета ЛВ. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии у больных по поводу локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. *Клінічна хірургія*. 2014; 3: 44-48. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
24. Dmitriev A, Rosenberg E, Krasnov G, Gerashenko G, Gordiyuk V, Pavlova T, Danilets R, et al. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by Noti-Microarray Analysis. *Hindawi Publishing. Disease Markers*. 2015, Article ID 241301, 13 pages [http // dx.doi.org/10.1155/2015/241301](http://dx.doi.org/10.1155/2015/241301). (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
25. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Межеріцький СМ, Волков СС. Радикальна простатектомія: аналіз віддалених онкологічних результатів. *Клінічна онкологія*. 2015; 2(18): 65-65. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
26. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016; 9: 39-42. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
27. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Баланс ОО, Бровко НВ, Волков СС, Чумак НМ. Комплексне оцінювання факторів прогнозу розвитку біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2017; 1(60): 105-

109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

28. Nekrasov K, Vikarchuk M, Rudenko E, Ivanitskiy I, Grygorenko V, Danylets R, Kondratov A, Stoliar L, Sharopov B, Kashuba V. 6-gene promoter methylation assay is potentially applicable for prostate cancer clinical staging based on urine collection following prostate massage. *Onkology letters*. 2019 Dec; 18(6): 6917–25. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

29. Григоренко ВМ, Данилець РО, Межеричський СМ, Вікарчук МВ, Сайдакова НО, Негрей ЛМ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози. *Патент України № 107177*. 19 Лист. 2015. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

30. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України» (UA), патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108325*. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

31. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108326*. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

32. Григоренко ВМ, Шуляк ОВ, Вікарчук МВ, Данилець РО, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози. *Патент України № 120344 08 Черв. 2017.* (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Клінічно-локалізований рак передміхурової залози з високим ризиком прогресування: переваги хірургічного лікування. *Мат-ли II Міжнар. Медичного Конгресу: Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2013 Квіт. 19; Київ: 39-39.* (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).
2. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Перета ЛВ. Ендоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія: особливості проведення та оцінка найближчих результатів. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2015 Жовт 8-9; Дніпропетровськ. Урологія. 2015; 3(74): 285-286.* (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).
3. Danilets RO. Adjuvant combination of radiation therapy with bicalutamide 150 mg for patients with recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Мат-ли 75-ого міжнар. мед. конгресу молодих учених: Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації; 2013 Квіт. 24-26; Донецьк.*
4. Григоренко ВМ, Межеріцкий СМ, Єрьомін ІГ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Радикальна простатектомія у хворих з несприятливими факторами прогнозу перебігу раку передміхурової залози. *Мат-ли наук.-практ. семінару:*

Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу; 2014 Верес. 4-5; Херсон:72-74. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

5. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози для проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 87-87. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

6. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Семенчук ВО. Онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози. *Мат-ли конф. молодих вчених: Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології; 2016 Берез. 18; Київ. Клиническая онкология. 2016; 2(22):67-68. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

7. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози для проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 87. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

8. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Кашуба ВІ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових епігенетичних маркерів раку передміхурової залози. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 108-109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення*

первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

9. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози до проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 111.* (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

10. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2016 Жовт. 28; Дніпро. Урологія. 2016; 4(79): 116-117.* (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

11. Grygorenko V, Vikarchuk M, Danylets R, Brovko N, Volkov S. Prognostic evaluation of clinical locally advanced prostate cancer for radical prostatectomy. EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vienna, Austria. *European Urology Supplements. 2016;15-11:398.* abstracts – Electronic data – Mode of access: <http://uroweb.org/uroweb/abstract/10fa538a/> (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

12. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Роль патоморфологічних знахідок у прогнозуванні перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Мат-ли конф.: Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечових шляхів; 2017 Квіт. 27 – 29; Київ. Урологія. 2017; 3 (82): 56-56.* (Особистий внесок здобувача: аналіз

літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

13. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Comparison of oncological outcomes after radical prostatectomy in patients with clinically locally advanced and high risk localized prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2216. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

14. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Volkov SS. The role of pathomorphological findings in prognosis of clinically locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2214. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

АНОТАЦІЯ

Данилець Р.О. Розробка ранньої діагностики та малоінвазивного хірургічного лікування хворих на рак передміхурової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 – Урологія. – ДУ «Інститут урології НАМН України». Київ, 2021.

Дисертація присвячена покращенню якості діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою створення панелей біомаркерів для скринінг-діагностики та верифікації, призначених як для перспективного використання, так й адаптованих до реальних умов, основою яких стали теоретично визначені критичні величини тестів з обґрунтованою їх прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії.

Робота виконувалась в ДУ «Інститут урології НАМН України» із

залученням баз Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Спочатку виявлені системні сучасні проблемні питання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, що потребують вирішення. В Україні та тлі зростання поширеності патології із сплеском захворюваності (на 41,6%) в 2014-2018 рр. спостерігалось збільшення (на 22,2%) вперше виявлених хворих в IV стадії РПЗ та зменшення в I – II (на 4,3%), а також зростання смертності з 17,7 до 21,34 (на 100 тис.).

Генеральна сукупність представлена 333 спостереженнями, серед яких верифіковано у 107 – РПЗ, 71 – ДГПЗ, 68 – були умовно здоровими. Біоматеріал 33 хворих на РПЗ, ДГПЗ та 4 умовно здорових використано для вивчення нових генетичних маркерів, а 106 - для опрацювання удосконаленої технології радикальної простатектомії. Доведена недосконалість існуючого комплексу обстеження хворих з метою ранньої діагностики РПЗ та обґрунтована доцільність розширення його похідними від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]про ПСА, % [-2]про ПСА, індексу здоров'я простати), із яких виділяється останній. Доведена пряма залежність між значенням біомаркерів та діагностичною властивістю; об'єктивізований їх розподіл за цією ознакою. Обґрунтовані критичні значення біомаркерів РПЗ з оптимальною їх діагностичною точністю. Запропоновано три перспективні панелі різні за складом генів/локусів та вектору дій. Обґрунтовано логістичну модель із двох нових біомаркерів (РСА3 та індексу здоров'я простати), що суттєво (на 31%) перевищує традиційну. Запропоновано модифікований метод формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній РПЕ за умов об'єму залози – 80 - 150 см³, перевага якого у ранньому відновленні континенції: через 3 міс. у 83,3±6,2% випадків досягнуто достовірно кращий функціональний ефект проти 66,6±8,7% при стандартній.

Ключові слова: рак передміхурової залози, рання діагностика, біомаркери в крові, постмасажній сечі, порогові величини біомаркерів,

точність, специфічність, чутливість, прогностичні властивості, ендоскопічна радикальна простатектомія, ускладнення.

АННОТАЦІЯ

Данилець Р.О. Разработка ранней диагностики и малоинвазивного хирургического лечения больных раком предстательной железы. - Квалификационный научный труд на правах рукописи. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – Урология. – ГУ «Институт урологии НАМН Украины». Киев, 2021.

Диссертация посвящена улучшению качества диагностики и лечения больных раком предстательной железы (РПЖ) с помощью создания панелей биомаркеров для скрининг-диагностики и верификации, предназначенных как для перспективного использования, так и адаптированных к реальным условиям, основой которых стали теоретически обоснованные критические величины тестов с объективизированными прогностическими свойствами, а также путем совершенствования эндоскопической радикальной простатэктомии.

Работа выполнялась в ГУ «Институт урологии НАМН Украины» с привлечением баз Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины и ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины».

Выявленные проблемные вопросы специализированной помощи больным РПЖ, требующие своего решения. В Украине, на фоне роста распространенности патологии с всплеском заболеваемости (на 41,6%) в 2014-2018 гг. наблюдается увеличение (на 22,2%) впервые выявленных больных в IV стадии РПЖ и уменьшение в I - II (на 4,3%), а также рост смертности с 17,7 до 21,34 (на 100 тыс.).

Клиническая составляющая основывается на 333 наблюдениях, среди которых верифицирован у 107 - РПЖ, 71 - ДГПЖ, 68 - были условно

здоровыми. Биоматериал 33 больных РПЖ, ДГПЖ и 4 условно здоровых использован для исследования новых генетических маркеров, а 106 - для усовершенствования технологии эндоскопической радикальной простэктомии (РПЭ). Доказано несовершенство существующего комплекса обследования больных с целью ранней диагностики РПЖ и обоснована целесообразность расширения его производными от зПСА формами (вПСА, % вПСА [-2] проПСА, % [-2]проПСА, индекса здоровья простаты), из которых выделяется последний. Прослежена прямая зависимость между значениями биомаркеров и диагностической возможностью, объективизировано с этой целью их ранговое распределение. Обоснованы критические значения биомаркеров, обеспечивающие оптимальную диагностическую точность. Предложено три перспективные панели из различных по составу генов/локусов и вектора действий. Обоснована логистическая модель из двух новых биомаркеров (РСА3 и индекса здоровья простаты), что существенно (на 31%) превышает прогностическую возможность традиционной. Предложен модифицированный метод формирования уретровезикального анастомоза при эндоскопической РПЭ с объемом железы - 80 - 150 см³, преимущество которого в раннем восстановлении континенции: через 3 мес. у 83,3±6,2% случаев достоверно достигается функциональный эффект против 66,6±7,8% при стандартной.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ранняя диагностика, биомаркеры в крови, постмассажной моче, пороговые значения биомаркеров, точность, специфичность, чувствительность, прогностические свойства, эндоскопическая радикальная простэктомия, осложнения.

ANNOTATION

Danilet RO. Development of early diagnosis and minimally invasive surgical treatment of patients with prostate cancer. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation is presented for getting the scientific degree of the Doctor of

Medical Sciences on a specialty 14.01.06 "Urology" - SI "Institute of Urology of NAMS of Ukraine". Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to improving the quality of diagnosis and treatment of patients with prostate cancer by creating panels of biomarkers for screening-diagnosis and verification, designed for both long-term use and adapted to real conditions, based on theoretically determined critical values of tests with reasonable prognostic properties, as well as by improving endoscopic radical prostatectomy.

The work has two interrelated parts - clinical and epidemiological. It was performed at the Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the material bases of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine and the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine were involved.

According to a 15-year analysis of official statistics (forms №47-healthy, 7, 35), systemic modern problematic issues of specialized care for patients with PC were identified. The unfavorable situation in Ukraine and its administrative territories was manifested by an increase in the incidence and prevalence of pathology at different rates over the years and regions, a particularity - an increase in morbidity (41.6%) and a slowdown in 2014-2018. As a result, their levels were 47.3 and 214.4 per 100 thousand people. At the same time, there was an increase (by 22.2%) in the diagnosis of the disease in its IV stage (up to 22.4%) and a decrease in I - II (by 4.3%) to 42.6%, as well as an increase in mortality from 17.7 up to 21.34 (per 100 thousand) against the background of a decrease in patients (by 16.2%) identified during professional examinations and a larger number of those who receive special treatment annually (by 22.1%), including surgery at 4.0%). The stratification of regions of Ukraine according to five gradations of the level of problems has been objectified.

The clinical component was based on 333 observations, which are divided into representative groups by number to solve problems. Biomarkers were

processed according to the standard examination of 246 patients, for whom it was verified that 107 had PC, 71 had BPH, and 68 were relatively healthy. The properties of known common and limited in practice biomarkers were further investigated. The biomaterial of 33 patients with PC, BPH and 4 conditionally healthy was used to study genetic promising markers. 106 patients with PC were involved in the development of advanced technology of endoscopic radical prostatectomy. The imperfection of the existing complex of examination of patients for the purpose of differential diagnosis of PC is proved and the expediency of its expansion by forms derived from PSA (total PSA, % free PSA, [-2] about PSA, % [-2] about PSA, prostate health index) was substantiated, of which the latter stands out for its accuracy, sensitivity and specificity. A direct relationship between the value of biomarkers and their diagnostic properties and their objectification on this basis was proved. The critical values of PC biomarkers were substantiated and their diagnostic accuracy was established. It was found that the expression of the PCA3 gene in the prostatic tissue during the development of carcinogenesis is increased 100 times. There was traced a direct dependence of its level in post-massage urine on the aggressiveness of the cancer process, the number of tumors and their volume. Three perspective panels of different gene / locus composition and action vector were proposed. The logistic model of two new biomarkers (PCA3 and prostate health index) was substantiated, which significantly (by 31%) exceeded the prognostic capacity of the traditional panel (total PSA, % free PSA, PSA_d). A modified method of urethrovesical anastomosis formation in endoscopic RPE under conditions of gland volume - 80 - 150 cm³ is proposed, the essence of which is to improve the procedure of diastase liquidation between the bladder neck and membranous urethra and a new approach to creating an anterior sling; its advantage is in the early recovery of the continent: on the 3rd day in 23.2% of cases against 16.0%, after 1 month - 44.1% against 36.9%, after 3 months - in 83.3% against 66.6%, after 12 months all achieved a functional effect, while the standard in 87.8% of cases, and the method does not affect the frequency of biochemical recurrence.

Key words: prostate cancer, early diagnosis, biomarkers in blood, post-massage urine, biomarker thresholds, accuracy, specificity, sensitivity, prognostic properties, endoscopic radical prostatectomy, complications.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ПЗ – передміхурова залоза
РПЗ – рак передміхурової залози
ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози
РПЕ – радикальна простатектомії
ПСА – простатспецифічний антиген
зПСА – загальний простатспецифічний антиген
вПСА – вільний простатспецифічний антиген
РСА3 – PROSTATE CANCER ANTIGEN
KLK 3 - ген калікреїн 3
ПКФ – простатична кисла фосфатаза
УЗ – умовно здорові
ДІ – довірчий інтервал
ІКД – інтерквартильний діапазон
ДТМ – діагностична точність методу
ДП – дійсно позитивний результат
ДН – дійсно негативний результат
ІПП – індекс позитивного прогнозу
ІНП – індекс негативного прогнозу
ПП – помилково позитивний результат аналізу
ПН – помилково негативний результат аналізу
Se – чутливість
Sp – специфічність
УВА – уретровезикальний анастомоз
ІКЕ – інтегральна комбінація ефективності