

АННОТАЦИЯ
диссертационной работы Гасанова Зиё Бахшиевича на тему
**«Оптимизация диагностики агрессивных форм рака
предстательной железы»** представленной на соискание степени доктора
философии (PhD)
по специальности 6D110100 – Медицина

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время представляет собой одну из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в онкологии мужского населения. По данным проекта Globocan Международного агентства по изучению рака (IARC, ВОЗ), данное заболевание занимает второе место среди всех злокачественных новообразований у мужчин, уступая лишь раку лёгкого, и является шестой ведущей причиной смертности от онкопатологии (Bray F., Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN) Масштабы распространения этой патологии впечатляют: только в 2022 году в мире было зарегистрировано около 1,5 миллиона новых случаев РПЖ, и тенденция к росту заболеваемости продолжает сохраняться.

Эпидемиологический профиль рака предстательной железы демонстрирует выраженные географические различия. Наибольшая заболеваемость регистрируется в индустриально развитых государствах — прежде всего в Северной Америке, странах Северной и Западной Европы, а также в Австралии и Новой Зеландии, где показатели достигают и нередко превышают 70 случаев на 100 000 мужчин. В противоположность этому, в ряде стран Азии и Северной Африки частота диагностируемых случаев существенно ниже и, как правило, не превышает 25 на 100 000 мужского населения.

До введения программы скрининга в Республике Казахстан рак предстательной железы занимал лишь 14-ю позицию в структуре онкологической заболеваемости и 15-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований. При этом показатели составляли всего 3,7 случая на 100 000 населения для заболеваемости и 2,1 случая — для смертности, а коэффициент «смертность/заболеваемость» достигал 56,8%. Такая ситуация свидетельствовала о том, что при относительно низкой частоте регистрации новых случаев летальность среди выявленных пациентов оставалась крайне высокой, что отражало позднюю диагностику и ограниченные возможности терапии на тот момент.(Umurzakov K.T., Shalgumbayeva G.M., Kaidarova D.R., 2022.)

Полученные данные свидетельствуют о том, что программа скрининга РПЖ, реализованная в Казахстане в 2013–2017 гг., не привела к ожидаемому снижению смертности, а динамика заболеваемости оставалась нестабильной. Отсутствие эффекта от скрининга может отражать ряд системных проблем здравоохранения: недостаточную стандартизацию диагностических протоколов, ограниченную доступность современных методов визуализации

и молекулярной диагностики, а также разнородность подходов к лечению в разных регионах страны. Выявленные межрегиональные различия по заболеваемости и смертности дополнительно указывают на неравномерность качества медицинской помощи.

Особую тревогу вызывает более низкая пятилетняя выживаемость казахстанских пациентов с РПЖ по сравнению с международными данными, что может быть связано с поздней стадией постановки диагноза, недостаточной онкологической настороженностью первичного звена и ограниченным внедрением персонализированных терапевтических стратегий. В совокупности эти факторы подчеркивают необходимость пересмотра существующих программ раннего выявления и лечения РПЖ, а также проведения комплексного анализа клинической практики в онкоурологических центрах страны для оптимизации маршрутизации пациентов и улучшения конечных исходов. (Umurzakov K.T., Shalgumbayeva G.M., 2022.)

В Казахстане ранее тщательно не изучалась зависимость заболеваемости от этнической принадлежности. Данное исследование охватило (ретроспективно) 7082 пациента с диагнозом рак предстательной железы за период 2015–2019 гг. При анализе когорты обследованных мужчин распределение проводилось по этнической принадлежности (славянская группа, представители среднеазиатских национальностей и другие) и возрастным категориям. Результаты показали, что наибольшая частота регистрации рака простаты отмечалась среди мужчин славянского происхождения, причём статистически значимое превышение наблюдалось в возрастной подгруппе 60–69 лет. Средний возраст постановки диагноза в общей выборке составил 69 лет. Преобладала II стадия заболевания, а наиболее часто выявляемым морфологическим типом была аденокарцинома (97,4%). Полученные данные свидетельствовали о необходимости усиления мер по раннему выявлению заболевания в группах повышенного риска и адаптации скрининговых программ с учетом этнических особенностей. (Gassanov Ziyo., Kaidarova Dilyara., Ismailov Zhumagali, 2020.)

Достаточно известны исследования наследственных мутаций при раке молочной железы, яичников, колоректального рака, однако при раке предстательной железы такое исследование ранее в Казахстане на мужской популяции не проводилось, в связи с чем данное исследование имеет высокую актуальность.

Более того, необходим тщательный анализ стратегии диагностики и лечения агрессивных и распространенных форм РПЖ, которые используются в Казахстане для снижения смертности.

Цель исследования

Улучшить раннюю диагностику агрессивных форм рака предстательной железы в Республике Казахстан.

Задачи исследования

1) Осуществить исследование частоты встречаемости агрессивных вариантов рака предстательной железы среди пациентов с впервые

установленным диагнозом в Казахстане с учётом этнического разнообразия населения.

2) Выполнить анализ клинико-морфологических характеристик, определяющих особенности течения заболевания и влияющих на прогноз выживаемости при РПЖ.

3) Провести когортное исследование частоты и спектра мутаций в генах BRCA1/2 у больных с агрессивными формами рака предстательной железы.

4) Разработать алгоритм диагностики агрессивных форм РПЖ.

Методы исследования

Данная диссертационная работа выполнялась в рамках грантового исследования «Разработка новых молекулярно-генетических способов доклинической диагностики агрессивных форм рака предстательной железы 2018-2020 (ГР АР05135402)

Клинические, инструментальные, генетические, анкетирование, статистические методы.

Обработка и анализ данных проводились с применением пакета SPSS Statistics v.15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Категориальные переменные описывались с указанием абсолютных и относительных частот, а сравнения между группами выполнялись с использованием критерия χ^2 при уровне статистической значимости $p<0,05$. Для количественных переменных рассчитывались среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Объект и предмет исследования:

Настоящее исследование было выполнено в два этапа — ретроспективный и проспективный.

Ретроспективная часть исследования была направлена на анализ эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических аспектов агрессивных форм рака предстательной железы (РПЖ) в Казахстане с учётом территориальных и этнокультурных особенностей. В качестве источников использовался обширный массив данных за 2013–2019 гг., включающий:

- 84 региональных онкологических отчета (форма №7) для оценки первичной заболеваемости РПЖ.

- 9 595 индивидуальных медицинских извещений (форма №090/y) о впервые установленных случаях РПЖ.

- Базу данных из 2 577 пациентов, умерших в течение первого года после диагностики (на основании форм №035).

- Официальные демографические показатели по регионам Республики Казахстан от Агентства по статистике.

- Результаты общенациональных программ раннего выявления РПЖ (2013–2017 гг.), предоставленные ТОО «Мединформ» из базы данных «Поликлиника».

В проспективный анализ включили 157 участников, распределённых на две ключевые группы: 107 пациентов с подтверждённым диагнозом РПЖ и 50 мужчин контрольной выборки, имевших доброкачественные заболевания простаты и не отягощённых онкологическим анамнезом.

В первую подгруппу вошли мужчины с агрессивными формами заболевания — опухолями высокой группы риска прогрессирования по классификации d'Amico, а также кастрат-резистентными вариантами РПЖ. Во вторую подгруппу включались пациенты с опухолями умеренного либо низкого риска прогрессии.

Формирование контрольной когорты проводилось на основе тщательного комплексного обследования. Оно включало лабораторные и инструментальные методы: определение уровня простат-специфического антигена (ПСА), расчёт индекса здоровья простаты (PINI), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), а при наличии клинических показаний — мультифокальную биопсию предстательной железы и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с оценкой по шкале PI-RADS. У всех мужчин контрольной группы злокачественные новообразования простаты были исключены.

Критериями включения в исследование являлись: возраст участников старше 45 лет, наличие письменного информированного согласия, а также готовность предоставить сведения о семейной онкологической истории для оценки наследственной предрасположенности.

Всем участникам была предложена стандартизированная анкета, включающая вопросы о случаях злокачественных опухолей среди близких родственников.

Мужчины в возрасте от 51 до 92 лет. После проведения комплексного обследования пациенты были разделены на следующие группы:

- Группа 1 (n=58): пациенты с агрессивной формой рака предстательной железы (аденокарцинома; опухолями высокой группы риска прогрессирования по классификации d'Amico, а также кастрат-резистентными вариантами РПЖ

- Группа 2 (n=49): пациенты с умеренно-агgressивной формой РПЖ (аденокарцинома)

- Группа 3 (n=50): пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).

Средний возраст участников составил $71,5 \pm$ лет.

157 пациентам было проведено определение патогенетических мутаций BRCA1 (5382insC и 185delAG) и BRCA2 (617delT).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для изучения этнических особенностей распространения рака предстательной железы (РПЖ) в Казахстане был проведён анализ данных пациентов, у которых заболевание было диагностировано в период с 2013 по 2019 годы. Информация получена из Единого регистра онкобольных (ЭРОБ), что обеспечивает репрезентативность выборки и высокую достоверность результатов. Все случаи были распределены по трём основным этническим категориям: европейские национальности, азиатское население (включая казахов) и кавказские народы. Впервые проведён комплексный эпидемиологический анализ агрессивных форм рака предстательной железы в Республике Казахстан с учётом этнических групп, что позволило

установить статистически значимое преобладание агрессивного течения заболевания среди пациентов азиатского происхождения по сравнению с европейской и кавказской популяциями.

2. Научно обоснована прогностическая значимость клинико-морфологических факторов, включая уровень PSA, РНІ индекс здоровья простаты, индекс Глисона ≥ 8 , периневральную и лимфоваскулярную инвазию как независимых предикторов неблагоприятного течения и снижения выживаемости пациентов с РПЖ.

3. Впервые для казахстанской популяции проведён когортный анализ мутаций в генах BRCA1/2, продемонстрировавший их высокую ассоциацию с агрессивными клинико-морфологическими формами РПЖ, что подтверждает необходимость генетического тестирования у пациентов группы высокого риска.

4. Разработан алгоритм ранней диагностики агрессивных форм РПЖ, интегрирующий клинико-морфологическую оценку, мультипарметрическое МРТ и генетическое тестирование BRCA1/2, что обеспечивает повышение точности стратификации риска и оптимизацию маршрутизации пациента.

Предложенный алгоритм внедрён в клиническую практику на базе онкологических центров (акты внедрения), что привело к улучшению показателей раннего выявления агрессивных форм РПЖ и может служить основой для национальных рекомендаций по персонифицированной онкодиагностике.

Описание основных результатов исследования

В ходе исследования выполнен комплексный анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик пациентов с агрессивными формами рака предстательной железы в Республике Казахстан. Установлено, что:

На основе изучения выборки пациентов с впервые установленным диагнозом установлены этнические различия в структуре заболеваемости: более высокая частота агрессивных форм характерна для лиц европейского происхождения, тогда как у азиатских пациентов заболевание проявляется в более раннем возрасте и отличается выраженной злокачественностью.

Клинико-морфологические показатели, включая уровень PSA > 20 нг/мл, индекс Глисона ≥ 8 и стадии Т3–Т4, достоверно ассоциированы с неблагоприятным прогнозом выживаемости ($p < 0,05$).

Генетическое исследование с использованием секвенирования нового поколения позволило определить частоту и спектр мутаций в генах BRCA1/2. Наиболее значимыми оказались мутации BRCA2, ассоциированные с низкой дифференцировкой опухоли и неблагоприятным прогнозом..

Разработан усовершенствованный алгоритм диагностики агрессивных форм РПЖ, включающий оценку клинических данных, (мпМРТ), морфологические критерии и результаты анализа мутаций BRCA1/2.

Внедрение алгоритма в практику онкоурологических центров позволяет повысить точность раннего выявления агрессивных форм заболевания и оптимизировать маршрутизацию пациентов.

Научная новизна работы

1. Настоящее исследование является первым в Казахстане масштабным проектом, посвящённым всестороннему анализу распространённости и молекулярно-генетических особенностей агрессивных форм рака предстательной железы (РПЖ) с учётом этнокультурного многообразия мужского населения страны.

В рамках работы были получены новые, ранее недоступные данные о различиях в частоте агрессивных вариантов РПЖ среди представителей различных этнических групп. Полученные результаты обладают высокой практической значимостью, так как создают основу для формирования целевых скрининговых инициатив и программ ранней диагностики, ориентированных на группы повышенного риска и учитывающих этническую специфику заболеваемости.

2. Выполнен комплексный анализ клинико-морфологических и молекулярно-генетических факторов РПЖ, которые связаны с неблагоприятным прогнозом и течением заболевания

3. Новизна полученных результатов заключается в определении уровней распространенности мутаций BRCA1/ BRCA 2 генов среди различных групп населения и их связи с агрессивным течением РПЖ в Казахстане. Полученные данные помогут разработать подходы к персонализированному скринингу РПЖ и улучшат выявление агрессивных форм заболевания на более ранней стадии, что принесет значительный социально-экономический эффект.

4. Кроме того, в работе установлена чёткая взаимосвязь между наличием патогенных и вероятно патогенных мутаций в генах BRCA1/2 и рядом клинико-морфологических характеристик агрессивного РПЖ, включая стадии заболевания, уровень простат-специфического антигена (ПСА), индекс Глисона и степень метастатического поражения. Этот факт открывает новые возможности для внедрения персонализированного подхода в диагностике, прогнозировании течения и выборе оптимальной терапевтической тактики для конкретного пациента.

Практическая значимость

1. Были разработаны рекомендации по стратификации риска развития агрессивных форм РПЖ, также по персонализированному скринингу и терапии данного вида рака в Республике Казахстан, а также по профилактике осложнений, связанных с биопсией простаты.

2. Оценка распространённости агрессивных форм РПЖ на основании клинико-морфологических и молекулярно-генетических данных позволяет прогнозировать потребность в проведении лекарственной и противоопухолевой терапии, а также обосновывает необходимость создания мультидисциплинарной команды, включающей уролога, онколога, генетика и других специалистов, для динамического наблюдения и комплексного лечения пациентов с РПЖ.

3. Полученные результаты улучшают текущую ситуацию проведения ранней диагностики РПЖ в РК, которые представляет собой важную социально-экономическую задачу.

4. Полученные результаты обладают высокой практической значимостью: они могут быть использованы при формировании национальных клинических рекомендаций, разработке алгоритмов ранней диагностики и прогностической стратификации пациентов, а также при определении показаний к таргетной терапии и генетическому консультированию родственников.

Таким образом, данное исследование вносит весомый вклад в развитие молекулярной онкоурологии в Казахстане и создает научно-методическую базу для повышения эффективности борьбы с агрессивными формами РПЖ и улучшения показателей выживаемости больных.

Личный вклад докторанта :

Все результаты, представленные в диссертационной работе и имеющие научную новизну, получены автором лично. Автором лично проведен сбор клинического материала, и их обработка с дальнейшим анализом, интерпретацией, а также описанием полученных результатов и формулировкой выводов (Приложение А). Результаты исследования внедрены в практическую деятельность онкологических центров РК (Приложение Б). Диссидентом были подготовлены и опубликованы статьи, описания к патентам, а также рукопись настоящей диссертации.

Согласно тематике диссертации разработана, и утверждена методическая рекомендация на тему: «Осложнения, связанные с биопсией предстательной железы, и их профилактика» (Приложение В).

Автором получен патент на полезную модель: «Способ прогнозирования риска развития агрессивных форм рака предстательной железы» №5964 (Приложение Г).

Выводы

1. Анализ эпидемиологической структуры заболеваемости РПЖ в Республике Казахстан выявил чёткие этнические различия. Так, наибольшая доля зарегистрированных агрессивных случаев РПЖ приходится на мужчин европейского происхождения (57,4–66,2%), средний возраст составил 70,6 года. В то же время, у мужчин азиатского происхождения (40,7%) опухоли чаще диагностируются в более молодом возрасте, средний возраст 64,8 года и на поздних стадиях, что ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. У представителей кавказских национальностей средний возраст 70,2 года, показатели заболеваемости характеризуются значительными колебаниями – от 1,3% до 2,8% в разные годы, что объясняется статистической нестабильностью из-за малой численности этой популяции

2. Интеграция клинико-морфологических данных с результатами визуализирующих методов (трансректальное ультразвуковое исследование, мультипараметрическая МРТ, ПЭТ-КТ с использованием радиофармпрепаратов), а также с лабораторными показателями (РНЦ, ПСА общий и свободный, плотность ПСА, динамика его прироста и др.) позволила

определить вероятность агрессивного течения РПЖ, где более высокие значения указывают на агрессивное течение опухоли и неблагоприятный прогноз выживаемости. В 100% агрессивных опухолей индекс РНІ был ≥ 25 , позволяющего определять неблагоприятный прогноз выживаемости при РПЖ. Внедрение индекса РНІ ≥ 30 коррелирует с вероятностью обнаружения агрессивных форм РПЖ, более чем в 20% случаев среди мужской популяции. Было выявлено, что наиболее прогностически неблагоприятными факторами являлись уровень ПСА выше 20 нг/мл, индекс Глисона ≥ 8 , наличие периневральной и лимфоваскулярной инвазии. Эти параметры имели достоверную связь с более высокой частотой метастатического прогрессирования и снижением общей и безрецидивной выживаемости.

3. Генетическое тестирование эффективно выявило агрессивные формы РПЖ в когортном анализе у пациентов с отягощённым семейным анамнезом, особенно при мутаций NM_000059.4:c.7008-2A>G (rs81002823) в генах BRCA1 и BRCA2. Использование технологий секвенирования нового поколения (NGS) в диагностике клинически значимых мутаций, позволяет точнее прогнозировать течение заболевания и определять тактику ведения пациента в сравнении с методом ПЦР.

4. На основе полученных данных был предложен и внедрён клинический алгоритм диагностики агрессивных форм РПЖ с учётом определения патогенных мутаций BRCA1 и BRCA2 («Алгоритм диагностики агрессивных форм РПЖ с учётом мутаций BRCA»). Данный подход интегрирует эпидемиологические, клинические и молекулярно-генетические данные, для обнаружения агрессивных форм у 25% мужчин, обеспечивая персонализированное принятие решений и повышая эффективность ранней диагностики

Апробация результатов диссертации:

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на:

- на XIV конгрессе РООУ. Секция молодых ученых на тему «Возможности доклинической диагностики агрессивного рака предстательной железы» (Москва, 2019г. 03-04 октября);
- VII съезде онкологов и радиологов Казахстана. Секция по онкоурологии на тему: Современные аспекты диагностики рака предстательной железы» (Нур-Султан, 2019г. 17-18 октября);
- I Центрально-азиатском конгрессе урологов CACU (Central Asia Congress of urology). Секция по онкоурологии на тему «Рак предстательной железы. Диагностика» (Алматы, 2019г. 25-26 октября);
- международной конференции в честь 60-летия КазНИИОиР. «Онкология Казахстана. Вчера. Сегодня. Завтра». Секция по онкоурологии на тему: «Диагностика рака предстательной железы. Сравнительный анализ трансректальной мультифокальной биопсии из 8 и 12 точек, значение в выявлении раннего рака предстательной железы» (10-11 декабря 2020 года);
- конференции «Современные подходы диагностики и лечения опухолей мочеполовой системы». Секция по онкоурологии на тему:

«Вопросы диагностики рака предстательной железы» (Алматы, 2021г. 2 июля);

– научно-практической конференции «Урология Казахстана, от истории к перспективам». Секция по онкоурологии на тему: «Сравнительный анализ трансректальной мультифокальной биопсии из 8 и 12 точек, значение в выявлении раннего рака предстательной железы» Собственный опыт (Алматы, 2022г. 13 мая);

– XIII съезде онкологов и радиологов стран СНГ АДИОР. Секция по онкоурологии на тему: «Сравнительный анализ трансректальной мультифокальной биопсии из 8 и 12 точек, значение в выявлении раннего рака предстательной железы» (Нур-Султан, 2022г. – 28 апреля).

Публикации по теме диссертации:

По материалам диссертации опубликованы 16 печатных работ, из них:

– 1 статья с импакт-фактором, индексируемом в базе данных Scopus Q2 и Q3 и Web of Science Core Collection, индексируемых в базе данных РИНЦ;

– 6 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан;

– 6 тезисов в международных и 1 республиканских научно-практических конференций (Россия, СНГ, Казахстан);

– 1 статья в других научных изданиях

– получен 1 патент на полезную модель «Способ прогнозирования риска развития агрессивных форм рака предстательной железы» №5964.

– 1 методическая рекомендация «Осложнения, связанные с биопсией предстательной железы, и их профилактика»

Внедрение:

Результаты данной научной работы были внедрены в практическую деятельность онкологических центров Республики Казахстан, акты внедрения прилагаются.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 149 страницах машинописного текста, и Работа содержит 24 рисунков и 23 таблицы, иллюстрирующих основные результаты. Библиография насчитывает 219 источников.