

Результаты радикального лечения неметастатического рака предстательной железы у пациентов 75 лет и старше в реальной клинической практике

М.И. Волкова^{1,2}, И.С. Аль-Акел¹, Я.В. Гриднева^{1,3}, Р.И. Рябинин¹, И.А. Покатаев¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, 4;

²кафедра онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8

Контакты: Ибрагим Самерович Аль-Акел alakelibrahim1@gmail.com

Цель исследования – оценить результаты радикального хирургического и лучевого лечения пациентов в возрасте ≥ 75 лет с неметастатическим раком предстательной железы.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные 151 пациента ≥ 75 лет с верифицированным неметастатическим раком предстательной железы, подвергнутого радикальной простатэктомии (РПЭ) или дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). Медиана возраста – 81,0 (75,0–97,0) год. Медиана индекса коморбидности Чарльсона – 7 (4–12). Медиана исходного уровня простатического специфического антигена – 11,0 (1,8–172,0) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома предстательной железы (грейд ISUP 4–5 – 30 (19,9 %)). Категория cT расценена как cT3–4 у 37 (24,5 %), категория cN1 диагностирована у 10 (6,6 %) пациентов. К группам промежуточного неблагоприятного, высокого и очень высокого риска относились 93 (61,6 %) больных. Всем пациентам проводилось радикальное лечение: РПЭ – 38 (25,2 %), ДЛТ – 113 (74,8 %) (завершили запланированный курс облучения 109 (72,2 %)). Адъювантное лечение получали 8 (21,1 %) оперированных больных. В группе ДЛТ неoadъювантная андрогендепривационная терапия (АДТ) проводилась 74 (65,5 %), адъювантная АДТ – 79 (70,0 %) больным. Лечебные группы были сбалансированы по основным характеристикам ($p > 0,05$ для всех), исключая более низкий исходный уровень простатического специфического антигена в группе РПЭ ($p = 0,013$). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 46,2 (1,5–234,2) мес.

Результаты. Осложнения РПЭ репортированы у 3 (7,8 %), ДЛТ – у 7 (6,2 %) больных. Серьезных и летальных нежелательных явлений не было. Рецидивы зарегистрированы у 9 (23,7 %) оперированных больных и у 26 (23,9 %) из 109 пациентов, завершивших запланированную ДЛТ. Во всей популяции исследования 4-летняя безрецидивная, специфическая, общая и кардиоспецифическая выживаемость составила 74,5; 96,3; 91,2 и 90,8 % соответственно. Единственным признаком, достоверно снижавшим общую выживаемость, являлся индекс коморбидности Чарльсона ≥ 8 ($p = 0,05$). Отмечено значимое снижение безрецидивной выживаемости в группе оперированных больных по сравнению с пациентами в группе ДЛТ ($p = 0,032$), что при средних сроках наблюдения не транслировалось в снижение специфической и общей выживаемости ($p > 0,05$ для всех). Достоверных различий в показателях кардиоспецифической выживаемости между группами не выявлено ($p = 0,626$). Значимыми факторами неблагоприятного прогноза безрецидивной выживаемости в группе ДЛТ являлись категория cN1 ($p = 0,045$), очень высокий риск ($p = 0,049$), а также суммарная очаговая доза < 70 Гр ($p = 0,030$).

Заключение. РПЭ и ДЛТ неметастатического рака предстательной железы у больных старческого возраста, получавших лечение в реальной клинической практике, обладают приемлемым профилем безопасности и обеспечивают показатели эффективности, сопоставимые с историческими данными, полученными у пациентов, не отобранных по возрасту. Оптимальными кандидатами для радикального лечения являются мужчины с индексом коморбидности Чарльсона < 8 .

Ключевые слова: старческий возраст, неметастатический рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия

Для цитирования: Волкова М.И., Аль-Акел И.С., Гриднева Я.В. и др. Результаты радикального лечения неметастатического рака предстательной железы у пациентов 75 лет и старше в реальной клинической практике. Онкоурология 2024;20(3):57–66.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-57-66>

Results of treatment of patients 75 years or older with non-metastatic prostate cancer in real clinical practice

M.I. Volkova^{1,2}, I.S. Al-Akel¹, Ya.V. Gridneva^{1,3}, R.I. Ryabinin¹, I.A. Pokataev¹

¹Moscow City Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department; 4 Kolomensky Proezd, Moscow 115446, Russia;

²Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Ibragim Samerovich Al-Akel alakelibrahim1@gmail.com

Aim. To evaluate the results of radical surgical treatment and radiotherapy in patients with non-metastatic prostate cancer at age ≥ 75 years.

Materials and methods. The retrospective study included data from 151 patients ≥ 75 years with verified non-metastatic prostate cancer who underwent radical prostatectomy (RP) or external beam radiotherapy (EBRT). Median age was 81.0 (75.0–97.0) years. Median Charlson comorbidity index was 7 (4–12). Median baseline prostate specific antigen (PSA) level was 11.0 (1.8–172.0) ng/mL. Prostatic adenocarcinoma was verified (ISUP grade 4–5 – 30 (19.9 %)) in all patients. cT category was cT3–4 in 37 (24.5 %), cN1 category was diagnosed in 10 (6.6 %) patients. The groups of unfavorable intermediate, high and very high risk included 93 (61.6 %) patients. Radical treatment was performed in all cases: RP in 38 (25.2 %), EBRT in 113 (74.8 %) patients (109 (72.2 %) men completed EBRT). Adjuvant treatment was administered in 8 (21.1 %) patients who underwent surgery. In the EBRT group neoadjuvant androgen-deprivation therapy (ADT) was administered in 74 (65.5 %), adjuvant ADT in 79 (70.0 %) cases. Treatment groups were matched by the main characteristics ($p > 0.05$ for all) excluding lower baseline PSA in the RP group ($p = 0.013$). Median follow-up was 46.2 (1.5–234.2) months for all patients.

Results. RP complications were registered in 3 (7.8 %), EBRT complications – in 7 (6.2 %) patients. No serious or lethal adverse event was observed. Recurrences were diagnosed in 9 (23.7 %) patients after surgery and in 26 (23.9 %) of 109 patients who completed EBRT. In the total study population, 4-year recurrence-free, cancer-specific, overall, and cardiac-specific survival rates were 74.5; 96.3; 91.2 and 90.8 %, respectively. The only factor significantly decreasing overall survival was Charlson comorbidity index ≥ 8 ($p = 0.05$). Significant decrease of recurrence-free survival was observed in the surgery group compared to the EBRT group ($p = 0.032$). It did not translate into decreased cancer-specific and overall survival ($p > 0.05$ for all). There was no significant difference in cardiac-specific survival between the groups ($p = 0.626$). Significant unfavorable prognostic factors of recurrence-free survival in the EBRT group included cN1 category ($p = 0.045$), very high risk ($p = 0.049$), and EBRT dose.

Conclusion. RP and EBRT in elderly patients with non-metastatic prostate cancer receiving treatment in real clinical practice have acceptable safety profile and provide effectiveness comparable to the historical data on patients not sampled by age. The optimal candidates for radical treatment are men with Charlson comorbidity index < 8 .

Keywords: elderly men, non-metastatic prostate cancer, radical prostatectomy, external beam radiotherapy

For citation: Volkova M.I., Al-Akel I.S., Gridneva Ya.V. et al. Results of treatment of patients 75 years or older with non-metastatic prostate cancer in real clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(3):57–66. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-57-66>

Введение

Всемирная тенденция к увеличению продолжительности жизни в мужской популяции закономерно привела к росту доли пациентов старческого возраста с неметастатическим раком предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Стандартным подходом при данной форме заболевания является радикальное хирургическое или лучевое лечение [3]. Однако высокая частота сопутствующих заболеваний, способных привести к сокращению естественной продолжительности жизни мужчин в возрасте ≥ 75 лет, зачастую ограничивает возможности использо-

вания данных лечебных методик. Так, анализ базы данных CaPSURE, включивший 11 790 мужчин, показал, что 60 % пациентов 75 лет и старше с неметастатическим РПЖ получали противоопухолевую терапию или были оставлены под наблюдением [4]. Данные об эффективности и безопасности радикального лечения больных старческого возраста скудны и противоречивы.

Представленное исследование направлено на оценку результатов радикального хирургического и лучевого лечения пациентов в возрасте 75 лет и старше с неметастатическим РПЖ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование, основанное на базе данных Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС), была отобрана медицинская информация о пациентах 75 лет и старше с верифицированным неметастатическим РПЖ, получивших радикальное хирургическое лечение или лучевую терапию в учреждениях Департамента здравоохранения г. Москвы с 15.03.2004 по 07.03.2023. Больные включались в исследование при наличии доступной информации о сопутствующих заболеваниях, распространенности опухолевого процесса, лечебной тактике, хронологии течения и исходе РПЖ, дате последнего наблюдения или смерти, а также о причине смерти в случае ее регистрации.

Указанным критериям соответствовали данные 151 пациента. Медиана возраста составила 81,0 (75,0–97,0) год. Медиана индекса коморбидности Чарльсона с поправкой на РПЖ равнялась 7 (4–12) и достигла ≥ 8 у 18 (11,9 %) пациентов. Медиана исходного уровня простатического специфического антигена (ПСА) – 11,0 (1,8–172,0) нг/мл. У всех больных верифицирована аденокарцинома предстательной железы (грейд ISUP 4–5 – 30 (19,9 %)). При обследовании категория cT расценена как cT3–4 у 37 (24,5 %), категория cN1 диагностирована у 10 (6,6 %) пациентов, отдаленных метастазов не выявлено ни в одном наблюдении. Больные были классифицированы в группу низкого в 23 (15,2 %), промежуточного благоприятного – в 35 (23,2 %), промежуточного неблагоприятного – в 27 (17,9 %), высокого – в 37 (24,5 %) и очень высокого риска – в 29 (19,2 %) случаях.

Всем пациентам проводилось радикальное лечение: 38 (25,2 %) мужчинам выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), 113 (74,8 %) больных получили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Из 38 оперированных пациентов в 24 (63,2 %) случаях использовали открытый, в 14 (36,8 %) – эндоскопический доступ, в том числе – робот-ассистированный ретроперитонеоскопический – в 5 (13,2 %) наблюдениях. Тазовая лимфодиссекция выполнялась в 22 (57,8 %) случаях; 16 (42,2 %) пациентам регионарные лимфатические узлы не удалялись, включая 9 (23,7 %) больных групп промежуточного и высокого риска. Адьювантное лечение проведено 8 (21,1 %) пациентам: гормонотерапию применяли в 1 (2,6 %), андрогендепривационную терапию (АДТ) – в 7 (18,5 %) случаях. Остальные оперированные пациенты находились под наблюдением.

Ста тринадцати больным проводилась радикальная ДЛТ на область первичной опухоли до медианы суммарной очаговой дозы (СОД) 64 (15–80) Гр, дополненной облучением зон регионарного метастазирования в 18 (15,9 %) случаях (медиана СОД – 46 (9–60) Гр).

Запланированный курс лучевой терапии не завершен в 4 (3,5 %) наблюдениях из-за некомплаентности больных (3 (2,6 %)) или токсичности (1 (0,9 %)). Неoadьювантная АДТ проводилась 74 (65,5 %) пациентам, при этом в 72 (63,7 %) случаях применялась медикаментозная, в 2 (1,8 %) – хирургическая кастрация. Медиана длительности неoadьювантного лечения составила 6 (1–72) мес. Продолжительность АДТ до облучения в 18 (15,9 %) наблюдениях превышала 6 (8–72) мес. Адьювантная терапия назначалась 79 (70,0 %) больным групп низкого (7 (6,2 %)), промежуточного благоприятного (14 (12,4 %)), промежуточного неблагоприятного (14 (12,4 %)), высокого (23 (20,4 %)) и очень высокого (21 (18,6 %)) риска. Режимы адьювантной терапии включали АДТ (74 (65,5 %)), монотерапию бикалутамидом (3 (2,7 %)) и хирургическую кастрацию (ранее упомянутые 2 (1,8 %) пациента). Медиана длительности адьювантной терапии – 30 (3–156) мес. Длительность адьювантной АДТ составляла менее 3 мес у 1 (0,9 %) и превышала 36 мес у 1 (0,9 %) больного. Краткосрочную адьювантную АДТ назначали в 39 (34,5 %) случаях (35 (31,0 %) пациентам групп низкого, промежуточного благоприятного и неблагоприятного риска, 4 (3,5 %) пациентам группы высокого риска), длительную – в 40 (35,5 %) наблюдениях (пациентам групп высокого и очень высокого риска).

Лечебные группы оказались сбалансированы по медиане возраста, индексу коморбидности Чарльсона и доле пациентов с указанным индексом ≥ 8 , категориям cT, cN и частоте выявления грейдов ISUP 4–5, а также распределению по группам риска ($p > 0,05$ для всех). Медиана исходной концентрации ПСА в группе хирургического лечения была значимо ниже, чем в группе ДЛТ (12,5 нг/мл vs. 19,7 нг/мл; $p = 0,013$) (табл. 1). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 46,2 (1,5–234,2) мес и была сопоставима в лечебных группах ($p = 0,397$).

Все данные пациентов внесены в базу на основе электронных таблиц Microsoft Excel с помощью специально разработанного кодификатора. Анализ результатов осуществляли с применением блока статистических программ SPSS Statistics 19. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных величин или по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и χ^2 с учетом непараметрических данных и нормального распределения Пуассона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$. Продолжительность жизни рассчитывали от даты начала лечения РПЖ или наблюдения до последнего дня наблюдения или неблагоприятного исхода. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью *log-rank*-теста.

Таблица 1. Характеристики пациентов ≥ 75 лет с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от вида лечения
Table 1. Characteristics of the patients ≥ 75 years with non-metastatic prostate cancer depending on treatment type

Характеристика Characteristic	Радикальная простат- эктомия ($n = 38$) Radical prostatectomy ($n = 38$)	Дистанционная лучевая терапия ($n = 113$) External beam radiation therapy ($n = 113$)	p
Возраст, медиана (min–max), лет Age, median (min–max), years	80,0 (75–88)	81,9 (75–97)	0,750
Уровень простатического специфического антигена, медиана (min–max), нг/мл Prostate-specific antigen level, median (min–max), ng/mL	12,5 (4,2–67,0)	19,7 (1,8–172,0)	0,013
Индекс коморбидности Чарльсона*, медиана (min–max) Charlson comorbidity index*, median (min–max)	7 (4–11)	7 (4–12)	0,604
Индекс коморбидности Чарльсона* ≥ 8 , n (%) Charlson comorbidity index* ≥ 8 , n (%)	3 (7,9)	15 (13,3)	0,285
Грейд ISUP 4–5, n (%) ISUP grade 4–5, n (%)	9 (23,7)	21 (18,6)	0,330
Категория cT3–4, n (%) cT3–4 category, n (%)	12 (31,6)	25 (22,1)	0,234
Категория cN1, n (%) cN1 category, n (%)	3 (7,9)	7 (6,2)	0,467
Категория cM0, n (%) cM0 category, n (%)	38 (100)	113 (100)	—
Промежуточный неблагоприятный, высокий, очень высокий риск, n (%) Intermediate unfavorable, high, very high risk, n (%)	22 (57,9)	71 (62,8)	0,361
Медиана наблюдения (min–max), мес Median follow-up (min–max), months	41,1 (1,5–167,7)	48,1 (3,0–234,2)	0,397

*Рассчитан с учетом возраста и коморбидных состояний, наличие рака предстательной железы в индекс не включено.
*Calculated taking into account age and comorbid conditions, prostate cancer is not included in the index.

Результаты

Репортированные осложнения хирургического лечения зарегистрированы у 3 (7,8 %) из 38 больных и включали интраоперационную травму, реимплантацию и стентирование мочеточников в 1 (2,6 %), формирование лимфоцеле, потребовавшего дренирования, в 1 (2,6 %) и тяжелое недержание мочи в 1 (2,6 %) случае. Осложнений IV–V степеней тяжести не отмечено.

Гистологическое исследование подтвердило наличие аденокарциномы предстательной железы во всех удаленных препаратах. У 8 (21,1 %) пациентов верифицирован грейд ISUP 4–5, расхождение биопсийного и операционного грейда зарегистрировано в 5 (13,2 %) наблюдениях, во всех случаях имело место занижение истинной степени дифференцировки опухолевых желез на дооперационном этапе. Локализованный РПЖ верифицирован в 20 (52,6 %) случаях, у 7 (18,4 %) больных опухоль вросла в парапростатическую клетчатку, у 8 (21,1 %) — в семенные пузырьки, у 1 (2,6 %) —

в шейку мочевого пузыря. В 5 (13,2 %) наблюдениях отмечено расхождение категорий cT и pT, во всех случаях имело место занижение истинной распространенности опухолевого процесса. Метастазы в регионарных лимфатических узлах выявлены у 6 (15,8 %) больных, включая 3 (7,9 %) пациентов с категорией cN0; категория pN не определена у 16 (42,1 %) мужчин. Опухолевые клетки по краю разреза выявлены у 1 (2,6 %) больного. При гистологическом исследовании операционного материала не менее 1 фактора риска прогрессирования (категория pT>T2, pN1, ISUP 4–5, R1) отмечено у 19 (50,0 %) пациентов (1 фактор риска — 9 (23,7 %), 2 фактора — 9 (23,7 %), 3 фактора — 1 (2,6 %)).

Уровень ПСА через 4–6 нед после операции составлял $<0,2$ нг/мл у 34 (89,5 %) пациентов и был $\geq 0,2$ нг/мл (0,3–7,3 нг/мл) у 4 (10,5 %) больных, включая 3 (7,9 %) пациентов, получавших адъювантную гормонотерапию или гормонотерапию.

Рецидив зарегистрирован у 9 (23,7 %) оперированных больных в среднем через 37,9 (3,8–92,7) мес после РПЭ (местный рецидив – 6 (15,8 %), метастазы – 2 (5,3 %), местный рецидив и метастазы – 1 (2,6 %)). Шести (15,8 %) пациентам с местным рецидивом проводилось локальное спасительное лечение (гормонотерапия – 5 (13,2 %), брахитерапия – 1 (2,6 %)) с полным эффектом. Во всех 6 наблюдениях отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса, послужившее показанием к назначению АДТ (4 (10,5 %)), АДТ в комбинации с доцетакселом (1 (2,6 %)) или энзалутамидом (1 (2,6 %)). В 3 (7,9 %) случаях больные с диссеминацией опухолевого процесса после операции получали АДТ (в 1 (2,6 %) случае – в комбинации с энзалутамидом).

Четырехлетняя безрецидивная (БРВ), специфическая (СВ), общая (ОВ) и кардиоспецифическая (КСВ) выживаемость оперированных больных составила 54,6; 100; 87,5 и 87,5 % соответственно. Проведен анализ зависимости выживаемости от возраста, индекса Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, категорий cT и cN, группы риска, объема операции, патоморфологических факторов риска. В малой выборке признаков, значимо влиявших на выживаемость, не выделено.

Согласно медицинской документации, у 7 (6,2 %) из 113 пациентов, включая 1 (0,9 %) больного, не завершившего ДЛТ, развилась мочеполовая токсичность III степени (лучевой цистит). Тяжелой гастроинтестинальной токсичности в группе не отмечено.

Рецидив РПЖ зарегистрирован у 26 (23,9 %) из 109 больных, завершивших запланированный курс ДЛТ в среднем через 48,3 (0,7–185,5) мес после прекращения противоопухолевого лечения. ПСА-рецидив имел место в 5 (4,6 %) наблюдениях и у 4 (3,7 %) больных относился к группе низкого риска по критериям Европейской ассоциации урологов (EAU); продолженный рост первичной опухоли зарегистрирован

в 3 (2,8 %), метастазы – в 15 (13,7 %), местный рецидив и диссеминация опухолевого процесса – в 3 (2,8 %) случаях. Радиологически определяемые рецидивы во всех случаях сопровождалось повышением уровня ПСА. В 4 (3,7 %) случаях за пациентами с ПСА-рецидивами осуществлялось динамическое наблюдение, 3 (2,8 %) больных получали локальную спасительную терапию (гормонотерапия – 2 (1,9 %), брахитерапия – 1 (0,9 %)), в 19 (17,4 %) наблюдениях проводилась системная лекарственная терапия (АДТ – 15 (13,6 %), АДТ в комбинации с энзалутамидом – 2 (1,9 %) или доцетакселом – 2 (1,9 %)). Из 4 пациентов, находившихся под наблюдением, 1 больной в дальнейшем при продолженном росте ПСА получил АДТ, 3 мужчин живы с сохраняющимся стабильным уровнем ПСА без радиологического прогрессирования в течение 20–68 мес. У всех 3 пациентов, получавших спасительное локальное лечение, через 2,7–12,1 мес зарегистрировано прогрессирование, что послужило показанием к назначению системной противоопухолевой терапии (моно-АДТ – 2, АДТ в комбинации с апалутамидом – 1).

Четверо пациентов, не завершивших запланированный курс ДЛТ, в дальнейшем получали АДТ. На момент завершения сбора данных все 4 больных живы с признаками болезни, без прогрессирования на фоне терапии 1-й линии в среднем 33,0 (13,7–52,1) мес.

Четырехлетняя БРВ, СВ, ОВ и КСВ облученных больных составила 77,3; 95,0; 92,7 и 91,9 % соответственно. Проведен анализ зависимости выживаемости от возраста, индекса Чарльсона, исходного уровня ПСА, грейда ISUP, категорий cT и cN, группы риска, СОД, неoadъювантной и адъювантной АДТ, ее продолжительности, в том числе – с поправкой на группы риска. Значимыми факторами неблагоприятного прогноза БРВ являлись категория cN1 (4-летняя БРВ – 85,2 % vs. 50,0 %; $p = 0,045$), очень высокий риск (4-летняя БРВ – 81,9 % vs. 26,9 %; $p = 0,049$), а также СОД облучения <70 Гр (4-летняя БРВ – 84,8 % vs. 72,0 %; $p = 0,030$). В много-

Таблица 2. Выживаемость пациентов ≥ 75 лет с неметастатическим раком предстательной железы в зависимости от вида радикального лечения, %

Table 2. Survival of the patients ≥ 75 years with non-metastatic prostate cancer depending on the type of radical treatment, %

4-летняя выживаемость 4-year survival	Радикальная простатэктомия ($n = 38$) Radical prostatectomy ($n = 38$)	Дистанционная лучевая терапия ($n = 113$) External beam radiation therapy ($n = 113$)	p
Безрецидивная Recurrence-free	54,6	77,3	0,032
Специфическая Cancer-specific	100	95,0	0,345
Общая Overall	87,5	92,7	0,178
Кардиоспецифическая Cardiac-specific	87,5	91,9	0,626

факторном анализе независимых факторов риска выживаемости не выявлено. Факторов, значимо влиявших на СВ, не выделено. В однофакторном анализе единственным признаком, достоверно снижавшим ОВ, являлся индекс коморбидности Чарльсона ≥ 8 (4-летняя ОВ — 93,8 % vs. 84,4 %; $p = 0,05$).

Во всей популяции исследования 4-летняя БРВ, СВ, ОВ и КСВ составила 74,5; 96,3; 91,2 и 90,8 % соответственно. Отмечено значимое снижение БРВ в группе оперированных больных по сравнению с пациентами группы ДЛТ ($p = 0,032$), что при средних сроках наблюдения не транслировалось в снижение СВ и ОВ ($p > 0,05$ для всех). Значимых различий в КСВ между группами не выявлено ($p = 0,626$) (табл. 2).

Обсуждение

В России доля нематастатического РПЖ у пациентов с впервые установленным диагнозом достигает 79 % [1]. Стандартными подходами к лечению больных данной категории являются РПЭ и радикальная лучевая терапия; допустимыми опциями — активное наблюдение, а также немедленная или отсроченная АДТ [3]. По мере увеличения возраста и закономерного повышения коморбидной нагрузки заболевших частота применения радикальных методов снижается, что обусловлено повышением рисков, ассоциированных с лечением [4].

Мы провели ретроспективное исследование базы данных ЕМИАС (2004–2023), направленное на оценку результатов РПЭ и ДЛТ у пациентов старческого возраста с нематастатическим РПЖ. Частота использования хирургического лечения в нашей серии наблюдений оказалась в 3 раза ниже по сравнению с ДЛТ, несмотря на сопоставимость лечебных групп по возрасту и индексу коморбидности Чарльсона. Это созвучно с данными других авторов. Так, S.K. Bechis и соавт. продемонстрировали, что частота РПЭ, выполняемой при нематастатическом РПЖ, почти вдвое ниже в возрастной группе ≥ 75 лет по сравнению с возрастной группой < 75 лет [5].

В крупном популяционном исследовании отмечена прямая корреляция частоты и степени тяжести ранних послеоперационных осложнений робот-ассистированной лапароскопической РПЭ с возрастом [6]. Тем не менее частота репортированных осложнений в нашей серии наблюдений была минимальной (7,8 %). Периоперационной летальности не зарегистрировано. Однако следует принимать во внимание ретроспективный характер сбора данных, который мог повлиять на качество собранной информации.

В группе из 38 оперированных пациентов, вошедших в нашу серию наблюдений, была высока частота факторов неблагоприятного прогноза. РПЭ рекомендована больным РПЖ сT1–4N0M0, тем не менее хирургическое лечение применялось при категории сN1

в 3 (7,9 %) наблюдениях. При анализе объема РПЭ обращает на себя внимание неадекватный объем операции у 23,7 % пациентов, относившихся к группам промежуточного и высокого риска, но не подвергнутых тазовой лимфодиссекции. Гистологически распространение опухоли за пределы капсулы железы выявлено в 23,7 %, в регионарные лимфатические узлы — в 15,8 % случаев; в 21,1 % препаратов верифицирована аденокарцинома предстательной железы грейдов ISUP 4–5. Частота выявления опухолевых клеток по краю хирургического разреза составила 2,6 %. Обращают на себя внимание гипостадирование категорий Т у 13,2 % и N у 7,9 % больных, а также клиническое занижение истинного грейда ISUP в 13,2 % случаев. У 50 % пациентов имелось не менее 1 гистологически подтвержденного фактора риска рецидива. Доля больных с послеоперационным уровнем ПСА $\geq 0,2$ нг/мл достигла 10,5 %. Тем не менее 4-летняя ОВ равнялась 87,5 %, СВ — 100 %, БРВ — 54,6 %. Полученные результаты представляются сопоставимыми с ранее опубликованными данными у сходных по характеристикам, но не отобранных по возрасту больных [7, 8]. Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной эффективности и приемлемой безопасности РПЭ у пациентов старческого возраста.

Дистанционная лучевая терапия оказалась более востребованной опцией для радикального лечения нематастатического РПЖ у больных 75 лет и старше, вошедших в нашу серию наблюдений. Среди 113 больных РПЖ T1–4N0–1M0 доминировали пациенты групп промежуточного неблагоприятного, высокого и крайне высокого риска (62,8 %). Запланированный курс ДЛТ удалось завершить у большинства (96,5 %) больных, в 4 (3,5 %) случаях лечение было прервано из-за некомплаентности больных или непереносимой токсичности. Согласно данным ЕМИАС, профиль безопасности ДЛТ у пациентов старческого возраста был благоприятным: мочеполовая токсичность достигла III степени в 6,2 % случаев, тяжелой гастроинтестинальной токсичности не отмечено. Однако ретроспективный характер исследования не позволяет полностью полагаться на полученные результаты.

Пациенты, включенные в исследование, получали лечение с 2000 г., что, несомненно, отразилось на методике облучения. Тем не менее необходимо отметить, что СОД 64 Гр является субоптимальной; по нашим данным, СОД < 70 Гр является фактором неблагоприятного прогноза БРВ ($p = 0,03$). Более того, в последних исследованиях показано, что традиционная СОД 70 Гр уступает СОД от 75,6 до 79,2 Гр в стандартных фракциях на область предстательной железы с семенными пузырьками или без них в отношении частоты биохимических и клинических рецидивов, а по некоторым данным, приводит к улучшению показателей ОВ у пациентов с РПЖ группы низкого риска. Для больных

групп промежуточного и высокого риска наилучшие результаты продемонстрированы при облучении в СОД до 81,0 Гр [9–11].

У больных неметастатическим РПЖ АДТ увеличивает эффективность радикальной ДЛТ [12]. Неоадьювантная АДТ, по данным метаанализа 3 рандомизированных клинических исследований (РКИ), значительно увеличивает выживаемость без ПСА-рецидива, не влияя на риск смерти от РПЖ [12]. Метаанализ 2 РКИ (Ottawa 0101 и NRG RTOG 9413), основанный на данных 1065 пациентов, показал, что неоадьювантная АДТ уступает адьювантной в отношении частоты биохимических рецидивов, беспрогрессивной и безметастатической выживаемости [13]. В связи с этим все текущие международные и национальные рекомендации отдают предпочтение АДТ в адьювантном режиме, резервируя краткосрочную неоадьювантную АДТ для отобранных пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей [3, 14]. Частота применения неоадьювантной АДТ в нашей серии наблюдений, включавшей пациентов старческого возраста, была очень высока (65,5 %), что обусловлено низким качеством мочеиспускания у больных в возрасте ≥ 75 лет, не позволяющим рассчитывать на возможность проведения ДЛТ без перерыва до ликвидации хронической задержки мочи. В нашем исследовании влияния неоадьювантного лечения на показатели БРВ, СВ и ОВ не выявлено.

В метаанализе 4 исторических РКИ продемонстрировано, что адьювантная и конкурентная АДТ у больных РПЖ, получающих ДЛТ, ассоциирована со значимым снижением риска смерти при сроках наблюдения от 5 лет (отношение рисков 1,29; 95 % доверительный интервал 1,07–1,56) [12]. Последние РКИ свидетельствуют, что клиническую пользу от адьювантного лечения получают больные групп промежуточного и высокого риска, при этом длительность курса АДТ должна определяться в зависимости от исходного прогноза. Ключевым вопросом у пациентов старческого возраста является оптимальная продолжительность адьювантной АДТ. На основании данных РКИ DFCI 95096 (2008), EORTC 22961 (2009) и RTOG 99-10 (2015) пациентам групп промежуточного неблагоприятного риска рекомендована краткосрочная адьювантная АДТ в течение 4–6 мес, обеспечивающая снижение риска смерти от любой причины и риска смерти от РПЖ по сравнению с наблюдением и не уступающая в отношении ОВ длительному адьювантному лечению в течение 9–36 мес [15–18]. В 3 РКИ и 1 метаанализе данных больных групп высокого и очень высокого риска выявлено, что длительная адьювантная АДТ увеличивает ОВ по сравнению с краткосрочной терапией [19–22]. В 2 РКИ доказано отсутствие преимуществ 36-месячной адьювантной АДТ по сравнению с 18-месячной в отношении влияния на ОВ пациентов

групп промежуточного и высокого риска [23, 24]. В нашей серии наблюдений адьювантная АДТ применялась у 70 % пациентов, при этом показания к лечению были завышены у 6,2 % пациентов группы низкого риска, в 1,8 % наблюдений применялась не рекомендованная по данному показанию хирургическая кастрация, а у 3,5 % больных группы высокого риска использовалась краткосрочная АДТ. Мы не выявили влияния назначения и длительности адьювантной терапии на показатели СВ и ОВ, что, как мы полагаем, отражает низкую частоту отклонений от стандартов лечения в рутинной клинической практике г. Москвы. Тем не менее, принимая во внимание повышение риска сердечно-сосудистых нежелательных явлений на фоне АДТ, нарастающего по мере увеличения возраста, длительная АДТ у пациентов 75 лет и старше может быть ограничена 18 мес.

В нашем исследовании 4-летняя ОВ, СВ и БРВ больных, получавших ДЛТ, составила 92,7; 95,0 и 77,3 % соответственно. Ожидаемо значимыми факторами неблагоприятного прогноза БРВ являлись категория cN1, очень высокий риск, а также СОД облучения < 70 Гр. Единственным значимым фактором риска ОВ являлся индекс коморбидности Чарльсона > 8 ($p = 0,05$). Эти данные не противоречат результатам крупных исследований, включавших пациентов более молодого возраста [19], и подтверждают целесообразность использования радикальной ДЛТ при неметастатическом РПЖ, развившемся в возрасте ≥ 75 лет, с включением АДТ в схему лечения больных групп промежуточного и высокого риска.

Оптимальный метод радикального лечения неметастатического РПЖ остается предметом дискуссий в течение нескольких десятилетий. В крупнейшем РКИ, сравнивавшем наблюдение, РПЭ и ДЛТ у пациентов, не стратифицированных по возрасту, вид лечения не оказывал влияния на 15-летнюю летальность, обусловленную РПЖ [25]. Прямых сравнительных исследований радикального хирургического и лучевого лечения неметастатического РПЖ у пациентов старческого возраста не проводилось. В нашей серии наблюдений хирургическое лечение значимо уступало ДЛТ в отношении БРВ, что, вероятнее всего, можно связать с особенностями селекции больных и неадекватным объемом операции у 23,7 % пациентов. Однако показатели СВ и ОВ в группах оказались сопоставимы.

Рецидивы РПЖ после радикального лечения развились у 23,2 % наших больных: ПСА-рецидив — у 3,3 %, местный рецидив — у 6,0 %, диссеминация опухолевого процесса — у 13,9 %. После выявления прогрессирования под наблюдением было оставлено 2,6 %, спасительное локальное лечение получили 6,0 %, противоопухолевую терапию — 14,6 % больных. Динамическое наблюдение при ПСА-рецидивах группы низкого риска EAU позволило избежать назначения

АДТ в 4 из 5 случаев; в 1 наблюдении противоопухолевая терапия была назначена при дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса. Данная тактика доказала свою безопасность в РКИ TOAD, не выявившем значимых различий ОВ пациентов с метастатическим РПЖ, получавших немедленную или отсроченную АДТ [26]. Аналогичные данные были получены в регистровом исследовании, не продемонстрировавшем улучшения показателей ОВ при немедленном назначении АДТ пациентам с ПСА-рецидивами РПЖ после радикального лечения. При этом значимыми факторами риска ОВ являлись молодой возраст, высокая категория Т и сумма баллов по шкале Глисона, а также время удвоения ПСА <12 мес [27]. Вопрос о назначении спасительного локального лечения у больных старческого возраста с местными рецидивами РПЖ остается недостаточно изученным. С одной стороны, спасительное местное воздействие позволяет отсрочить назначение АДТ, с другой стороны, существует риск развития осложнений, снижающих качество оставшейся жизни при сомнительных шансах реализации преимуществ локального лечения в отношении ее продления. Тем не менее все пациенты из нашей серии, подвергнутые спасительной терапии, дожили до последующего прогрессирования после локального лечения и получили АДТ.

На наш взгляд, подход к лечению больных в возрасте ≥ 75 лет с прогрессированием РПЖ после радикального лечения должен быть индивидуальным. При ПСА-рецидиве необходима стратификация пациентов в группы риска EAU, позволяющая выделить кандидатов для динамического наблюдения, дающего выигрыш в отношении времени вне лечения. При местных рецидивах у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни допустимо проведение спасительного местного лечения. При местных рецидивах, не подлежащих местному воздействию и не вызвавших появления симптомов, у больных с малой ожидаемой продолжительностью жизни можно рассмотреть возможность отсроченного лечения. Вероятно, формулируя показания к немедленной АДТ при бессимптомном местном рецидиве, следует ориентироваться на те же критерии, которые

используются при выборе выжидательной тактики при первичном неметастатическом РПЖ (исходная группа риска). ПСА-рецидивы группы высокого риска, симптомные местные рецидивы, не подлежащие локальному воздействию, и диссеминация опухолевого процесса служат показанием к назначению противоопухолевой терапии в соответствии с распространенностью РПЖ.

Заключение

Радикальное хирургическое и лучевое лечение неметастатического РПЖ у больных старческого возраста обладают приемлемым профилем безопасности и обеспечивают показатели эффективности, сопоставимые с историческими данными, полученными у пациентов, не отобранных по возрасту. Больные в возрасте ≥ 75 лет с индексом коморбидности Чарльсона < 8 могут рассматриваться в качестве оптимальных кандидатов для радикального лечения. РПЭ у пациентов данной возрастной категории должна выполняться в стандартном объеме, соответствующем рискам экстракапсулярного распространения и метастазирования в регионарные лимфатические узлы. ДЛТ необходимо проводить до СОД не менее 70 Гр с конкурентной и адъювантной АДТ в течение 4–6 мес у больных группы промежуточного неблагоприятного или не менее 18 мес у пациентов групп высокого и очень высокого риска. Неoadъювантная АДТ допустима у больных с выраженными нарушениями мочеиспускания. Подход к лечению больных в возрасте ≥ 75 лет с прогрессированием РПЖ после радикального лечения должен быть индивидуальным. Отсроченное лечение — опция выбора при ПСА-рецидивах группы низкого риска EAU и бессимптомных местных рецидивах у больных с малой ожидаемой продолжительностью жизни. При местных рецидивах у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни допустимо проведение спасительного местного лечения. ПСА-рецидивы группы высокого риска, симптомные местные рецидивы, не подлежащие радикальному локальному лечению, и диссеминация опухолевого процесса служат показанием к назначению противоопухолевой терапии в соответствии с распространенностью РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 239 с. State of oncological care in Russia in 2022. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2023. 239 p. (In Russ.).
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937
3. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):640–60. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical guidelines on drug treatment of prostate cancer. RUSSCO practical guidelines, part 1. Zlokachestvennye opukholi = Malignant Tumors 2023;13(3s2):640–60. (In Russ.).

4. Houterman S., Janssen-Heijnen M.L., Verheij C.D. et al. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: an in-depth population-based study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9(2):179–84. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500868
5. Bechis S.K., Carroll P.R., Cooperberg M.R. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011;29(2):235–41. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.2075
6. Preisser F., Mazzone E., Nazzani S. et al. Impact of age on perioperative outcomes at radical prostatectomy: a population-based study. *Eur Urol Focus* 2020;6(6):1213–9. DOI: 10.1016/j.euf.2018.12.006
7. Gurung P.M.S., Wang B., Hassig S. et al. Oncological and functional outcomes in patients over 70 years of age treated with robotic radical prostatectomy: a propensity-matched analysis. *World J Urol* 2021;39(4):1131–40. DOI: 10.1007/s00345-020-03304-x
8. Yamada Y., Teshima T., Fujimura T. et al. Comparison of perioperative outcomes in elderly (age ≥ 75 years) vs. younger men undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *PLoS One* 2020;15(6):e0234113. DOI: 10.1371/journal.pone.0234113
9. Zelefsky M.J., Levin E.J., Hunt M. et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1124–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.11.044
10. Xu N., Rossi P.J., Jani A.B. Toxicity analysis of dose escalation from 75.6 Gy to 81.0 Gy in prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 2011;34(1):11–5. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181cae8c6
11. Eade T.N., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):682–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.008
12. Kumar S., Shelley M., Harrison C. et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(4):CD006019. DOI: 10.1002/14651858.CD006019.pub2
13. Spratt D.E., Malone S., Roy S. et al. Prostate radiotherapy with adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) improves metastasis-free survival compared to neoadjuvant ADT: an individual patient meta-analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(2):136–44. DOI: 10.1200/JCO.20.02438
14. NCCN guideline for prostate cancer. Available at: <https://www.nccn.org/home>
15. Shipley W.U., Seiferheld W., Lukka H.R. et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;376(5):417–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1607529
16. D'Amico A.V., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289–95. DOI: 10.1001/jama.299.3.289
17. Denham J.W., Steigler A., Lamb D.S. et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(5):451–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70063-8
18. Jones C.U., Hunt D., McGowan D.G. et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;365(2):107–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1012348
19. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021
20. Bolla M., de Reijke T.M., Van Tienhoven G. et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0810095
21. Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X. et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):320–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70272-X
22. Kishan A.U., Wang X., Seiferheld W. et al. Association of Gleason grade with androgen deprivation therapy duration and survival outcomes: a systematic review and patient-level meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;5(1):91–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3732
23. Nabid A., Carrier N., Martin A.G. et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: a randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.018
24. Denham J.W., Joseph D., Lamb D.S. et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):267–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30757-5
25. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al.; ProtecT Study Group. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388(17):1547–58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
26. Duchesne G.M., Woo H.H., Bassett J.K. et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727–37.
27. Boorjian S.A., Thompson R.H., Tollefson M.K. et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.026

Вклад авторов

М.И. Волкова, И.С. Аль-Акел: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Я.В. Грднева: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

Р.И. Рябинин: написание текста статьи;

И.А. Покатаев: анализ полученных данных.

Authors' contributions

M.I. Volkova, I.S. Al-Akel: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

Ya.V. Gridneva: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

R.I. Ryabinin: article writing;

I.A. Pokataev: analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.И. Волкова / M.I. Volkova: <https://orcid.org/0000-0001-7754-6624>

И.С. Аль-Акел / I.S. Al-Akel: <https://orcid.org/0000-0002-2855-5767>

Я.В. Гриднева / Ya.V. Gridneva: <https://orcid.org/0000-0002-9015-2002>

Р.И. Рябинин / R.I. Ryabinin: <https://orcid.org/0009-0006-2514-4619>

И.А. Покатаев / I.A. Pokataev: <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia.