

Лечение локализованного рака предстательной железы в зависимости от группы онкологического риска

Р.С. Низамова¹, Р.Д. Андреева¹, М.О. Воздвиженский²

¹Кафедра урологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89;

²ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 443031 Самара, ул. Солнечная, 50

Контакты: Румия Сахабовна Низамова nizamovars@ya.ru

Рак предстательной железы относится к часто встречающимся злокачественным опухолям у мужчин с неуклонным ростом числа впервые выявленных случаев заболевания. Лечение локализованных форм опухолей предстательной железы следует назначать с учетом группы риска прогрессирования.

Нерешенной проблемой для пациентов с раком предстательной железы низкого риска остается избыточность лечения, в то время как активное наблюдение демонстрирует наибольшую вероятность благоприятного исхода. В современном научном сообществе нет согласованности и в выборе наиболее эффективного метода лечения пациентов групп промежуточного и высокого риска прогрессирования. Цель обзора – выявить наиболее оптимальные методы лечения локализованного рака предстательной железы с учетом группы риска прогрессирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, группа риска, активное наблюдение, лечение локализованного рака предстательной железы

Для цитирования: Низамова Р.С., Андреева Р.Д., Воздвиженский М.О. Лечение локализованного рака предстательной железы в зависимости от группы онкологического риска. Онкоурология 2024;20(4):112–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-112-119>

Treatment of localized prostate cancer depending on the oncological risk group

R.S. Nizamova¹, R.D. Andreeva¹, M.O. Vozdvizhensky²

¹Department of Urology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia; 89 Chapaevskaya St., Samara 443099, Russia;

²Samara Regional Clinical Oncologic Dispensary; 50 Solnechnaya St., Samara 443031, Russia

Contacts: Rumiya Sakhabovna Nizamova nizamovars@ya.ru

Prostate cancer is one of the frequently occurring malignant tumors in men with a steady increase in the number of primary diagnosed cases. Treatment of localized forms of prostate tumors should be prescribed taking into account the progression risk group.

The unresolved problem for low-risk prostate cancer patients is the redundancy of treatment while active surveillance demonstrates the highest probability of a favorable outcome. There is also a lack of consensus in the current scientific community on the most effective treatment for patients at intermediate and high risk of progression. These issues predetermined the purpose of the review: to identify the most optimal methods of treatment of localized prostate cancer taking into account the progression risk group.

Keywords: prostate cancer, risk group, active surveillance, treatment of localized prostate cancer

For citation: Nizamova R.S., Andreeva R.D., Vozdvizhensky M.O. Treatment of localized prostate cancer depending on the oncological risk group. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(4):112–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-4-112-119>

Введение

На настоящий момент онкоурологи обладают большим резервом при выборе методов и средств лечения рака предстательной железы (РПЖ). Это отсроченное лечение (выжидательная тактика/активное наблюдение (АН)), радикальные хирургические методы лечения, лучевая терапия (ЛТ) (дистанционная (ДЛТ) и брахитерапия), гормональная терапия, химиотерапия, а также экспериментальные методы — терапия высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU-терапия) и криотерапия как в монорежиме, так и в сочетании.

Согласно зарубежным руководствам по РПЖ и клиническим рекомендациям Минздрава России, выбор тактики лечения локализованного РПЖ основывается на стратификации пациентов на группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессирования на основании результатов пальцевого исследования предстательной железы, уровня простатического специфического антигена (ПСА), суммы баллов по шкале Глисона, данных сцинтиграфии, мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) предстательной железы [1, 2].

При этом следует отметить, что рандомизированные клинические исследования, в которых бы сравнивали отдаленные результаты различных видов лечения локализованного РПЖ в стратифицированных группах риска, особенно АН и стандартного лечения, практически отсутствуют.

Лечение рака предстательной железы низкого риска прогрессирования

Основными лечебными подходами у пациентов РПЖ низкого онкологического риска являются АН и выжидательная тактика, радикальная простатэктомия (РПЭ) и ЛТ [3].

Избежать возникающих после радикального лечения осложнений, связанных с избыточностью лечения, позволяет выбор тактики АН. Однако окончательно не решен как вопрос о критериях включения в группу, так и вопрос методики ведения этих пациентов [4, 5]. Многие авторы рекомендуют АН пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет и сохранением первоначальных характеристик опухоли в течение всего периода мониторинга с сохранением высокого качества жизни. Мониторинг предполагает ежегодное пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА сыворотки крови каждые 6 мес и повторную биопсию каждые 2–3 года. При этом повышение уровня ПСА сыворотки крови может свидетельствовать о необходимости перехода к радикальному лечению, но только после выявления прогрессирования заболевания по данным контрольной биопсии [2, 6, 7].

Когда имеются противопоказания для проведения радикального лечения и ожидаемая продолжительность

жизни пациентов менее 10 лет, следует придерживаться выжидательной тактики. Наблюдение за ними осуществляется до возникновения клинических признаков местного или системного прогрессирования, в связи с чем назначается паллиативная терапия [8].

Следует отметить, что в прошлые десятилетия вместо АН и выжидательной тактики использовалась стратегия активного мониторинга, которая характеризовалась менее строгим подходом в плане клинического наблюдения, методов визуализации и повторной биопсии [9].

С 1990 по 2013 г. под АН за пациентами при РПЖ низкого риска подразумевали ежеквартальное исследование сывороточного ПСА, трансректальное ультразвуковое исследование и периодические повторные биопсии предстательной железы с наиболее целесообразным применением данного подхода у больных в возрастной группе 65–75 лет [10–12].

В последние годы одни исследователи рекомендуют назначать пациентам АН группы низкого риска периодическое обследование, включающее анализ крови на ПСА и осмотр врача каждые 6 мес, мпМРТ каждые 18 мес и биопсию предстательной железы каждые 3 года [13]. Другие предлагают в качестве основного критерия перехода к активному лечению только результаты плановой биопсии предстательной железы каждые 1–2 года или планового исследования крови на ПСА с биопсией предстательной железы, не включая в протокол АН мпМРТ, так как в ряде случаев при этом методе исследования наблюдается завышение или занижение стадии заболевания. В настоящее время остается нерешенным вопрос включения и исключения мпМРТ в качестве критерия для определения стадии и агрессивности локализованного РПЖ низкого риска. Интересен факт, что в 5–25 % случаев переход к активному лечению осуществлялся при отсутствии прогрессирования заболевания по личному желанию пациентов [14, 15].

Анализ данных исследования National Cancer Data Base продемонстрировал интересные изменения в подходах к лечению больных РПЖ низкого, промежуточного и высокого риска в 2011 г. относительно 2004 г. Исследование включило 824 тыс. пациентов с РПЖ. Во всех группах риска имело место увеличение частоты проведения РПЭ ($p < 0,001$), в том числе на 14,1 % в группе низкого риска. При этом доля пациентов с низким риском прогрессии злокачественного новообразования под АН также увеличилась на 6,1 % [16].

Данные многоцентровых исследований, таких как SEER с участием более 15 тыс. мужчин, показывают, что применение тактики АН при РПЖ низкого риска выросло с 14,5 % в 2010 г. до 42,1 % в 2015 г. [17].

Согласно данным исследования L. Klotz (2006), в которое вошли 299 пациентов с РПЖ низкого риска, канцерспецифическая выживаемость больных, находящихся на АН в течение 8 лет, составила 99,3 %.

Интересно проследить частоту перехода от АН к лечению. Известно большое количество работ, оценивающих критерии включения в группу АН, мониторинг, а также переход пациентов на радикальное лечение. Однако, несмотря на это, не существует конкретных параметров для включения в группу АН, нет четкой периодичности для проведения динамического наблюдения за пациентами, состоящими в данной группе, единого стандарта перехода в фазу АН [18, 19].

Систематический обзор N. Kinsella и соавт. продемонстрировал, что по истечении 5-летнего периода АН 14–50 % пациентов приходится рекомендовать радикальное хирургическое лечение [20]. Похожие результаты получены в исследовании PRIAS (The Prostate Cancer Research International: Active Surveillance study): в группе пациентов, которым проводилось АН, через 5 лет исследования осталось 48 % больных, а по истечении 10-летнего периода наблюдения – 27 % [21].

По данным R.S. Matulewicz и соавт., примерно половина мужчин, находящихся под АН, через 5 лет в конечном итоге получали радикальное лечение. Риск метастазирования за 10 лет составил 4 %, в то время как риск смерти за исследуемый период – 0,5 % [22].

При среднем периоде наблюдения 7,3 года 41 % пациентов, находящихся под наблюдением, не получали лечения, в то время как 34 % была назначена ЛТ или брахитерапия, 16 % – первичная гормональная терапия и 10 % перенесли простатэктомия. Качество жизни у пациентов, получивших отсроченное лечение после первоначального ожидания, было не хуже, чем у мужчин, которым было назначено немедленное лечение [23].

В некоторых исследованиях, в которых проводили АН за больными локализованным РПЖ низкого онкологического риска, показано, что через 15 лет наблюдения отдаленное метастазирование развивалось у менее 1 % пациентов [24, 25]. В ряде аналогичных работ, в частности C.J. Welty и соавт., продемонстрировано, что в группе мужчин, которым проводился активный мониторинг в течение 5 лет, у 40 % больных после повторной биопсии не отмечалось повышения группы риска прогрессирования РПЖ до высокого. Также отмечено, что в данной группе исследуемых более чем в половине случаев (60 %) удалось избежать радикального лечения [11].

N.J. van As и соавт. сообщили об АН 326 пациентов с клинической стадией опухоли T1–T2a. В течение 22 мес ни у одного из исследуемых больных метастатические очаги не выявлены и не зафиксированы случаи смерти от прогрессирования РПЖ, РПЭ была проведена в 20 % случаев [26]. C. Nardi и соавт. при проведении АН в течение 42 мес за 80 пациентами установили, что радикальное лечение потребовалось только в 14 % случаев, в 6 % случаев смерть была обусловлена сопутствующими заболеваниями, при этом медиана времени удвоения ПСА составила 12 лет [27].

При анализе литературы обнаружены исследования наших соотечественников, которые оценивали выживаемость и качество жизни пациентов при АН и радикальном лечении [14, 28]. Из 40 мужчин 2 потребовалось радикальное лечение в связи с повышением уровня ПСА и увеличением объема опухоли по данным пальцевого ректального исследования, 1 пациент предпочел активное лечение в связи с онкотревожностью. Согласно опросникам, качество жизни пациентов в группе АН повысилось в течение 18 мес. При этом к концу периода исследования в группе АН показатели физического здоровья улучшились, а в группе радикального лечения отмечалось небольшое снижение оценки физического компонента.

Основным методом лечения больных локализованным РПЖ, несмотря на возникающие после операции осложнения, остается РПЭ. Количество и степень выраженности осложнений обусловлены методом оперативного вмешательства и опытом хирурга, стадией заболевания, возрастом пациента, наличием сопутствующих заболеваний [29].

Однако следует учитывать и то, что анализ данных всех рандомизированных контролируемых исследований в Европе и США за период 2010–2020 гг. не выявил статистически значимых различий в показателях общей и канцерспецифической выживаемости у 2635 пациентов со стадией T1–2N0M0 после радикального хирургического лечения и при тщательном мониторинге. При этом после хирургического лечения наблюдались как снижение риска прогрессирования заболевания и метастазирования, так и большая вероятность возникновения послеоперационных осложнений, нарушений мочеиспускания и сексуальной дисфункции. Через 10 лет после РПЭ и в группе наблюдения общая и канцерспецифическая выживаемость были идентичны – 98,8 и 99,0 % [4].

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения 50 804 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска за 2005–2015 гг., по данным J.A. Missio и соавт., определил значимые различия в показателях общей выживаемости после РПЭ, низкодозной брахитерапии и ДЛТ – 92,9; 83,6 и 76,9 % соответственно (все $p < 0,001$). Указанные виды лечения имели одинаковую 10-летнюю канцерспецифическую выживаемость – 99,0 % [30].

Лечение локализованного рака предстательной железы промежуточного риска прогрессирования

Оптимальная стратификация и тактика лечения при РПЖ промежуточного риска в настоящее время не уточнены и требуют дальнейших рандомизированных клинических исследований. К разрешенным вариантам лечения с хорошими онкологическими результатами относятся АН, выжидательная тактика, РПЭ, различные методы ЛТ, гормональная терапия [1].

Активное наблюдение может проводиться у тщательно отобранных пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, выжидательная тактика — при невозможности радикального лечения чаще всего из-за наличия сопутствующих заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни менее 10 лет. Радикальное лечение подразумевает хирургический метод и ЛТ. При этом гормональное лечение применяется только в качестве дополнительного. РПЭ проводится открытым или малоинвазивным доступом с лимфодиссекцией или без нее. По данным ряда исследований, отдаленные результаты после РПЭ и ЛТ практически идентичны. Пациентам с благоприятным прогнозом можно рекомендовать АН и низкодозную брахитерапию в монорежиме, модулированную по интенсивности ЛТ (ЛТМИ) или ДЛТ с модуляцией интенсивности аркой (VMAT) в комбинации с визуальным контролем (IGRT), можно также комбинировать низкодозную брахитерапию с ДЛТ и коротким курсом гормональной терапии. При неблагоприятном прогнозе без нарушений мочеиспускания также следует назначать тримодальную терапию, но включающую высокодозную брахитерапию в комбинации с ЛТМИ/VMAT и коротким курсом гормональной терапии [2, 31, 32].

Установлено, что после РПЭ у пациентов группы промежуточного риска выявлена в 6,3 раза большая частота смерти от РПЖ (95 % доверительный интервал 3,3–12,3; $p < 0,0001$) по сравнению с пациентами группы низкого риска [33]. Согласно данным PIVOT и SPCG4, хирургическое лечение также продемонстрировало более высокие показатели выживаемости и отсрочило прогрессию злокачественного новообразования предстательной железы относительно активного мониторинга [8, 34, 35].

Согласно результатам исследований наших соотечественников, которые анализировали данные 1127 больных с гистологически подтвержденным РПЖ за период с 1995 по 2016 г., показатели 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости в группе хирургического лечения достигали 98,4 и 95,7 %, в группе ДЛТ — 98,4 и 76,3 %, при длительном гормонолучевом лечении — 86,2 и 81,6 % соответственно [36].

После радикального лечения у пациентов с РПЖ промежуточного риска также отмечается низкая вероятность отдаленного метастазирования по сравнению с группой активного мониторинга [2]. При анализе данных большого количества исследований обнаружен закономерный более высокий риск биохимического рецидива при первичном паттерне 4 по сравнению с grade 3 [10]. Сравнительный анализ отдаленных результатов канцерспецифической выживаемости за период наблюдения 10 лет не выявил преимуществ радикального лечения (РПЭ и ЛТ) перед АН за больными. Тем не менее отмечено снижение риска прогрессирования и вероятности развития отдаленных метастазов в груп-

пах радикального лечения по сравнению с тактикой АН на 12,2 и 3,5 % ($p < 0,004$ и $p < 0,001$) соответственно [37]. В исследованиях других авторов показано, что после РПЭ регистрируются достаточно высокие значения 25-летней канцерспецифической выживаемости (до 86,0 %), а канцерспецифическая смертность при 15-летнем периоде наблюдения не превышает 1,5 % [38].

Современная ДЛТ проводится с модуляцией интенсивности в суммарной дозе от 68,4 до 83 Гр в режиме стандартного фракционирования. При эскалации суммарной очаговой дозы до 78–83 Гр наблюдались более высокие показатели канцерспецифической выживаемости. У больных группы промежуточного риска прогрессирования при использовании суммарной дозы ДЛТ 79,2 Гр показатели общей выживаемости за 8 лет наблюдения составили 76,0 %. Однако, несмотря на высокие показатели выживаемости, повышение дозы вызывает более выраженные проявления радиационной токсичности [39]. Согласно рекомендациям GEC/ESTRO, брахитерапия высокой мощностью дозы в сочетании с ДЛТ применима для больных групп промежуточного и высокого риска прогрессирования, низкодозная брахитерапия в монорежиме возможна для пациентов группы промежуточного риска с благоприятным исходом [40].

Применение ДЛТ в сочетании с коротким курсом андрогендепривационной терапии (АДТ) демонстрировало повышение общей и опухолевоспецифической выживаемости соответственно на 5,0 и 4,0 % у пациентов с промежуточным риском прогрессирования заболевания по сравнению с использованием только ДЛТ, а у мужчин группы низкого риска прогрессирования такое сравнение не выявило статистически значимой разницы [41].

В качестве экспериментальных методов лечения РПЖ низкого и промежуточного риска клинические рекомендации позволяют использовать терапию высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU-терапия). Однако из-за отсутствия проспективных сравнительных отдаленных онкологических результатов данный метод лечения не рекомендован в качестве приемлемой альтернативы радикальным методам терапии.

Имеются исследования, сравнивающие основные хирургические методы лечения РПЖ: РПЭ, брахитерапию, криодеструкцию и HIFU. Так, в исследование P.H. Chiang, Y.Y. Liu вошли 492 пациента, которых наблюдали в течение 3 лет. В группе брахитерапии у пациентов с промежуточным риском биохимический рецидив возник в 34,4 % случаев. После РПЭ были обнаружены послеоперационные осложнения: стриктура уретры — у 29,9 % пациентов, инконтиненция — у 11,3 %. После HIFU-терапии у 65,5 % пациентов через 1 год после проведенного лечения эректильная дисфункция уже не определялась [42].

В исследовании М. Hayashi и соавт., которые проанализировали истории болезни 224 пациентов с локализованной формой РПЖ, за 7-летний период наблюдения не выявлено ни одного случая смерти от РПЖ, в то время как выживаемость без рецидива составила 75 %; безрецидивная выживаемость в группах низкого, промежуточного и высокого риска за 5-летний период наблюдения оказалась равна 98, 84 и 59 % соответственно. Из 216 пациентов через 6 мес после HIFU-терапии у 25 (12 %) был диагностирован местный рецидив, а 5-летняя безрецидивная выживаемость среди них после повторной HIFU и гормональной терапии была равна 64 % [43].

Лечение локализованного рака предстательной железы высокого риска прогрессирования

В настоящее время критерии высокого риска РПЖ и оптимальное лечение для этой группы пациентов не уточнены.

Некоторые организации относят к злокачественным новообразованиям с высоким риском прогрессирования местно-распространенный РПЖ, другие — локализованный процесс. Тем не менее по рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная сеть онкологических центров) к высокому риску прогрессирования РПЖ относят клиническую стадию $\geq T3a$, а по рекомендациям EAU (European Association of Urology, Европейская ассоциация урологов) и ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейская ассоциация медицинских онкологов) — клиническую стадию T2c; такие критерии, как уровень ПСА >20 нг/мл или сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 , остаются идентичными [24, 44–46].

Длительное время РПЭ считалась «золотым стандартом» лечения пациентов с РПЖ низкого и промежуточного риска прогрессирования, а лечение РПЖ высокого онкологического риска было ассоциировано исключительно с комбинированной гормонолучевой терапией [47].

По данным А. Briganti и соавт., после РПЭ 10-летняя выживаемость без рецидива при локализованном раке высокого риска составила 66 %, канцерспецифическая выживаемость — 98 %, при местно-распространенном раке — 47 и 88 % ($p < 0,001$; $p < 0,001$) соответственно [48]. С.У. Hsu и соавт. установили, что после радикального удаления предстательной железы при клинически одностороннем РПЖ T3a показатели 5- и 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования достигали 59,5 и 51,1 %, 5- и 10-летней канцерспецифической выживаемости — 98,7 и 91,6 %, общей выживаемости — 95,9 и 77,0 % соответственно [49].

Данные крупных исследований показывают, насколько важно правильно установить стадию злокачественного новообразования предстательной железы, а также использовать РПЭ в виде первого шага ком-

плексной терапии. Н. van Poppel отмечал, что расширенная тазовая лимфодиссекция, удаление семенных пузырьков, апикальная диссекция, удаление сосудисто-нервного пучка на участке, примыкающем непосредственно к опухоли, а также резекция шейки мочевого пузыря, когда опухоль находится у основания, являются обязательными мерами для достижения адекватного локального контроля [50].

В группах неметастатического РПЖ высокого риска прогрессирования предпочтительно выбирать выжидательную тактику, ДЛТ, РПЭ с лимфодиссекцией с возможной АДТ или мультимодальное лечение [51].

При локализованном РПЖ высокого риска стандартом лечения является РПЭ с расширенной лимфаденэктомией или ЛТМИ, или VMAT с эскалацией дозы. ЛТ обычно комбинируют с длительной АДТ. Тщательное наблюдение рекомендуют только в случаях отсутствия клинических проявлений заболевания и ожидаемой продолжительности жизни пациента не более 5 лет. Только пациентам с ограниченной продолжительностью жизни и наличием местных признаков заболевания можно назначать первичную АДТ [2].

Согласно рекомендациям EAU, пациент сам определяет приемлемый для себя метод лечения из возможных. По данным большого числа исследований, РПЭ демонстрирует хорошие результаты. Максимальный эффект от оперативного вмешательства в группе высокого риска прогрессирования прогнозируется у больных с полностью удаленной опухолью [52].

Другие авторы отметили, что вероятность биохимического рецидива заболевания в течение 5 лет после проведения РПЭ или ЛТ по поводу локализованного рака высокого риска превышала 50 % [53]. Тем не менее медиана канцерспецифической выживаемости после РПЭ или ЛТ достигает 14 лет, а при наблюдении — только 7,8 года. Медиана общей выживаемости также была выше при РПЭ и ЛТ по сравнению с консервативной терапией — 9,7; 6,7 и 5,2 года соответственно. При этом риск смерти от рака после РПЭ ниже на 68 % по сравнению с тщательным наблюдением ($p < 0,001$) [54].

Необходимо учитывать и то, что в прежние годы использовали субоптимальные дозы ДЛТ с самой высокой суммарной дозой 66 Гр, тогда как на сегодняшний день рекомендуемая суммарная доза составляет 76–78 Гр [51]. Кроме этого, стандартом лечения РПЖ высокого риска прогрессирования считали комбинацию стандартных доз ДЛТ с АДТ, и результаты проведенных исследований продемонстрировали, что такое лечение повышает показатели общей и канцерспецифической выживаемости без существенного увеличения радиационной токсичности [55, 56].

В настоящее время к вариантам лечения, направленным на снижение уровня тестостерона, кроме хирургической кастрации, относят терапию нестероидными антиандрогенами, агонистами и антагонистами

гонадотропин релизинг-гормона, новыми агонистами андрогеновых рецепторов [57].

Лучевая терапия в комбинации с длительной адьювантной АДТ показывает статистически значимое повышение показателей общей выживаемости относительно АДТ на короткий срок у пациентов с РПЖ высокого онкологического риска. По данным W.U. Shipley и соавт., назначение антиандрогенной терапии (бикалутамида) в течение 24 мес в сочетании с ЛТ через 12 лет после радикального хирургического лечения снижает вероятность развития отдаленного метастазирования (23,0 % против 14,5 %; $p = 0,005$) и показатели смертности (5,8 % против 13,4 %; $p < 0,001$) по сравнению с ЛТ в монорежиме [58].

Применение гормональных средств в монорежиме возможно только у пациентов с тяжелым соматическим статусом или при наличии противопоказаний к хирургическому лечению или ЛТ [59].

Ряд исследователей рекомендуют использовать при локализованном раке высокого риска комбинацию ДЛТ с низкодозной или высокодозной брахитерапией, так как свободная от биохимического рецидива 5-летняя выживаемость при комбинированной терапии была выше на 11 и 14 % ($p < 0,01$; $p = 0,04$) соответственно [60].

Обобщая результаты многочисленных исследований проблемы, можно сделать вывод, что значимое влияние

на исход лечения при локализованных формах злокачественных новообразований предстательной железы имеет количество выявленных предоперационных факторов риска РПЖ. Выявление прогностически значимых факторов на сегодняшний день остается крайне актуальным с точки зрения интеграции их в диагностический процесс. Присутствие двух и более факторов риска значимо негативно влияет на прогноз заболевания и результаты радикального хирургического лечения. Необходим системный подход к выявлению прогностических факторов не только при диагностике, но и при назначении лечения, состоящего из АН, выжидательной тактики, РПЭ, ЛТ и лекарственной терапии [47]. Комбинированная или мультимодальная терапия локализованного РПЖ промежуточного и высокого риска однозначно улучшает отдаленные результаты лечения.

Заключение

Таким образом, повышение эффективности ранней диагностики РПЖ свидетельствует об актуальности изучения лечения локализованных форм заболевания. В настоящее время оценка отдаленных онкологических результатов в зависимости от стратификации на группы низкого, промежуточного и высокого риска локализованного РПЖ представляет большой интерес, поскольку критерии выбора оптимальных методов лечения для пациентов этих групп требуют уточнения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Рак предстательной железы. Минздрав России, 2018. Доступно по: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf
2. Clinical recommendations. Prostate cancer. Ministry of Health of the Russia, 2018. Available at: https://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_predstatelnoy_zhelezy_pr2018.pdf (In Russ.).
3. Bekelman J.E., Rumble R.B., Chen R.C. et al. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association. American Society for Radiation Oncology. Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol 2018;36(32):3251–58. DOI: 10.1200/JCO.18.00606
4. Zhen L., Zhien Z., Shengmin Y. et al. Can patients with low-risk prostate cancer really benefit from radical treatment? A systematic review and network meta-analysis. Andrologia 2021;53(9):e14122. DOI: 10.1111/and.14122
5. Vernooij R.W., Lancee M., Cleves A. et al. Radical prostatectomy versus deferred treatment for localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2020;6(6):CD006590. DOI: 10.1002/14651858.CD006590.pub3
6. Поляков С.Л., Шиманец С.В., Карман А.В. и др. Активное наблюдение при раке предстательной железы. Здравоохранение (Минск, Беларусь) 2020;(9):58–67.
7. Polyakov S.L., Shimanets S.V., Karman A.V. et al. Active surveillance in prostate cancer. Zdravookhranenie (Minsk, Belarus) = Healthcare 2020;(9):58–67. (In Russ.).
8. Cimino S., Privitera S., Favilla V. et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer: are all criteria similar? Anticancer Agents Med Chem 2018;18(7):958–63. DOI: 10.2174/1871520618666180425121617
9. Willemse P.M., Davis N.F., Grivas N. et al. Systematic review of active surveillance for clinically localised prostate cancer to develop recommendations regarding inclusion of intermediate-risk disease, biopsy characteristics at inclusion and monitoring, and surveillance repeat biopsy strategy. Eur Urol 2022;81(4):337–46. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.12.007
10. Wilt T.J., Vo T.N., Langsetmo L. et al. Radical prostatectomy or observation for clinically localized prostate cancer: extended follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). Eur Urol 2020;77(6):713–24. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.02.009
11. Thomsen F.B., Brasso K., Klotz L.H. et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer — a systematic review. J Surg Oncol 2014;109(8):830. DOI: 10.1002/jso.23584
12. Uesugi T., Saika T., Edamura K. et al. Primary Gleason grade 4 impact on biochemical recurrence after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients with low- or intermediate-risk prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(2):219–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.018
13. Welty C.J., Cowan J.E., Nguyen H. et al. Extended follow-up and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. J Urol 2015;193(3):807–11. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.094
14. Hayes J.H., Ollendorf D.A., Pearson S.D. et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med 2013;158:853–60. DOI: 10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00002

13. Shill D.K., Roobol M.J., Ehdaie B. et al. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2809–19. DOI: 10.21037/tau-20-1370
14. Гасанов Э.Н., Чиненов Д.В., Акопян Г.Н. и др. Первые результаты активного наблюдения за больными раком предстательной железы низкого онкологического риска. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(2):78–83. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83
Gasanov E.N., Chinenov D.V., Akopyan G.N. et al. The first results of active surveillance of patients with prostate cancer of low oncologic risk. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(2):78–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-2-78-83
15. Lam T.B.L., MacLennan S., Willemse P.P.M. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localized prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019;76(6):790–813. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.020
16. Phillip J.G., Chun C.L., Ahmedin J. Recent trends in the management of localized prostate cancer: results from the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 2014;90(1):S431–2.
17. Mahal B.A., Butler S., Franco I. et al. Use of active surveillance or waiting for low-risk prostate cancer and management trends across risk groups in the United States, 2010–2015. *JAMA* 2019; 321(7):704–6. DOI: 10.1001/jama.2018.19941
18. Кокин С.П., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я. и др. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(3):55–63.
Kokin S.P., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya. et al. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):55–63. (In Russ.).
19. Bastian P.J., Carter B., Bjartell A. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55(6):1321–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.028
20. Kinsella N., Helleman J., Bruinsma S. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices. *Transl Androl Urol* 2018;7(1):83–97. DOI: 10.21037/tau.2017.12.24
21. Bokhorst L.P., Valdagni R., Rannikko A. et al. A Decade of active surveillance in the PRIAS study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.007
22. Matulewicz R.S., Weiner A.B., Schaeffer E.M. Active surveillance for prostate cancer. *JAMA* 2017;318(21):2152. DOI: 10.1001/jama.2017.17222
23. Kasperzyk J.L., Shappley W.V. 3rd, Kenfield S.A. et al. Watchful waiting and quality of life among prostate cancer survivors in the Physicians' Health Study. *J Urol* 2011;186(5):1862–7. DOI: 10.1016/j.juro.2011.06.058
24. Shappley W.V. 3rd, Kenfield S.A., Kasperzyk J.L. et al. Prospective study of determinants and outcomes of deferred treatment or watchful waiting among men with prostate cancer in a nationwide cohort. *J Clin Oncol* 2009;27(30):4980–5. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2613
25. Tosoian J.J., Mamawala M., Epstein J.I. et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(33):33–79. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.5764
26. Van As N.J., Norman A.R., Thomas K. et al. Predicting the probability of deferred radical treatment for localized prostate cancer managed by active surveillance. *Eur Urol* 2008;54(6):1297–305. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.02.039
27. Hardi C., Parker C., Norman A. et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):956–60. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05446.x
28. Гасанов Э.Н., Шпоть Е.В., Магомедов А.А. и др. Рак предстательной железы низкого онкологического риска: оценка качества жизни после хирургического лечения и при активном наблюдении. *Андрология и генитальная хирургия* 2021;22(4):60–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-60-67
Gasanov E.N., Shpot E.V., Magomedov A.A. et al. Low-risk prostate cancer: evaluation of quality of life after surgical treatment and during active observation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2021;22(4):60–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-22-4-60-67
29. Ellison L.M., Heaney J.A., Birkmeyer J.D. The effect of hospital volume on mortality and resource use after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163(3):867–69.
30. Miccio J.A., Talcott W.J., Jairam V. et al. Quantifying treatment selection bias effect on survival in comparative effectiveness research: findings from low-risk prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24(2):414–22. DOI: 10.1038/s41391-020-00291-3
31. Preisser F., Cooperberg M.R., Crook J. et al. Intermediate-risk prostate cancer: stratification and management. *Eur Urol Oncol* 2020;3(3):270–80. DOI: 10.1016/j.euo.2020.03.002
32. King M.T., Keyes M., Frank S.J. et al. Low dose rate brachytherapy for primary treatment of localized prostate cancer: a systematic review and executive summary of an evidence-based consensus statement. *Brachytherapy* 2021;20(6):1114–29. DOI: 10.1016/j.brachy.2021.07.006
33. Boorjian S.A., Karnes R.J., Rangel L.J. et al. Clinic validation of the D'amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354–60; discussion 1360–1. DOI: 10.1016/j.juro.2007.11.061
34. Bill-Axelson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2011;364(18):1708–17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967
35. Luo X., Yi M., Hu Q., Yin W. Prostatectomy versus observation for localized prostate cancer: a meta-analysis. *Scand J Surg* 2021;110(1):78–85. DOI: 10.1177/1457496919883962
36. Прищевич А.А., Медведев В.Л., Костин А.А. и др. Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(4):203.
Gritskovich A.A., Medvedev V.L., Kostin A.A. et al. Prognostic factors of patient survival in prostate cancer. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(4):203. (In Russ.).
37. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162
38. Eggener S.E., Scardino P.T., Walsh P.C. et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol* 2011;185(3):869–75. DOI: 10.1016/j.juro.2010.10.057
39. Michalski J.M., Moughan J., Purdy J. et al. Effect of standard vs dose-escalated radiation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer: the NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(6):e180039. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0039
40. Hoskin P.J., Colombo A., Henry A. et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107(3):325–32. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.05.002
41. 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
42. Chiang P.H., Liu Y.Y. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *Springerplus* 2016;5(1):1905. DOI: 10.1186/s40064-016-3584-4
43. Hayashi M., Hayashi T., Oka T. et al. Long-term outcomes and prognosis of transrectal high-intensity focused ultrasound

- therapy for patients with localized prostate cancer – therapy after recurrence and predictive factors. *Open J Urol* 2017;7(6):16.
44. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
45. Horwich A., Parker C., de Reijke T. et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):vi106–14. DOI: 10.1093/annonc/mdt208
46. Parker C., Castro E., Fizazi K. et al.; ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119–34. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.011
47. Бувич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология* 2019;15(1):117–24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124
- Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(1):117–24. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124
48. Briganti A., Joniau S., Gontero P. et al. Identifying the best candidate for radical prostatectomy among patients with high-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(3):584–92. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.043
49. Hsu C.Y., Joniau S., Oyen R. et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.05.024
50. Van Poppel H. Locally advanced and high-risk prostate cancer: the best indication for initial radical prostatectomy? *Asian J Urol* 2014;1(1):40–5. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.09.009
51. Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Гафанов Р.А. и др. Местно-распространенный и локализованный рак предстательной железы группы высокого риска прогрессирования: стратегия лечения, обзор клинических исследований. *Русский медицинский журнал* 2017;(27):2015–8.
- Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Gafanov R.A. et al. Localized and localized prostate cancer of high risk of progression: treatment strategy, review of clinical studies. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2017;(27):2015–8. (In Russ.).
52. Stewart S.B., Boorjian S.A. Radical prostatectomy in high-risk and locally advanced prostate cancer: Mayo Clinic perspective. *Urol Oncol* 2015;33(5):235–44. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.10.003
53. Рева С.А., Носов А.К., Король В.Д. и др. Сравнение результатов лечения больных раком предстательной железы высокого риска по критериям EAU и NCCN. *Онкоурология* 2021;17(2):54–61. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
- Reva S.A., Nosov A.K., Korol V.D. et al. Comparison of treatment results for patients with high-risk prostate cancer according to the EAU and NCCN criteria. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(2):54–61. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-2-54-61
54. Tewari A., Divine G., Chang P. et al. Long-term survival in men with high grade prostate cancer: a comparison between conservative treatment, radiation therapy and radical prostatectomy – a propensity scoring approach. *J Urol* 2007;177(3):911–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.040
55. Bria E., Cuppone F., Giannarelli D. et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Metaanalysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115(15):3446–56. DOI: 10.1002/cncr.24392
56. Sasse A.D., Sasse E., Carvalho A.M., Macedo L.T. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54. DOI: 10.1186/1471-2407-12-54
57. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):64–71. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01576-5
58. 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
59. Lycken M., Garmo H., Adolfsson J. et al. Patterns of androgen deprivation therapies among men diagnosed with localised prostate cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1789–98. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.279
60. Hoskin P.J., Rojas A.M., Ostler P.J. et al. Randomised trial of external-beam radiotherapy alone or with high-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: Mature 12-year results. *Radiother Oncol* 2021;154:214–9. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.09.047

Вклад авторов

Р.С. Низамова: разработка дизайна исследования;

Р.Д. Андреева: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

М.О. Воздвиженский: получение данных для анализа.

Authors' contributions

R.S. Nizamova: development of the study design;

R.D. Andreeva: obtaining data for analysis, analyzing the obtained data, article writing;

M.O. Vozdvizhensky: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.С. Низамова / R.S. Nizamova: <https://orcid.org/0000-0003-4452-8547>

Р.Д. Андреева / R.D. Andreeva: <https://orcid.org/0000-0001-5385-7049>

М.О. Воздвиженский / M.O. Vozdvizhensky: <https://orcid.org/0000-0001-5851-0968>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.07.2024. **Принята к публикации:** 02.11.2024. **Опубликована онлайн:** 24.02.2025.

Article submitted: 13.07.2024. **Accepted for publication:** 02.11.2024. **Published online:** 24.02.2025.