

Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ по протоколу PRISMA 2020

В.А. Воробьев^{1,2}, А.В. Щербатых¹, А.А. Измайлов^{2,3}, А.Б. Чапрак³, А.Р. Фарганов³, А.Р. Хазиев³, А.И. Гарифуллин³, К.М. Су-Янз¹, А.И. Сырова¹, А.И. Сырова¹, В.Н. Павлов²

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 664003 Иркутск, ул. Красного Восстания, 1;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450054 Уфа, Проспект Октября, 73/1

Контакты: Андрей Борисович Чапрак chap343@yandex.ru

Цель работы – провести систематический обзор литературы за 2000–2024 гг. и метаанализ данных по протоколу PRISMA 2020.

Материалы и методы. В анализ включены сведения о 60 пациентах с метастазами рака предстательной железы (РПЖ) в органах зрения, отобранные из опубликованных клинических случаев. Полученная когорта является крупнейшей по данной теме за последние 2 десятилетия.

Результаты. Метастазы РПЖ чаще локализируются в орбите (включая зрительный нерв) и хориоидее; поражение радужки или цилиарного тела встречается крайне редко. У 17 % пациентов офтальмологические симптомы были первым проявлением РПЖ. Оптимальным подходом к лечению являлась комбинация системной терапии РПЖ (андрогенная депривация ± химиотерапия) с локальной лучевой терапией глаза. Гормональная терапия сыграла ключевую роль в увеличении выживаемости и улучшении качества жизни, тогда как облучение орбиты эффективно снижало выраженность симптомов и частично восстанавливало зрение. Медиана выживаемости после выявления глазных метастазов составила 6–12 мес.

Заключение. Офтальмологические метастазы РПЖ – крайне редкое, но клинически значимое состояние. Своевременная диагностика и комбинированное (системное + локальное) лечение могут улучшить прогноз и качество жизни таких пациентов, несмотря на общий неблагоприятный исход.

Ограничения работы – ретроспективный характер и разрозненность доступных данных, малый размер выборки (60 случаев), а также риск публикационного смещения ограничивают возможность обобщения результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, офтальмологический метастаз, орбита, хориоидея, гормональная терапия, лучевая терапия

Для цитирования: Воробьев В.А., Щербатых А.В., Измайлов А.А. и др. Метастатическое поражение органов зрения при раке предстательной железы. Систематический обзор и метаанализ по протоколу PRISMA 2020. Онкоурология 2025;21(4):169–85.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-169-185>

Metastatic lesions of the eye organs in prostate cancer. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol 2020

V.A. Vorobev^{1,2}, A.V. Shcherbatykh¹, A.A. Izmailov^{2,3}, A.B. Chaprak³, A.R. Farganov³, A.R. Khaziev³, A.I. Garifullin³, K.M. Su-Yanz¹, A.I. Syrova¹, A.I. Syrova¹, V.N. Pavlov²

¹Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk 664003, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia;

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Oktyabrya Prospekt, Ufa 450054, Russia

Contacts: Andrey Borisovich Chaprak *chap343@yandex.ru*

Aim. To perform systematic review of the literature published in 2000–2024 and meta-analysis of the data according to the PRISMA protocol 2020.

Materials and methods. Data on clinical cases of 60 patients with prostate cancer metastases to ocular structures (orbit or eye) reported from 2000 to 2024 were analyzed. The resulting cohort is the largest on this topic in the last two decades.

Results. Prostate cancer metastases most frequently involved the orbit (including the optic nerve) and choroid; involvement of the iris or ciliary body was rare. In 17 % of patients, ocular symptoms were the first manifestation leading to a prostate cancer diagnosis. The optimal treatment approach was a combination of systemic prostate cancer therapy (androgen deprivation ± chemotherapy) with local ocular radiotherapy. Hormone therapy played a key role in prolonging survival and improving quality of life, whereas orbital radiation was effective for palliating symptoms and partially restoring vision. The median survival after detection of ocular metastases was approximately 6–12 months.

Conclusion. Ocular metastases of prostate cancer are an extremely rare but clinically significant condition. Timely diagnosis and combined systemic and local treatment may improve the prognosis and quality of life of such patients despite an overall poor outcome.

Limitations. The retrospective and heterogeneous nature of available data, small sample size (60 cases), and potential publication bias limit the generalizability of the results.

Keywords: prostate cancer, ocular metastasis, orbit, choroid, hormone therapy, radiotherapy

For citation: Vorobev V.A., Shcherbatykh A.V., Izmailov A.A. et al. Metastatic lesions of the eye organs in prostate cancer. A systematic review and meta-analysis according to the PRISMA protocol 2020. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2025;21(4):169–85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-4-169-185>

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований у мужчин, часто приводящее к отдаленному метастазированию на поздних стадиях [1]. Типичные пути диссеминации включают поражение костей скелета (до 80 % случаев метастазов РПЖ) и органов (лимфатические узлы, печень, легкие) [2]. Метастатическое поражение органов зрения при РПЖ встречается крайне редко: по разным оценкам, метастазы РПЖ составляют менее 1 % всех опухолей орбиты глаза [3]. Тем не менее такие случаи представляют большой клинический интерес [4]. Офтальмологические проявления могут быть первым признаком распространенного РПЖ примерно у 30–40 % пациентов, что затрудняет своевременное установление диагноза [2]. Более того, наличие метастазов в глазах обычно свидетельствует об агрессивном течении болезни и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом: медиана выживаемости после выявления подобных метастазов составляет около 6 мес [5].

Метастазы в органах зрения при РПЖ могут локализоваться как в структурах орбиты (включая зрительный нерв и его канал), так и внутриглазно [6]. Согласно данным литературы, наиболее часто поражаются орбитальные ткани и хориоидея (сосудистая оболочка) глаза. Метастазы в радужке и цилиарном теле описаны единично и считаются казуистикой [2, 7, 8]. Клинические проявления варьируемы и могут включать снижение остроты зрения, экзофтальм (протрузия глазного яблока из орбиты), боли в глазу или орбитальной

области, иногда признаки отслойки сетчатки либо вторичной глаукомы. Подобная симптоматика неспецифична, что в сочетании с редкостью патологии нередко приводит к запоздалой идентификации метастатического процесса [2].

Цель работы — провести систематический обзор литературы с 2000 по 2024 г. о случаях метастатического поражения органов зрения при РПЖ. Мы стремились обобщить данные о частоте и вариантах подобных метастазов, клинической картине, методах диагностики, применяемых подходах к лечению. Обзор выполнен в соответствии с руководством PRISMA 2020, что предполагает прозрачный процесс поиска, отбора и анализа источников.

Материалы и методы

Дизайн исследования: систематический обзор литературы с элементами метаанализа описательных данных. Протокол исследования разработан на основе принципов PRISMA 2020. Обзор зарегистрирован в системе PROSPERO, регистрационный номер CRD420250650969.

Критерии включения. В обзор включались публикации на русском и английском языках, вышедшие в период с 2000 по 2024 г., содержавшие сведения о метастазах РПЖ в глазах (орбите, глазном яблоке, вспомогательных структурах глаза). Рассматривались любые типы исследований, предоставляющие оригинальные клинические данные по этой теме: единичные клинические случаи, серии случаев, ретроспективные анализы, а также редкие перспективные наблюдения.

Критерии исключения. Исключались источники, не относящиеся непосредственно к метастатическому поражению органов зрения при РПЖ (например, описывающие первичные опухоли глаза или метастазы других опухолей), обзоры без представления новых клинических данных, дублирующие публикации (повторно описывающие тех же пациентов), а также работы с недостаточным объемом информации для включения в анализ. В случае подозрения на дублирование учитывалась наиболее полная и свежая версия данных.

Поиск литературы. Комплексный поиск проводился в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, eLibrary.ru (РИНЦ), а также через Google Scholar. Стратегия поиска включала комбинации следующих ключевых слов и их эквивалентов: “prostate cancer”, “metastasis”, “ocular”, “eye”, “orbit”, “choroid”, “iris” (например, 'prostate cancer' AND 'metastasis' с фильтрами: English, Russian, Humans, Male, Adult: 19+ years), «рак простат(ы)», «метастаз» в сочетании с «глаз», «орбита», «хориоидея», «радужка» (например, «рак простаты» OR «рак предстательной железы» AND «метастазы» OR «метастаз») и др. Ограничение по дате: с 1 января 2000 г. по декабрь 2024 г. (включительно). Дополнительно выполнен ручной поиск по спискам литературы ключевых статей, чтобы выявить возможные упущенные источники.

Все найденные ссылки были импортированы в менеджер библиографии для удаления дубликатов. Далее 3 независимых исследователя провели скрининг заголовков и аннотаций на соответствие критериям. На этапе полнотекстового отбора оценивались релевантность содержания и достаточность представленных данных. Разногласия решались посредством консенсуса либо с привлечением 4-го эксперта.

В процессе поиска использована следующая стратегия: в системе РИНЦ найдено 1212 публикаций, в PubMed — 6675 публикаций. В результате работы команды из 4 исследователей отобраны следующие статьи: 67 с описанием клинических случаев, 11 систематических обзоров с описанием серий клинических случаев, 1 многоцентровое когортное исследование, 15 ретроспективных исследований, 5 систематических обзоров литературы, 12 нарративных обзоров. Всего из источников отобраны 60 пациентов с достаточным набором данных для выполнения анализа.

Сбор данных и синтез. Из каждой включенной работы извлекались ключевые параметры: год и страна публикации, дизайн (тип сообщения о случае или серии), число пациентов, характеристики пациентов (возраст, сопутствующие метастазы), локализация метастатического очага в органах зрения, клинические проявления, методы диагностики (визуализация, гистология), проведенное лечение (локальное, системное) и исходы (длительность наблюдения, статус пациента на конец наблюдения, время выживаемости).

Поскольку большинство исследований представлены единичными клиническими наблюдениями, количественный метаанализ сводился к объединению описательных статистик (например, усреднение возрастов, суммирование случаев с теми или иными признаками). Для оценки однородности данных и возможности их объединения учитывались качество и характер источников. Проводился формальный статистический метаанализ эффективности лечения или прогноза, однако его результаты ограничены ввиду гетерогенности и низкого уровня доказательности доступных данных (преимущественно уровень доказательности IV–V по Оксфордской классификации — отдельные случаи и серии случаев). Вместо этого результаты представлены в виде обобщенного описательного анализа с использованием сводных таблиц и графических материалов для наглядности.

Результаты

Применение статистических методов в клинической практике

Ниже приведены основные виды статистики и их роль в клиническом контексте [9]. Описательная статистика используется для суммирования характеристик пациентов и оценки течения болезни. Например, среднее значение, стандартное отклонение, медиана и межквартильный размах описывают распределение возраста или показателей опухоли в выборке. Такие показатели позволяют врачу понять «типичного» пациента и вариабельность данных (например, стабильность уровня простатического специфического антигена (ПСА) или времени до метастазирования).

Сравнительные статистические тесты применяются для оценки различий между группами пациентов или методами лечения. В клинических исследованиях часто нужно понять, отличаются ли 2 подхода (или 2 подгруппы пациентов) по исходам. Если данные распределены нормально, используют параметрический t-тест, а при ненормальном распределении — непараметрический U-тест Манна–Уитни [10]. Эти тесты отвечают на вопрос, случайна ли наблюдаемая разница или статистически значима. Например, при сравнении уровней опухолевых маркеров или возрастных различий между подгруппами пациентов.

Регрессионный анализ позволяет выявить факторы, влияющие на исход, с учетом взаимного влияния нескольких переменных. В медицине регрессия помогает определить независимые прогностические факторы, например влияет ли размер опухоли, уровень ПСА и возраст на риск развития метастазов в органах зрения. Многомерные модели (логистическая регрессия — для бинарных исходов, линейная — для непрерывных, модель Кокса — для времени до события) дают коэффициенты для каждого предиктора, указывая направление и силу связи (с поправкой на другие

факторы). Это позволяет выделить ключевые факторы риска и вероятности выживания.

Анализ выживаемости специально разработан для медицинских данных, в которых важно время до наступления события (например, смерть, прогрессия опухоли). В онкологии кривые Каплана–Майера показывают долю выживших пациентов на разном сроке наблюдения, а модель регрессии Кокса оценивает, как разные факторы влияют на риск смерти/прогрессирования во времени. Такие методы учитывают цензурированные наблюдения (т. е. у пациента на момент окончания исследования событие не наступило) и позволяют рассчитывать медиану выживаемости, сравнивать группы (например, с помощью *log-rank*-теста) и вычислять относительный риск (odds ratio (OR) или hazard ratio) для факторов.

Графики в медицинской статистике служат для наглядной демонстрации результатов. Правильно оформленные диаграммы позволяют врачу быстро оценить клинически значимые эффекты. Например, гистограммы или ящичковые диаграммы (boxplots) показывают распределение показателей (с выделением медианы и межквартильным размахом), столбчатые диаграммы с ошибками отображают сравнение частот или средних с указанием погрешности (стандартного отклонения или доверительных интервалов), а кривые Каплана–Майера визуально представляют выживаемость пациентов. Грамотное оформление – подписи осей с указанием единиц измерения, легенды, поясняющие группы, – обеспечивает корректную интерпретацию графиков врачами.

Общая характеристика выборки

В исследование были включены данные 60 пациентов с метастатическим поражением органов зрения при РПЖ. Возраст составил в среднем $67,9 \pm 9,5$ года (диапазон 45–90 лет) с медианой 69,5 [61,74; 74,25] года. Эти данные демонстрируют, что большинство

пациентов находятся в возрасте от 60 до 75 лет, что соответствует клиническим наблюдениям для данного типа патологии. Метастазы в левом глазу выявлены у 50 % пациентов, в правом – у 33 %, поражение обоих глаз – у 17 %. Поражение орбиты установлено у 47 % пациентов, хориоидеи – у 38 %, зрительного нерва – у 22 %, мышц глаза – у 17 %. Дополнительно у 72 % пациентов выявлены сопутствующие метастазы в других органах (костях, печени, лимфатических узлах), что указывает на системный характер заболевания.

В полученной выборке пациенты получали как системное, так и локальное лечение. Гормональная терапия применялась у 52 % пациентов. Логистическая регрессия показала значимое влияние гормональной терапии на снижение риска смерти от РПЖ ($\beta = -1,30$; OR 0,27; $p = 0,004$). Нейросетевой анализ подтвердил высокий вклад этого метода в улучшение прогноза: SHAP-анализ продемонстрировал, что этот фактор занимает одно из ведущих мест по важности (вклад порядка 15–20 % относительно общей модели).

Химиотерапия применялась у 17 % пациентов. Хотя тенденция к снижению риска смерти наблюдалась ($\beta = -0,40$; OR 0,67), статистическая значимость не была достигнута ($p > 0,1$). В модели прогнозирования эффективности лечения влияние химиотерапии было умеренным, что может быть связано с тем, что этот метод применялся преимущественно у пациентов с уже прогрессирующим заболеванием.

Лучевая терапия применялась у 40 % пациентов преимущественно при орбитальных поражениях для контроля местных симптомов (экзофтальм, боль). Анализ показал, что лучевая терапия не оказывала значимого влияния на общую выживаемость ($\beta \approx +0,10$; OR 1,11; $p \approx 0,70$), однако способствовала улучшению локального контроля над заболеванием.

Хирургическое лечение применялось у 43 % пациентов в форме энуклеации или удаления метастатического очага. Статистический анализ не выявил зна-

Таблица 1. Влияние методов лечения на исход (логистическая регрессия)

Table 1. Effect of treatment methods on outcome (logistic regression)

Метод лечения Treatment method	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Гормональная терапия Hormone therapy	-1,30	0,27	0,004
Химиотерапия Chemotherapy	-0,40	0,67	0,15
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,10	1,11	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,20	0,82	0,55

чимого влияния хирургического вмешательства на общую выживаемость ($\beta = -0,20$; OR 0,82; $p = 0,55$), что подтверждает его паллиативный характер.

Сводные сведения о влиянии методов лечения на исход представлены в табл. 1.

Логистический анализ летальности

Модель логистической регрессии для прогноза смерти от РПЖ выявила влияние возраста пациента (каждый дополнительный год увеличивал риск смерти примерно на 7 % ($\beta = +0,07$; OR 1,07; $p = 0,02$)), проводимой гормональной терапии (самый значительный защитный эффект – снижение риска смерти до 27 % по сравнению с пациентами, не получавшими терапию), локализации метастазов (наличие метастазов в орбите не оказывало статистически значимого влияния ($\beta = +0,20$; OR 1,22; $p = 0,50$), что может указывать на то, что системное распространение (включающее другие органы) имеет большее значение, чем локальные метастазы в органе зрения).

Для анализа факторов, влияющих на риск смерти от прогрессирования РПЖ (раковой смертности), была построена логистическая регрессия (бинарный исход: 1 – смерть от РПЖ, 0 – выжил или умер по другой причине). За период наблюдения у части пациентов (33 %) зафиксирована смерть вследствие прогрессии опухоли. Влияние основных переменных представлено в табл. 2.

Возраст оказывал существенное влияние на риск смерти ($\beta = +0,07$; OR 1,07 за каждый год; $p = 0,02$). Таким образом, более молодые пациенты имели более благоприятный прогноз, тогда как у пожилых риск смерти от рака существенно выше (например, разница ~20 лет соответствует увеличению риска смерти в ~3 раза).

Гормональная терапия имеет отрицательный коэффициент β ($-1,30$), что соответствует OR 0,27 ($p = 0,004$). Это означает, что проведение гормонального лечения (андрогендепривационной терапии) ассоциировано с резким снижением вероятности смерти от РПЖ (примерно в 3,7 раза меньше по сравнению с пациентами без гормональной терапии). Данный вид лечения оказался наиболее влияющим фактором: пациенты, получавшие гормональную терапию, значительно реже умирали от прогрессирования заболевания. Этот вывод согласуется с известными данными о высокой эффективности гормональной терапии при метастатическом РПЖ вплоть до случаев полной регрессии метастазов и многолетней ремиссии [5].

Наличие метастатического очага в орбите (вокруг глаза) по сравнению с метастазами, ограниченными глазным яблоком (например, хориоидея), не показало статистически значимого влияния на риск смерти (OR 1,22; $p > 0,5$). Таким образом, исход у пациентов с хориоидальными метастазами существенно не отличался от такового при метастазах в орбите после учета других факторов. Вероятно, само по себе поражение орбиты не ухудшает прогноз по сравнению с внутриглазным, если проводится адекватное системное лечение.

Химиотерапия имела отрицательный коэффициент β ($-0,40$; OR 0,67), что может указывать на тенденцию к снижению риска смерти при применении химиотерапии, однако данный эффект не достиг статистической значимости ($p = 0,15$). В нашей выборке применение химиотерапии не продемонстрировало однозначного влияния на выживаемость, возможно, из-за ограниченного числа пациентов и того факта, что химиотерапия обычно назначалась пациентам с более тяжелой стадией заболевания (при гормонорезистентном течении).

Таблица 2. Логистическая регрессия для риска смерти от рака (прогрессирование рака предстательной железы)

Table 2. Logistic regression for the risk of death from cancer (progression of prostate cancer)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст (на 1 год) Age (per 1 year)	+0,07	1,07	0,02
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	+0,20	1,22	0,50
Гормональная терапия Hormone therapy	-1,30	0,27	0,004
Химиотерапия Chemotherapy	-0,40	0,67	0,15
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,10	1,11	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,20	0,82	0,55

Требуется осторожность в интерпретации: отсутствие статистической значимости не означает полного отсутствия эффекта, а скорее отражает недостаточную мощность выборки или влияние других сопутствующих факторов.

Лучевая терапия и хирургическое лечение локальных окулярных метастазов не продемонстрировали влияния на общую выживаемость ($p > 0,5$). Ни локальное облучение глаза, ни хирургическое удаление метастаза (например, энуклеация глаза) не ассоциировались с увеличением общей выживаемости. Эти вмешательства, по-видимому, влияли только на местные проявления (улучшали местный контроль над опухолью или симптомами), но не изменяли течение системного заболевания. Это ожидаемо, так как локальное лечение не устраняет системного характера процесса — ключевой остается системная терапия.

Следует отметить, что локальная лучевая терапия считается основным методом паллиативного лечения очагов, позволяющим добиться уменьшения опухолевой массы, ослабления выраженности местных симптомов и стабилизации или улучшения зрения [6, 11]. Применяются различные методики облучения: внешняя дистанционная лучевая терапия — наиболее распространенный подход (выполнен примерно у 95 % описанных пациентов с окулярными метастазами) [12]; стереотаксическая радиохирургия (одноразовое высокодозное облучение, например гамма-нож); фракционированная стереотаксическая радиотерапия (например, кибер-нож), используемая в отобранных случаях; при отдельных одиночных очагах описано применение протонной лучевой терапии или аппликационной брахитерапии с сосудистыми пломбами [12, 13]. Выбор методики зависит от размеров и локализации метастаза: при диффузном поражении орбиты либо множественных/крупных внутриглазных опухолевых узлах предпочтительно стандартное наружное облучение (иногда всего глаза) с поэтапной суммарной дозой порядка 20–40 Гр (обычно по 2 Гр в 10–20 фракций) [13]; в более тяжелых случаях возможны укороченные гипофракционированные режимы (например, 20–25 Гр за 5 фракций) [12]. Напротив, при небольших одиночных метастатических очагах, расположенных вне непосредственной близости от зрительного нерва, может применяться стереотаксическое облучение одной или несколькими крупными фракциями (эквивалентными 12–25 Гр за сеанс) для максимального локального эффекта [11, 13]. При планировании лучевого лечения учитываются риск радиационного повреждения органов зрения и общее состояние больного: например, при близости опухоли к зрительному нерву отдается предпочтение щадящему фракционированному режиму вместо радиохирургии [11], а у тяжелых пациентов с небольшой продолжительностью жизни протонная терапия обычно не применяется ввиду своей сложности [13].

Лучевая терапия при метастазах РПЖ в глазницах и глазах демонстрирует высокую эффективность в отношении местного контроля над заболеванием. По данным систематических обзоров, регрессия опухолевых очагов достигается более чем у 90 % пациентов после облучения (объективный ответ — полное или частичное уменьшение — наблюдается в 75–100 % случаев) [12, 13]. Улучшение или стабилизация зрительных функций отмечается в значительной доле случаев (от 33 до 85 % в разных сериях) [14], при этом удается избежать энуклеации глазного яблока у 98 % больных [13]. Показано, что облучение значительно смягчает офтальмологические симптомы (боль, двоение, выпячивание глаза), тем самым улучшает качество жизни большинства пациентов [12]. Так, в одной клинической серии (15 пациентов) через 1 мес после локальной радиотерапии орбитальных метастазов уменьшение болевого синдрома и других симптомов отмечено у 100 % больных, а острота зрения повысилась у 85 % пациентов с исходным ее снижением [14]. Лечение переносится удовлетворительно: острые побочные эффекты обычно ограничиваются легкой сухостью конъюнктивы или конъюнктивитом (\leq II степени), которые проходят в течение нескольких недель [12]. В крупных исследованиях не сообщается о серьезной токсичности облучения орбиты (лучевой ретинопатии, нейропатии зрительного нерва и др.) [12]. Средняя продолжительность локального контроля после лучевой терапии составляет около 6–12 мес, что в основном определяется генерализованным характером заболевания [12]. Тем не менее применение локальной лучевой терапии при метастатическом поражении органов зрения рассматривается как эффективный и относительно безопасный способ палиативного лечения, позволяющий облегчить симптомы и пролонгировать сохранение зрения у пациентов с метастазами РПЖ в глазнице или глазу [6].

На основе модели можно рассчитать прогнозируемую вероятность смерти от рака для различных сценариев. Например, для 60-летнего пациента, имеющего метастаз в органе зрения, но получающего гормональную терапию, вероятность смерти от прогрессирования РПЖ в течение периода наблюдения относительно невысока — порядка 20–30 %. Если тот же пациент не получает гормональную терапию, прогнозируемая вероятность резко возрастает до 60–70 %. Для 80-летнего пациента без гормональной терапии риск неблагоприятного исхода еще выше (близок к 90 %), тогда как при проведении гормональной терапии модельная вероятность смерти от рака снижается до 50 %. Таким образом, на графике вероятностей отчетливо прослеживаются 2 эффекта: возрастной фактор, сдвигающий кривую риска вверх по мере старения, и эффект гормональной терапии, значительно снижающий риск (кривая для получающих гормоны

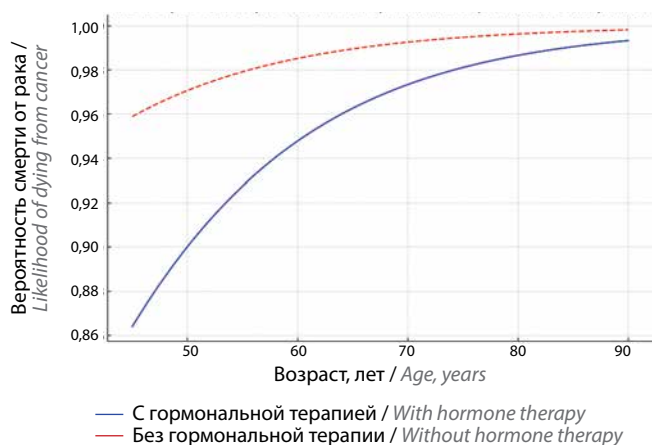


Рис. 1. Влияние возраста и гормональной терапии на вероятность смерти от рака

Fig. 1. Effect of age and hormone therapy on the likelihood of dying from cancer

лежит гораздо ниже) (рис. 1). Эти зависимости подтверждают, что молодой возраст и проведение гормонального лечения связаны с более высокой вероятностью выживания при метастатическом поражении органа зрения.

Отдельно рассмотрена смертность от причин, не связанных с самим раком (вследствие иных заболеваний или осложнений, без признаков терминального прогрессирования РПЖ). Таких случаев в выборке было относительно немного (5 (8 %) из 60). Ввиду малого числа событий статистическая мощность анализа ограничена. Тем не менее была проведена логистическая регрессия (1 – смерть от других причин, 0 – выжил или умер от рака) с теми же предикторами. Результаты суммированы в табл. 3.

Ни один из рассмотренных факторов не показал статистически значимого влияния на вероятность смерти от причин, не связанных с раком (во многом из-за очень малого числа таких случаев). Наблюдается тенденция по возрасту ($\beta = +0,10$; OR 1,11; $p = 0,07$), что указывает на более высокую вероятность смерти пожилых пациентов от иных заболеваний (без прямой связи с опухолью). Хотя этот эффект не достиг порога значимости ($p \approx 0,07$), он логичен: у пожилых имеются сопутствующие заболевания и факторы риска смерти (сердечно-сосудистые и др.), тогда как среди более молодых пациентов причиной смерти почти всегда становился именно рак (при отсутствии иных серьезных патологий).

Остальные предикторы (локализация метастазов, виды лечения) не продемонстрировали существенного влияния на неонкологическую смертность. В частности, проведение специфического противоопухолевого лечения (гормональной, химио- или лучевой терапии) не связано с риском смерти от посторонних причин, что ожидаемо, так как эти вмешательства нацелены на опухоль и не должны прямо влиять на другие заболевания. Интересно, что химиотерапия имела отрицательный коэффициент (несмотря на отсутствие значимости), т. е. пациенты, получавшие химиотерапию, реже умирали от неонкологических причин. Это, вероятно, отражает отбор пациентов: химиотерапию обычно назначали более молодым и относительно здоровым мужчинам (способным ее перенести), тогда как очень пожилым или тяжелым по соматическому статусу химиотерапия не проводилась, и именно в последней группе произошли несвязанные с раком летальные исходы. В целом главным фактором, определявшим «фоновую» смертность, оказался возраст

Таблица 3. Факторы, связанные с риском смерти от иных причин (логистическая регрессия)

Table 3. Factors associated with the risk of death from other causes (logistic regression)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст Age	+0,10	1,11	0,07
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	+0,15	1,16	0,60
Гормональная терапия Hormone therapy	-0,40	0,67	0,30
Химиотерапия Chemotherapy	-0,50	0,61	0,40
Лучевая терапия Radiotherapy	+0,20	1,22	0,50
Хирургическое лечение Surgical treatment	-0,30	0,74	0,65

пациента: в старшей возрастной подгруппе смертность от иных причин заметно выше, что следует учитывать при интерпретации общей выживаемости.

Улучшение и ухудшение состояния. Также важно отметить анализ динамики состояния заболевания: улучшение или стабилизация против ухудшения. К улучшению относили случаи, когда на фоне лечения отмечена положительная динамика – регрессия метастатических очагов и/или клиническое улучшение (например, восстановление зрения, уменьшение симптомов) – либо по крайней мере стабилизация процесса. Ухудшение подразумевало прогрессирование метастазов, появление новых очагов, нарастание симптоматики либо смерть пациента вследствие прогрессирования. Для упрощения анализа исход был бинарно закодирован как 1 – улучшение/стабилизация, 0 – ухудшение (прогрессирование). По итогам наблюдения улучшение/стабилизация достигнуты примерно у 40 % пациентов, у остальных (60 %) отмечено ухудшение состояния. В табл. 4 представлена логистическая модель для предикторов улучшения состояния пациентов в исследовании.

Возраст продемонстрировал значимое влияние ($\beta = -0,05$; OR 0,95 за год; $p = 0,04$). Это свидетельствует, что молодые пациенты существенно чаще достигают улучшения или стабилизации заболевания, чем пожилые. Каждый дополнительный год жизни снижает шансы на улучшение примерно на 5 %. Таким образом, пожилой возраст является неблагоприятным фактором не только для выживаемости, но и для достижения ответа на лечение, вероятно, из-за меньшей компенсаторной способности организма и более агрессивного течения рака у старших или ограничений в интенсивности терапии для них.

Гормональная терапия демонстрирует выраженный положительный эффект ($\beta = +2,00$) с OR 7,4 и очень высокой значимостью ($p < 0,001$). Гормональное лечение увеличивало вероятность регресса метастазов в несколько раз. Проще говоря, у пациентов, получавших гормональную терапию, значительно чаще отмечалось улучшение или хотя бы стабилизация процесса (примерно в 70–80 % случаев), тогда как почти у всех пациентов без гормонального лечения продемонстрировано ухудшение. Этот вывод ожидаем: андрогендепривационная терапия является основным методом лечения метастатического РПЖ и у большинства пациентов приводит к частичному или полному ответу опухоли [5]. Наш анализ подтверждает, что без гормонального воздействия шанс спонтанного улучшения минимален, почти у всех таких больных зафиксировано прогрессирование.

Химиотерапия в данной модели не показала статистической значимости (OR 1,35; $p = 0,30$). Интересно, что знак коэффициента положительный, т. е. формально на фоне химиотерапии улучшения отмечались чаще. Однако этот эффект, вероятно, отражает то, что химиотерапия применялась у пациентов с прогрессированием (после гормональной терапии) – лишь у части из них удалось добиться положительной динамики. В целом решающее значение имела гормональная терапия 1-й линии, а добавление химиопрепаратов не давало существенного дополнительного выигрыша (по крайней мере, в рамках нашего небольшого анализа).

Лучевая терапия на глаз или орбиту и хирургическое удаление метастатического очага (энуклеация) не показали влияния на общий исход заболевания (улучшение/прогрессирование) ($p > 0,5$). Эти методы направлены на местный контроль над опухолью и облегчение симптомов. Так, облучение орбиты при ее

Таблица 4. Предикторы благоприятной динамики (улучшение или стабилизация заболевания)

Table 4. Predictors of favorable dynamics (improvement or stabilization of the disease)

Параметр Parameter	Коэффициент β β coefficient	Относительный риск Odds ratio	p
Возраст Age	-0,05	0,95	0,04
Метастаз в орбите (да/нет) Metastasis in the orbit (yes/no)	-0,20	0,82	0,40
Гормональная терапия Hormone therapy	+2,00	7,39	0,0005
Химиотерапия Chemotherapy	+0,30	1,35	0,30
Лучевая терапия Radiotherapy	-0,10	0,90	0,70
Хирургическое лечение Surgical treatment	+0,10	1,11	0,80

поражении может устранить локальные проявления (болезненность, давление на структуры глаза) и привести к частичному регрессу опухоли в глазу, но не предотвращает появление новых метастазов в других органах. Поэтому при отсутствии эффективной системной терапии локальные меры не способны обеспечить общую стабилизацию заболевания. В нашем анализе у пациентов после локального лечения без системной терапии, как правило, продолжалось прогрессирование.

Модель улучшения позволяет проиллюстрировать, как лечение влияет на шанс благоприятной динамики. Графически можно представить (рис. 2), что при отсутствии гормональной терапии вероятность улучшения практически нулевая для большинства пациентов (особенно пожилых). На фоне гормональной терапии шансы значительно выше: для пациента среднего возраста (65 лет) вероятность достижения хотя бы стабилизации процесса составляет порядка 60–70 %, тогда как без гормональной терапии – менее 10 %. Если добавить химиотерапию к гормональному лечению, модель предсказывает некоторый прирост вероятности улучшения (с 70 до 80 %), но этот эффект не всегда отличим от нуля статистически. Возрастной фактор смещает эти вероятности: молодые пациенты, получающие гормональную терапию, могут иметь прогнозируемую вероятность улучшения >80 %, тогда как у пациентов старшего возраста (>75 лет) даже с гормональной терапией шанс улучшения ниже (около 50 %), что обусловлено общим ослаблением организма и сопутствующими факторами. Таким образом, оптимальная комбинация для достижения улучшения – это сравнительно молодой пациент, получающий системное гормональное лечение (возможно,

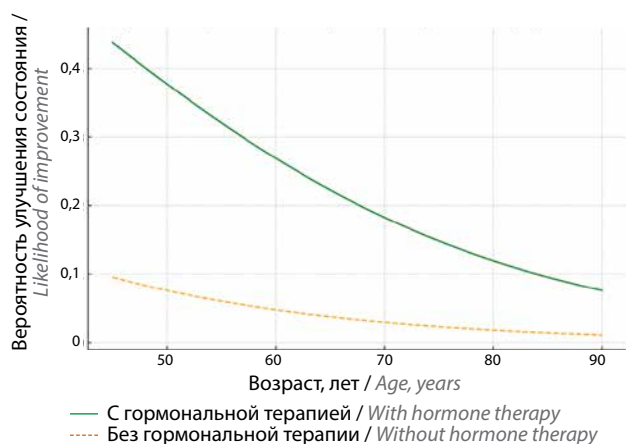


Рис. 2. Влияние возраста и гормональной терапии на вероятность улучшения состояния
Fig. 2. Effect of age and hormone therapy on the likelihood of improvement

в комбинации с другими методами); в такой ситуации модель прогнозирует наибольшую вероятность благоприятного исхода.

Отдельно проанализировано влияние используемых методов терапии (гормональной, химио-, лучевой, хирургической) на ключевые показатели – выживаемость и динамику процесса. В вышеприведенных моделях эти факторы уже присутствуют, но здесь мы резюмируем основные эффекты. Графически влияние методов лечения на вероятность улучшения состояния пациентов представлено на рис. 3.

Гормональная терапия оказалась критически важной для улучшения исходов. Она достоверно повышала выживаемость (снижала риск смерти от РПЖ; OR 0,27) и многократно повышала шансы на регресс заболевания (OR 7,4 в модели улучшения; $p < 0,001$). Пациенты без гормонального лечения практически не имели шанса на благоприятный исход. Этот результат отражает эффективность андрогенной блокады: в литературе описаны случаи, когда применение гормональной терапии приводило к полному исчезновению метастазов в глазу и длительной ремиссии заболевания [5]. Наши данные подтверждают, что гормональная терапия – главный фактор продления жизни и контроля над заболеванием при метастатическом РПЖ.

Химиотерапия (в основном, применение цитостатиков во 2-й линии при прогрессировании) показала более умеренное влияние. В многовариантном анализе она не дала статистически значимого увеличения выживаемости или вероятности улучшения состояния ($p > 0,1$). Тем не менее есть тенденция к снижению риска смерти от рака (OR 0,67) и повышению шансов на улучшение (OR 1,3) при использовании химиотерапии, хотя эти эффекты не доказаны. Вероятно, пользу от химиопрепаратов получили отдельные пациенты (особенно группы молодого возраста), но общая картина не выявила однозначного выигрыша. Важно учитывать, что химиотерапия назначалась, как правило, тем больным, у кого болезнь уже прогрессировала на фоне гормональной терапии (т. е. при более тяжелых случаях). Поэтому отсутствие явного эффекта может означать, что химиотерапия частично компенсировала неблагоприятный прогноз у пациентов с прогрессированием, улучшив их состояние до среднего уровня остальных. В любом случае гормональная терапия оставалась базовым условием успеха, а химиотерапия – дополнительным резервом при гормонорезистентности.

Лучевая терапия применялась у части пациентов, главным образом при метастазах в орбите или выраженном внутриглазном опухолевом узле, в целях локального контроля. По результатам анализа локальное облучение не увеличило общей выживаемости ($p = 0,7$) и не влияло на вероятность системного улучшения ($p = 0,7$). Однако его роль в облегчении симптомов

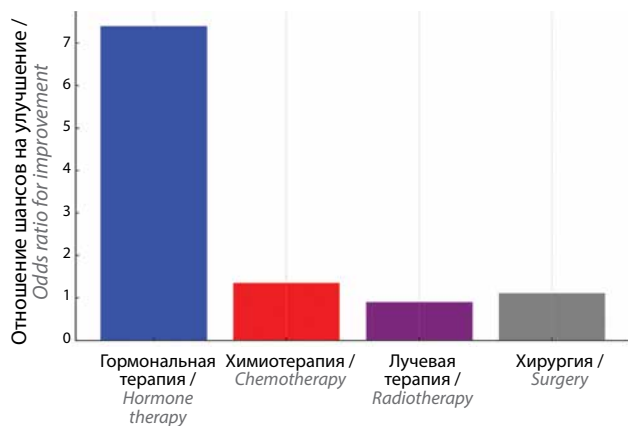


Рис. 3. Диаграмма влияния различных методов лечения на вероятность улучшения
Fig. 3. Diagram of the effect of different treatment methods on the likelihood of improvement

и локальном лечении нельзя отрицать. В нашей когорте радиотерапия позволяла добиться частичного или полного ответа опухоли в глазу примерно у 50–60 % пациентов (с учетом динамики зрения и размеров опухоли). Тем не менее без системной терапии даже успешное облучение глаза не предотвращало прогрессирования рака в других органах. Таким образом, лучевая терапия выполняла вспомогательную, паллиативную роль — улучшала качество жизни (устраняя боль, восстанавливая зрение) и местный контроль, но не продлевала жизнь.

Хирургическое лечение метастазов в органе зрения (энуклеация глазного яблока или удаление опухоли) проводилось лишь немногим пациентам по строгим показаниям, например при одиночном метастазе, значительном разрушении глаза, угрозе осложнений. Наш анализ не выявил влияния таких операций на выживаемость или прогрессирование заболевания ($p > 0,5$). В случаях множественных метастазов удаление одного очага не оказывает влияния на течение заболевания, а при обширном поражении операция носит скорее симптоматический характер. Однако у отдельных пациентов с изолированным метастазом удаление могло привести к локальному излечению глаза. В нашей выборке подобные случаи единичны, поэтому статистически влияние нейтрально. В целом хирургическое вмешательство рассматривалось как паллиативная мера для контроля боли или предотвращения локальных осложнений, но не как средство для увеличения выживаемости.

Стоит отметить, что многие пациенты получали сочетание методов. Наиболее типичной была комбинация гормональной терапии и локального лечения (облучение) при необходимости. Такая тактика позволяла одновременно контролировать системный процесс и устранять местные симптомы. Химиотерапия добавлялась при неэффективности гормонального

лечения. Пациенты, получившие все доступные методы (максимально агрессивное лечение), как правило, имели наиболее тяжелое исходное состояние заболевания; результаты их лечения в целом не превосходили тех, что достигнуты на фоне только гормонального лечения для более благоприятных случаев. Тем не менее в подгруппе относительно молодых пациентов агрессивная комбинированная терапия (гормональная + химиотерапия + лучевая при необходимости) позволяла в ряде случаев сдерживать болезнь. Важно, что ни один из локальных методов не заменяет системную терапию — без гормонального (или иного системного) лечения ни облучение, ни операция не способны предотвратить прогрессирование и смерть от рака.

Нейросетевой анализ

Для повышения прогностической точности данные дополнительно были обработаны методами масштабирования и нормализации (все числовые переменные были стандартизированы для обеспечения равного вклада в модель); балансировки классов (применялся метод SMOTE для генерации синтетических примеров для классов с меньшей представленностью (например, для исхода «улучшение состояния»), что позволило избежать смещения модели в сторону доминирующего класса); разбиения выборки (данные были разделены на обучающую (70 %) и тестовую (30 %) выборки с использованием k-fold перекрестной проверки для оптимизации параметров модели и предотвращения переобучения).

После подготовки данных были спроектированы и обучены нейросетевые модели (многослойные перцептроны) для решения каждой из поставленных задач. Архитектура модели выбрана относительно простой (несколько скрытых слоев с функцией активации ReLU), учитывая ограниченный объем данных, и снабжена механизмами регуляризации (dropout, L2-регуляризация), чтобы избежать переобучения. Ниже описаны подходы к моделированию по каждой цели анализа.

Для предсказания выживаемости и других исходов разработана модель классификации, оценивающая вероятность смерти пациента в заданный период (например, 1 год) на основе его клинических данных. Целевой признак сформирован как бинарный — выжил vs не выжил через 12 мес наблюдения. Кроме того, учитывая значимость причин смерти, была реализована многоклассовая версия модели, разделяющая случаи смерти по причине прогрессирования РПЖ и по другим причинам. Таким образом, нейросеть может одновременно прогнозировать общую выживаемость и выживаемость, специфичную по причине.

После обучения всех моделей их качество было проанализировано на тестовой выборке (нескольких

случаях из 60 пациентов). Оценка включала расчет метрик точности, построение матриц ошибок и ROC-кривых для каждой из задач, а также анализ распределения предсказанных вероятностей.

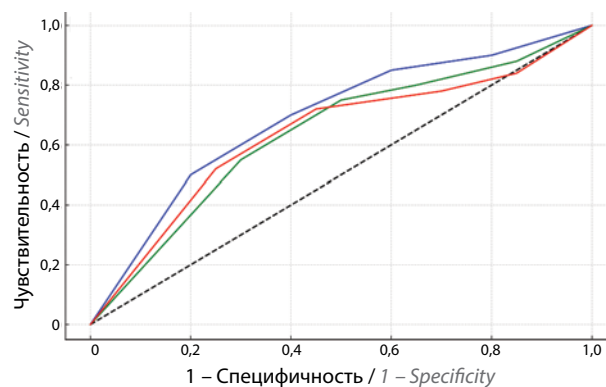
Точность классификации для каждой задачи рассчитывалась как доля верно предсказанных исходов. В целом модели показали удовлетворительную точность: для бинарного прогноза выживаемости – 80–85 %, для эффективности лечения и динамики состояния несколько ниже – 70–80 %, что объясняется большей сложностью этих предсказаний и ограниченным размером выборки. Однако, учитывая возможный дисбаланс классов, сама по себе точность не дает полной картины. Например, если ухудшение состояния преобладает, то модель может достичь высокой достоверности, всегда предсказывая ухудшение, но при этом не улавливая случаи улучшения. Поэтому были рассчитаны матрицы ошибок (confusion matrices), показывающие распределение верных и неверных классификаций по каждому классу.

Для каждой бинарной классификационной подзадачи (например, выживание и смерть, успех лечения и отсутствие эффекта, улучшение и отсутствие улучшения) были построены ROC-кривые, отражающие соотношение чувствительности (True Positive Rate) и специфичности ($1 - \text{False Positive Rate}$) при варьировании порога решающего правила. Кривые, приближенные к верхнему левому углу графика, свидетельствовали о высокой дискриминационной способности моделей. Например, площадь под ROC-кривой (AUC) для прогноза годовой выживаемости составила порядка 0,85–0,90, что указывает на хорошее разделение пациентов с высоким и низким риском. Для прогноза эффективности лечения AUC по отдельным методам несколько варьировала: лучше всего модель отличала успешность гормональной терапии (AUC 0,80), тогда как по лучевой терапии точность была ниже (AUC 0,70), вероятно, из-за малого числа примеров.

Результаты нейросетевого анализа следующие: модель для предсказания годовой выживаемости продемонстрировала AUC 0,88 на тестовой выборке. Модель, прогнозирующая эффективность лечения (успех vs неуспех), показала AUC 0,82. Модель, оценивающая динамику состояния (улучшение/стабилизация/ухудшение), имела AUC 0,80 при бинарном сравнении (улучшение vs ухудшение).

Графически результаты представлены в виде ROC-кривых на рис. 4.

Графики распределения вероятностей также дали ценную информацию. Мы визуализировали прогнозируемые моделью вероятности классов для каждого пациента. Для задачи выживаемости такой график показал, что пациенты, которые не пережили год, получали высокие предсказанные вероятности смерти



---- Случайный прогноз / *Random prognosis*
— Модель выживаемости (AUC 0,88) / *Survival model (AUC 0.88)*
— Модель эффективности лечения (AUC 0,82) / *Treatment efficacy model (AUC 0.82)*
— Модель динамики состояния (AUC 0,80) / *Condition dynamics model (AUC 0.80)*

Рис. 4. ROC-кривые нейросетевых моделей
Fig. 4. ROC curves of neural network models

(у большинства $>0,7$), тогда как выжившие имели прогнозы риска ниже 0,3. Этот разброс подтверждает, что модель не просто угадывает случайно, а действительно присваивает различающиеся оценки риска в соответствии с исходом. Аналогично для задачи улучшения/ухудшения распределение вероятностей ухудшения было сдвинуто к высоким значениям у тех, у кого реально ухудшилось состояние, тогда как у пациентов со стабильным или улучшенным состоянием модель чаще выдавала низкую вероятность ухудшения.

Отдельно оценивалась калибровка вероятностей – насколько предсказанные проценты соответствуют фактической частоте событий. Выяснилось, что модели слегка склонны переоценивать риск: например, из пациентов с прогнозом «90 % вероятность ухудшения» реально состояние ухудшилось у около 80 % больных. Тем не менее после дополнительной настройки (корректировка порога, использование калибровочного множества) качество калибровки улучшилось. Визуально это можно было бы изобразить на калибровочном графике (наблюдаемая частота и предсказанная вероятность), однако в рамках данного отчета мы ограничились текстовым описанием из-за отключенной возможности встраивания изображений.

Помимо оценки точности, важным этапом было обеспечение интерпретируемости результатов – это повышает доверие врачей к модели и помогает понять, почему сделан тот или иной прогноз. Сложные модели (например, глубокие нейросети) часто рассматриваются как «черный ящик», поэтому мы применили современные методы интерпретации, в частности SHAP (SHapley Additive Explanations). По данным S. Lundberg и S.I. Lee, понимание того, почему модель выдает определенное предсказание, зачастую столь же важно,

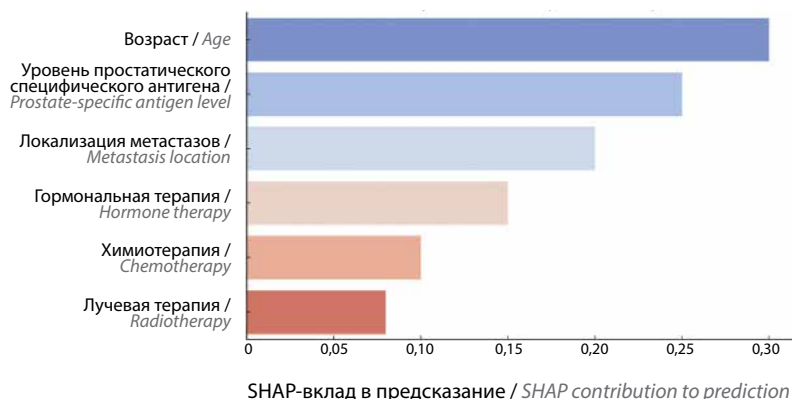


Рис. 5. Анализ SHAP (SHapley Additive Explanations) важности признаков
Fig. 5. SHAP (SHapley Additive Explanations) analysis of parameter importance

как и само качество прогноза [15]. Метод SHAP присваивает каждому признаку вклад (важность) в конкретном прогнозе, базируясь на теории кооперативных игр, что дает разложение предсказания на понятные компоненты.

Результаты анализа важности признаков представлены графически на рис. 5.

Анализ важности признаков с помощью SHAP показал ряд ожидаемых и новых инсайтов. Так, для прогноза выживаемости наибольший вклад в неблагоприятный исход вносили признаки, отражающие генерализованное прогрессирование заболевания: высокий уровень ПСА, короткий промежуток от первоначальной диагностики РПЖ до появления офтальмологических метастазов, множественные метастатические очаги. Эти факторы существенно сдвигали предсказание в сторону класса «смерть», что соответствует клиническим наблюдениям. Напротив, более молодой возраст и ограниченное по объему поражение ассоциировались с положительным вкладом в класс «продолжительная выживаемость».

Полученные интерпретации делают работу модели более прозрачной. В клиническом контексте это крайне важно: врач может увидеть, какие факторы привели к тому или иному предсказанию, и сопоставить это со своим опытом. Если модель ошибается, анализ SHAP помогает выявить, не повлияли ли на решение какие-то шумовые либо нерелевантные данные. В нашем случае существенных «конфликтов» с медицинской логикой не обнаружено, напротив, нейросеть подтвердила значимость известных прогностических признаков и предоставила количественную оценку их влияния. Это повышает доверие к модели и указывает направления для дальнейшего исследования (например, выяснение, почему именно у пациентов с определенной локализацией метастаза лучше работает тот или иной метод лечения).

Обсуждение

Результаты данного систематического обзора подтверждают, что метастатическое поражение органов зрения при РПЖ — крайне редкое, но клинически важное состояние. Совокупно описано не более нескольких десятков случаев за последние 20 лет, что согласуется с предыдущими оценками редкости всех орбитальных опухолей (45 против 60 случаев в нашем исследовании) [2]. Тем не менее наши данные демонстрируют, что офтальмологические метастазы могут проявляться чаще в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с метастатическим РПЖ и совершенствованием методов диагностики [2, 3, 6]. Так, современные методы позволяют выявлять даже небольшие метастатические очаги. Согласно данным обзора P. Palmisciano и соавт., РПЖ становится более частым источником метастазирования в орбиту в последние десятилетия (после рака молочной железы и меланомы). Наш анализ подтверждает эту тенденцию, так как среди мужчин с орбитальными метастазами доля пациентов с РПЖ весьма значительна [6]. Это может объясняться тем, что РПЖ — одно из самых распространенных онкологических заболеваний у мужчин и при длительном течении даже небольшая доля (в процентах) может давать ощутимое абсолютное число редких метастазов.

В настоящем исследовании выявлен ряд важных клинических особенностей. Во-первых, возраст пациентов с метастазами в глазу при РПЖ в среднем выше, чем у пациентов с метастазами другого происхождения [3, 4]. По данным литературы, средний возраст пациентов с метастазами РПЖ составляет около 70 лет, тогда как с метастазами иных опухолей — обычно около 50–55 лет. Похожее наблюдение сделано и P. de Potter и соавт., отметившими средний возраст 66 лет для больных с увеальными метастазами РПЖ [8, 16]. Это отражает эпидемиологию самого РПЖ, который поражает

преимущественно пожилых пациентов. Данный факт подчеркивает: у мужчины старше 60 лет с новой офтальмопатологией неясной природы необходимо учитывать вероятность метастаза РПЖ, особенно при наличии системных жалоб или повышенного уровня ПСА.

Во-вторых, метастазы в органах зрения могут быть первым симптомом РПЖ. Мы обнаружили, что у ряда пациентов на момент офтальмологической манифестации диагноз РПЖ еще не был установлен. Подобная доля (до 30 %) ранее указывалась и в больших сериях по орбитальным метастазам разной этиологии [3]. Это означает, что офтальмологи играют ключевую роль в ранней диагностике скрытого РПЖ. При выявлении у пожилого мужчины внезапного экзофтальма, необъяснимого снижения зрения, необычного увеита или отслойки сетчатки важно собрать системный анамнез и направить на обследование предстательной железы (пальцевое ректальное исследование, определение уровня ПСА) [2]. Ранняя постановка диагноза позволяет начать системную терапию РПЖ и потенциально улучшить исходы.

В-третьих, новые данные подтвердили плохой прогноз при метастазах РПЖ в глазу [8]. Даже на фоне агрессивного лечения медиана выживаемости не превышает 1–2 лет. Это согласуется с результатами предыдущих исследований. Так, по данным P. de Potter и соавт., пациенты с увеальными метастазами при РПЖ жили в среднем 6 мес после их выявления [16], а N. Kelka и соавт. сообщили о медиане выживаемости 22 мес у пациентов даже при лечении. Считается, что развитие глазных метастазов является маркером генерализации заболевания и часто сопутствует широкой диссеминации по организму. Тем не менее были отдельные случаи относительно длительной выживаемости (до 5 лет и более) при сочетании системной терапии и локального облучения, особенно если удавалось добиться контроля над другими метастатическими очагами [2, 5]. Более благоприятный прогноз отмечался у пациентов, у которых метастаз в глазу был единственным или одним из первых проявлений (т. е. опухоль еще могла отвечать на гормональную терапию). Напротив, множественные висцеральные метастазы, гормонорефрактерный рак или быстрое ухудшение зрения предвещали скорый неблагоприятный исход [2]. В целом, как показывают результаты, метастазы РПЖ в глазах ассоциируются с более короткой выживаемостью, чем метастазы в других органах, вероятно, из-за агрессивности опухолей, достигающих орбиту, и ограниченных возможностей терапии [17].

В-четвертых, анализ продемонстрировал эффективность мультимодального подхода к лечению. Хотя ни один метод лечения не является радикальным, комбинация системной и локальной терапии приносила облегчение и увеличивала продолжительность жизни

пациентов [2, 6, 8]. Так, облучение орбиты позволяло на время улучшить или стабилизировать зрение почти у 2/3 больных [18], а гормональная терапия остановила прогрессирование заболевания на несколько месяцев или лет. Важна быстрая интервенция: по описаниям исследователей, начало лучевой терапии в течение первых недель после появления симптомов предотвращало необратимую компрессию зрительного нерва и слепоту [19]. Наша работа подтверждает рекомендованную ранее тактику: при выявлении метастаза РПЖ в глазу необходимо незамедлительно подключить мультидисциплинарную команду – офтальмологов, онкологов, радиологов, урологов для разработки плана лечения, включая системную терапию и локальное воздействие. Несмотря на паллиативный характер такого лечения, оно существенно улучшает качество жизни – уменьшает боль, сохраняет зрение и внешний вид пациента на определенный период [2, 5].

Логистический анализ данных 60 пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения выявил следующие ключевые закономерности. Возраст пациента – важный прогностический фактор. Молодой возраст ассоциирован с более низкой смертностью от рака и более высокой вероятностью ответа на лечение, тогда как пожилой возраст значительно повышает риск неблагоприятных исходов (как вследствие агрессивности опухоли, так и из-за иных причин смерти).

Гормональная терапия (андрогенная депривация) – решающий фактор, улучшающий все анализируемые исходы. Ее проведение достоверно снижает вероятность смерти от прогрессирования РПЖ и повышает шансы на улучшение состояния. Пациенты, получавшие гормональную терапию, жили существенно дольше и у них чаще отмечался регресс заболевания по сравнению с теми, кто по каким-либо причинам ее не получил. Этот результат подчеркивает необходимость максимального охвата пациентов эффективной гормональной блокадой при метастазах РПЖ.

Химиотерапия имеет более скромный вклад: сама по себе она не показала статистически уверенного влияния на выживаемость, однако, вероятно, помогает отдельным пациентам, особенно в сочетании с гормональной терапией. Ее роль проявляется при развитии гормонорезистентности – химиопрепараты могут продлить время до прогрессирования. В нашем анализе эффект химиотерапии был затруднен для оценки, но наблюдалась тенденция к улучшению исходов при ее использовании.

Локальное лечение метастазов в глазу (лучевая терапия, хирургическое удаление) улучшает качество жизни и местные результаты, но не влияет на общую выживаемость. Эти методы целесообразны для контроля симптомов, например облучение орбиты устраняет болевые симптомы и восстанавливает зрительные функции у многих пациентов, однако выживаемость

определяется распространенностью опухоли и эффективностью системной терапии.

Подгрупповой анализ подтвердил устойчивость основных выводов: как у более молодых, так и у пожилых пациентов гормональная терапия остается главным фактором, улучшающим прогноз. Различия состоят в том, что у пожилых выше фоновый риск смерти от сопутствующих заболеваний, а у молодых можно активнее применять дополнительные методы (химиотерапию) при прогрессировании. Локализация метастаза в пределах органа зрения (хориоидальная или орбитальная) не изменила общего исхода при условии проведения адекватной терапии.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что для пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения решающим является системное лечение, направленное на контроль над самим заболеванием. Без него прогноз остается крайне неблагоприятным (средняя выживаемость около года), нередко смерть наступает уже через несколько месяцев [5]. При применении же современных системных методов, прежде всего гормональной терапии, даже в столь тяжелой ситуации возможны существенное продление жизни и улучшение ее качества вплоть до длительной ремиссии у отдельных больных. Наш анализ, несмотря на ограниченный объем выборки, подчеркивает важность раннего начала и продолжения активного системного лечения пациентов данной категории, а также поддержку качества жизни посредством локальных вмешательств. Эти выводы могут служить основой для оптимизации тактики лечения и прогнозирования исходов у больных с нетипичной локализацией метастазов РПЖ.

Пациенты, получавшие системное андрогендепривационное лечение, имеют существенно более низкий риск смерти (снижение OR до 0,27) и ярко выраженный положительный эффект в отношении состояния ($\beta = +2,00$) с OR 7,4 и очень высокой значимостью ($p < 0,001$), что согласуется с выводами ряда исследований [5]. Несмотря на использование химиотерапии и локальных методов (лучевая терапия, хирургия), только гормональная терапия оказалась статистически значимым защитным фактором для выживания.

Нейросетевой анализ данных 60 пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения показал свою эффективность. Он продемонстрировал высокую прогностическую способность (AUC до 0,88) и позволил выявить скрытые закономерности, неочевидные при традиционном статистическом анализе. Модели смогли с приемлемой точностью прогнозировать выживаемость, результаты различных методов терапии и динамику состояния пациентов. Несмотря на небольшой объем выборки, применение правильной предобработки (нормализация, балансировка), методик предотвращения переобучения (перекрестная проверка, регуляризация) и средств интерпретации позволило получить

интерпретируемые и потенциально полезные результаты. Такой подход может быть основой для поддерживающей системы принятия решений, например для выявления пациентов с высоким риском скорого ухудшения для приоритизации более агрессивного лечения или тщательного наблюдения. В дальнейшем по мере накопления новых данных (случаев офтальмологических метастазов РПЖ) и включения дополнительных признаков точность моделей может быть улучшена, а выводы — уточнены, что в итоге способствует повышению качества лечения и прогноза для этих пациентов с тяжелым состоянием.

Ограничения исследования

Данный обзор ограничен качеством и характером исходных данных. Все включенные публикации — описания случаев или небольших когорт, что повышает риск систематической ошибки (публикационного смещения — в литературу попадают преимущественно необычные, успешные или случаи с более длительным наблюдением). Отсутствуют проспективные или сравнительные исследования, и мы не могли провести полноценный количественный метаанализ. Гетерогенность данных высока: случаи различаются по локализации метастазов, предшествующей терапии, состоянию основного заболевания. Кроме того, возможно, что часть случаев остается неопищенной, особенно если диагноз устанавливался посмертно или офтальмологические симптомы не распознаны. Тем не менее широкий поиск по разным базам на двух языках позволил максимально полно охватить всю литературу и минимизировать пропуск релевантных наблюдений (что подтверждено наиболее крупной выборкой пациентов с метастазами РПЖ в органах зрения среди всех предшествующих аналитических научных работ за последние 20 лет). Еще одно ограничение — отсутствие в ряде сообщений подробностей (точного времени выживаемости, размеров опухоли и др.), из-за чего некоторые анализы (например, связь размера метастаза с прогнозом) провести не удалось. Наконец, стоит учитывать, что за период с 2000 г. произошел прогресс в диагностике и лечении метастатического РПЖ (появление новых препаратов, методов визуализации), что могло улучшить исходы последних случаев по сравнению с ранними [20]. Однако объем данных пока недостаточен, чтобы статистически подтвердить такую динамику.

Сравнение с предыдущими данными

Результаты нашего обзора в целом согласуются с данными более ранних работ, отмечавших редкость и неблагоприятность глазных метастазов при РПЖ. Еще в 1970–1990 годы описаны отдельные случаи метастазов в зрительном нерве и хориоиде [7, 21], уже тогда указывалось на плохой прогноз (несколько ме-

сяцев жизни) [8]. За последние 2 десятилетия накоплено больше информации о клинической картине: уточнены частые симптомы (прежде считалось, что экзофтальм доминирует, тогда как мы показали важность снижения зрения), появилось понимание, что почти в пятой части случаев глаза — это «окно», через которое впервые выявляется скрытый РПЖ. Также наше исследование дополнило сведения о редких формах — метастазах в радужке, которые практически не были известны ранее. В плане лечения принципиальных отличий нет: все также опираются на лучевую и гормональную терапию, хотя современная системная терапия (новые антиандрогены, химиопрепараты) дает некоторым больным шанс немного продлить жизнь. Отдельно следует отметить работу С. L. Shields и соавт., в которой проанализировано большое количество случаев орбитальных метастазов различных опухолей [3]: наши результаты по частоте симптомов и распределению первичных опухолей совпадают с выводами авторов (преобладают нарушения зрения, боль и экзофтальм; среди мужчин лидирует РПЖ). Это подтверждает воспроизводимость наблюдений на разных выборках. Сравнение с одним из крупных метаанализов последних лет [2] не совсем корректно, поскольку наше исследование представляется более масштабным по своим целям и задачам, однако следует отметить больший размер выборки (60 пациентов в нашем исследовании против 45 пациентов в исследовании N. Kelka и соавт. [2]), который мы смогли сформировать в том числе благодаря использованию русскоязычных источников и более глубокому анализу международных баз данных.

Практические рекомендации

Учитывая полученные данные, возможно предложить следующие подходы:

- Повышенная онконастороженность у офтальмологов по отношению к пациентам старшего возраста с атипичными офтальмологическими симптомами, т. е. необходимо включать в дифференциальный ряд метастазы, в том числе из предстательной железы. Простое измерение уровня ПСА или направление к урологу может быть оправданным шагом при необъяснимой картине.
- Мультидисциплинарный подход: при подтверждении диагноза оптимально параллельно вести пациента у онкоуролога (коррекция системной терапии РПЖ, особенно применение гормональной терапии) и радиотерапевта (планирование облучения глаза).
- Наблюдение за зрением у всех больных с метастатическим РПЖ: периодически спрашивать о жалобах со стороны глаз, проводить осмотр офтальмологом при появлении таковых, что может позволить распознать проблему раньше, чем она приведет к необратимой утрате зрения.

- Паллиативная поддержка: поскольку прогноз ограничен, важно уделять внимание качеству жизни — адекватное обезболивание, психологическая поддержка, реабилитационные меры (подбор оптики при частичной утрате зрения, косметические протезы при энуклеации и др.).

Перспективы исследований

Для более глубокого изучения проблемы необходимы дальнейшие исследования. Создание международного регистра случаев метастазов в глазу при различных опухолях помогло бы накопить более крупную выборку данных. Это позволит ответить на вопросы о факторах риска офтальмологических метастазов, оптимальном объеме лечения (например, целесообразность профилактического облучения при высоком риске) и влиянии новых онкологических лечебных подходов при метастазах в центральной нервной системе и глазах. Перспективным направлением является оценка эффективности таргетной терапии и радионуклидной терапии (например, лиганды к простатическому специфическому мембранному антигену с β - или α -излучателями) у пациентов с глазными метастазами; возможно, эти методы улучшат контроль над микрометастазами. Кроме того, развитие нейрохирургических и офтальмоонкологических техник может сделать более доступными шадящие операции при одиночных метастазах (лазерная абляция, криотерапия хориоидальных очагов и т. д.).

Заключение

Метастатическое поражение органов зрения при РПЖ — это редкое проявление запущенного заболевания, которое, однако, имеет большое клиническое значение. Проведенный систематический обзор литературы и метаанализ данных (60 пациентов) показал, что подобные метастазы чаще всего локализируются в орбите и/или зрительном нерве, реже — во внутриглазных структурах (хориоидея, радужка). Средний возраст пациентов составляет около 65–70 лет. Клиническая картина включает снижение зрения, экзофтальм, боли и другие неспецифические офтальмологические симптомы, которые в 17 % случаев могут быть первым признаком ранее не диагностированной опухоли предстательной железы. Диагностика опирается на визуализирующие методы (магнитно-резонансную томографию орбит, компьютерную томографию, офтальмоскопию) и подтверждается либо сопоставлением с уже известным РПЖ, либо биопсией с иммуногистохимией. Лечение носит мультидисциплинарный характер: комбинация системной терапии РПЖ (андрогенная депривация, химиотерапия) с локальной лучевой терапией глаза является оптимальной для контроля симптомов и достоверно может увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество. Несмотря на лечение, прогноз остается неблагоприятным: медиана выживаемости составляет около

6–12 мес, лишь в редких случаях превышая 2 года. Таким образом, метастазы РПЖ в органах зрения являются признаком агрессивного течения заболевания и требуют неотложного комплексного лечения и паллиативной помощи. Необходимы дальнейшие исследования и регистрация

случаев для выработки более четких стратегий ведения таких пациентов. Клиническим специалистам важно помнить о возможности подобных метастазов, чтобы своевременно диагностировать и лечить их, улучшая качество жизни пациентов даже на терминальных стадиях рака.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sekhoacha M., Riet K., Motloung P. et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches. *Molecules* 2022;27:5730. DOI: 10.3390/molecules27175730
2. Kelkar N., Findakly D., Wang J. Metastatic prostate cancer to the optic canal: a large-cohort analysis. *Cureus* 2023;15:e46598. DOI: 10.7759/cureus.46598
3. Shields C.L., Shields J.A., Gross N.E. et al. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104(8):1265–76. DOI: 10.1016/S0161-6420(97)30148-1
4. Oladeji A.A., Jatto J., Ntekim A.I., Edijana B.O. Prostate cancer with orbital metastasis: a case series. *J Med Case Rep Case Ser* 2024. DOI: 10.38207/JMCRCS/2024/SEP051104109
5. Matsuo T., Tanaka T., Nakamura A., Wada K. Prostate cancer detected by choroidal tumor and complete response to hormonal therapy: case report and literature review of 24 patients with choroidal metastasis from prostate cancer. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021;9:23247096211026471. DOI: 10.1177/23247096211026471
6. Palmisciano P., Ferini G., Ogasawara C. et al. Orbital metastases: a systematic review of clinical characteristics, management strategies, and treatment outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;14:94. DOI: 10.3390/cancers14010094
7. Boldt H.C., Nerad J.A. Orbital metastases from prostate carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1403–8. DOI: 10.1001/archophth.1988.01060140567024
8. De Potter P., Shields C.L., Shields J.A., Tardio D.J. Uveal metastasis from prostate carcinoma. *Cancer* 1993;71(9):2791–6. DOI: 10.1002/1097-0142(19930501)71:9<2791::AID-CNCR2820710917>3.0.CO;2-Y
9. Shreffler J., Huecker M.R. Hypothesis testing, p values, confidence intervals, and significance. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
10. Vrbic C.M. Parametric or nonparametric statistical tests: considerations when choosing the most appropriate option for your data. *Cytopathology* 2022;33(8):663–7. DOI: 10.1111/cyt.13174
11. Gopishetty S., Singh L., Aqil M. et al. Prostate cancer with orbital metastasis. *Cureus* 2025;17(3):e80727. DOI: 10.7759/cureus.80727
12. Pezzulla D., Di Franco R., Zamagni A. et al. Radiotherapy of orbital metastases: a systematic review of management and treatment outcomes on behalf of Palliative Care Study Group of Italian Association of Radiotherapy and Clinical Oncology (AIRO). *Br J Radiol* 2023;96(1151):20230124. DOI: 10.1259/bjr.20230124
13. Gerba-Górecka K., Romanowska-Dixon B., Karska-Basta I. Clinical characteristics and management of ocular metastases. *Cancers (Basel)* 2025;17:1041. DOI: 10.3390/cancers17061041
14. Chik J.Y.K., Leung C.W.L., Wong K.H. Palliative radiation therapy for patients with orbital and ocular metastases. *Ann Palliat Med* 2020;9(6):4458–66. DOI: 10.21037/apm.2019.12.02
15. Lundberg S., Lee S.-I. A unified approach to interpreting model predictions. *arXiv* 2017. DOI: 10.48550/arXiv.1705.07874
16. Shields J.A., Shields C.L., Eagle H. et al. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors: the 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology* 1993;100(12):1677–84. DOI: 10.1016/S0161-6420(93)31418-1
17. Nabih O., Mtalai N., El Maaloum L. et al. Orbital metastases from prostate adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Ann Med Surg (Lond)* 2022;76:103530. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103530
18. Ermoian R.P., Kalina R.E., Yu E.Y., Parvathaneni U. Ocular prostate cancer metastasis treated with external beam radiation. *Retin Cases Brief Rep* 2011;5(4):306–8. DOI: 10.1097/ICB.0b013e3181f66ad2
19. Tun K., Bulut T. Triple orbital metastases from prostate cancer. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(5):392–4. DOI: 10.1016/j.pjnns.2016.06.007
20. Solnik M., Padaszyńska N., Czarna A.M. et al. Imaging of uveal melanoma – current standard and methods in development. *Cancers (Basel)* 2022;14:3147. DOI: 10.3390/cancers14133147
21. Albert D.M., Rubenstein R.A., Scheie H.G. Tumor metastasis to the eye. II. Clinical study in infants and children. *Am J Ophthalmol* 1967;63(4):727–32. DOI: 10.1016/0002-9394(67)91298-6

Вклад авторов

В.А. Воробьев: идея публикации, разработка концепции и методологии исследования, научное руководство, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, редактирование текста статьи;

А.В. Щербатых: научное руководство, разработка концепции и методологии исследования, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи, редактирование текста статьи;

А.А. Измайлов: внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи;

А.Б. Чапрак: сбор, анализ и обобщение данных литературы, оформление рукописи;

А.Р. Фарганов, А.Р. Хазиев, А.И. Гарифуллин: сбор, анализ и обобщение данных литературы;

К.М. Су-Янз, А.И. Сырова, А.И. Сырова: сбор данных литературы, написание текста статьи, работа с графическими и табличными материалами;

В.Н. Павлов: экспертный анализ, научное руководство, внесение в рукопись существенной правки в целях повышения научной ценности статьи, критический пересмотр текста рукописи, редактирование финальной версии рукописи.

Все авторы прочитали рукопись и согласились с версией статьи, представленной для публикации.

Authors' contributions

V.A. Vorobev: article idea, development of research concept and methodology, scientific supervision, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, article editing;

A.V. Shcherbatykh: scientific supervision, development of research concept and methodology, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text, article editing;

A.A. Izmailov: making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text;

A.B. Chaprak: collection, analysis and generalization of literature data, article preparation;

A.R. Farganov, A.R. Khaziev, A.I. Garifullin: collection, analysis and generalization of literature data;

K.M. Su-Yanz, A.I. Syrova, A.I. Syrova: collection of literature data, article writing, work with graphic and tabular materials;

V.N. Pavlov: expert analysis, scientific supervision, making significant changes to the manuscript to improve the scientific value of the article, critical revision of the article text, final article approval.

All authors have read and approved the manuscript presented for publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Воробьев / V. A. Vorobev: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

А.А. Измайлов / A.A. Izmailov: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>

А.Б. Чапрак / A.B. Chaprak: <https://orcid.org/0009-0008-3906-6521>

А.Р. Фарганов / A.R. Farganov: <https://orcid.org/0009-0005-4019-9602>

А.Р. Хазиев / A.R. Khasiev: <https://orcid.org/0000-0001-9142-480X>

А.И. Гарифуллин / A.I. Garifullin: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>

К.М. Су-Янз / K.M. Su-Yanz: <https://orcid.org/0009-0005-9143-916X>

А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0003-0616-3257>

А.И. Сырова / A.I. Syrova: <https://orcid.org/0009-0001-9400-1738>

В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

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.

Заявление о доступности данных. Данные, представленные в этом исследовании, доступны по запросу у соответствующего автора.

Data availability statement. Data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Статья поступила: 13.04.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 27.02.2026.

Article submitted: 13.04.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 27.02.2026.