

Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы

Н.Н. Бувич, С.А. Проценко, А.К. Носов, С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Наталья Николаевна Бувич buevich_nn@mail.ru

Рак предстательной железы является серьезной проблемой среди мужского населения планеты. Несмотря на медленное развитие заболевания, каждый год от этой патологии умирают тысячи мужчин. Поэтому лечение рака предстательной железы остается важным и актуальным вопросом. В настоящем обзоре освещены результаты различных стратегий лечения рака предстательной железы высокого и очень высокого риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокий риск, лечение рака предстательной железы

Для цитирования: 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

The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature

N.N. Buevich, S.A. Protsenko, A.K. Nosov, S.A. Reva, A.S. Artemyeva, M.V. Berkut

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer is the largest problem among the male population of the planet, despite the slow development of the disease, thousands of men die from this disease every year. Taking into account the following facts, we can say about the importance and relevance of this problem. This review highlights the results of different treatment strategies for high and very high risk prostate cancer.

Key words: prostate cancer, high risk, treatment of prostate cancer

For citation: 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.

Ежегодно количество выявленных новых случаев рака предстательной железы (РПЖ) достигает порядка 396 тыс. В структуре смертности от злокачественных новообразований данная патология в ряде стран мира занимает 2–3-е место, а в США и Норвегии – 1-е. Среди мужчин смертность от РПЖ занимает 2-е место после смертности от рака легких в мире. Летальность на 1-м году жизни у лиц с данным заболеванием составляет около 30 %. В России в структуре заболеваемости онкологической патологией РПЖ занимает 4-е место [1]. Причем у 60–80 % обратившихся при первичном обследовании выявляют метастазы или местнораспространенные формы опухоли. В среднем РПЖ может быть диагностирован у каждого 6-го мужчины, причем с возрастом его вероятность только увеличивается [2]. К факторам риска развития РПЖ несомненно

относят наследственность, наличие у родственников I степени родства РПЖ (брат и/или отец), рака молочной железы и/или яичников (сестра и/или мать), герминальной мутации в гене *BRCА2*, а также другие факторы, такие как возраст (риск заболевания возрастает с возрастом); употребление пищи с высоким содержанием жиров животного происхождения и жареного мяса, продуктов с избыточным содержанием гетероциклических аминов; диета с низким содержанием лейкопинов, антиоксидантов, фитоэстрогенов, витамина Е и селена; профессиональные вредности (работа с кадмием, в резиновой промышленности).

Таким образом, социальное значение данной патологии настолько велико, что исследования по проблеме локализованного РПЖ занимают одно из ведущих мест в современной клинической онкологии.

Рак предстательной железы высокого риска: оцениваем ли мы его всерьез?

Важнейшую роль в выборе тактики лечения играют группы риска пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Стратификация риска у мужчин с недавно диагностированным раком отражает прогноз заболевания, дает возможность врачам выбирать оптимальную лечебную тактику для каждого больного. Несмотря на то что большинство пациентов положительно отвечают на проводимую терапию, у 15 % пациентов заболевание прогрессирует. Около 20 % всех мужчин с диагнозом РПЖ имеют высокий и очень высокий риск. Идентификация этих пациентов крайне важна, так как для их лечения возможно использование мультимодальной терапии, ориентируясь как на местные, так и на системные факторы заболевания. В данную корреляцию будут входить пациенты с уровнем простатического специфического антигена (ПСА) >20 нг/мл, суммой баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) 8–10 или с клинической стадией сТ3а [3, 4]. Сводная характеристика определения пациентов с высоким риском РПЖ в современной литературе представлена в табл. 1 [5].

По мнению ряда авторов, несмотря на наличие данных классификаций, 5-летняя безрецидивная выжива-

емость (БРВ) у пациентов после радикальной простатэктомии (РПЭ) не является достоверной и колеблется от 50 до 80 % [6]. Наличие РПЖ с индексом Глисона 8–10 в сочетании с другими неблагоприятными патологическими данными, такими как положительный хирургический край, экстракапсулярная и семенная пузырьчатая инвазия, говорит об особенно высоком риске биохимического рецидива после РПЭ [7, 8]. Следовательно, встает вопрос, на какой параметр необходимо ориентироваться при выборе тактики лечения? Для уточнения индивидуального прогноза у пациентов с высоким риском может использоваться индекс Глисона [9]. Анализ литературы показал, что наличие у пациента РПЖ индекса Глисона 8 указывает на более низкий риск биохимического рецидива, чем у пациентов с индексом Глисона 9–10 [10]. С учетом вышесказанного нужно отметить, что Международное общество уропатологов утвердило пересмотренную систему классификации и разделило пациентов с индексами Глисона 8 и 9–10 на 2 разные прогностические группы, в которых последних следует отнести к более агрессивным опухолям, поэтому данная группа больных требует мультимодального подхода терапии [11, 12].

Рак предстательной железы высокого риска является главной темой научных работ в области урологии,

Таблица 1. Сводная характеристика определения пациентов с высоким риском рака предстательной железы

Table 1. Summary characteristic for determination of patients with high risk of prostate cancer

Данные литературы Literature data	Характеристика Characteristic
A.V. d'Amico et al. [3]	Уровень ПСА ≥ 20 нг/мл, и/или индекс Глисона ≥ 8 , и/или $\geq cT2c$ PSA level ≥ 20 ng/ml, and/or Gleason score ≥ 8 , and/or cT2c
M. Spahn et al. [13]	
J. Walz et al. [9]	≥ 2 признаков высокого риска (уровень ПСА > 20 нг/мл, индекс Глисона 8–10 и сТ3–4) ≥ 2 signs of high risk (PSA level ≥ 20 ng/ml, Gleason score 8–10 and cT3–4)
S. Joniau et al. [14]	
D. Sondi et al. [15]	Индекс Глисона 8–10 в сочетании с ≥ 1 факторами высокого риска (уровень ПСА > 20 нг/мл, сТ3–4) Gleason score 8–10 in combination with ≥ 1 high risk factors (PSA level ≥ 20 ng/ml, cT3–4)
D. Sondi et al. [16]	Индекс Глисона 8–10 или наличие других факторов высокого риска по NCCN Gleason score 8–10 or presence of other high risk factors per NCCN
Руководство NCCN [17] NCCN Guidelines [17]	Высокий: Т3а или индекс Глисона 8–9, уровень ПСА ≥ 20 нг/мл Очень высокий: Т3b–Т4 или индекс Глисона 9–10 High: T3a or Gleason score 8–9, PSA level ≥ 20 ng/ml Very high: T3b–T4 or Gleason score 9–10
Руководство EAU [6] EAU Guidelines [6]	Уровень ПСА > 20 нг/мл, и/или индекс Глисона > 7 , и/или сТ2с PSA level > 20 ng/ml, and/or Gleason score > 7 , and / or cT2c

Примечание. Здесь и в табл. 2: ПСА – простатический специфический антиген; индекс Глисона – сумма баллов по шкале Глисона; NCCN – Национальная комплексная онкологическая сеть; EAU – Европейская ассоциация урологов.

Note. Here and in table 2: PSA – prostate-specific antigen; NCCN – the National Comprehensive Cancer Network; EAU – the European Association of Urology.

Таблица 2. Рекомендуемый алгоритм лечения местно-распространенного рака предстательной железы (T3–4N0M0)

Table 2. Recommended treatment algorithm for locally advanced prostate cancer (T3–4N0M0)

Высокий риск: T3a, или индекс Глисона 8–10, или уровень ПСА >20 нг/мл High risk: T3a, or Gleason score 8–10, or PSA level >20 ng/ml	Крайне высокий риск рецидива: T3b–T4 Exceptionally high recurrence risk: T3b–T4
Дистанционная лучевая терапия (3D, IMRT до 81 Гр) + длительный курс андрогендепривационной терапии (2–3 года) или в отдельных случаях радикальная простатэктомия + лимфаденэктомия ± адъювантная лучевая терапия External beam therapy (3D, IMRT up to 81 Gy) + long-term androgen deprivation therapy (2–3 years) or in some cases radical prostatectomy + lymph node dissection ± adjuvant radiotherapy	Дистанционная лучевая терапия (3D, IMRT до 81 Гр) + длительный курс андрогендепривационной терапии (2–3 года) или гормонотерапия (только для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией) External beam therapy (3D, IMRT up to 81 Gy) + long-term androgen deprivation therapy (2–3 years) or hormone therapy (only for patients with severe concomitant pathology)

Примечание. IMRT – лучевая терапия с модуляцией интенсивности.

Note. IMRT – intensity-modulated radiation therapy.

а количество опубликованных статей увеличивается с каждым годом. Поиск научной литературы с использованием ключевых слов, таких как «рак предстательной железы», «высокий риск» и «лечение РПЖ с высоким риском», дал 159 241, 5768 и 4528 публикаций соответственно. Несмотря на огромное количество статей данной тематики, не существует схемы, которая позволит надежно гарантировать результаты лечения РПЖ высокого риска.

По данным практических рекомендаций по лекарственному лечению РПЖ [15] при стадии T3a–bN0/M0, выполнение РПЭ может быть рекомендовано при отсутствии признаков распространения опухоли на стенки таза и прямую кишку и ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет. В большинстве случаев РПЭ – первый этап мультимодального лечения таких больных. Альтернативой хирургии, особенно при N1, является лучевая терапия (ЛТ) в комбинации с андрогендепривационной (АДТ), медикаментозной (в течение не менее 2 лет) или хирургической (двусторонней орхидэктомией) терапией (табл. 2). АДТ без РПЭ и/или ЛТ оправдана лишь в тех случаях, когда есть противопоказания к выполнению хирургического или лучевого лечения.

Вопрос об оптимальном методе лечения данной патологии у пациентов группы высокого риска остается дискуссионным. Необходима уточненная классификация, позволяющая раннее и точное выявление проблемы, для того чтобы разработать более эффективные парадигмы лечения.

Анализ проведения лучевой терапии в сочетании с гормональной терапией у пациентов с высоким риском рака предстательной железы

В мировой литературе существуют данные о вероятности возникновения рецидива заболевания более чем у 50 % пациентов в течение 10 лет после проведения РПЭ по поводу локализованного РПЖ

высокого риска [18, 19]. Согласно рекомендациям Национальной комплексной онкологической сети (NCCN) [17] и Европейской ассоциации урологов (EAU) [20] стандартом лечения таких больных является ЛТ в сочетании с длительной АДТ. Однако проводятся исследования эффективности и целесообразности применения данного подхода именно для группы пациентов с высоким риском.

M. Volla и соавт. в исследовании EORTC 22863 сравнивали применение ЛТ в монорежиме и в комбинации с длительной АДТ в течение 3 лет у пациентов с местно-распространенным РПЖ. У мужчин с клинической стадией T3–4 комбинированная терапия ассоциировалась со снижением частоты отдаленного метастазирования и увеличением выживаемости при медиане наблюдения 9 лет [21]. В аналогичном исследовании RTOG 85-31 оценивалась эффективность адъювантного режима АДТ при неблагоприятном прогнозе (клиническая стадия T3, поражение регионарных лимфатических узлов). Медиана наблюдения составила 11 лет. Добавление АДТ ассоциировалось со значительным увеличением показателей 10-летней общей выживаемости (49 % против 39 %; $p = 0,002$) [22].

A. Magli и соавт. приводят данные исследования II фазы, проведенного в период с 2009 по 2012 г. В протокол был включен 41 пациент с РПЖ высокого риска. Лечение проводилось путем мультимодальной терапии, включающей 25 гипофракционированных облучений, суммарная доза составила 67,5 Гр (2,7 Гр за фракцию) на область предстательной железы, 56,25 Гр (2,25 Гр за фракцию) на область семенных пузырьков и 50,0 Гр (2,0 Гр за фракцию) на область тазовых лимфатических узлов (включая общие подвздошные лимфатические узлы), с одновременной длительной АДТ. Гормональная терапия началась за 3–6 мес до ЛТ и продолжалась в среднем в течение года. Был отмечен допустимый уровень

токсичности и переносимости, 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 95,1 % [7].

В 2018 г. были опубликованы данные проспективного исследования II фазы с использованием стереотаксической аблационной ЛТ при РПЖ высокого риска. В исследование были включены 60 пациентов, по 30 пациентов в каждой группе. Медиана наблюдения составила 5,6 и 4,0 года, медиана уровня ПСА — 0,02 нг/мл для обеих групп. Первая группа больных получала дозу облучения на область предстательной железы 40 Гр и область семенных пузырьков 30 Гр, 2-я группа — на область предстательной железы 40 Гр и область семенных пузырьков 25 Гр. Общая выживаемость при 5-летнем наблюдении составляла 93,2 и 96,7 % соответственно ($p = 0,86$). Стереотаксическая аблационная ЛТ при РПЖ высокого риска ассоциируется со стойким уровнем выживаемости без биохимического прогрессирования, что может быть сопоставимо с другими методами ЛТ.

P. Warde и соавт. проанализировали исследование RTOG, в котором были рандомизированы 1205 мужчин с местно-распространенным РПЖ: пациенты 1-й группы получали АДТ в сочетании с ЛТ на область предстательной железы и тазовых лимфатических узлов, больные 2-й группы — только гормональную терапию. Медиана наблюдения составила 6 лет. Добавление ЛТ ассоциировалось с увеличением показателей общей выживаемости и минимальной токсичностью (7-летняя общая выживаемость в 1-й группе составила 74 %, во 2-й — 66 %; $p = 0,033$) [23].

Гормональная терапия в монорежиме может быть назначена ввиду наличия у пациента тяжелых сопутствующих заболеваний и в случае, если проведение хирургического или лучевого лечения не представляется возможным [24]. Существует несколько вариантов АДТ, в том числе хирургическая кастрация, монотерапия нестероидными антиандрогенами и агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, причем последний наиболее часто используется [25]. Действующие в настоящее время рекомендации EAU не рекомендуют проведение монотерапии антиандрогенами на основании обзора Кокрановской базы данных, в котором выявлена более высокая общая выживаемость для агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве АДТ 1-й линии при прогрессирующем РПЖ [16]. Тем не менее в скандинавских странах монотерапия антиандрогенами часто используется в качестве АДТ 1-й линии при метастатическом РПЖ и раке высокого риска [26]. Несмотря на то что в большинство исследований были включены мужчины с метастатической формой заболевания, анализ подгруппы больных с неметастатическим РПЖ показал сходную общую выживаемость.

Однако и у данного лечения возможны отрицательные последствия, ведь длительное применение гормональной терапии связано со значительным количеством побочных эффектов, включающих остеопороз, приливы, снижение когнитивной функции, импотенцию, снижение либидо, гинекомастию и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений [27, 28], не говоря уже о рисках, связанных с применением ЛТ. Вопрос, какую лечебную тактику выбрать с точки зрения максимальной эффективности при минимальных осложнениях, остается открытым.

Актуальность проведения радикальной простатэктомии

В течение многих лет РПЭ являлась «золотым стандартом» лечения больных РПЖ с низким и промежуточным риском, в то время как терапия РПЖ высокого риска ассоциировалась исключительно с проведением ЛТ в комбинации с гормональной терапией.

В настоящее время, согласно актуальным клиническим рекомендациям, одна из опций выбора лечения мужчин, страдающих РПЖ высокого риска, — РПЭ, ключевым аспектом которой является максимально возможное удаление опухолевого процесса. Имеются данные исследований, в которых хирургическое вмешательство стало методом выбора для этой группы пациентов и обеспечило хорошие онкологические результаты [29]. С учетом неоднородности группы больных, имеющих высокий риск РПЖ, максимальной эффективности от оперативного вмешательства можно ожидать у пациентов с полностью удаленной, локализованной в гистологическом препарате опухолью [30].

A. Briganti и соавт. в своем исследовании получили 10-летнюю БРВ 65,6 и 47,4 % в группах с локализованной и нелокализованной в гистологическом препарате опухолью. Десятилетняя раковоспецифическая (скорректированная) выживаемость составила 98,2 и 87,6 % соответственно [31]. Наличие локализованной в гистологическом препарате опухоли вследствие радикального лечения обеспечивает наиболее высокую БРВ и раковоспецифическую выживаемость.

Шведские ученые представили данные исследования смертности более чем 34 тыс. мужчин в течение 15 лет после проведения РПЭ или ЛТ, которые явно демонстрируют определенное преимущество хирургического метода в качестве первичного лечения [32].

S. Serni и соавт. оценили результаты проведения РПЭ 116 пациентам, имеющим индекс Глисона ≥ 8 . Показатели 3- и 5-летней БРВ составили 84,6 и 78,1 % соответственно ($p \leq 0,05$) [33].

Интересный факт отмечен F. Abdollah и соавт. [34]. В ряде случаев для пациентов моложе 69 лет рекомендовано прибегнуть к РПЭ ввиду более высокой

вероятности летального исхода, тогда как у пациентов в возрасте более 70 лет наблюдается эквивалентность ЛТ и РПЭ на первом этапе лечения.

А. Tewaří и соавт. провели единое многоцентровое ретроспективное когортное исследование, включающее 453 пациента с РПЖ высокого риска, имеющих индекс Глисона ≥ 8 [18]. Целью работы явилось сравнение 3 методов лечения: консервативной терапии ($n = 197$), РПЭ ($n = 119$) и ЛТ ($n = 137$). Общая выживаемость после консервативного лечения составила 5,2 года, после ЛТ — 6,7 года, после РПЭ — 9,7 года. Раковоспецифическая выживаемость составила 7,8 года для консервативного лечения и более 14 лет для ЛТ и хирургического лечения. Риск летального исхода после РПЭ был на 68 % ниже, чем после консервативного лечения, и на 49 % ниже, чем после ЛТ ($p < 0,001$ и $p < 0,053$ соответственно).

S.A. Voogjian и соавт. проанализировали опыт клиники Mayo: 10-летняя БРВ составила 55 %, выживаемость без системной прогрессии — 89 % [29].

Таким образом, необходимо отметить, что существенное влияние на исходы терапии оказывает количество предоперационных факторов высокого риска РПЖ. Так, наличие более 2 факторов значительно ухудшает прогноз после оперативного лечения, поэтому таким пациентам нужен системный подход, сочетающий в себе РПЭ с проведением ЛТ или лекарственной терапии.

Адьювантное лечение как метод выбора терапии рака предстательной железы высокого риска

При обсуждении хирургического вмешательства с пациентом, имеющим РПЖ высокого и очень высокого риска, следует четко указать, что может потребоваться дополнительное лечение. Такие данные отмечены у 56–78 % пациентов [35].

Роль адьювантной химиотерапии после ЛТ в лечении РПЖ была недавно оценена в большом исследовании III фазы RTOG 0521, в которое включены 563 пациента с высоким риском РПЖ [36]. При медиане наблюдения 5,5 года 4-летняя общая выживаемость составила 89 % (АДТ + ЛТ) и 93 % (АДТ + ЛТ + доцетаксел) ($p = 0,04$). Кроме этого, наблюдалось абсолютное 10 % снижение показателя БРВ (65 % против 55 %; $p = 0,04$). Это ключевое исследование легло в основу для клинических рекомендаций при проведении химиотерапии после ЛТ у пациентов с диагнозом РПЖ высокого риска в качестве одной из опций системного лечения.

В исследование III фазы SPCG 12 были включены 459 пациентов. Больные были рандомизированы в 2 группы: пациентам 1-й группы выполнена РПЭ с последующим применением доцетаксела в дозе 75 мг/м² каждые 3 нед в течение 6 циклов (без кортикостероидов или АДТ); пациентам 2-й группы было

предложено динамическое наблюдение после РПЭ. Первичной и конечной точкой исследования стало наличие биохимического рецидива (уровень ПСА $> 0,5$ нг/мл). Медиана наблюдения составила 56,8 мес. За это время частота биохимического прогрессирования была выше в группе адьювантной терапии и составила 44,8 % против 38,9 % ($p = 0,7$). Был сделан вывод об отсутствии пользы или потенциального вреда при добавлении доцетаксела у пациентов с высоким риском РПЖ [37, 38]. В табл. 3 приведены сводные данные исследований с применением химиотерапии в адьювантном режиме.

В исследовании GETUG 12 1-я группа пациентов получала доцетаксел и эстрамустинфосфат в сочетании с АДТ, 2-я группа — только гормональную терапию. Результаты показали, что 8-летняя БРВ была выше в 1-й группе и составила 62 % против 50 % во 2-й группе ($p = 0,017$) [35].

Послеоперационная ЛТ в лечении РПЖ высокого риска может улучшить результаты, но ее роль остается спорной. В 2012 г. на ежегодном конгрессе EAU был проведен сравнительный анализ результатов исследований SWOG S8794 и EORTC 22911. Отмечены различия в показателях общей и опухолевоспецифической выживаемости, что связано с немногими различиями критериев включения в исследования и их дизайна. В исследовании SWOG S8794 5-летняя выживаемость без биохимического прогрессирования составила 73 % у пациентов, которым проводилась ЛТ в адьювантном режиме, и 44 % без нее. В исследовании EORTC 22911 отмечено улучшение 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования (60,6 % против 38,2 %; $p < 0,0001$). В продолжении автор затронул вопрос о роли положительного хирургического края и его значении в разных группах прогноза по D'Amico [3]. Достоверно доказано, что наличие положительного хирургического края в сочетании с индексом Глисона более 6 неоспоримо влияет на БРВ и служит показателем к выполнению адьювантной ЛТ. Проведение же такого этапа лечения, безусловно, улучшает показатели БРВ у данной категории пациентов.

Концепция неoadьювантной терапии рака предстательной железы

Неoadьювантная терапия не является стандартом лечения, однако результаты последних исследований отмечают широкое ее применение при РПЖ высокого и очень высокого риска.

Недавние данные метаанализа продемонстрировали, что АДТ в неoadьювантном режиме незначительно изменяла показатели общей выживаемости и БРВ по сравнению с проведением только оперативного лечения [37].

Другое исследование II фазы включало 30 пациентов с местно-распространенным РПЖ высокого

Таблица 3. Сводные данные исследований применения химиотерапии в адъювантном режиме

Table 3. Summary data of studies on the use of chemotherapy in adjuvant regimen

Исследование Study	Адъювантный режим терапии Adjuvant therapy regimen	Число участников Number of participants	Результат Result
RTOG 0521	Рандомизация: АДТ + лучевая терапия + доцетаксел + преднизолон против АДТ + лучевая терапия Randomization: ADT + radiotherapy + docetaxel + prednisolone versus ADT + radiotherapy	563	4-летняя общая выживаемость составила 89 % (АДТ + лучевая терапия) и 93 % (АДТ + лучевая терапия + доцетаксел); $p = 0,04$ 4-year overall survival was 89 % (ADT + radiotherapy) and 93 % (ADT + radiotherapy + docetaxel); $p = 0.04$
GETUG 12	Рандомизация: АДТ + доцетаксел + эстрамустин против самостоятельной АДТ Randomization: ADT + docetaxel + estramustine versus only ADT	413	8-летняя БРВ была выше в группе комбинированного лечения и составила 62 % против 50 % в группе АДТ; $p = 0,017$ 8-year RFS was higher in the combination treatment group and was 62 % versus 50 % in the ADT group; $p = 0.017$
SPCG 12 trial	Рандомизация: доцетаксел без кортикостероидов или АДТ против активного наблюдения Randomization: docetaxel without corticosteroids or ADT versus active observation	459	У 44,8 % мужчин, получавших доцетаксел, зарегистрировано наличие биохимического прогрессирования при медиане наблюдения 56,8 мес; $p = 0,78$ In 44.8 % of men receiving docetaxel, biochemical progression was observed at median follow-up duration 56.8 months; $p = 0.78$

Примечание. RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; АДТ – андрогендепривационная терапия; GETUG – Genito-Urinary Group and the French Association of Urology; БРВ – безрецидивная выживаемость; SPCG – Scandinavian Prostate Cancer Group.
Note. RTOG – Radiation Therapy Oncology Group; ADT – androgen deprivation therapy; GETUG – Genito-Urinary Group and the French Association of Urology; RFS – recurrence-free survival; SPCG – Scandinavian Prostate Cancer Group.

риска, которым до РПЭ назначалась неoadъювантная химиогормонотерапия (3 цикла доцетаксела, применение бусерелина в течение 3 мес и ежедневный прием бикалутамида). У всех пациентов наблюдалось снижение уровня ПСА до 97,3 %. По данным проведенной до и после операции магнитно-резонансной томографии отмечено уменьшение объема опухоли на 46,4 %, однако полного патологического ответа не наблюдалось. В ходе лечения были зафиксированы высокие уровни непереносимости и токсичности проводимой терапии. Так, частота лейкопении составила 53,8 %, нейтропении – 90,0 % и фебрильной нейтропении – 13,0 % [39].

Опция неoadъювантной терапии играет важную роль в клинических исследованиях, обеспечивая быстрое получение данных о потенциальной пользе новых препаратов и предиктивных биомаркерах. В НИИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится проспектив-

ное исследование эффективности применения доцетаксела и дегареликса в качестве неoadъювантной химиогормонотерапии перед РПЭ при РПЖ высокого и очень высокого риска, сравнивающее режим стандартного лечения (РПЭ) с лекарственным (доцетаксел 75 мг/м² внутривенно капельно каждый 21 день + дегареликс 240 мг подкожно (разделенный на 2 введения по 120 мг), затем каждые 28 дней в поддерживающей дозе по 80 мг). Результаты данного исследования будут представлены позже, однако уже сейчас можно говорить о статистически значимом уменьшении объема предстательной железы и уровня ПСА, а также о приемлемом профиле токсичности и переносимости. Планируется продолжение проведения исследования с включением новых пациентов, оценкой БРВ и выполнением поставленных задач.

Таким образом, РПЖ высокого риска является гетерогенной группой заболеваний, имеющей

различные подходы в тактике лечения. Во многом успех заключается в результатах мультимодальной терапии. РПЭ у больных РПЖ группы высокого риска в настоящее время может быть использована в составе комбинированного лечения, а у части пациентов и как радикальный метод с обнадеживающими онкологическими результатами. Радикальное лечение с последующим исследованием операционного материала позволяет выполнить более точную патоморфологическую классификацию с определением группы пациентов, нуждающихся в проведении адъювантной терапии. Значимыми предикторами БРВ в этой группе больных являются наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах и положительный хирургический край.

Лучевая терапия РПЖ высокого риска является одним из ведущих вариантов лечения, особенно пожилых больных и пациентов, имеющих другие сопутствующие заболевания.

При суммировании данных об АДТ в сочетании с ЛТ можно сказать, что такая комбинация явно улучшает результаты лечения по сравнению с проведением только ЛТ. Любая продолжительность АДТ лучше, чем ее отсутствие. Проведение длительной АДТ (3 года) увеличивает общую выживаемость по сравнению с короткими курсами гормональной терапии (6 мес).

Необходимо проведение дальнейших исследований, позволяющих раннее и точное выявление заболеваний высокого и очень высокого риска, в целях разработки более эффективных парадигм лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Мерабишвили В.М., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007. С. 69–102. [Chissov V.I., Merabishvili V.M., Starinsky V.V. et al. Malignant tumors in the world, Russia, St. Petersburg. Saint Petersburg, 2007. P. 69–102. (In Russ.)].
2. Moyer V.A. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120–34. DOI: 10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459. PMID: 22801674.
3. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz B.S. 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. PMID: 9749478.
4. Mano R., Eastham J., Yossepowitch O. The very high risk prostate cancer – a contemporary update. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(4):340–8. DOI: 10.1038/pcan.2016.40. PMID: 27618950.
5. Yossepowitch O., Eggener S.E., Bianco F.J. et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol* 2007;178(2):493–9. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.105. PMID: 17561152.
6. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2015.
7. Magli A., Morett E., Tullio A. et al. Hypofractionated simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) with pelvic nodal irradiation and concurrent androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: results of a prospective phase II trial. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(2):269–76. DOI: 10.1038/s41391-018-0034-0. PMID: 29520019.
8. Mohler J.L., Kantoff P.W., Armstrong A.J. et al. Prostate cancer, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(5):686. PMID: 24812137.
9. Walz J., Joniau S., Chun F.K. et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(5):765–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09594.x. PMID: 20875089.
10. Rusthoven C.G., Waxweiler T.V., DeWitt P.E. et al. Gleason stratifications prognostic for survival in men receiving definitive external beam radiation therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2015;33(2):71.e11–9. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.07.010. PMID: 25151595.
11. Soares R., Eden G. Surgical treatment of high-risk prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2015;67(1):33–46. PMID: 25358908.
12. Носов Д.А., Гладков О.А., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 421–432. [Nosov D.A., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors: Practical Recommendations RUSSCO #3s2*, 2017. Pp. 421–432. (In Russ.)].
13. Spahn M., Weiss C., Bader P. Long-term outcome of patients with high-risk prostate cancer following radical prostatectomy and stage-dependent adjuvant androgen deprivation. *Urol Int* 2010;84:164–73. PMID: 20215820.
14. Joniau S., Briganti A., Gontero P. et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol* 2015;67(1):157–64. DOI: 10.1016/j.euro.2014.01.020. PMID: 24486307.
15. Sundi D., Wang V.M., Pierorazio P.M. et al. Very-high-risk localized prostate cancer: definition and outcomes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(1):57–63. DOI: 10.1038/pcan.2013.46. PMID: 24189998.
16. Sundi D., Wang V., Pierorazio P.M. et al. Identification of men with the highest risk of early disease recurrence after radical prostatectomy. *Prostate* 2014;74(6):628–36. DOI: 10.1002/pros.22780. PMID: 24453066.
17. NCCN Guidelines version 4.2013. Prostate cancer. National Comprehensive Cancer Network. 2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
18. 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. PMID: 17296374.
19. Nanda A., Chen M.H., Renshaw A.A. et al. Gleason Pattern 5 prostate cancer: further stratification of patients with high-risk disease and implications for future randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1419–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.027. PMID: 19131185.
20. Heidenreich A., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
21. Bolla M., Van Tienhoven G., Warde P. et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0. PMID: 20933466.

22. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103–6. PMID: 12126818.
23. Warde P., Mason M., Ding K. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104–11. PMID: 22056152.
24. Lycken M., Garmo H., Adolffson 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. PMID: 24736041.
25. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60:64–71. PMID: 12231053.
26. 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. PMID: 29511636.
27. Horwitz E.M., Bae K., Hanks G.E. et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497–504. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.9021. PMID: 18413638.
28. Nader R., El Amm J., Aragon-Ching J.B. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl* 2018;20(3):221–9. DOI: 10.4103/aja.aja_40_17. PMID: 29063869.
29. Boorjian S.A., Blute M.L. Surgical management of high risk prostate cancer: the Mayo Clinic experience. *Urol Oncol* 2008;26(5):530–2. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.03.009. PMID: 18774468.
30. Велиев Е.И., Соколов Е.А., Лоран О.Б. и др. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2014;10(1):53–7. [Veliyev E.I., Sokolov E.A., Loran O.B. et al. High-risk prostate cancer: The oncological efficiency of radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;10(1):53–7. (In Russ.)].
31. 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. PMID: 22153925.
32. 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. PMID: 16797831.
33. Serni S., Masieri L., Minervini A., Lapini A., Nesi G., Carini M. Cancer progression after anterograde radical prostatectomy for pathologic Gleason score 8 to 10 and influence of concomitant variables. *Urology* 2006;67:373–378.
34. Abdollah F., Sun M., Thuret R. et al. A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *Eur Urol* 2011;59(1):88–95. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.10.003. PMID: 20965646.
35. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(7):787–94. DOI: 10.1016/S1473-2045(15)00011-X. PMID: 26028518.
36. Sandler H.M., Hu C., Rosenthal S. et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *J Clin Oncol* 2015;33:LBA5002.
37. Al-Shukri S.H., Valdman A., Boravets S. Impact of genetic factors on prostate cancer progression in patients treated by radical prostatectomy. *International Fr. – Russian symposium of oncurology: abstracts*. SPb., 2005. P. 2.
38. Атдурев В.А., Ледяев Д.С., Геюшов И.Х. и др. Отдаленные онкологические результаты радикальной простатэктомии в группе пациентов высокого риска. Материалы XIII Международного конгресса Российского общества онкоурологов, 2018. 19 с. [Atduev V.A., Ledyayev D.S., Geyushov I.Kh. et al. Remote oncological results of radical prostatectomy in the group of high-risk patients. XIII International Congress of the Russian Society of Oncurology, 2018. P. 19. (In Russ.)].
39. Thalgot M., Horn T., Heck M.M. et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:20. DOI: 10.1186/1756-8722-7-20. PMID: 24598155.

Вклад авторов

Н.Н. Бувич: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, обсуждение результатов и выводов, написание теста рукописи; С.А. Проценко, А.К. Носов: обзор публикаций по теме статьи, научная консультация, разработка концепции статьи и основных ее выводов; С.А. Рева, А.С. Артемьева, М.В. Беркут: обзор публикаций по теме статьи, обсуждение результатов.

Authors' contributions

N.N. Buevich: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, discussion of results and conclusions, article writing; S.A. Protsenko, A.K. Nosov: reviewing of publications of the article's theme, scientific advice, development of the concept of the article and its main conclusions; S.A. Reva, A.S. Artemyeva, M.V. Berkut: reviewing of publications of the article's theme, discussion of the results.

ORCID авторов/ORCID of authors

Н.Н. Бувич/N.N. Buevich: <https://orcid.org/0000-0001-9937-0439>
 С.А. Рева/S.A. Reva: <https://orcid.org/0000-0001-5183-5153>
 А.С. Артемьева/A.S. Artemyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 28.12.2018. **Принята к публикации:** 15.02.2019.

Article received: 28.12.2018. **Accepted for publication:** 15.02.2019.