

# Прогностические факторы выживаемости больных при раке предстательной железы

А.А. Грицкевич<sup>1</sup>, В.Л. Медведев<sup>4</sup>, А.А. Костин<sup>3</sup>, И.Г. Русаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва

<sup>2</sup> Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, г. Москва

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр радиологии, г. Москва

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт-Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, кафедра урологии Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар

## Сведения об авторах:

Грицкевич А.А. – к.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения Института хирургии им. А.В. Вишневского, e-mail: grekaa@mail.ru

Gritskevich A.A. – PhD, Senior Researcher of the urology department of the Vishnevsky Institute of Surgery, e-mail: grekaa@mail.ru

Медведев В.Л. – д.м.н., профессор, руководитель Краевого уронефрологического центра «Научно-исследовательского института-Краевой клинической больницы №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара, заведующий кафедрой урологии Кубанского государственного медицинского университета, e-mail: Medvedev\_vl@mail.ru

Medvedev V.L. – Dr. Sc., professor, head of the Regional Urological Center «S.V. Ochapovsky Research Institute-Regional Clinical Hospital № 1», Krasnodar, head of the Department of Urology of the Kuban State Medical University, e-mail: Medvedev\_vl@mail.ru

Костин А.А. – д.м.н., профессор, первый зам. директора Национального медицинского исследовательского центра радиологии; зав. кафедрой урологии, онкологии, радиологии Российского

университета дружбы народов, e-mail: andocrey@mail.ru

Kostin A.A. – Dr. Sc., professor, first director deputy of the National Medical Research Center for Radiology; head. Department of Urology, Oncology, Radiology, Peoples' Friendship University of Russia, e-mail: andocrey@mail.ru

Русаков И.Г. – д.м.н., профессор, зам. главного врача ГКБ им. Д.Д. Плетнева по онкологии, Москва, e-mail: igorrusakov@mail.ru

Rusakov I.G. – Dr. Sc., professor, deputy chief physician on oncology of the D.D. Pletnev City Clinical Hospital, e-mail: igorrusakov@mail.ru

В Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимающая второе место после опухолей легких. Доля РПЖ в структуре онкозаболеваний составляет 14,4%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 году составил 40 на 100 000 мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2015 г., составило 38 812, тогда как в 2005 г. было зафиксировано 16 861 больных, прирост заболеваемости за последние 10 лет составил +105,7%. Важно отметить, что при общем снижении смертности от всех онкозаболеваний, смертность от РПЖ растет: в 2005 г. было 8192 летальных исходов, в 2015 г. – уже 11987. Несмотря на значительное увеличение числа больных с ранними формами заболевания, 45% пациентов при выявлении заболевания имеют местно-распространенные и метастатические формы [1].

Зная неагрессивный характер большинства типов РПЖ, а также

тот простой факт, что это заболевание скорее связано с возрастом, чем с другими факторами, большой клинической проблемой является определение абсолютных показателей для назначения адекватного лечения. Риск чрезмерной диагностики и чрезмерного лечения во многих случаях РПЖ является реальным и вызывает много вопросов. В последние годы сформировалась устойчивая тенденция к изучению выбора наиболее подходящей стратегии и наиболее подходящего вида лечения РПЖ. Учитывая медленные темпы развития и прогрессирования РПЖ и возраст больных, риск смерти от сопутствующих заболеваний часто превышает риск смерти от РПЖ. В то же время лечебные вмешательства, которые проводят при РПЖ, обладают выраженными побочными эффектами и существенно влияют на качество жизни больных. В связи с этим при планировании тактики необходимо тщательно проанализировать факторы риска, связанные с одной стороны с потенциалом прогрессирования рака и с другой

стороны – с состоянием соматического здоровья и ожидаемой продолжительностью жизни [2-6]. Настоящая работа предполагает изучение прогностических факторов выживаемости для понимания адекватного клинического подхода в стратегии лечения РПЖ.

*Цель исследования:* улучшение результатов лечения больных РПЖ на основании выделенных факторов прогноза выживаемости в зависимости от клинико-морфологической характеристики опухоли, соматических данных, тяжести интеркуррентных заболеваний, вида лечения и осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные 1127 больных с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ. Был проведен ретроспективный анализ лечения больных локализованным (T0-T2cNx-0M0), местнораспространенным (T3a-T4Nx/0M0) и метастатическим (TлюбоеNx/1M1a-1c) РПЖ. Больные наблюдались и проходили лечение в ФГБУ «Институт

хирургии им. А.В. Вишневого» г. Москвы, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГКБ №57)» г. Москвы, ГБУЗ "ГП №218" г. Москвы, ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» г. Краснодара с 1995 по декабрь 2016 гг. включительно.

Возраст больных на момент включения в исследование колебался от 41 до 89 лет, средний возраст –  $65,4 \pm 5,2$  года. В группу хирургического лечения (радикальная простатэктомия – РПЭ) включено 495 больных, в группу лучевых (гормонолучевых) методов лечения – 256 больных, в группу андрогенной депривации – 305 больных и в группу отсроченного лечения (активное наблюдение/выжидательная тактика) – 71 больной. У 447 (39,7%) больных был локализованный РПЖ, у 399 (35,4%) – местно-распространенный и у 281 (24,9%) больного – метастатический РПЖ. У 435 (38,6%) больных сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) был  $\leq 6$  баллов, у 478 (42,4%) – 7 баллов и у 198 (17,6%) – 8-10 баллов. Из 478 больных с индексом Глисона равным 7, у 238 (21,1%) больных сумма складывалась как 3+4, и у 240 (21,3%) – как 4+3. У 16 (1,4%) больных после РПЭ при тотальном морфологическом исследовании опухоли не было обнаружено (pT0).

При сравнении всех групп лечения по ряду клинико-морфологических и соматических признаков имели место статистически значимые отличия, связанные с селекцией больных для различных видов специального лечения из-за степени распространенности опухолевого процесса и сопутствующей патологии.

Общие сроки наблюдения за больными составили 1–213 месяцев, средний период –  $43,5 \pm 10,5$  месяцев. При медиане наблюдения 49 месяцев (ИКР: 31-77 месяцев) из 1127 больных 704 (62,5%) были живы. В процессе специального лечения находился 251 (22,3%) больной. За время наблюдения всего погибло 423 (37,5%) больных: 189 (16,8%) –

от прогрессирования кастрат резистентного РПЖ (КРРПЖ), 228 (20,2%) – от причин, не связанных с РПЖ. От осложнений лечебных мероприятий умерло 6 (0,5%) больных: 4 (0,3%) – из группы радикальной простатэктомии и 2 (0,2%) – из группы дистанционного лучевого лечения (ДЛТ).

Для решения поставленных в исследовании задач проведен подгрупповой анализ результатов лечения локализованного, местно-распространенного и метастатического РПЖ с многофакторным анализом влияния на выживаемость больных клинико-морфологических и соматических прогностических факторов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Группа хирургического лечения

В группу хирургического лечения включено 325 (65,7%) больных с локализованным РПЖ, 94 (19%) больных местно-распространенным РПЖ и 76 (15,4%) больных метастатическим РПЖ.

Наличие опухолевого роста по линии резекции (ПХК) было выявлено у 15,6% больных. Наиболее частой (29,9%) локализацией являлась зона апекса предстательной железы (ПЖ). У 24,7% пациентов ПХК был отмечен в зоне шейки мочевого пузыря, у 14,3% – в боковых отделах, у 31,1% – в базальных отделах ПЖ. У 20,8% больных имел место мультифокальный ПХК. При сравнении частоты выявления ПХК у больных с интракапсулярными и экстракапсулярными опухолями отмечены статистически достоверные различия ( $p < 0,001$ ).

При оценке взаимосвязи предоперационного уровня простатспецифического антигена (ПСА) и стадии pTNM определена статистически достоверная умеренная корреляция концентрации ПСА и стадии pTNM ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ). Выявлена статистически достоверная умеренная прямая корреляция меж-

ду уровнем ПСА и стадией N+ ( $r = 0,28$ ,  $p < 0,0001$ ). Таким образом, предоперационный уровень ПСА может являться самостоятельным фактором прогноза, достоверно коррелирующим с такими патоморфологическими данными, как распространенность первичной опухоли (экстракапсулярная инвазия, инвазия семенных пузырьков), наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. Было выявлено, что имеется прямая корреляция риска вероятности стадии pT3a и уровнем ПСА, плотностью ПСА, послеоперационным индексом Глисона. Была отмечена строгая корреляция с ангиолимфатической инвазией (АЛИ). Размеры ПЖ и перинеуральная инвазия (ПНИ) не оказывали значимого влияния на риск экстракапсулярной экстензии. Вероятность стадии pT3b также коррелировала с уровнем и плотностью ПСА. Корреляция значительно усиливалась при увеличении послеоперационного индекса Глисона, выявлении ПНИ и АЛИ. Регионарное прогрессирование взаимосвязано с уровнем и плотностью ПСА, индексом Глисона. Значимого влияния ПНИ и АЛИ на регионарное метастазирование не оказывало. При наличии ПНИ отмечено увеличение частоты прорастания капсулы железы опухолью ( $p = 0,055$ ) и инвазии семенных пузырьков ( $p < 0,0001$ ). Отмечено повышение риска увеличения стадии pN+ с 11,8 до 15,3%, а также вероятности выявления индекса Глисона больше 7 с 35,3 до 43,5% при распространении опухоли по ходу нервных волокон, однако разница результатов между группами не достигла статистической достоверности. Влияние ПНИ на частоту ПХК получено не было ( $p = 0,215$ ). Наличие АЛИ было ассоциировано с достоверным увеличением частоты выявления индекса Глисона больше 7 ( $p = 0,031$ ), экстракапсулярной экстензией ( $p < 0,0001$ ), инвазией семенных пузырьков ( $p < 0,0001$ ), а также тенденцией к повышенному

рису развитию регионарного прогрессирования ( $p=0,075$ ). Не выявлено влияния АЛИ на риск ПХК ( $p=0,450$ ).

Также была выявлена взаимосвязь ПХК с индексом Глисона и стадией рТ3а и рТ3б. Статистически значимая связь имела только при степени местной распространенности ( $p=0,0001$ ). Имелась слабая связь с предоперационным уровнем ПСА и ПХК ( $r=0,145$ ;  $p=0,033$ ). Можно сделать вывод, что уровень ПСА, плотность ПСА и объем ПЖ не позволяют прогнозировать риск радикального удаления опухоли. Не выявлено взаимосвязи между ПХК и ПНИ, АЛИ, а также с метастазами в лимфатические узлы.

При медиане наблюдения 58 месяцев из 495 больных, включенных в исследование, 444 (89,7%) были живы, при этом у 370 (74,7%) пациентов отсутствовали признаки болезни. В процессе специального лечения находилось 74 (14,9%) больных: 58 (11,7%) – с ПСА-рецидивом, 2 (0,4%) – с местным рецидивом, 5 (1%) – с метастазами и 9 (1,8%) – со стадией M1b.

За время наблюдения в группе хирургического лечения умер 51 (10,3%) больной: 11 (2,2%) – от прогрессирования КРРПЖ, 36 (7,3%) – от причин, не связанных с РПЖ. От осложнений простатэктомии умерло 4 (0,8%) больных: у 1 (0,2%) развился острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 3 (0,6%) – тромбоз легочной артерии (ТЭЛА). Рецидивы РПЖ выявлены у 20,8% из 495 больных. 5-ти, 10-ти и 15-летняя общая выживаемость (ОВ) в группе составила 93,6%, 85,7% и 76,8%; онкоспецифическая (ОСВ) – 98,4%, 95,7% и 91,2%; выживаемость без ПСА-рецидива – 79,4%, 76,7% и 73,8%; без местной прогрессии – 95,7%, 90,5% и 87,1%; безметастатическая выживаемость – 97,2%, 94,3% и 90,7%, соответственно.

Были определены независимые прогностические факторы выживаемости без ПСА-рецидива:

- *предоперационный уровень ПСА*. 5-ти и 10-летняя выживаемость

при ПСА >20 нг/мл составила 41,2% и 38,4%, при ПСА ≤10 нг/мл – 89,8% и 88,9%, соответственно ( $p=0,005$ );

- *стадия заболевания*. При стадии ≥рТ3б 5-ти и 10-летняя выживаемость составила 37,8% и 35,2%, в то время как при стадии ≤рТ3а 83,6% и 74,6% ( $p=0,005$ ), отмечено значительное снижение выживаемости до 10,6% ( $p=0,001$ ) при стадии рN+;

- *метастазирование в лимфатические узлы (ЛУ)*. 5-ти летняя выживаемость при множественных метастазах в ЛУ составила 6,5%, при единичных – 37,1% ( $p=0,003$ );

- *послеоперационный индекс Глисона*. При послеоперационном индексе Глисона ≥8 5-ти и 10-летняя выживаемость составила 45,2% и 40,1%, соответственно, при индексе Глисона ≤6 – 91,6% и 88,2% ( $p=0,007$ );

- *положительный хирургический край*. При протяженном ПХК 5-ти и 10-летняя выживаемость составила 45,3% и 42,4%, при непротяженном ПХК – 79,8% и 76,5%, соответственно ( $p=0,039$ ).

РПЖ был причиной смерти у 11 (2,2%) из 495 оперированных больных (21,6% от всех смертей после операции). Независимыми прогностическими факторами ОСВ явились:

- *метастазы в лимфатические узлы*. При наличии метастазов в ЛУ 5-ти и 10-летняя ОСВ составила 86,9% и 65,9% по сравнению с 99,4% и 97,5% выживаемостью при стадии N0 ( $p=0,012$ );

- *множественные метастазы в лимфатические узлы*. При множественном метастазировании в ЛУ уровень 5-ти и 10-летней ОСВ со-

ставил 76,4% и 0% при 97,8% и 66,9% выживаемости в случае отсутствия метастазирования ( $p=0,018$ );

- *юкстарегинарное метастазирование*. 5-летняя ОСВ при отсутствии метастазирования составила 99,4% и 56,0% – при метастазировании ( $p=0,013$ );

- *послеоперационный индекс Глисона*. 5-ти и 10-летняя ОСВ составила 99,6% и 99,3% при индексе Глисона ≤6, соответственно, и 95,7% и 91,5% при сумме баллов >6 ( $p=0,039$ );

- *костные олигометастазы*. Пациенты с костными олигометастазами после простатэктомии на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ) от РПЖ не погибли ( $p=0,055$ ).

За время наблюдения в группе хирургического лечения умер 51 (10,3%) больной: 11 (2,2%) – от прогрессирования КРРПЖ, 36 (7,3%) – от причин, не связанных с РПЖ. От осложнений простатэктомии умерло 4 (0,8%) больных: ОИМ (один больной; 0,2%), ТЭЛА (3 больных; 0,6%). Причины смерти приведены в таблице 1.

Независимыми прогностическими факторами общей выживаемости (ОВ) являлись:

- *возраст больных*. Отмечено повышение 5-ти и 10-летней ОВ до 94,5% и 87,2% у лиц моложе 70 лет, у лиц старше 70 лет этот показатель равен 87,7% и 72,9%, соответственно ( $p=0,045$ );

- *операционный индекс Глисона*. У больных с индексом Глисона ≥8 5-ти и 10-летняя ОВ составила 89,3% и 81,7%, при индексе Глисона ≤6 – 95,7% и 89,2% до ( $p=0,048$ );

- *множественные метастазы в лимфатические узлы*. Отмечено, что

Таблица 1. Характеристика летальности у больных после простатэктомии

Причина смерти	n=51	
	n	%
Осложнения простатэктомии	4	7,8
Прогрессирующий КРРПЖ	11	21,7
Второе онкологическое заболевание	9	17,6
Сердечно-сосудистая патология	23	45,1
Другие причины: болезни, травмы	4	7,8

у больных без метастазирования 5-ти и 10-летняя ОВ составила 85,8% и 65,6%, у больных с метастазами в ЛУ – 54,7% и 0%, соответственно ( $p=0,023$ );

- *юкстарегинарное метастазирование*. Отмечено снижение 5-ти летней ОВ с 99,8% у больных без метастазирования до 49,7% – с метастазированием ( $p=0,041$ );

- *благополучный соматический статус* (Индекс Чарльсона – ИКЧ  $\leq 1$ ). 5-ти и 10-летняя ОВ при ИКЧ  $> 1$  составила 91,4% и 84,2% и 96,2% и 90,2% при благополучном соматическом статусе, соответственно ( $p=0,025$ ).

### Группа гормонолучевого лечения

В исследование включены пациенты в стадии cT1a-T4N0/1M0. Больные, исходя из задач, были распределены на 4 группы:

- ДЛТ в монорежиме ( $n=63$ );
- ДЛТ + адьювантная депривационная терапия (АДТ) длительностью 3 месяца ( $n=71$ );
- ДЛТ + АДТ длительностью 3 месяцев ( $n=55$ );
- ДЛТ + длительная АДТ ( $n=67$ ).

Средний возраст больных составил  $69,8 \pm 7,1$  года, медиана – 70 лет (ИКР: 66-74 года, вариация 50-88). В группу лучевого лечения включено 43 (16,8%) больных с локализованным РПЖ, 198 (77,3%) – местно-распространенным РПЖ и 15 (5,9%) больных метастатическим (N+) РПЖ. Подавляющее большинство больных ( $n=202$ ; 78,9%) относились к группе высокого риска прогрессирования и 39 (15,8%) – к группе промежуточного и низкого риска. У 15 (5,9%) больных была категория N+, индекс Чарльсона составил  $0,82 \pm 0,91$ .

Из 256 больных, включенных в исследование, 110 (42,9%) живы (68 пациентов – без признаков болезни). В процессе специального лечения находились 42 (16,4%) больных: 17 (6,6%) имели ПСА-рецидив, 12 (4,7%) – местный рецидив, 13 (5,1%) – метастазирование. За время наблюдения в группе ДЛТ умерли 146 (57,1%) больных: 52 (20,4%) – от про-

грессирования КРРПЖ, 94 (36,7%) от причин, не связанных с РПЖ. От осложнений ДЛТ умерло 2 (0,8%) больных: язвенно-некротический ректит (флегмона малого таза) ( $n=1$ ; 0,4%), язвенный цистит, микроцист (кровотечение) ( $n=1$ ; 0,4%).

Преимущество длительной андрогенной депривационной терапии выявлено при сравнении 10-летней безрецидивной выживаемости (БРВ) с группами ДЛТ в монорежиме, ДЛТ +3-х и 6-ти месячной АДТ: 38,7% и 23,4%, 29,7%, 30,9%, соответственно ( $p=0,018$ ). Медиана до клинического рецидива в группе длительной АДТ достоверно отличалась при сравнении с группой ДЛТ в монорежиме: 46 против 29 месяцев. Достоверно отличалась 5-ти и 10-летняя выживаемость без клинического прогрессирования между длительной АДТ (82,9%, 63,4% соответственно) и остальными группами: группа ДЛТ (65,3%, 45,8%), группа ДЛТ+3-х месячная АДТ (71,5%, 55,7%) и группа ДЛТ+6-ти месячная АДТ (70,2%, 58,9%) ( $p=0,005$ ).

Были изучены независимые прогностические факторы риска биохимического рецидива (БХР) у мужчин с длительной гормонолучевой терапией. Сильное влияние на риск рецидива оказывал надир ПСА  $\geq 0,5$  нг/мл (ОР 1,13, ДИ 1,02-1,25;  $p=0,011$ ) и индекс Глисона  $\geq 8$  (ОР 3,90; ДИ 1,16-15,54;  $p=0,003$ ). Менее значимым был возраст мужчин моложе 70 лет ( $p=0,042$ ), стадия N+ ( $p=0,021$ ) и наличие местно-распространенного РПЖ ( $p=0,015$ ). На границе статистической значимости было влияние уровня ПСА  $> 20$  нг/мл ( $p=0,048$ ) и наличия ожирение (индекс массы тела – ИМТ  $\geq 30$ ) ( $p=0,051$ ).


За время наблюдения в группе ДЛТ умерли 146 (57,1%) больных: 52 (20,4%) – от прогрессирования КРРПЖ, 94 (36,7%) – от причин, не связанных с РПЖ. Лучшая 5-ти и 10-ти летняя ОСВ отмечена у больных без метастазов в ЛУ – 98,4%, 76,3% и в группе длительного гормонолучевого лечения – 86,2% и 81,6%, соответственно.

Независимыми факторами прогноза ОСВ являлась:

- длительная *гормонолучевая терапия* (ОР 0,79, ДИ 0,61-0,97,  $p=0,027$ );
- *индекс Глисона*  $\geq 8$  (ОР 1,56, ДИ 1,18-2,41,  $p=0,031$ ).
- *стадия N+* (ОР 2,23, ДИ 1,31-3,90,  $p=0,033$ );
- *степень дифференцировки и уровень ПСА* не подтвердили своего влияния на ОСВ ( $p>0,05$ ).

При анализе ОВ отмечено достоверное улучшение выживаемости больных в группе ДЛТ+длительное АДТ лечение и в группе ДЛТ в монорежиме ( $p=0,010$ ). Показатели ОВ в группах монорежима ДЛТ и 3-х и 6-ти месячной АДТ не имеют отличий. На увеличение ОВ положительно влияла длительность АДТ (ОР 0,81, ДИ 0,68-0,96,  $p=0,038$ ), стадия N0 (ОР 2,19, ДИ 1,42-3,60,  $p=0,039$ ), возраст мужчин моложе 70 лет (ОР 0,85, ДИ 0,72-0,96,  $p=0,018$ ). Из конституциональных факторов положительно влияло благополучное соматическое состояние больного ( $p=0,016$ ). Отсутствие ожирения (ИМТ  $< 30$ ) было на границе статистической значимости ( $p=0,053$ ). Было выявлено, что в группе длительной АДТ отмечена более высокая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с группой ДЛТ в монорежиме и короткой гормонолучевой терапией ( $p>0,05$ ).

### Группа андрогенной депривации

В группу АДТ вошли больные с локализованной формой РПЖ ( $n=23$ ; 7,5%), местно-распространенной формой ( $n=92$ ; 30,2%) и генерализованным раком ( $n=190$ ; 62,3%). Отдаленные метастазы (M1a-c) выявлены у 180 больных (94,7%). Клинически изолированные регионарные метастазы (N1) определялись у 10 (5,3%) больных, только юкстарегинарные – у 17 (8,9%). Регионарные и отдаленные метастазы имелись у 86 (45,3%) пациентов, только отдаленные – у 94 (49,4%). Висцеральные метастазы преимущественно в легких и печени 

встречались у 15 (7,9%) больных. Подавляющее большинство пациентов имели поражение осевого скелета костными метастазами ( $n=122$ ; 82,4%). Очаги, поражающие грудную клетку, череп и трубчатые кости, отмечены у 63 (42,6%) больных. У 25 (8,2%) пациентов выявлены опухоли с дифференцировкой 4-6 балла по шкале Глисона, у 207 (67,9%) – 7 баллов и у 73 (23,9%) – 8-10 баллов. Средняя концентрация ПСА составила  $224,5 \pm 395,1$  нг/мл. Медиана составила 202,5 нг/мл (ИКР: 108,5 – 436,5, вариация 6,1-3025). Индекс Чарльсона был равен  $0,89 \pm 0,95$ . Наиболее распространенными клинически значимыми интеркуррентными заболеваниями, выявленными у 305 больных, являлись артериальная гипертензия (37,7%) и ишемическая болезнь сердца (51,1%). Индекс массы тела составил  $27,2 \pm 3,4$ , ожирение ( $ИМТ > 30$ ) имело место у 108 (35,4%) больных.

При медиане наблюдения 37 месяцев (ИКР: 19-58 месяцев) из 305 больных, включенных в исследование, 126 (41,3%) живы (все с признаками болезни). За время наблюдения 179 (58,7%) больных погибли: 121 (67,6%) – от КРРПЖ, 58 (32,4%) – от причин, не связанных с РПЖ. Без кастрационной рефрактерности живых больных – 45 (14,8%). До десяти лет дожили больные только с локализованными формами РПЖ. Таким образом всего больных, доживших до КРРПЖ было 211 (69,2%).

5-ти и 10-летняя выживаемость 305 больных без резистентности к АДТ составила 36,4% и 2,3%.

Независимыми факторами выживаемости без КРРПЖ являлись:

- уровень щелочной фосфатазы (ЩФ)  $> 250$  Ед/л ( $p=0,047$ );
- стадии *cM1* ( $p=0,006$ );
- болевой синдром в костях ( $p=0,039$ );
- уровень надир ПСА  $> 4$  нг/мл ( $p=0,009$ );
- на границе статистической достоверности было наличие аппендикулярных костных метастазов ( $p=0,053$ ).

5-ти, 10-летняя ОСВ 305 боль-

ных в группе АДТ составила 41,8% и 4,9%. В многофакторном анализе было подтверждено влияние пяти факторов:

- уровень ЩФ  $> 250$  Ед/л, как снижение 5-летней ОСВ с 46,1% до 37,9% ( $p=0,037$ ),
- стадии *cM1*, как снижение 5-ти и 10-летней ОСВ с 49,1% и 7,5% до 37,4% и 0%, соответственно ( $p=0,011$ ),
- болевой синдром в костях, как снижение 5-ти летней ОСВ с 46,1% до 37,4% ( $p=0,046$ ),
- стадия *cT*  $> 2$ , как снижение 5-ти и 10-летней ОСВ с 48,7% и 6,2% до 37,6% и 0% ( $p=0,041$ ) и
- уровень надир ПСА  $\geq 4$  нг/мл, как снижение 5-ти и 10-летней ОСВ с 56,2% и 5,9% до 28,7% и 0% ( $p=0,004$ ).
- наблюдалась тенденция к ухудшению выживаемости при наличии аппендикулярных костных метастазов ( $p=0,061$ ).

За время наблюдения в группе АДТ умерли 179 (58,7%) больных: 121 (39,7%) – от прогрессирования РПЖ, 58 (19%) от причин, не связанных с РПЖ.

Медиана времени до смерти составила 35 месяцев (ИКИ: 29-41; диапазон от 7 до 145 мес.). 5-ти, 10-летняя ОВ была равна 28,6% и 1,3%, соответственно. В многофакторном анализе было подтверждено влияние только трех факторов:

- стадии *cM1*, как снижение 5-ти и 10-летней ОВ с 38,2% и 1,8% до 20,2% и 0% ( $p=0,041$ );
- уровень надир ПСА  $< 4$  нг/мл, как повышение 5-ти и 10-летней ОВ с 20,7% и 0% до 39,2% и 2,2% ( $p=0,007$ );
- ИКЧ  $\geq 2$ , как снижение ОВ с 38,5% и 2,9% до 20,1% и 0% ( $p=0,019$ );
- наблюдалась тенденция к ухудшению ОВ при уровне ЩФ  $> 250$  Ед/л ( $p=0,067$ ), наличии болевого синдрома в костях ( $p=0,057$ ), стадии *cT*  $> 2$  ( $p=0,072$ ).

#### Группа отсроченного лечения

Больные этой группы были подходящими кандидатами для спе-

циального лечения: хирургического, лучевого или гормонального. В силу различных обстоятельств: самостоятельный отказ или временное воздержание от лечения, выбор стратегии наблюдения, предложенной онкологом, урологом, больные не получали никакого специального онкологического лечения. В данную группу наблюдения включено 56 (78,9%) больных с локализованным РПЖ и 15 (21,1%) больных местно-распространенным РПЖ. У большей половины больных (67,6%) в группе наблюдения определялись умеренно-высоко дифференцированные опухоли (индекс Глисона  $\leq 6$ ). Средний уровень ПСА составил  $10,8 \pm 7,4$  нг/мл, медиана – 8,6 нг/мл (ИКР: 5,1–14,1, вариация 1,2-56). Индекс Чарльсона составил  $1,04 \pm 0,97$ . Наиболее распространенными клинически значимыми интеркуррентными заболеваниями, выявленными у 71 больного, являлись артериальная гипертензия (45,1%) и ишемическая болезнь сердца (69,1%). Индекс массы тела составил  $28,5 \pm 4,1$ , ожирение ( $ИМТ > 30$ ) имело место у 28 (39,4%) больных.

За весь период наблюдения 37 (52,1%) больных в связи с прогрессированием стали получать специальное лечение: 6 (8,5%) больных – ДЛТ, 3 (4,2%) – выполнена РПЭ и 28 (39,4%) – получали АДТ. Из 37 больных четверо самостоятельно обратились для радикального специального лечения (РПЭ и ДЛТ). Все 9 больных, получивших местное специальное лечение, были из группы соматически здоровых мужчин (ИКЧ = 0). ДЛТ и РПЭ была выполнена в течение первых двух лет наблюдения (вариация 7-24 месяца). Гормонотерапию получали преимущественно больные ( $n=25$ ) с отягощенным соматическим статусом (ИКЧ  $\geq 1$ ).

Из 71 больного, включенного в исследование, 24 (33,8%) живы. В процессе специального лечения (АДТ) находится 9 (12,7%) больных. За время наблюдения умерли 47 (66,2%) больных: 5 (10,67%) –

от прогрессирования КРРПЖ, 42 (89,4%) – от причин, не связанных с РПЖ. От осложнений РПЭ и ДЛТ летальности не было (табл. 2).

5-ти и 10-летняя общая выживаемость в группе 71 больного составила 67,3%, 36,7%; опухолеспецифическая – 91,2%, 84,1%, соответственно. Медианы данных показателей выживаемости достигнуты не были. Всего из умерших от других причин погибло 42 (89,4%) больных. Доля неспецифической летальности прямо пропорциональна ухудшению соматического статуса: от 76,9% у соматически здоровых мужчин, до 95,7% больных с ИКЧ  $\geq 2$ . За весь период наблюдения погибло 25 (89,3%) больных из 28 страдавших ожирением (ИМТ  $>30$ ). РПЖ был причиной смерти у 5 (7%) больных наблюдавшихся больных (10,6% от всех смертей).

По данным однофакторного анализа достоверно на ОСВ влияет:

- *возраст больных*: 5-ти и 10-летняя ОСВ при возрасте менее 70 лет – 89,1% и 81,2% против 94,7% и 86,3% более у возрастных ( $p=0,012$ );

- *наличие местно-распространенных форм рака*. При наличии стадии Т3 влияние было слабым: 5-ти и 10-летняя выживаемость составляла 88,2% и 81,6%, против стадии  $\leq T2$  – 95,7% и 87,9%, соответственно ( $p=0,024$ ).

Статистически достоверного влияния других анализируемых клиничко-морфологических показателей (уровень ПСА, степень дифференцировки опухоли, соматический статус и наличие ожирения) на ОСВ получено не было ( $p>0,05$ ). Отсутствие подтвержденной статисти-

ческой значимости других клиничко-морфологических факторов объясняется либо небольшим количеством смертельных исходов или преобладанием значений других характеристик.

Многовариантный анализ также не подтвердил статистическую значимость клиничко-морфологических факторов на ОСВ ( $p>0,05$ ). Очевидно, это можно объяснить небольшим количеством наблюдений смерти от РПЖ.

За время наблюдения умерли 47 (66,2%) больных: 5 (7%) – от прогрессирования КРРПЖ, 42 (59,2%) – от причин, не связанных с РПЖ. Медиана времени до гибели больных от всех причин – 40 месяцев (ИКР: 25-72, вариация 4-137 месяцев). 5-ти и 10-летняя общая выживаемость в группе 71 больного составила 67,3% и 36,7%, соответственно. Основной причиной смерти больных явились сердечно-сосудистые заболевания ( $n=31$ ; 65,9%) (табл. 2).

Независимыми прогностическими факторами являлись:

- *более молодой возраст больных* ( $<70$  лет), как снижение 5-ти и 10-летней ОВ: в возрастной группе до 70 лет ОВ составила 71,2% и 42,3% и 63,1% и 31,6% группе старше 70 лет ( $p=0,031$ ), соответственно;

- *благополучный соматический статус*, как снижение ОВ с 72,5% и 43,2% (при ИКЧ 0-1) до 62,6% и 31,2% ( $p=0,017$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная работа принята с целью улучшения результатов лечения локализованного,

местно-распространенного и метастатического РПЖ. Для достижения полученной цели были изучены и проанализированы безопасность и онкологические результаты различных методов лечения 1127 больных с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ. При сравнении всех групп лечения по ряду клиничко-морфологических и соматических признаков имели место статистически значимые отличия, связанные с селекцией больных для различных видов специального лечения из-за степени распространенности опухолевого процесса и сопутствующей патологии.

Несмотря на агрессивный хирургический подход в лечении больных локализованным и местно-распространенным РПЖ риск рецидива остается достаточно высоким от 14 до 53%. В нашем исследовании в группе хирургического лечения ( $n=495$ ) рецидивы РПЖ выявлены у 103 (20,8%) больных. По данным ряда авторов БХР манифестирует в течение первых нескольких лет после РПЭ, что подтверждено и нашими исследованиями: у 76,7% больных рецидив отмечен в первые 2 года [7-12].

Больным более молодого возраста и стадией сТ3, как правило, предлагаются более агрессивные методы лечения: хирургические. Оперативное лечение больных с местно-распространенным РПЖ по свежим ретроспективным данным демонстрируют 15-летнюю 60% ОСВ и 10-летнюю 75% ОВ [13-17]. По другим ретроспективным данным после РПЭ при стадии сТ3b-Т4 10-летняя ОСВ была выше 87% и ОВ – 65% [18,19]. Однако при хирургическом лечении местно-распространенных форм существенно возрастает риск послеоперационных осложнений и снижения качества жизни. В нашем наблюдении 5-ти и 10-летняя ОСВ при стадии рТ3a демонстрировала 93,7% и 87,3% выживаемость, а при стадии рТ3b – 90,5% и 80,1%, соответственно (многофакторный анализ,  $p > 0,05$ ). ■

Таблица 2. Характеристика летальности в группе наблюдения

Причина смерти	n=47	
	n	%
Осложнения простатэктомии/ДЛТ	–	–
Прогрессирующий КРРПЖ	5	10,6
Второе онкологическое заболевание	3	6,4
Сердечно-сосудистая патология	31	65,9
Другие причины: болезни, травмы	8	17,1

В настоящее время уделяется внимание изучению зависимости выживаемости от ожидаемой продолжительности жизни и коморбидности. При локализованном РПЖ оценка продолжительности жизни более 10 лет является обязательной для определения выгоды в выживаемости от проведенного местного радикального лечения. Однако коморбидный фон является у мужчин более важной прогностической категорией при анализе общей выживаемости при лечении локализованного РПЖ [20].

В нашей серии наблюдений возраст значительно снижал ОВ, особенно на отрезке 5-10 летнего периода наблюдения: с 87,5% до 72,9%. Влияние определялось, как независимая переменная в многофакторном анализе (ОР 1,29, ДИ 1,15-1,54;  $p=0,045$ ). Полученные данные сопоставимы с литературными источниками при длительных наблюдениях [21,22].

В последнее время в литературе при прогнозировании выживаемости придается важное значение активности мужчин, нарушению питания и когнитивным расстройствам. Коморбидность является основным предиктором смерти от других причин после РПЭ [23]. Это отмечено P. Albertsen и соавт., в работе которых больные не получали активного местного лечения [20]. Через 10 лет большинство муж-

чин с индексом коморбидности Чарльсона  $>2$  умерли от других причин, независимо от возраста и агрессивности рака. Агрессивность рака имела малое влияние на ОВ. Мужчины с ИКЧ  $\leq 2$  имеют низкий риск специфической смерти в течение 10 лет, особенно при высокодифференцированных раках. В последнее время для оценки рисков ранней смерти от других причин у больных при радикальных методах лечения все чаще пользуются Шкалой кумулятивного гериатрического риска (CISR-G) [24]. В нашей ретроспективной работе не было возможности пользоваться данным прогностическим инструментом из-за дефицита полной коморбидной информации: показателей эндокринного, метаболического статуса, мышечно-скелетные физиометрические критерии и т.д.

В нашей серии наблюдений отягощенный соматический статус (Индекс Чарльсона  $\geq 2$ ) снижал 5-ти и 10-летнюю ОВ с 96,2% и 90,2% до 91,4% и 84,2%, соответственно. В многофакторном прогнозе этот показатель являлся независимым прогностическим признаком (ОР 1,16, ДИ 1,02-1,35;  $p=0,025$ ). На другие виды выживаемости коморбидность не оказывала влияния ни в однофакторном, ни мультивариантном анализе ( $p>0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ подтверждает эффективность хирургического, гормонолучевого, гормонального метода, а также целесообразность применения отсроченного лечения у определенных групп больных. Длительная АДТ после ДЛТ увеличивает выживаемость без ПСА-рецидива и общую выживаемость. Длительная АДТ, по-видимому, обладает широким спектром отрицательного влияния на метаболический статус мужчин с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Однако таких достоверных данных в нашей работе получено не было. Выбор длительной гормонолучевой терапии целесообразен у больных с неблагоприятным прогнозом течения болезни.

Планируется провести в дальнейшем для всех групп лечения общий многофакторный анализ влияния на выживаемость больных клиничко-морфологических и соматических прогностических факторов, а также вида проводимого лечения. Полученные данные, возможно, позволят говорить об определенной селекции больных для наиболее подходящего вида лечения и возможность прогнозирования дальнейшего течения заболевания. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, факторы прогноза, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, опухолево-специфическая выживаемость.

**Key words:** prostate cancer, prognostic factors, disease-free survival, overall survival, tumor-specific survival.

### Резюме:

**Введение.** Несмотря на неутешительные данные статистики заболеваемости и смертности, рак предстательной железы (РПЖ) в большей степени является медленно растущей опухолью и не во всех случаях является причиной гибели больных. Это и является одной из самых важных проблем для онкологов – какому больному проводить агрессивное лечение из-за быстропрогрессирующего РПЖ, а какому можно выбрать щадящий вид лечения или наблюдение из-за медленно растущей формы рака и соответственно менее опасной для жизни. Эта проблема возникла из-за дефицита или неполного понимания прогностической информации о дальнейшем течении РПЖ с момента его выявления.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ лечения 1127 больных РПЖ. В группу хирургического лечения (радикальная простатэктомия) включено 495 больных, в группу лучевых (гормонолучевых) методов лечения – 256 больных, в группу андрогенной депривации – 305 больных и в группу отсроченного лечения (активное наблюдение/выжидательная тактика) – 71 больной. В исследование включено 447 (39,7%) больных с локализованным РПЖ, 399 (35,4%) больных с местно-распространенным РПЖ и 281 (24,9%) больных метастатическим РПЖ. Результаты. По данным многофакторного анализа

### Summary: Prognostic factors of survival rate in patients with prostate cancer

A.A. Gritskevich, V.L. Medvedev, A.A. Kostin, I.G. Rusakov

**Introduction.** Despite the disappointing statistics of morbidity and mortality rates, prostate cancer is a slow growing tumor and does not always lead to death. Thus, it is of paramount importance for oncologists to decide who should receive aggressive treatment of rapidly progressing prostate cancer and who should undergo gentle treatment or just monitoring due to the slow growing form of tumor, which is less dangerous for one's life. This problem stems from the lack of or from the incomplete understanding of prognostic information about the course of the disease from the moment of its diagnosis.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of treating 1127 patients with prostate cancer was conducted. 495 patients received radical prostatectomy (surgical treatment group); 256 patients received combined X-ray and hormone therapy; 305 patients underwent androgen deprivation, and 71 patients were included into a delayed treatment group with active surveillance and wait-and-see policy. The study included 447 (39.7%) patients with localized prostate cancer, 399 (35.4%) patients with locally advanced prostate cancer and 281 (24.9%) patients with metastatic prostate cancer.

**Results.** Multi-factor analysis revealed independent prognostic factors for every group, which allows to predict the further course of the disease. In the group of patients with surgical treatment, oncospecific survival (OS) was mostly affected by

в каждой группе лечения получены независимые факторы прогноза способные давать оценку дальнейшего течения заболевания. В группе хирургического лечения на ОСВ наиболее сильное влияние оказывало наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), как снижение 5-ти и 10-летней ОСВ до 86,9% и 65,9%, при 99,4% и 97,5% выживаемости при стадии N0 (p=0,012), и на ОВ влиял благополучный соматический статус (Индекс Чарльсона ≤1), как повышение 5-ти и 10-летней ОВ с 91,4% и 84,2% до 96,2% и 90,2% (при ИКЧ >1) соответственно (p=0,025). В группе ДЛТ наиболее сильным влиянием на ОСВ являлась длительность андрогенной депривации (36 месяцев): (ОР 0,79, ДИ 0,61-0,97, p=0,027), а на ОВ – возраст мужчин моложе 70 лет (ОР 0,85, ДИ 0,72-0,96, p=0,018). В группе андрогенной депривации наиболее сильным фактором ОСВ являлся уровень надир ПСА ≥4 нг/мл, как снижение 5-ти и 10-летней ОСВ с 56,2% и 5,9% до 28,7% и 0% (p=0,004), а на ОВ – также уровень надир <4 нг/мл, как повышение 5-ти и 10-летней ОВ с 20,7% и 0% до 39,2% и 2,2% (p<0,05). В группе отсроченного лечения не получено независимых факторов ОСВ больных. На ОВ влиял более молодой возраст больных (<70 лет), как снижение 5-ти и 10-летней ОВ с 71,2% и 42,3% (при <70 лет) до 63,1% и 31,6% (p=0,031), благополучный соматический статус (Индекс Чарльсона ≤1), как снижение ОВ с 72,5% и 43,2% (при ИКЧ 0-1) до 62,6% и 31,2% (p=0,017).

**Обсуждение.** Ретроспективный анализ представленный в настоящей работе подтверждает целесообразность выделения популяции больных с неметастатическим РПЖ и тяжелыми сопутствующими заболеваниями для использования выжидательной тактики. Данная стратегия основана на повышенном риске гибели больных не от РПЖ, а от осложнений сопутствующей патологии. В настоящее время требуются исследования по разработке четкого алгоритма определения понятий активного наблюдения и выжидательной тактики, и соответственно правильного подбора стратегии ведения больных РПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

metastases to lymph nodes: 5-year and 10-year OS rates dropped to 86.9% and 65.9%, respectively, with 99.4% and 97.5% survival rates at the N0 stage (p = 0.012). Good somatic status (Charlson index ≤ 1) affected the general survival (GS): 5-year and 10-year GS rates increased from 91.4% and 84.2% to 96.2% and 90.2%, respectively (Charlson comorbidity index > 1). In the group of distant X-ray therapy, the longevity of androgen deprivation (36 months) mostly affected the OS (RR = 0.79, CI = 0.61-0.97, p = 0.027); GS was mostly depended on the age of men, under 70 (RR = 0.85, CI = 0.72-0.96, p=0.018). In the group of androgen deprivation, the most crucial factor affecting the OS was the PSA nadir level ≥ 4 ng/ml: 5-year and 10-year OS rates dropped from 56.2% and 5.9% to 28.7% and 0%, respectively (p = 0.004); GS was also affected by the PSA nadir level < 4 ng/ml: 5-year and 10-year GS rates increased from 20.7% and 0% to 39.2% and 2.2%, respectively (p < 0.05). There were no independent factors affecting the GS rates in the delayed treatment group. The GS values depended on the age of patients: 5-year and 10-year GS rates decreased from 71.2% and 42.3% to 63.1% and 31.6%, respectively (p = 0.031) in patients, who were older than 70. Good somatic status was also a crucial factor (Charlson index ≤ 1): GS rates decreased from 72.5% and 43.2% (with Charlson comorbidity index from 0 to 1) to 62.6% and 31.2%, respectively (p=0.017).

**Discussion.** The retrospective analysis described in this paper provides a rationale for applying the wait-and-see tactics for a group of patients with non-metastatic prostate cancer and serious accompanying diseases. This strategy is accounted by high risk of lethality due to the complications caused by accompanying diseases, rather than because of prostate cancer. Further research aimed at the development of a concrete algorithm for active surveillance and wait-and-see tactics is being conducted, which therefore implies the right strategy of management of patients with prostate cancer.

**Conclusion.** The retrospective analysis confirms the effectiveness of surgical, hormonal and combined hormonal and X-ray therapies and provides a rationale for delayed treatment in certain groups of patients. Continuous androgen deprivation therapy (ADT) after distant X-ray therapy increases the survival rate without PSA recurrence, as well as the general survival. Continuous ADT apparently has various side effects, which affect the metabolic status of men with high risk of cardiovascular complications.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). [Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: 2017. С.12-36.
2. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006;1-4. doi: 10.1186/1746-1596-1-4
3. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25(3):232-7. doi: 10.1097/MOU.0000000000000157.
4. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(3):288-92. doi: 10.1097/MOU.0000000000000039.
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220
6. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(3):272-7. doi: 10.1200/JCO.2014.55.1192.
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
8. Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol* 2011;59(6):893-9. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.026.
9. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109(1):32-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x.
10. Brockman JA, Alanee S, Vickers AJ, Scardino PT, Wood DP, Kibel AS, et al. Nomogram Predicting Prostate Cancer-specific Mortality for Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2015;67(6):1160-1167. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.019
11. Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, Boorjian SA, Cozzarini C, Gandaglia G, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66(3):479-86. doi: 10.1016/j.eururo.2013.11.045.
12. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760.
13. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohnmuller HG, Scardino PT, et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-90.
14. Ward JE, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6.
15. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-8.
16. Joniau S, Spahn M, Briganti A, Gandaglia G, Tombal B, Tosco L, et al. Pre-treatment tables predicting pathologic stage of locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2015;67(2):319-25. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.013.
17. Freedland SJ, Partin AW, Humphreys EB, Mangold LA, Walsh PC. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease. *Cancer* 2007;109(7):1273-8. DOI:10.1002/cncr.22544
18. Joniau S, Hsu CY, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol* 2012;46(3):164-71. doi: 10.3109/00365599.2011.637956.
19. Moltzahn F, Karnes J, Gontero P, Kneitz B, Tombal B, Bader P, et al. Predicting prostate cancer-specific outcome after radical prostatectomy among men with very high-risk cT3b/4 PCa: a multi-institutional outcome study of 266 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18(1):31-7. doi: 10.1038/pcan.2014.41
20. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1335-41. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2330.
21. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy in men aged ≥70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int* 2008;101(5):541-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07410.x.
22. Sun L, Caire AA, Robertson CN, George DJ, Polascik TJ, Maloney KE, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009;182(5):2242-8. doi:10.1016/j.juro.2009.07.034.
23. Tewari A, Johnson CC, Divine G, Crawford ED, Gamito EJ, Demers R, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004;171(4):1513-9. doi: 10.1097/01.ju.0000117975.40782.95
24. Groome PA, Rohland SL, Siemens DR, Brundage MD, Heaton J, Mackillop WJ. Assessing the impact of comorbid illnesses on death within 10 years in prostate cancer treatment candidates. *Cancer* 2011;117(17):3943-52. doi: 10.1002/cncr.25984.

## REFERENCES (1)

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost i smertnost). [Editors A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova]. M.: 2017. P.12-36.