

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С.П. Кокин¹, К.М. Ньюшко^{1,3}, Б.Я. Алексеев^{2,3}, О.А. Маилян⁴

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России; д. 3, 2-й Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

³ Медицинский институт непрерывного образования «Московский государственный университет пищевых производств»; д. 11, Волоколамское шоссе, Москва, 125080, Россия

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; д. 8, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

Контакт: Кокин Сергей Петрович, kokinsergeip@gmail.com

Аннотация:

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречаемых злокачественных заболеваний в мире у мужчин. «Золотым стандартом» лечения данной патологии остается радикальная простатэктомия. Хорошие отдаленные онкологические результаты Активного наблюдения (АН) пациентов низкой группы риска, а также модификация шкалы Глисона позволила говорить о возможности использования АН у тщательно отобранных пациентов с РПЖ промежуточной группы риска. Внедрение в практику молекулярно-генетических маркеров дает возможность персонализировано выбрать метод лечения.

Цель исследования. Провести систематический обзор литературы, посвященный анализу активного наблюдения у пациентов с РПЖ промежуточной группы риска и существующих молекулярно-генетических маркеров для дополнительной стратификации рисков.

Материалы и методы. При написании обзора были использованы данные об активном наблюдении при РПЖ, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane, e-Library. Поиск в базах данных производился по следующим ключевым словам: активное наблюдение – active surveillance, рак предстательной железы – prostate cancer, промежуточная группа риска – intermediate risk, молекулярно-генетические маркеры – molecular genetic markers.

Результаты. В данный обзор отобрано 39 статей, из которых 24 посвящено Активному наблюдению, 15 – молекулярно-генетическим маркерам агрессивности РПЖ. При анализе результатов АН оценивались такие параметры как процент пациентов без активного (радикального) лечения, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, выживаемость без метастазирования.

Выводы. В настоящее время АН при РПЖ возможно к применению для узкой, тщательно отобранной группы пациентов промежуточной группы риска, внедрение современных молекулярно-генетических маркеров позволит более точно определять объем лечения без ухудшения отдаленных онкологических результатов.

Ключевые слова: рак предстательной железы; активное наблюдение; рак предстательной железы промежуточной группы риска; молекулярно-генетические маркеры РПЖ.

Для цитирования: Кокин С.П., Ньюшко К.М., Алексеев Б.Я., Маилян О.А. Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(3)55-63; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer

LITERATURE REVIEW

S.P. Kokin¹, K.M. Nyushko^{1,3}, B.Ya. Alekseev^{2,3}, O.A. Mailyan⁴

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

³ Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of Ministry of Health of Russia; 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Sergey P. Kokin, kokinsergeip@gmail.com

Summary:

Introduction. Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignant diseases in men in the world. Radical prostatectomy remains the «gold standard» for treating this pathology. Good long-term oncological results Active follow-up of low-risk patients, as well as modification of the Gleason scale, suggested the possibility of using AS in carefully selected patients with intermediate-risk PCa. The introduction of molecular genetic markers into practice will allow a personalized choice of a treatment method.

Purpose. Conduct a systematic review of the literature on the analysis of active surveillance in patients with PCa of an intermediate risk group, existing molecular genetic markers for additional risk stratification.

Materials and methods. A systematic review of publications on active surveillance in prostate cancer, published in the PubMed, Cochrane, e-Library databases, was performed. Databases were searched using the following keywords: active surveillance, prostate cancer, intermediate risk, molecular genetic markers.

Results. This review selected 39 articles, of which 24 are devoted to Active Surveillance, 15 molecular genetic markers of PCa aggressiveness. In the analysis of active surveillance, parameters such as the percentage of patients without active (radical) treatment, overall survival, tumor-specific survival, and metastasis-free survival were evaluated.

Conclusions. Currently, AS in prostate cancer can be used for carefully selected group of patients at an intermediate risk group, the introduction of modern molecular genetic markers will allow more accurate determination of the amount of treatment without worsening long-term oncological results.

Key words: prostate cancer; active surveillance; intermediate risk group prostate cancer; molecular genetic markers of prostate cancer.

For citation: Kokin S.P., Nyushko K.M., Alekseev B.Ya., Mailyan O.A. Active surveillance for intermediate-risk prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology* 2022;15(3):55-63; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-55-63>

ВВЕДЕНИЕ

Открытие и внедрение в практику простатспецифического антигена (ПСА, PSA), его активное внедрение в практику скрининга рака предстательной железы (РПЖ) привело к росту выявляемости заболевания в связи с диагностированием процесса на ранних этапах развития, клинически незначимого РПЖ [1]. По данным систематического обзора (включающего исследования с 1948 по 2013 гг.), изучавшего результаты патоморфологических исследований у мужчин старше 18 лет, умерших не от РПЖ, отмечен рост популяции мужчин с латентно протекающим РПЖ. По результатам обзора распространенность латентного РПЖ среди мужчин моложе 30 лет составляет 5% (95% ДИ 3-8%), в возрасте старше 79 лет – 59% (95% ДИ 48-71%) [2]. В 2002 г. была представлена консервативная система лечения для мужчин с РПЖ низкой и очень низкой степени злокачественности – Активное наблюдение (АН) [3]. Данный метод позволяет минимизировать осложнения, связанные с хирургическим или лучевым лечением, однако он не является полным отказом от радикального лечения, в отличие от выжидательной тактики, которая ориентирована на лечение мужчин с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Целью данной работы явилось стремление систематизировать имеющуюся информацию по АН для лечения РПЖ промежуточной группы риска и современным молекулярно-генетическим биомаркерам, позволяющим дополнительно стратифицировать риски при РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора анализу были использованы данные об активном наблюдении при РПЖ низкой и промежуточной группы риска, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane и e-Library за период с 2002 по 2022 гг. Анализ баз данных производился по следующим ключевым словам: активное наблюдение – active surveillance, рак предстательной железы – prostate cancer, промежуточная группа риска – intermediate risk, молекулярно-генетические маркеры – molecular genetic

markers. В русскоязычной литературе практически не найдено работ, соответствующих нашим критериям. Критерии исключения: тезисы конференций, короткие сообщения, неоригинальные статьи, комментарии специалистов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в работу было отобрано 39 статей, из которых 24 статьи были посвящены активному наблюдению при РПЖ низкого и промежуточного риска, 15 статей – анализу молекулярно-генетических систем маркеров. Онкологические параметры отдаленного наблюдения пациентов при АН включали в себя: процент пациентов без радикального лечения, общая выживаемость, опухоль-специфическая выживаемость, выживаемость без метастазирования.

Активное наблюдение при РПЖ низкой группы риска

В настоящее время АН стало принятым методом лечения у пациентов низкой группы риска [4]. Многочисленные исследования активного наблюдения при РПЖ низкой и очень низкой группы риска продемонстрировали хорошие результаты общей выживаемости (ОВ) и опухоль-специфической выживаемости (ОСВ) (табл. 1). Эти результаты сопоставимы с результатами радикального лечения, однако в настоящее время нет сравнительных рандомизированных исследований.

Важно отметить, что все исследования, указанные в таблице 1, имеют различные критерии включения, только три исследования обладают строгими регламентами включения, соответствующих низкой группе злокачественности (Johns Hopkins, университет Милана и Копенгагена). В исследовании Royal Marsden критериями включения являлись: PSA <15 нг/мл, ≤3+3 баллов по шкале Глисона (≤3+4 для мужчин старше 65 лет) и ≤50% положительных образцов по результатам биопсии [5]. Наиболее распространенными критериями является протокол PRIAS [12]:

- PSA <10 нг/мл;
- клиническая стадия ≤T2c;
- сумма баллов по шкале Глисона 3+3 или 3+4 – для мужчин старше 70 лет;

Таблица 1. Выживаемость при активном наблюдении мужчин с раком предстательной железы низкой и очень низкой группой риска

Table 1. Survival with active monitoring of men with prostate cancer in low and very low risk groups

Исследование Study	Количество пациентов Number of patients	Медиана наблюдения, мес. Median observation, months	Процент пациентов без радикального лечения, % Percentage of patients without radical treatment, %	Общая выживаемость, % Overall survival, %	Опухоль специфическая выживаемость (ОСВ), % Tumor specific survival (TS), %	Выживаемость без метастазирования, % Survival without metastasis, %
Royal Marsden [5]	471	67	70	96	99,5	–
UCSF [6]	810	60	60	98	100	99,8
UoT [7]	993	76	75,7 (63,5 10-летняя)	80 (10-летняя)	98 (10-летняя)	97,1 (10-летняя)
JHU [8]	1298	60	50 (10-летняя)	93 (10-летняя)	99,9 (10-летняя)	99,4 (10-летняя)
Canary PASS [9]	905	28	88 (2-летняя)	99,3(2-летняя)	100 (2-летняя)	100 (2-летняя)
UoM [10]	818	59	50		100	
UoC [11]	167	41	60		100	
PRIAS [12]	5302	19	48 (10-летняя)		99,9 (10-летняя)	99,8 (10-летняя)

Примечание: UCSF - Университет Калифорнии Сан-Франциско, UoT - Университет Торонто, JHU - университет Johns Hopkins, Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) - мультицентровое исследование активного наблюдения при РПЖ фонда Canary, UoM - университет Милана, UoC - университет Копенгагена, PRIAS - Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

Note: UCSF - University of California San Francisco, UoT - University of Toronto, JHU - Johns Hopkins University, Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) - Canary Foundation Multicentre Active Surveillance Study in PCa, UoM - University of Milan, UoC - University of Copenhagen, PRIAS - Prostate Cancer Research International: Active Surveillance

- ≤2 пораженных столбиков по результатам биопсии ПЖ либо менее 15% пораженных столбиков при сатурационной биопсии железы (более 20 столбиков), но не более 4 положительных столбиков;

- менее 10% пораженного столбика;
- распределение PSA (PSAD) <0,2 нг/мл/см³.

В настоящее время отсутствуют единые стандарты активного наблюдения и показания для перевода пациента в фазу активного лечения. В Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр Слоан-Кеттеринг) для пациентов с низкой группой риска предложен следующий график активного наблюдения [13]:

- каждые 6 мес. – анализ крови на PSA, врачебный осмотр;
- каждые 18 мес. – магнитно-резонансная томография (МРТ) ПЖ;
- каждые 3 года – биопсия ПЖ.

В рекомендациях Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) для пациентов благоприятного прогноза промежуточной группы риска предложен следующий протокол активного наблюдения [14]:

1. Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ) +/- биопсия ПЖ и/или молекулярно-генетический анализ опухоли, если мпМРТ первоначально не проводилась;
2. Подтверждающая биопсия ПЖ через 1-2 года после диагностической биопсии ПЖ
3. РСa не чаще 1 раза в 6 месяцев, если нет клинических показаний;
4. Пальцевое ректальное исследование не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний;
5. Повторная биопсия ПЖ не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний;

6. Повторная мпМРТ не чаще 1 раза в 12 месяцев, если нет клинических показаний.

Однако в ряде исследований основным критерием наблюдения и поводом для перехода к активному лечению являлись результаты регулярной биопсии ПЖ каждые 12–24 месяца, либо регулярный анализ крови на PSA + биопсия ПЖ [5, 6, 8, 10–12, 15]. Ни в одном из указанных исследований не использовалась МРТ как метод визуализации и контроля состояния.

Важно отметить, что в ранее указанных исследованиях от 5 до 25% случаев перехода в фазу активного лечения являлось личное желание пациентов без подтвержденных данных о прогрессировании процесса.

Активное наблюдение при промежуточной группе риска в международных рекомендациях

РПЖ промежуточной группы риска является крайне неоднородным, гетерогенным заболеванием, как клинически, так и генетически, и поэтому отсутствуют единые стандарты определения промежуточной группы риска в различных международных рекомендациях (табл. 2).

Активное наблюдение в группе промежуточного риска

АН, разработанное для борьбы с гипердиагностикой и избыточной оперативной деятельностью индолентного РПЖ, не рассматривалось как способ лечения промежуточной группы риска. Однако модификация в 2005 г. международным обществом уропатологов шкалы Глисона привела к переводу части пациентов из низкой группы в промежуточную [19]. В связи с отсутствием единых стандартов наблюдения и расширением критериев отбора, в частности уровня ПСА, в ряде

Таблица 2. Определение промежуточной группы риска согласно международным рекомендациям
Table 2. Definition of an intermediate risk group according to international guidelines

Рекомендации Recommendations	Критерии включения в промежуточную группу риска Criteria for inclusion in the intermediate risk group	Активное наблюдение при промежуточной группе риска Active surveillance at intermediate risk group		
EAU[16]	<ul style="list-style-type: none"> • PSA 10–20 нг/мл или • 7 баллов по шкале Глисона (ISUP 2/3) или • cT2b 	Использование АН возможно к применению у тщательно отобранных пациентов с ISUP 2 (<10% паттерна 4, PSA <10 нг/мл, cT2a), принимая потенциально повышенный риск метастатического прогрессирования		
ESMO[17]	<ul style="list-style-type: none"> • T2b и/или • 7 баллов по шкале Глисона и/или • PSA 10-20 нг/мл 	Возможно, однако критерии включения и наблюдения отсутствуют		
NCCN[14]	Отсутствие признаков высокого и очень высокого риска. 1 или более факторов промежуточного риска: <ul style="list-style-type: none"> • cT2b-cT2c • 2 или 3 прогностическая группа по Глисона • PSA 10-20 нг/мл 	АН рекомендовано к применению у группы пациентов благоприятного прогноза промежуточной группы риска с тщательным контролем		
	<table border="1"> <tr> <td>Благоприятный прогноз</td> <td>Неблагоприятный прогноз</td> </tr> <tr> <td>Соответствие всем указанным факторам: - 1 фактор промежуточной группы риска - ISUP 1 или 2 - Процент положительных биоптатов <50% (<6 положительных столбиков из 12)</td> <td>Наличие 1 или более соответствующих факторов: - 2-3 прогностических фактора промежуточной группы риска - ISUP 3 - Процент положительных биоптатов ≥50% (≥6 из 12)</td> </tr> </table>		Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз
Благоприятный прогноз	Неблагоприятный прогноз			
Соответствие всем указанным факторам: - 1 фактор промежуточной группы риска - ISUP 1 или 2 - Процент положительных биоптатов <50% (<6 положительных столбиков из 12)	Наличие 1 или более соответствующих факторов: - 2-3 прогностических фактора промежуточной группы риска - ISUP 3 - Процент положительных биоптатов ≥50% (≥6 из 12)			
AUA/ASTRO/ SUO[18]	PSA 10-<20 нг/мл или ISUP 2-3 или cT2b-c	АН может быть предложено пациенту с благоприятным прогнозом промежуточной группы риска, однако пациент должен быть предупрежден о более высоком риске развития метастатического процесса по сравнению с радикальным лечением		
	Благоприятный прогноз		Неблагоприятный прогноз	
	<ul style="list-style-type: none"> • ISUP 1 с PSA 10-<20 нг/мл или cT2b-c и <50% положительных биоптатов • ISUP 2, PSA <10 нг/мл, T1-T2a, <50% положительных биоптатов 		<ul style="list-style-type: none"> • ISUP 1, PSA 10-<20 нг/мл, cT2b-c • ISUP 2 с PSA 10-<20 нг/мл и/или cT2b-c и/или >50% положительных биоптатов • ISUP 3, PSA <20 нг/мл, любой T1-2 	

ASTRO = American Society for Radiation Oncology; AUA = American Urological Association; EAU = European Association of Urology; ESMO = European Society of Medical Oncology; ISUP = International Society of Urological Pathology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; SUO = Society of Urologic Oncology.

исследований стали появляться когорты пациентов промежуточной группы риска [5-7]. Ввиду малого объема исследований и высокой гетерогенности промежуточной группы риска результаты исследований были крайне противоречивы [20-22]. Однако, благодаря дополнительной стратификации промежуточной группы риска на благоприятный и неблагоприятный, появлению новых исследований, более тщательному отбору пациентов и длительному наблюдению, стало возможным говорить о применении АН для тщательно отобранных пациентов из промежуточной группы риска [14].

Как отмечалось ранее, ряд исследований, изучающих АН в группах низкой и очень низкой степени злокачественности, в связи с расширенными критериями отбора в когорту, допускали в исследование пациентов из промежуточной группы риска в подавляющем большинстве в связи с расширением границ PSA в пределах 10–15 нг/мл либо на основании клинической стадии (\leq T2c) [5-7, 12]. Показывая хорошие отдаленные результаты по общей, ОСВ и времени до проведения активного лечения, внимание акцентировалось на

группах низкого и очень низкого риска, меж тем количество пациентов с промежуточной группой риска в исследованиях росло. В исследовании калифорнийского университета от 2015 года отсутствовали результаты по промежуточной группе, однако в обновленных данных от 2018 г на фоне увеличенной когорты пациентов с 810 до 1243, сообщалось о 188 пациентах с промежуточной группой риска на основании классификации CAPRA (3–5 баллов) [6, 23]. S. Masic и соавт. по результатам исследования не выявили значимых различий по 5-летней ОСВ, однако пациенты с первичной суммой баллов 3+4 по шкале Глисона гораздо чаще подвергались активному лечению, чем пациенты с уровнем 3+3 по шкале Глисона, у них чаще наблюдался биохимический рецидив после фазы активного лечения [23]. Так же была выявлена взаимосвязь между количеством положительных столбиков с паттерном 4: пациенты из группы промежуточного риска с суммой баллов 3+4 балла по шкале Глисона с одним положительным столбиком паттерна 4 имели сходные отдаленные результаты после первичной биопсии с

пациентами из группы 3+3, однако пациенты с двумя и более положительными столбиками паттерна 4 имели более высокие риски биохимического рецидива в послеоперационном периоде после поправки на возраст, уровень PSA и времени до радикального лечения (HR 3,29; 95% доверительный интервал 1,49–7,26) [23, 24]. По результатам Европейского рандомизированного исследования скрининга РПЖ из 128 пациентов промежуточной группы риска только 28 (21,8%) пациентов имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона, в то время как основная когорта пациентов промежуточной группы риска имела либо повышенный PSA либо 2 и больше положительных столбиков по результатам биопсии с 6 (3+3) баллами по Глисон (77% когорты пациентов промежуточной группы риска). Не было выявлено клинически значимых различий ОСВ между низкой и промежуточной группами, в рамках данного исследования при анализе когорты пациентов с промежуточной группой риска 7(3+4) баллов по шкале Глисона (50 пациентов), при 6-летнем наблюдении не было выявлено смертей от РПЖ у данных пациентов [25]. В крупном исследовании фонда Canary PASS проводилось сравнение пациентов низкой (1574 пациента) и промежуточной (154 пациента) групп риска по рекомендациям NCCN [26]. По результатам исследования не было выявлено статистически значимого различия между 1-й (3+3 по шкале Глисона) и 2-й прогностической группой (3+4 по шкале Глисона) по уровню переквалификации пациентов в более высо-

кую группу риска (37% и 30% соответственно, $p=0,11$). Частота перевода пациентов в фазу активного лечения была равнозначна среди пациентов двух групп, переквалифицированных в группу более высокого риска за время АН, однако среди пациентов первоначально относящихся ко 2-й прогностической группе частота перевода в фазу активного лечения была выше при 5-летнем наблюдении (52% при 2-й прогностической группе и 12% при 1-й прогностической группе, $p<0,0001$). Частота биохимического рецидива при 3-летнем наблюдении после фазы активного лечения одинакова для обеих групп (6%). В исследовании, выполненном в университете Торонто, из 993 пациентов 21% были мужчины из промежуточной группы риска (в соответствии с классификацией D'Amico), из общей когорты 11% пациентов имели PSA выше 10 нг/мл, 13% пациентов из общей когорты имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона, из группы промежуточного риска только 3% пациентов имели PSA выше 10 нг/мл и 7 баллов по шкале Глисона одновременно. За время наблюдения из общей когорты выявлено 28 пациентов с метастазированием (15 пациентов умерли от метастатического РПЖ (мРПЖ) из данной группы без уточнения количества пациентов группы промежуточного риска), 44% (12 пациентов) из общего числа пациентов с мРПЖ имели 7 (3+4) баллов по шкале Глисона. Только 2 пациента из группы мРПЖ не были переквалифицированы в ≥ 7 баллов по Глисон [7].

Таблица 3. Активное наблюдение для пациентов с РПЖ промежуточной группы риска
Table 3. Active monitoring for patients with prostate cancer of intermediate risk

Исследование Study	Общее число пациентов Total number of patients	Кол-во пациентов промежуточной группы риска Number of patients int. at-risk groups	Медиана наблюдения, мес. Median observation, months	Процент пациентов без радикального лечения, % Percentage of patients without radical treatment, %	ОСВ промежуточной группы злота-ти, % OSV of the intermediate group of malignancy, %	ОСВ низкой группы злота-ти, % OSV of the low malignancy group, %	Выживаемость без метастазирования, % Survival without metastasis, %
ERSPC [20]	509	128 (25%)	88	30,3 (10-летняя)	96,1 (10-летняя)	99,1 (10-летняя)	96,4 (10-летняя)
Gotenborg [28]	474	104 (22%)	96	41 (10-летняя) 13 (15-летняя)	98 (10-летняя) 90 (15-летняя)	100 (10-летняя) (15-летняя)	–
VPC [29]	651	144 (22%)	54	54,8	100 (10-летняя) 100 (15-летняя)*	100 (10-летняя) 100 (15-летняя)**	99,3*
Sunnybrook [30]	945	213 (23%)	80	61 (10-летняя) 48 (15-летняя)	97 (10-летняя) 89 (15-летняя)	98 (10-летняя) 97 (15-летняя)	91 (10-летняя) 82 (15-летняя)
UCSF (обновление 2018) [23]	1243	188 (16%)	62	98 (5-летняя)	100 (5-летняя)	100 (5-летняя)	49 (5-летняя)
Denmark [27]	936	259 (27,6%)	90	69 (10-летняя)	99,6 (10-летняя для всей когорты)	–	–

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) - Европейское рандомизированное исследование скрининга рака предстательной железы; VPC - Vancouver Prostate Centre; UCSF - Университет Калифорнии, Сан-Франциско; Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) – мультицентровое исследование активного наблюдения при РПЖ фонда Canary, Denmark – национальное исследование активного наблюдения Дании.

*за время исследования задокументирована 1 смерть от РПЖ промежуточной группы риска через 18,7 лет. Прогрессирование диагностировано через 5 лет после начала АН. Умер пациент от метастатического кастрационно-резистентного РПЖ в возрасте 86 лет через 14 лет после активного лечения

** за время исследования задокументирована 1 смерть от РПЖ низкой группы риска через 19 лет. Через 14 лет диагностировано прогрессирование по результатам биопсии. Умер пациент от метастатического кастрационно-резистентного РПЖ в возрасте 88 лет после 4 лет после активного лечения.

ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) - European randomized study of screening for prostate cancer; VPC - Vancouver Prostate Centre; UCSF - University of California, San Francisco; Canary PASS (Prostate Active Surveillance Study) is a multicentre active surveillance study in prostate cancer from the Canary Foundation, Denmark, a national active surveillance study in Denmark.

*during the study, 1 death from prostate cancer of the intermediate risk group was documented after 18.7 years. Progression was diagnosed 5 years after the onset of AN. Patient died from metastatic castration-resistant PCa at the age of 86 years 14 years after active treatment

** during the study, 1 death from low-risk PCa was documented after 19 years. After 14 years, progression was diagnosed according to the results of the biopsy. The patient died from metastatic castration-resistant PCa at the age of 88 years after 4 years after active treatment.

По результатам данного исследования авторы выделили наиболее важные факторы развития метастазов:

1. Удвоение PSA менее чем за 3 года: у пациентов с периодом удвоения PSA менее 3 лет риск развития прогрессирования был выше, чем у пациентов с более поздним периодом удвоения (медиана 5,12 и 9,23 года соответственно; $p=0,002$);

2. Выявление при контрольной биопсии 8–10 баллов по шкале Глисона являлись важным фактором развития раннего прогрессирования (6 баллов по Глисона против 8, $p=0,034$; 7 против 8, $p=0,023$)

В общенациональном исследовании, проведенном в Дании, по изучению АН, включающего 259 пациентов с благоприятным прогнозом промежуточной группы риска, у пациентов была диагностирована более высокая выживаемость без активного лечения по сравнению с пациентами низкой группы риска (69% против 56% соответственно, $p=0,008$), общая ОСВ составила 99,6% (95% ДИ 98,6 – 99,9), важно отметить, что в когорте присутствовало 18 пациентов высокой группы риска [27]. Результаты исследований, включающих мужчин с промежуточной группой риска представлены в таблице 3.

Важно отметить, что во всех представленных исследованиях критерии отнесения пациентов к промежуточной группе риска были различными: в исследовании университета Калифорнии определение группы строилось на основании классификации CAPRA, в исследовании Ванкуверского центра по изучению рака предстательной железы – на основании классификации NCCN, в исследованиях университетов Гетенбурга и Торонто – на основании классификации D'Amico. В крупном многоцентровом исследовании, включающем 7279 пациентов в фазе активного наблюдения, произведен анализ факторов, влияющих на ранний перевод пациентов в фазу активного лечения. По результатам исследования короткое время до перевода пациента в фазу активного лечения связано с клинико-патологическими особенностями опухоли: более высокий уровень шкалы Глисона (GG2 (3+4) по сравнению с GG1 (3+3) с поправкой на ОР 1,57, 95% ДИ 1,36–1,82; \geq GG3 (4+3) по сравнению с GG1 (3+3) с поправкой на ОР 1,77; 95% ДИ 1,29–2,43), большая концентрация PSA в крови (ОР при повышении на 5 нг/мл 1,18; 95% ДИ 1,11–1,25), клиническая стадия процесса (сT2 по сравнению с сT1 с поправкой на ОР 1,58; 95% ДИ 1,41–1,77; \geq сT3 по сравнению с сT1 с поправкой на ОР 4,36; 95% ДИ 3,19–5,96), более молодым возрастом (непрерывное увеличение возраста на 5 лет с поправкой на ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99), большее количество положительных столбиков при биопсии (3 по сравнению с 1–2 столбиков с поправкой на ОР 1,59; 95% ДИ 1,37–1,84; \geq 4 по сравнению с 1–2 столбиков с поправкой на ОР 3,29; 95% ДИ 2,94–3,69). Частота перевода в фазу активного лечения при \geq 4 положительных столбиках при GG1 (3+3) была значительно больше, чем при \leq 3 положительных столбиках при GG1 (3+3) (63,6% против 26,0%), 5-летняя выживаемость без активного лечения в указанных

группах составила 35,8% и 78,6% соответственно. Частота конверсии лечения при GG1 (3+3) большого объема сопоставима с пациентами с более высокими рисками злокачественности (63,6% против 65,7%, с 5-летней выживаемостью без активного лечения 35,8% против 38,0% соответственно). Важно отметить, что частота конверсии в группе промежуточного риска была ниже (38,3%), 5-летняя выживаемость без активного лечения составила 64,1%. Не было выявлено статистически значимого влияния возраста при однофакторном анализе, а также расовой принадлежности на время до конверсии лечения [31].

В исследовании К. Salari и соавт. при сравнении мужчин в стадии АН моложе 60 лет с мужчинами старше 60 лет (417 против 1667 мужчин соответственно), при медиане наблюдения 74 мес., не выявлено статистически значимых различий ОСВ (100% против 99,7% соответственно, выживаемости без активного лечения (74% против 71% соответственно) и выживаемости без метастазирования (99,7% против 99,0% соответственно) [32].

В исследовании V. Agrawal и соавт. отмечен трехкратный рост использования АН в популяции мужчин США промежуточной группы риска в период с 2010 по 2016 год (с 1,6 до 4,6 при общей когорте пациентов 176 122). При мультифакторном анализе АН было ассоциировано с пожилым возрастом, диагностированием в последние годы, более низким баллом по шкале Глисона, стадией опухоли, а также с лечением в академическом центре, удаленностью от медицинских учреждений, высшим образованием и типом страховки ($p<0,05$) [33].

Молекулярно-генетические биомаркеры

В настоящее время существуют молекулярно-генетические биомаркеры, позволяющие дополнительно стратифицировать риски при выборе метода лечения:

1. Decipher Genomic Classifier (GC, геномный классификатор): это 22-маркерный геномный классификатор, основанный на экспрессии РНК. По результатам систематического обзора, включающего 42 исследования и 30407 пациентов с РПЖ (локализованный, послеоперационный, неметастатический кастрационно-резистентный, метастатический гормон-чувствительный РПЖ): в 32 исследованиях GC явился независимым прогностическим фактором для ОСВ и ОВ, метастазирования, биохимического рецидива и неблагоприятного результата морфологического исследования [34]. По результатам исследования группы пациентов (266 пациентов, 35,3% пациентов относились к благоприятной промежуточной группе риска по NCCN, 64,7% – к очень низкой/низкой группе риска), GC явился независимым предиктором неблагоприятных патоморфологических результатов (первичный паттерн 4 или 5, местно-распространенная стадия процесса [pT3b или выше] или поражение лимфатических узлов) (ОР 1,29 на 10% повышения; 95% ДИ 1,03–1,61, $p=0,025$). GC является значимым предиктором неблагоприятного патоморфологического заключения при поправке на CAPRA ($p=0,016$) [35, 36].

2. Genomic Prostate Score (GPS, геномная оценка предстательной железы): геномное исследование, представляющее 4 биологических пути онкогенеза (андрогенный рецептор, клеточная организация, стромальный ответ и пролиферация) и включающий в себя 12 генов, ассоциированных с РПЖ, и 5 эталонных гена. В настоящее время имеются противоречивые данные по эффективности данного исследования.

По результатам систематического обзора J. Cullen и соавт. и метаанализа T.C. Brand и соавт., 20-ти балльное увеличение GPS является статистически значимым предиктором опухоли высокой степени злокачественности или распространенного процесса (ОР 1,9; 95% ДИ 1,3 - 2,9) [37-39], биохимического рецидива (ОР на 5 единиц GPS 1,10; 95% ДИ 1,00-1,21, $p=0,04$) [37-40]. Однако по результатам многоцентрового исследования Canary PASS, включающего 432 пациента с медианой наблюдения 55 месяцев, GPS был достоверно связан с неблагоприятной патологией при поправке на шкалу Глисона (ОР/5 единиц GPS, 1,18; 95% ДИ, от 1,04 до 1,44; $p=0,030$), но не при поправке на плотность PSA (PSAD) (ОР 1,85; 95% ДИ, от 0,99 до 4,19; $p=0,066$). Несмотря на положительный результат модели, содержащей GPS и шкалу Глисона, модели содержащие только клинические переменные могут стратифицировать риск лучше, чем модель с GPS. В дополнении, не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между GPS и последующим изменением результатов биопсии ($p=0,48$) [41].

3. Cell Cycle Progression score Prolaris (CCP, оценка прогрессии клеточного цикла): геномное исследование, включающее в себя анализ 31 гена, связанного с клеточным циклом и 15 генов «домашнего хозяйства» с помощью количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией.

По результатам метаанализа S. Sommariva и соавт. отмечают, что использование шкалы CCP лучше, чем существующие на тот момент методы оценки потенциальной агрессивности РПЖ. Авторы отмечают эффективность CCP по выявлению потенциального биохимического рецидива (ОР на 1 единицу увеличения балла CCP 1,88 в одномерной модели, в многомерной модели 1,63) [42]. По результатам ретроспективного исследования Renji hospital, включающего 100 мужчин после радикальной простатэктомии (РПЭ) с неблагоприятными патологическими особенностями, местно-распространенным процессом (pT3) или положительным хирургическим краем (основным критерием был биохимический рецидив после РПЭ) 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива для групп с низким (<0), средним (0-1) и высоким (>1) уровнем CCP составила 89,3, 38,8, и 12,9% соответственно. В многомерной модели, с поправкой на CAPRA-S, непрерывная CCP (ОР 1,373 на 1 ед. CCP, 95% ДИ 1,006-1,874; $p = 0,046$) и категоризированный балл CCP ($p<0,001$) являются независимыми предикторами биохимического рецидива [43]. CCP тесно связан с 10-

летним риском развития метастатического заболевания в многопараметрическом анализе после поправки на CAPRA, тип лечения и когорту (ОР на 1 ед. CCP = 2,21; 95% ДИ 1,64, 2,98; $p=1,9 \times 10^{-6}$) [44].

В актуальном исследовании D.S. Morris и соавт., включающего 222 пациента, из которых у 156 пациентов был впервые выявленный РПЖ и 66 пациентов находились в фазе АН. По результатам исследования, при поправке на Pi-Rads v.2 и CAPRA, CCP был значимым предиктором опухоли высокой степени злокачественности после радикальной простатэктомии, уровень $\geq 4+3$ по шкале Глисона был в 4 раза чаще на 1 единицу увеличения CCP в когорте пациентов с впервые выявленным РПЖ (ОР 4,10 [95% ДИ, 1,46, 14,12], $p=0,006$) и в комбинированных когортах (ОР 3,72 [95% ДИ, 1,39, 11,88], $p=0,008$). CCP является значимым и независимым предиктором активного наблюдения по сравнению с активной терапией в когорте пациентов с впервые выявленным РПЖ при многопараметрическом анализе, увеличение на 1 единицу CCP соответствовало двукратному увеличению вероятности выбора активной терапии (ОР 2,08 [95% ДИ, 1,16, 3,94], $p=0,014$) [45]. CCP одобрен FDA в качестве предиктора активного наблюдения для мужчин с РПЖ.

4. ProMark (proteomic prognostic test) – прогностический тест на основе белковых маркеров для прогнозирования агрессивности РПЖ у пациентов с 6(3+3) и 7(3+4) баллами по шкале Глисона. Исследование включает в себя 8 белковых маркеров (SMAD4, PTEN, pS6, CCND1, SPP1, p90RSK, pPRAS40, FOXO3A), каждый из представленных биомаркеров имеет доказательную базу корреляции с летальным исходом от РПЖ [46, 47]. Согласно исследованию P. Blume-Jensen и соавт., ProMark является независимым прогностическим фактором. Исследование позволяет дифференцировать неблагоприятную от благоприятной патологии (AUC 0,68; $p<0,0001$; ОР 20,9) и 6 баллов по шкале Глисона от других патологий, отличных от 6 баллов (AUC 0,65; $p<0,0001$; ОР 12,95) Прогностическая ценность выявления неблагоприятной патологии составила 76,9 вне зависимости от группы риска при показателях риска биомаркера $>0,8$ [48].

Несмотря на продемонстрированные результаты указанных тест систем, только одна из 4 систем одобрена FDA в качестве предиктора активного наблюдения для мужчин с РПЖ. Однако ни одна из указанных тест систем не включена в международные классификации. Необходимы дополнительные исследования, подтверждающие эффективность и прогностическую ценность указанных тест систем. В России на данный момент не зарегистрировано ни одной тест системы, основанной на молекулярно-генетических маркерах агрессивности РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное наблюдение является стандартным методом лечения для низкой и очень низкой групп риска ■

РПЖ с хорошей доказательной базой, позволяющей снизить процент чрезмерного лечения для пациентов с индолентным течением опухолевого процесса. В настоящее время появляется все больше данных об индолентном течении опухолевого процесса у ряда пациентов с промежуточной группой риска, о чем свидетельствует рост популярности АН для данной группы больных. Результаты исследований показывают, что при тщательном отборе пациентов АН возможно у мужчин с локализованным РПЖ и отдельными признаками промежуточной группы риска. Пациенты с паттерном 4 должны быть под более тщательным наблюдением. Однако существующих клинических маркеров недостаточно для их активного введения в практику АН для промежуточной группы риска ввиду высокой гетерогенности РПЖ. В настоящее время только в рекомендациях NCCN представлены показания и график наблюдения для пациентов промежуточной группы риска благоприятного прогноза, EAU так же разработала показания для АН с промежуточной группой риска, однако относит их к категории со слабой доказательной базой.

Разработка и внедрение молекулярно-генетических биомаркеров является перспективным направлением, ко-

торое позволит более тщательно стратифицировать риски для мужчин с промежуточной группой риска, в особенности для более молодых мужчин, для которых послеоперационные осложнения являются важным фактором, сдерживающим от лечения и снижающим качество жизни. Более тщательная стратификация столь гетерогенного заболевания в перспективе позволит более осознанно подходить к вопросу об АН для мужчин с индолентным течением РПЖ промежуточной группы риска без повышения риска развития генерализованного процесса.

Выводы

Активное наблюдение при раке предстательной железы промежуточной группы риска возможно к применению только для тщательно отобранных пациентов. Однако необходимы дополнительные рандомизированные исследования, подтверждающие безопасность данного метода исследования. Помимо этого, необходима разработка современных молекулярно-генетических маркеров, позволяющих индивидуализировать подход к выбору метода лечения. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cooperberg MR, Broering JM, Kantoff PW, Carroll PR. Contemporary trends in low-risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S14-9. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.135>.
- Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 2015;137(7):1749-57. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>.
- Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, Deboer G, Szumacher E, et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002;167(4 Pt 1):1664-9.
- Dallera MA, Cooperberg MR, Chan JM, Davies BJ, Albertsen PC, Klotz LH, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112(8):1650-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.23373>.
- Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64(6):981-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.02.020>.
- Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N, Greene KL, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193(3):807-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.094>.
- 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1192>.
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(30):3379-85. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.5764>.
- Newcomb LF, Jr IMT, Boyer HD, Brooks JD, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Outcomes of active surveillance for the management of clinically localized prostate cancer in the prospective, multi-institutional Canary PASS cohort. *J Urol* 2016;195(2):206-21. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.08.087>.
- Marengi C, Alvisi MF, Palorini F, Avuzzi B, Badenchini F, Bedini N, et al. Eleven-year management of prostate cancer patients on active surveillance: what have we learned? *Tumori* 2017;103(5):464-74. <https://doi.org/10.5301/tj.5000649>.
- Thomsen FB, Roder MA, Hvarness H, Iversen P, Brasso K. Active surveillance can reduce overtreatment in patients with low-risk prostate cancer. *Dan Med J* 2013;60(2):1-6.
- Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, Kakehi Y, Pickles T, Bangma CH, Roobol MJ. A Decade of active surveillance in the PRIAS Study: an update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70(6):954-60. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.007>.
- Shill DK, Roobol MJ, Ehdai B, Vickers AJ, Carlsson SV. Active surveillance for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2021;10(6):2809-19. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1370>.
- Nelson WG, Carter HB, DeWeese TL, Antonarakis ES, Eisenberger MA. Prostate Cancer. in book: *Abeloff's Clin Oncol* 5edition 2014;1463-1496.e9 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-2865-7.00084-9>.
- Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *Eur Urol* 2010;58(6):831-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.027>.
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RC, van Casteren N, Cornford P, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update. *Eur Assoc Urol*. URL: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#3>.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(9):1119-34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;199(3):683-90. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.11.095>.
- Van Leenders GJLH, Van Der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020;44(8):E87-99. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001497>.
- Bul M, Van Den Bergh RC, Zhu X, Rannikko A, Vasarainen H, Bangma CH, et al. Outcomes of initially expectantly managed patients with low or intermediate risk screen-detected localized prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(11):1672-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11434.x>.
- Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63(1):101-7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.066>.
- Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, Reese AC, Zaid HB, Porten SP, et al. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(2):228-34. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4252>.
- Masic S, Cowan JE, Washington SL, Nguyen HG, Shinohara K, Cooperberg MR, Carroll PR. Effects of initial Gleason grade on outcomes during active surveillance for prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(5):386-94. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2018.04.018>.
- Balakrishnan AS, Cowan JE, Cooperberg MR, Shinohara K, Nguyen HG, Carroll PR. Evaluating the safety of active surveillance: outcomes of deferred radical prostatectomy after an initial period of surveillance. *J Urol* 2019;202(3):506-10. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000247>.
- Van Den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Gleason score 7 screen-detected prostate cancers initially managed expectantly: outcomes in 50 men. *BJU Int* 2009;103(11):1472-7. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08281.x>.
- Waisman Malaret AJ, Chang P, Zhu K, Zheng Y, Newcomb LF, Liu M, et al. Evaluating the outcomes of active surveillance in grade group 2 prostate cancer: prospective results from the Canary PASS Co-

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- hort. *J Urol* 2022;207(4):805-813. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002354>.
27. Thomsen FB, Jakobsen H, Langkilde NC, Borre M, Jakobsen EB, Frey A, et al. Active surveillance for localized prostate cancer: randomized observational study. *J Urol* 2019;201(3):520-7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.09.045>.
28. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Pihl CG, Stranne J, Hugosson J. Long-term results of active surveillance in the Göteborg randomized, population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2016;70(5):760-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.03.048>.
29. Savdie R, Aning J, So AI, Black PC, Gleave ME, Goldenberg SL. Identifying intermediate-risk candidates for active surveillance of prostate cancer. *Urol Oncol* 2017;35(10):605.e1-605.e8. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.06.048>.
30. Musunuru HB, Yamamoto T, Klotz L, Ghanem G, Mamedov A, Sethukavalan P, et al. Active surveillance for intermediate risk prostate cancer: survival outcomes in the Sunnybrook experience. *J Urol* 2016;196(6):1651-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.102>.
31. Jiang Y, Meyers TJ, Emeka AA, Cooley LF, Cooper PR, Lancki N, et al. Genetic factors associated with prostate cancer conversion from active surveillance to treatment. *HGG Adv* 2022;3(1):100070. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100070>.
32. Salari K, Kuppermann D, Preston MA, Dahl DM, Barrisford GW, Efstathiou JA, et al. Active surveillance of prostate cancer is a viable option for men younger than 60 years. *J Urol* 2019;201(4):721-7. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000031>.
33. Agrawal V, Ma X, Hu JC, Barbieri CE, Nagar H. Active surveillance for men with intermediate risk prostate cancer. *J Urol* 2021;205(1):115-21. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001241>.
34. Jairath NK, Dal Pra A, Vince R, Dess RT, Jackson WC, Tosoiu JJ, et al. A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(3):374-83. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.11.021>.
35. Kim HL, Li P, Huang HC, Dehesi S, Marti T, Knudsen B, et al. Validation of the Decipher Test for predicting adverse pathology in candidates for prostate cancer active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22(3):399-405. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-018-0101-6>.
36. Herlemann A, Huang HC, Alam R, Tosoiu JJ, Kim HL, Klein EA, et al. Decipher identifies men with otherwise clinically favorable-intermediate risk disease who may not be good candidates for active surveillance. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):136-43. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0167-9>.
37. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, Zhang N, Tsiatis AC, Moncur J, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68(1):123-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.030>.
38. Brand TC, Zhang N, Crager MR, Maddala T, Dee A, Sesterhenn IA, et al. Patient-specific meta-analysis of 2 clinical validation studies to predict pathologic outcomes in prostate cancer using the 17-Gene Genomic Prostate Score. *Urology* 2016(89):69-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jurology.2015.12.008>.
39. Covas Moschovas M, Chew C, Bhat S, Sandri M, Rogers T, Dell'Oglio P, et al. Association between oncotype DX Genomic Prostate Score and adverse tumor pathology after radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2022;8(2):418-424. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.03.015>.
40. Kornberg Z, Cooperberg MR, Cowan JE, Chan JM, Shinohara K, Simko JP, et al. A 17-Gene Genomic Prostate Score as a predictor of adverse pathology in men on active surveillance. *J Urol* 2019;202(4):702-9. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000290>.
41. Bjartell AS. Re: 17-Gene Genomic Prostate Score Test Results in the canary Prostate Active Surveillance Study (PASS) cohort. *Eur Urol* 2020;78(4):632. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.008>.
42. Sommariva S, Tarricone R, Lazzeri M, Ricciardi W, Montorsi F. Prognostic value of the Cell Cycle Progression Score in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;69(1):107-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.038>.
43. Shangguan X, Qian H, Jiang Z, Xin Z, Pan J, Dong B, Xue W. Cell Cycle Progression Score improves risk stratification in prostate cancer patients with adverse pathology after radical prostatectomy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(3):687-94. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-03089-6>.
44. Canter DJ, Freedland S, Rajamani S, Latsis M, Variano M, Halat S, et al. Analysis of the prognostic utility of the Cell Cycle Progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with definitive therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23(1):102-7. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-019-0159-9>.
45. Morris DS, Woods JS, Edwards B, Lenz L, Logan J, Flake DD, et al. Prognostic capabilities and clinical utility of cell cycle progression testing, prostate imaging reporting and data system, version 2, and clinicopathologic data in management of localized prostate cancer. *Urol Oncol* 2021;39(6):366.e19-366.e28. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.11.016>.
46. Shipitsin M, Small C, Choudhury S, Giladi E, Friedlander S, Nardone J, et al. Identification of proteomic biomarkers predicting prostate cancer aggressiveness and lethality despite biopsy-sampling error. *Br J Cancer* 2014;111(6):1201-12. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.396>.
47. Shipitsin M, Small C, Giladi E, Siddiqui S, Choudhury S, Hussain S, et al. Automated quantitative multiplex immunofluorescence in situ imaging identifies phospho-S6 and phospho-PRAS40 as predictive protein biomarkers for prostate cancer lethality. *Proteome Sci* 2014;12(1):1-13. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-12-40>.
48. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, Shipitsin M, Putzi M, Nifong TP, et al. Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2591-600. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2603>.

Сведения об авторах:

Кокин С.П. – аспирант, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1069253

Нюшко К.М. – д.м.н., зав. отделом онкоурологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия; Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 651466

Алексеев Б.Я. – д.м.н., профессор, зам. Генерального директора по научной работе Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России; Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 651796

Маилян О.А. – аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 1094335

Вклад авторов:

Кокин С.П. – написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи, 50%
Алексеев Б.Я. – научное руководство, 20%
Нюшко К.М. – научное редактирование текста статьи, 20%
Маилян О.А. – обзор публикаций по теме статьи, 10%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 20.06.22

Результаты рецензирования: 15.07.22

Исправления получены: 19.07.22

Принята к публикации: 25.08.22

Information about authors:

Kokin S.P. – post-graduate student, N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9783-7530>

Nyushko K.M. – Dr. Sci., head of the oncology department N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4171-6211>

Alekseev B.Ya. – Dr. Sci., Professor, Deputy General Director for Research; National Medical Research Radiological Center of Ministry of Health of Russia; Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

Mailyan O.A. – post-graduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9787-8842>

Authors' contributions:

Kokin S.P. – article writing, reviewing of publications of the article's theme, 50%
Alekseev B.Ya. – scientific management, 20%
Nyushko K.M. – scientific text editing, 20%
Mailyan O.A. – reviewing of publications of the article's theme, 10%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.06.22

Peer review: 15.07.22

Corrections received: 19.07.22

Accepted for publication: 25.08.22