

Надійшла 02.04.2021

Акцептована 04.06.2021

УДК 616.65-006.6-008.8-089

DOI 10.26641/2307-5279.25.2.2021.238240

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сучасні підходи до локального лікування метастатичного раку простати (огляд літератури)

С.В. Головко¹, orcid: 0000-0001-9479-2675, e-mail: sgoluro@gmail.com

А.С. Головко², orcid: 0000-0003-2098-7140, e-mail: golovko-alla@ukr.net

¹ Національний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МОУ

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Keywords:

metastatic prostate cancer, primary treatment, local treatment, radical prostatectomy, radiotherapy, cytoreductive treatment

For citation:

ДСТУ 8302 2015:

Головко С.В., Головко А.С. Сучасні підходи до локального лікування метастатичного раку простати (огляд літератури). *Урологія*. 2021. Т. 25, № 2. С. 138–147. DOI: 10.26641/2307-5279.25.2.2021.238240.

APA:

Golovko, S.V., & Golovko, A.S. (2021). Suchasni pidkhody do lokal'noho likuvannya metastatychnoho raku prostaty (ohlyad literatury) [Modern approaches to local treatment of metastatic prostate cancer (literature review)]. *Urolohiya – Urologiya*, 25(2), 138–147. DOI: 10.26641/2307-5279.25.2.2021.238240 [in Ukrainian].

SUMMARY

Modern approaches to local treatment of metastatic prostate cancer (literature review)

S.V. Golovko, A.S. Golovko

The potential oncological benefit of modern technological, laboratorial and imaging studies significantly improved disease-free survival rates in patients suffering from prostate cancer (PCa). Systematic reviews carried out in men with metastatic prostate cancer (mPCa) identify plenty of studies, especially dedicated to local treatment options. Unfortunately, young and fit patients with mPCa at diagnosis present unexpected resistance towards proposed treatment. Oncological outcomes demonstrate high rate of cancer-specific and overall mortality with precursory invasion of adjacent structures and impaired quality of life in patients.

Current literature review was carried out using mainly PubMed and SciELO database to identify and analyze advances of local treatment of mPCa. The most relevant articles included studies performed from March 2005 to November 2020.

According to the last brief reviews, main indication for providing primary treatment of PCa includes nonmetastatic PCa. Additionally, it may be performed as palliative treatment for mPCa to minimize local invasion, prevent arising of new metastasis and provide better biological answer of chemotherapy and hormonal treatment. Recent data suggests that local treatment and overall survival turned out to be more effective in patients under 70 years. Thus, independent negative prognostic factors mentioned in patients with mPCa are age above 70 years, cT4 stage or high-grade disease, PSA ≥ 20 ng/ml, and pelvic lymphadenopathies. While comparing patients who underwent local treatment with those one who did not, the presence of these 3 or more CSS and OS factors conditions remains the same. Metastasis degree and location number can also influence outcome. Furthermore, visceral metastases lead to worse prognosis.

Exploring new treatment options for mPCa awoke interest in scientists in recent years. Radical prostatectomy and target radiation therapy remain the most effective in achieving local disease control and, thus, control of systemic disease. There is growing evidence supporting local treatment in cases of metastatic prostate cancer at diagnosis in the context of a multimodal approach. However, its oncological effect requires prospective studies with well-defined patient selection criteria. Prospective multicentric studies might sustain the existing data and define the main indications for primary treatment in mPCa.

ВСТУП

Introduction

Рак простати належить до найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень у чоловіків [1] та займає четверте місце з-посеред пухлин, що найчастіше діагностують у світі [10]. При цьому, на момент постановки діагнозу, 3–38% хворих відносять до групи високого ризику [4]. 5-річна канцерспецифічна виживаність (КСВ) у групі пацієнтів високого ризику коливається від 49 до 80% [4]. Метастатичний рак простати (МРП) переважно розвивається саме в групі хворих високого ризику [3]. Доведено, що у даних пацієнтів частота метастазування, прогресування та канцерспецифічної смертності (КСС) найвища [2]. Метою статті є огляд сучасних наукових джерел щодо первинної терапії МРП, аналіз корисності застосування локального лікування, уточнення можливих критеріїв застосування хірургічної тактики.

МАТЕРАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Materials and methods

Нами проведений огляд літератури з використанням переважно баз PubMed та SciELO. Протягом дослідження були вивчені найбільш важливі статті, що були опубліковані протягом останніх 15 років з березня 2005 р. по листопад 2020 р.

Проаналізовані англійські статті, що використовували наступні ключові слова: «metastatic prostate cancer», «primary treatment», «local treatment», «radical prostatectomy», «radiotherapy», «cytoreductive treatment». Дані публікацій були ретельно проаналізовані з метою отримання інформації, що найбільш відповідає поставленим питанням.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Results and discussion

Первинне лікування раку простати. Наразі локальне (первинне) лікування раку простати

показане як тактика першого вибору у випадках неметастатичного раку, включаючи місцево-поширений рак [5, 8] (враховуючи хворих з ураженням тазових лімфовузлів). Крім того, воно може бути виконане як паліативне лікування при наявності МРП з метою зменшення симптомів, обумовлених основною патологією [11]. При цьому 10-річна простат-канцерспецифічна смертність дорівнювала 10–12% [5], що було достовірно менше у порівнянні із застосуванням гормональної терапії в монорежимі.

Локальне лікування (ЛЛ) може бути рекомендоване також при інших метастатичних пухлинах із задовільними показниками ускладнень та післяопераційної летальності [12, 13]. Деякі сучасні теорії вказують на доцільність застосування хірургічного втручання при МРП, хоча такі наукові теорії потребують подальших досліджень.

Контроль локального вогнища. Місцево-поширений рак простати збільшує ризик розвитку ускладнень та КСС внаслідок локальної прогресії та розвитку метастазів. Локальна прогресія може бути причиною інвазії в тканини, що оточують пухлину. Це призводить до болювого синдрому, обструкції вічок сечоводів з ураженням шийки сечового міхура, компресії прямої кишки, розвитку ректо-уретральних та ректо-везикальних нориць, інфільтрації тазових нервових пучків. Вказані фактори погіршують якість життя хворих та негативно впливають на КСВ. В окремих випадках це потребує паліативного хірургічного лікування. Частота приведених ускладнень може бути пов'язана з відсутністю активної локальної терапії під час попередніх стадій захворювання, тобто, локалізованого раку простати [14, 15].

Існує наукова гіпотеза, що неконтрольоване локальне захворювання є джерелом циркулюючих пухлинних клітин, що спроможні викликати метастазування онкологічної хвороби та навіть реколонізувати первинну пухлину більш агресивними і гормон-резистентними клонами [12, 16]. Також існує припущення, що первинна пухлина здатна продукувати фактори, які є

відповідальними за підтримання життєспроможності циркулюючих пухлинних клітин [17].

Комбінація андроген-деприваційної терапії (АДТ) з первинним лікуванням (радикальною простатектомією (РПЕ) або радіотерапією) може бути більш ефективною в плані контролю локальної прогресії у порівнянні з АДТ в монорежимі. Також показано, що при застосуванні РПЕ у хворих на мРП 3-річна КСС була найнижчою (15,3%) [9]. При контролі первинної пухлини методом локального лікування є можливість попередження або відтермінування розвитку місцевих симптомів, що обумовлені розростанням та прогресією первинного вогнища [12, 18, 19].

Попередження/контроль розвитку метастазування. Первинна неоплазія, клітини макроорганізму та метастази є частиною комунікаційної ланки та зв'язані молекулярними сигнальними шляхами. Останні є відповідальними за зміни мікросередовища в окремих анатомічних регіонах та преметастатичних нішах з подальшим розвитком початкових метастазів. Прогресія метастатичного процесу, як з'ясувалось, відбувається в режимі періодичних імпульсів [12, 26].

Після проведення первинної хірургічної абляції пухлини, її клітини втрачають спроможність циркулювати у макроорганізмі та викликати нові метастази. Є біологічна ймовірність, що неконтрольоване первинне вогнище сприяє виникненню та зросту нових пухлинних утворень. Однак вказана можливість притаманна не тільки первинному осередку, оскільки деякі вторинні злоякісні ураження також спроможні ініціювати розвиток і ріст нових метастазів. Не викликає сумніву і той факт, що вірогідність смерті залежить від виникнення кількості метастазів [11, 16, 27–29].

Абскопальний ефект (феномен, що відповідає за регресію дистантних метастазів після первинного лікування) є іншим поясненням потенційної користі локального лікування. Радіотерапія стимулює протипухлинні імунні реакції, що впливають на первинне вогнище та метастази шляхом перехресної презентації антигенів з наступною активацією цитотоксичних CD8+ Т-клітин. Таким чином, променева терапія в комбінації з АДТ має вплив на пухлинну генетичну експресію з потенціюванням апоптозу [19].

Логічним чином впливає, що направлена локальна терапія первинної карциноми зменшує вірогідність початку метастазування або прогресування метастатичного процесу. Це досягається шляхом руйнування зв'язку між різними пухлинними клітинами, що залучаються до вказаного процесу, блокуючи утворення

необхідного середовища для імплантації циркулюючих патологічних клітин у віддалені локалізації та негативно впливаючи на відповідні сигнальні шляхи, що сприяють росту метастатичних вогнищ. Тому зрозуміла роль своєчасного ЛЛ раку простати навіть у хворих надто високого ризику [7].

Покращення ефективності андрогенної депривації та хіміотерапії. Як було показано вище, локальна променева терапія посилює ефективність АДТ за рахунок абскопального ефекту [19]. Прогресія первинної пухлини призводить до збільшення генетичної та фенотипової гетерогенності, що може ініціювати виникнення клітинних колоній з різними патологічними характеристиками: підвищеною проліферативною активністю, збільшеним метастатичним потенціалом, кастраційною резистентністю [7]. У деяких хворих формування колоній з кастраційною резистентністю виникає внаслідок проведення тривалої АДТ, яка сприяє їх росту, постійно підвищує вказану резистентність в умовах продовження традиційної гормональної терапії протягом кількох місяців [6].

На протипагу цьому, останні дослідження показали, що первинна локальна терапія (РПЕ або променева терапія (ПТ)), збільшує час до розвитку кастраційно-резистентного раку простати (8 років у порівнянні з 4 роками в контрольній групі) [30].

Таким чином, шляхом усунення можливості підвищення гетерогенності пухлини ми можемо збільшити вірогідність тривалої відповіді на системну терапію в комбінації з первинним лікуванням. Це є ще одним доказом того, що простата є фокусом резистентності до сучасних режимів гормональної терапії, яка сприяє прискоренню пухлинної прогресії [14, 19, 31].

Результати первинного лікування інших метастатичних локалізацій раку. Деякі дослідження показали, що первинна протипухлинна терапія пов'язана з покращеною КСВ та кращою відповіддю на системну терапію у хворих з діагностованим метастатичним раком, включаючи рак нирки, рак товстої кишки, рак легені, рак яєчника та гліобластоми. Останні роботи довели, що рак простати має подібний перебіг [17, 32].

Радикальна простатектомія та променева терапія як первинне лікування мРП. Останні дослідження підтверджують, що виконання РПЕ та ПТ у коректно відібраних хворих з мРП пов'язане з кращими онкологічними результатами та кращою загальною виживаністю (ЗВ), КСВ та безпрогресивною виживаністю (БПВ) [6, 11, 34]. Показники виживаності хворих збільшувались незалежно від М-стадії відповідно до рекомен-

дацій American Joint Committee on Cancer (AJCC) [20]. Antwi and Everson провели ретроспективне дослідження з використанням даних програми Спостереження, Епідеміології та Кінцевих результатів (SEER). Середня тривалість КСВ після встановлення діагнозу складала 29 місяців в групі РПЕ, 31 місяць у групі брахітерапії (БТ) та 17 місяців у групі відсутності локального лікування (ВЛЛ). Вчені дійшли висновку, що хворі, яким виконувалось ЛЛ, мали кращу КСВ та, відповідно, нижчу ймовірну КСС, а саме 15,3% в групі РПЕ, 28,3% в групі БТ та 45,4% в групі ВЛЛ (табл.1) [11].

Culp et al. за допомогою даних SEER порівняли результати застосування локальної терапії (РПЕ або БТ) у хворих без локального лікування. Загальна 5-річна виживаність дорівнювала 67,4% в групі РПЕ, 52,6% в групі БТ та 22,5% у групі ВЛЛ. При аналізі КСВ хворі після РПЕ та БТ мали кращі показники в порівнянні з пацієнтами, що не отримували ЛЛ (75,8% та 61,3% проти 48,7% в останній групі). ЗВ та КСВ були краще у хворих <70 років у групі ЛЛ у порівнянні з групою ВЛЛ, хоча у пацієнтів ≥70 років перевага мала місце виключно у показниках ЗВ у групі ЛЛ [20].

При аналізі результатів, що базувались на рівні початкового PSA, виявлено, що показники ЗВ та КСВ були вище в групі ЛЛ з рівнем PSA < 20 нг/мл. При рівні PSA > 20 нг/мл, єдиною перевагою було збільшення ЗВ. Якщо аналізувати рівень розповсюдження метастазів, чоловіки в групі РПЕ мали меншу КСС (без кореляції з М-стадією) та вищу ЗВ в групах М1вта М1с. У групі хворих, що отримували БТ, результати ЗВ не залежали від стадії [20]. Loppenberg et al. на підставі аналізу даних National Cancer Database оцінювали вплив локальної терапії на результати лікування чоловіків з мРП. ЗВ складала 50% у загальній групі, 63% в групі ЛЛ та 48% в групі ВЛЛ. У групі ЛЛ, що проводилась після АДТ протягом 6 місяців, вірогідність 3-річної виживаності дорівнювала 57% у порівнянні з 63% в групі ЛЛ в монорежимі. У той же час, даний показник складав 48% у групі ВЛЛ+АДТ. При цьому, у групі БТ

3-річна ЗВ була найвищою та дорівнювала 80%, далі слідували результати після РПЕ (78%) та після ПТ (60%) [21].

Satkunasivam et al. проаналізували дані SEER, що були зібрані в період з 2004 р. до 2009 р. у чоловіків з раком простати в залежності від лікувальної опції. Частота 3-річної загальної виживаності була 73% у групі РПЕ, 72% у групі інтенсивно-модульованої ПТ (ІМПТ), 37% у групі конформної променевої терапії (КПТ) та 34% у групі ВЛЛ. КСВ (3-річна) дорівнювала 79% у групі РПЕ, 82% у групі КПТ та 46% у групі ВЛЛ [22].

Gratzke et al. відмітили подібну тенденцію в попередніх дослідженнях, що використовували дані RCM протягом 1998-2010 рр. Вірогідність 5-річної виживаності була вище в групі РПЕ в порівнянні з групою ВЛЛ (55% проти 21%) [33].

Cho et al. виконали когортне дослідження з метою аналізу ефективності та безпеки променевої терапії (ПТ) у хворих на мРП. Показання для проведення ПТ включали наявність метастатичних вогнищ, що обумовлювали біль, ризик переломів та неврологічних ускладнень. До ЛЛ більшість хворих (96%) отримувало АДТ. 3-річна загальна виживаність в групі ПТ складала 69%, що було достовірно вище, ніж в групі ВЛЛ (43%). 3-річна виживаність без біохімічного рецидиву (ВББР) була також достовірно вищою в групі ПТ в порівнянні з групою ВЛЛ (52% проти 16% відповідно) [23].

Rusthoven et al. проаналізували дані NCDB в період з 2004 р. до 2012 р. з метою оцінки результатів ПТ у хворих з виявленим мРП. АДТ в комбінації з простат-направленою ПТ показала більш тривалу медіану ЗВ (53 міс.) проти 29 міс. в групі ізольованої АДТ. 3-річна виживаність в групі АДТ+ПТ дорівнювала 62%, 5-річна – 49% та 8-річна – 33% в порівнянні з 43%, 25% та 13% відповідно в групі АДТ в моно режимі [24].

Heidenreich et al. провели перше case-control дослідження за вказаним напрямком із невеликою кількістю хворих. Незважаючи на це, коректно вибрані критерії щодо включення пацієнтів в аналіз дозволили зробити деякі важливі висновки. Група 1 включала 23 хворих з

ТАБЛИЦЯ 1. Медіана виживаності та КСС в залежності від терапевтичної модальності (адаптовано за S.Antwi та T.M.Everson; 2014) [11]

| Терапевтична модальність | Медіана виживаності після встановлення діагнозу (міс) | Канцерспецифічна смертність (%) |
|----------------------------------|---|---------------------------------|
| Радикальна простатектомія | 29 | 15,3 |
| Брахітерапія | 31 | 28,3 |
| Відсутність локального лікування | 17 | 45,4 |

мРП з низьким об'ємом кісткових метастазів, яким була виконана циторедуктивна радикальна простатектомія (ЦРП) після визначення наявності 6 наступних критеріїв: ознаки прогностично резектабельної пухлини на підставі ТРУЗД та ректального дослідження, три або менше кісткових метастазів, відсутність позаочеревного лімфатичного метастазування, відсутність тазової лімфоаденопатії з вузлами >3 см, відсутність вісцеральних метастазів та підписана згода на проведення оперативного втручання. Вказана група отримувала аналоги лютеїнізуючого рилізінг гормону (ЛГРГ) принаймні протягом 6 місяців у комбінації з бикалутамідом. Друга контрольна група складалась з 38 чоловіків, що отримували попередню АДТ без застосування будь-якої локальної терапії до того часу, доки не було виявлено прогресування захворювання. В останньому випадку проводилось локальне лікування при підтвердженні місцевих симптомів. Медіана спостереження була в групі 1 – 34 місяці, в групі 2 – 47 місяців. При порівнянні результатів лікування двох груп було виявлено, що ЗВ в групі 1 складала 91,3%; в групі 2 – 78,9%. КСВ в групі 1 становила 95,6%; у групі 2 – 84,2% [25].

Ускладнення локального лікування мРП. Варіанти місцевого лікування, що застосовувались у випадках мРП, також мали певні ускладнення. Однак сучасні дослідження показали, що частота ускладнень не була більшою в порівнянні з аналогічними показниками в групі локального лікування локалізованого раку простати.

Аналіз післяопераційних ускладнень протягом 90-денного періоду (відповідно до дослідження 2015 р.) показав, що 79,2% хворих не мали жодного ускладнення. Останні були виявлені тільки у 21 пацієнта з 106 (19,8%). У 9 пацієнтів діагностовано лімфоцеле (8,5%), у 7 (6,6%) – неспроможність анастомозу та у 5 (4,7%) – нагноєння післяопераційної рани. Їз вказаних хворих 6 (27,3%) мали по 2 ускладнення. При стратифікації за рівнем метастатичного процесу (M1a та M1b) результати достовірно не відрізнялись (19,4% проти 21,4% хворих). Аналіз післяопераційної континенції сечі протягом 90 днів виявив, що у 38 (64,4%) хворих мало місце повне утримання сечі, та тільки у 11 (18,6%) пацієнтів спостерігалася інконтиненція помірного та важкого ступеня. Базуючись на вищенаведених даних, можна зробити висновок, що виконання РП у випадках мРП є безпечним та надійним методом та не призводить до більш частого виникнення ускладнень та підвищення післяопераційної смертності в порівнянні з групою неметастатичних хворих [33].

У дослідженні Heidenreich et al. середній час госпіталізації складав 7,8 діб; середня тривалість катетеризації сечового міхура дорівнювала 5,6 діб. Середня післяопераційна крововтрата становила 335 мл; відзначено середнє зниження рівня гемоглобіну з 131 г/л (предопераційно) до 118 г/л (післяопераційно) [25, 34].

У трьох хворих (13%) було виявлено лімфоцеле, з приводу якого двом чоловікам (8,7%) виконане перкутанне дренування та одному (4,3%) – лапароскопічна марсупіалізація. При аналізі даних післяопераційного утримання сечі виявлено, що 91,3% хворих відмічали задовільний рівень континенції з використанням в середньому 1 або менше серветок на день [25, 34].

Cho et al. оцінювали токсичність ПТ шляхом щотижневого моніторингу гематологічних показників. Їз 38 чоловіків, що отримували ПТ з направленням на первинне вогнище, у жодного не було відмічено важких побічних ефектів. Однак у 4 хворих (11%) мала місце тромбоцитопенія III ступеня та у 3 чоловіків (8%) була діагностована лейкоцитопенія III ступеня [23].

Виявлення кандидатів для локального лікування серед хворих з діагностованим мРП. Перш за все, необхідно ретельно проаналізувати всі характеристики первинної пухлини для вирішення питання, чи доцільно виконувати локальне лікування. Якщо методом вибору є хірургічна модальність, первинне вогнище повинно бути вилучено з високою вірогідністю відсутності позитивного хірургічного краю. Якщо має місце місцевопоширений рак простати, необхідно проводити неоад'ювантну терапію з наступним вибором тактики локального лікування (радикальної простатектомії або таргетної променевої терапії) [14].

Незалежними факторами, що мають негативний вплив на результати місцевого лікування, є вік >70 років, стадія cT4 або РП високого грейду, ПСА>20 нг/мл та тазова лімфоаденопатія. Наявність 3 або більше вказаних факторів, що обумовлюють КСВ та ЗВ, призводить до подібних результатів лікування в групі хворих після локальної терапії та групі чоловіків, що не отримували місцевого лікування [20]. Кількість метастазів, їх локалізація, наявність вісцеральних уражень також впливають на успішність лікування. Наприклад, хворі з вісцеральним метастазуванням мають гірші результати [23].

ВИСНОВКИ

Conclusions

Протягом останніх років відмічається зростаючий інтерес до можливості застосування лікуваль-

них опцій, направлених на первинну пухлину у випадках діагностованого раку простати. Тому деякі фахівці прагнуть досягти локального контролю захворювання з наступним системним контролем онкологічного процесу із застосуванням радикальної простатектомії або таргетної променевої терапії. Наразі мають місце декілька науково обґрунтованих пояснень та положень з високим рівнем доказовості, що підтримують ці нові підходи.

Деякі дослідження відмічають переваги в показниках канцерспецифічної виживаності та загальної виживаності, коли порівнюють результати застосування сучасних локальних методик та системної терапії. Більшість робіт доводять незначну перевагу радикальної простатектомії над променевою терапією. Однак необхідно звернути увагу на доцільність проведення проспективних досліджень, тому що попередні огляди мали ретроспективний характер та не завжди повноцінно враховували сучасну інформацію відносно кожного хворого. Останні дослідження намагаються усунути вказані недоліки, що дозволить зробити висновки з більшим рівнем доказовості. Сучасні автори відмічають, що також доцільно покращити селекцію хворих з ретельним урахуванням попереднього лікування раку простати та супутньої патології.

Одним з найважливіших питань є розуміння, які саме хворі можуть отримати ефект від локального радикального лікування. Дослідження, що проаналізували загальні та місцеві фактори, які обумовлюють менш сприятливий прогноз, можуть в майбутньому стати основою для розробки критеріїв обґрунтованої селекції.

З іншого боку, останні дослідження лікування метастатичного раку передміхурової залози (CHAARTED, STAMPEDE, LATITUDE) довели додаткові переваги системного лікування у порівнянні з локальними опціями. Тому наразі неможливо однозначно визначити, що мають місце переконливі переваги локального лікування метастатичного раку простати. Однак логічно визнавати, що починають з'являтися дослідження з високим рівнем доказовості даного підходу і ми перебуваємо на шляху до зміни стандартних парадигм. Безумовно, необхідні подальші проспективні мультицентрові дослідження вказаного напрямку з урахуванням успішного застосування нових стандартів системної терапії метастатичного раку простати (хіміотерапія таксанами, інгібітори андрогенних сигналів).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

References

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2013. Vol. 63(1). P. 11–30.
2. Cooperberg M.R., Vickers A.J., Broering J.M., Carroll P.R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery? Radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer.* 2010. Vol. 116. P. 5226–5234.
3. Xu N., Wu Y.P., Ke Z.B. et al. Risk factors of developing visceral metastases at diagnosis in prostate cancer patients. *Translational Cancer Research.* 2019. Vol. 8(3). P. 928–938.
4. Yossepowitch O. et al. Radical prostatectomy for clinically localized high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol.* 2007. Vol. 178. P. 493–499.
5. Fossa S.D. et al. Ten- and 15-year prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol.* 2016. Vol. 70. P. 684–691.
6. Johnston T.J. et al. Mortality among men with advanced prostate cancer excluded from the Protec trial. *Eur Urol.* 2017. Vol. 71. P. 381–388.
7. Stattin P. et al. Association of radical local treatment with mortality in men with very high-risk prostate cancer: a semiecologic, nationwide, population-based study. *Eur Urol.* 2017. Vol. 72. P. 125–134.
8. James D.N. et al. Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2(3). P. 348–357.
9. Almeida P.L., Pereira B.J. Local treatment of metastatic prostate cancer: what is evidence so far? *Prostate cancer.* 2018. Vol. 3. P. 1–7.
10. Filippou P., Ferguson J.E., Nielsen M.E. Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer. *Seminars in Interventional Radiology.* 2016. Vol. 33(3). P. 182–185.
11. Antwi S., Everson T.M. Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiology.* 2014. Vol. 38(4). P. 435–441.
12. Bayne C.E., Williams S.B., Cooperberg M.R. et al. Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol.* 2016. Vol. 69(5). P. 775–787.
13. Mathieu R., Korn K., Bensalah K., Kramer G., Shariat S.E. Cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World Journal of the Urology.* 2016. Vol. 12. P. 1–11.
14. Canby-Hagino E., Swanson G., Crawford E., Basler J., Hernandez J., Thompson I. Local and

systemic therapy for patients with metastatic prostate cancer: should the primary be treated? *Current prostate reports*. 2005. Vol. 3. P. 153–155.

15. Piper C., Porres D., Pfister D., Heidenreich A. The role of palliative surgery in castration-resistant prostate cancer. *Current Opinion in supportive and palliative care*. 2014. Vol. 8(3). P. 250–257.

16. Gudem G., van Loo P., Kremeyer B., Alexandrov L.B., Tubio J.M.C., Papaemmanuil E. et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*. 2015. Vol. 520 (7547). P. 353–357.

17. Swanson G., Thompson I., Basler J., Crawford E.D. Metastatic prostate cancer - does treatment of the primary tumor matter? *J Urol*. 2006. Vol. 176(4). P. 1292–1298.

18. Kim M.Y., Oskarsson T., Acharyya S. et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*. 2009. Vol. 139(70). P. 1315–1326.

19. Arcangeli S., Zilli T., De Bari B., Alongi F. Hit the primary: A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer? *Critical Review in Oncology/Hematology*. 2016. Vol. 97. P. 231–237.

20. Culp S.H., Schellhammer P.F., Williams M.B. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol*. 2014. Vol. 65(6). P. 1058–1066.

21. Loppenberg B., Dalela D., Karabon P., Sood A., Sammon D.J., Meyer C.P. et al. The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol*. 2017. Vol. 72(1). P. 14–19.

22. Satkunasivam R., Kim A.E., Desai M., Nguyen M.M., Quinn D.I., Ballas L. et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: A SEER-Medicare analysis. *J Urol*. 2015. Vol. 194(2). P. 378–385.

23. Cho Y., Chang J.S., Rha K.H. et al. Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS ONE*. 2016. Doi: 10.1371/journal.pone.0147191.

24. Rusthoven C.G., Jones B.L., Flaig T.W. et al. Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34(24). P. 2835–2842.

25. Heidenreich A., Pfister D., Porres D. Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol*. 2016. Vol. 193(3). P. 832–838.

26. Kaplan R.N., Rafii S., Lyden D. Preparing the “soil”: the premetastatic niche. *Cancer Research*. 2006. Vol. 66(23). P. 11089–11093.

27. Reeves F., Costello A.J. Is there a place for cytoreduction in metastatic prostate cancer? *BJU International*. 2015. Vol. 118(1). P. 14–15.

28. Weckermann D., Polzer B., Ragg T., Blana A., Schlimok G., Arnholdt H. et al. Perioperative activation of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009. Vol. 27(10). P. 1549–1556.

29. Folkersma L.R., Manso L.S.J., Romo I.G., Sierra J.M., Gomes C.O. Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology*. 2012. Vol. 80. P. 1328–1332.

30. Won A.C.M., Gurney H., Marx G., De Souza P., Patel M.I. Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU International*. 2013. Vol 112(4). P. E250–E255.

31. Logothetis C.J., Aparicio M. Is the time to re-examine the prostate cancer treatment paradigm by targeting the interaction between the prostate and metastases? *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34(24). P. 2810–2811.

32. Aoun F., Peltier A., van Velthoven R. A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastasis in metastatic prostate cancer. *BioMed Research International*. 2014. Doi: 10.1155/2014/501213.

33. Gratzke C., Engel J., Stief C.G. Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Data from Munich cancer registry. *Eur Urol*. 2014. Vol. 66(3). P. 602–603.

34. Heidenreich A., Pfister D. Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Current Opinion in Urology*. 2020. Vol. 30. P. 90–97.

REFERENCES

Список літератури

1. Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2013). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, 63(1), 11–30.

2. Cooperberg, M.R., Vickers, A.J., Broering, J.M., & Carroll, P.R. (2010). Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery? Radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. *Cancer*, 116, 5226–5234.

3. Xu, N., Wu, Y.P., Ke, Z.B., et al. (2019). Risk factors of developing visceral metastases at diagnosis in prostate cancer patients. *Translational Cancer Research*, 8(3), 928–938.

4. Yossepowitch, O., et al. (2007). Radical prostatectomy for clinically localized high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol.*, 178, 493–499.
5. Fossa, S.D., et al. (2016). Ten- and 15-year prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol.*, 70, 684–691.
6. Johnston, T.J., et al. (2017). Mortality among men with advanced prostate cancer excluded from the Protec trial. *Eur Urol.*, 71, 381–388.
7. Stattin, P., et al. (2017). Association of radical local treatment with mortality in men with very high-risk prostate cancer: a semiecologic, nationwide, population-based study. *Eur Urol.*, 72, 125–134.
8. James, D.N., et al. (2016). Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *JAMA Oncol.*, 2(3), 348–357.
9. Almeida, P.L., & Pereira, B.J. (2018). Local treatment of metastatic prostate cancer: what is evidence so far? *Prostate cancer*, 3, 1–7.
10. Filippou, P., Ferguson, J.E., & Nielsen, M.E. (2016). Epidemiology of Prostate and Testicular Cancer. *Seminars in Interventional Radiology*, 33(3), 182–185.
11. Antwi, S., & Everson, T.M. (2014). Prognostic impact of definitive local therapy of the primary tumor in men with metastatic prostate cancer at diagnosis: A population-based, propensity score analysis. *Cancer Epidemiology*, 38(4), 435–441.
12. Bayne, C.E., Williams, S.B., Cooperberg, M.R., et al. (2016). Treatment of the primary tumor in metastatic prostate cancer: current concepts and future perspectives. *Eur Urol.*, 69(5), 775–787.
13. Mathieu, R., Korn, K., Bensalah, K., Kramer, G., & Shariat, S.E. (2016). Cytoreductive radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Does it really make sense? *World Journal of the Urology*, 12, 1–11.
14. Canby-Hagino, E., Swanson, G., Crawford, E., Basler, J., Hernandez, J., & Thompson, I. (2005). Local and systemic therapy for patients with metastatic prostate cancer: should the primary be treated? *Current prostate reports*, 3, 153–155.
15. Piper, C., Porres, D., Pfister, D., & Heidenreich, A. (2014). The role of palliative surgery in castration-resistant prostate cancer. *Current Opinion in supportive and palliative care*, 8(3), 250–257.
16. Gundem, G., van Loo, P., Kremeyer, B., Alexandrov, L.B., Tubio, J.M.C., Papaemmanuil, E., et al. (2015). The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature*, 520(7547), 353–357.
17. Swanson, G., Thompson, I., Basler, J., & Crawford, E.D. Metastatic prostate cancer - does treatment of the primary tumor matter? *J Urol.*, 176(4), 1292–1298.
18. Kim, M.Y., Oskarsson, T., Acharyya, S., et al. (2009). Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell*, 139(70), 1315–1326.
19. Arcangeli, S., Zilli, T., De Bari, B., & Alongi, F. (2016). Hit the primary: A paradigm shift in the treatment of metastatic prostate cancer? *Critical Review in Oncology/Hematology*, 97, 231–237.
20. Culp, S.H., Schellhammer, P.F., Williams, M.B. (2014). Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol.*, 65(6), 1058–1066.
21. Loppenberg, B., Dalela, D., Karabon, P., Sood, A., Sammon, D.J., Meyer, C.P., et al. (2017). The impact of local treatment on overall survival in patients with metastatic prostate cancer on diagnosis: a national cancer data base analysis. *Eur Urol.*, 72(1), 14–19.
22. Satkunasivam, R., Kim, A.E., Desai, M., Nguyen, M.M., Quinn, D.I., Ballas, L., et al. (2015). Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: A SEER-Medicare analysis. *J Urol.*, 194(2), 378–385.
23. Cho, Y., Chang, J.S., Rha, K.H., et al. (2016). Does radiotherapy for the primary tumor benefit prostate cancer patients with distant metastasis at initial diagnosis? *PLoS ONE*. Doi: 10.1371/journal.pone.0147191.
24. Rusthoven, C.G., Jones, B.L., Flaig, T.W., et al. (2016). Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.*, 34(24), 2835–2842.
25. Heidenreich, A., Pfister, D., & Porres, D. (2016). Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol.*, 193(3), 832–838.
26. Kaplan, R.N., Rafii, S., & Lyden, D. (2006). Preparing the “soil”: the premetastatic niche. *Cancer Research*, 66(23), 11089–11093.
27. Reeves, F., & Costello, A.J. (2015). Is there a place for cytoreduction in metastatic prostate cancer? *BJU International*, 118(1), 14–15.
28. Weckermann, D., Polzer, B., Ragg, T., Blana, A., Schlimok, G., Arnholdt, H., et al. (2009). Perioperative activation of disseminated tumor cells in bone marrow of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.*, 27(10), 1549–1556.

29. Folkersma, L.R., Manso, L.S.J., Romo, I.G., Sierra, J.M., & Gomes, C.O. (2012). Prognostic significance of circulating tumor cell count in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Urology*, *80*, 1328–1332.

30. Won, A.C.M., Gurney, H., Marx, G., De Souza, P., & Patel, M.I. (2013). Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer. *BJU International*, *112*(4), E250–E255.

31. Logothetis, C.J., & Aparicio, M. (2016). Is the time to re-examine the prostate cancer treatment paradigm by targeting the interaction between the prostate and metastases? *J Clin Oncol.*, *34*(24), 2810–2811.

РЕФЕРАТ

Сучасні підходи до локального лікування метастатичного раку простати (огляд літератури)

С.В. Головка, А.С. Головка

Вступ. Досягнення сучасних лабораторних, візуалізаційних та лікувальних методик із застосуванням новітніх технологій дозволили протягом останнього десятиріччя значно покращити результати канцерспецифічної виживаності хворих на рак передміхурової залози. Однак це не стосується метастатичного раку простати (МРП), який дуже часто є кастраційно-резистентним і не піддається ефективному лікуванню з використанням стандартної андроген-деприваційної терапії. Клінічне прогресування призводить до погіршення якості життя та подальшої канцерспецифічної смертності.

Мета дослідження. Представлена стаття мала мету зробити огляд сучасної літератури щодо первинного лікування МРП та зробити висновки відносно корисності застосування локального лікування і його впливу на клінічні результати та уточнення можливих критеріїв застосування хірургічних методів.

Методи. Проаналізовані дані літературних джерел щодо переваг та недоліків хірургічного лікування метастатичного раку простати на підставі бази PubMed та SciELO протягом останніх 15 років з березня 2005 р. по листопад 2020 р.

Результати. Локальне лікування в теперішній час показане переважно у хворих на неметастатичний рак простати. Проте, мають місце клінічні ситуації, коли є необхідність застосування локального лікування метастатичного раку простати з метою контролю локального патологічного вогнища, попередження появи нових метастазів та покращення результатів хіміоте-

32. Aoun, F., Peltier, A., & van Velthoven, R. (2014). A comprehensive review of contemporary role of local treatment of the primary tumor and/or the metastasis in metastatic prostate cancer. *BioMed Research International*. Doi: 10.1155/2014/501213.

33. Gratzke, C., Engel, J., & Stief, C.G. (2014). Role of radical prostatectomy in metastatic prostate cancer: Data from Munich cancer registry. *Eur Urol.*, *66*(3), 602–603.

34. Heidenreich, A., & Pfister, D. (2020). Radical cytoreductive prostatectomy in men with prostate cancer and oligometastatic disease. *Current Opinion in Urology*, *30*, 90–97.

РЕФЕРАТ

Современные подходы к локальному лечению метастатического рака простаты (обзор литературы)

С.В. Головка, А.С. Головка

Вступление. Достижения современных лабораторных, визуализационных и лечебных методик с применением новейших технологий позволили в течение последнего десятилетия значительно улучшить результаты канцерспецифической выживаемости больных раком предстательной железы. Однако это не касается метастатического рака простаты (МРП), который очень часто является кастрационно-резистентным и не поддается эффективному лечению с использованием стандартной андроген-депривационной терапии. Клиническое прогрессирование приводит к ухудшению качества жизни и дальнейшей канцерспецифической смертности.

Цель исследования. Представленная статья имела целью сделать обзор современной литературы по первичному лечению МРП и сделать выводы относительно полезности применения локального лечения и его влияния на клинические результаты и уточнения возможных критериев применения хирургических методов.

Методы. Проанализированы данные литературных источников относительно преимуществ и недостатков хирургического лечения метастатического рака простаты на основании базы PubMed и SciELO течение последних 15 лет с марта 2005 г. по ноябрь 2020 г.

Результаты. Локальное лечение в нынешнее время показано преимущественно у больных неметастатическим раком простаты. Однако имеют место клинические ситуации, когда есть необходимость применения локального лечения

рапії та андроген-деприваційної терапії зі порівнянним рівнем ускладнень в порівнянні з хірургічним лікуванням локалізованого та місцеворозповсюдженого раку. Важливими факторами, що є негативними предикторами локального втручання, є вік вище 70 років, стадія T4, високий грейд пухлини, ПСА > 20 нг/мл та тазова лімфоаденопатія. Наявність 3 або більше вказаних факторів впливає на канцерспецифічну та загальну виживаність як в групі локального лікування, так і в групі консервативної терапії. Кількість метастазів та їх локалізація також мають прогностичне значення щодо виходів лікування. Крім того, хворі з вісцеральними метастазами мають гірший прогноз.

Висновки. Має місце зростаюча кількість доказів щодо підтримки локального лікування у випадках діагностованого метастатичного раку простати в контексті мультимодальної концепції. Однак необхідно враховувати, що більшість існуючих досліджень є ретроспективними; тому на теперішній час важливо провести базові проспективні дослідження з коректними критеріями селекції з метою підтримки існуючих даних та розробки основних показань до виконання хірургічного лікування метастатичного раку простати (МРП).

Ключові слова: метастатичний рак простати, первинне лікування, локальне лікування, радикальна простатектомія, променева терапія, циторедуктивна простатектомія.

метастатического рака простаты с целью контроля локального патологического очага, предупреждения появления новых метастазов и улучшения результатов химиотерапии и андроген-депривационной терапии с сопоставимым уровнем осложнений по сравнению с хирургическим лечением локализованного и местнораспространенного рака. Важными факторами, являющимися негативными предикторами локального вмешательства, служат возраст выше 70 лет, стадия T4, высокий грейд опухоли, ПСА > 20 нг/мл и тазовая лимфоаденопатия. Наличие 3 или более указанных факторов влияет на канцерспецифическую и общую выживаемость как в группе локального лечения, так и в группе консервативной терапии. Количество метастазов и их локализация также имеют прогностическое значение для выходов лечения. Кроме того, больные с висцеральными метастазами имеют худший прогноз.

Выводы. Имеет место растущее число доказательств поддержки локального лечения диагностированного метастатического рака простаты в контексте мультимодальной концепции. Однако необходимо учитывать, что большинство существующих исследований являются ретроспективными; поэтому ныне важно провести базовые проспективные исследования с корректными критериями селекции с целью поддержки существующих данных и разработки основных показаний к выполнению хирургического лечения метастатического рака простаты (МРП).

Ключевые слова: метастатический рак простаты, первичное лечение, локальное лечение, радикальная простатэктомия, лучевая терапия, циторедуктивная простатэктомия.