

*М.Ш. Шихзадаев, М.И. Школьник, Г.М. Жаринов, О.А. Богомолов,
Д.Г. Прохоров*

Современные подходы в лечении местно-распространенного рака предстательной железы

ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзоре рассмотрены современные методы лечения больных с местно-распространенным раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия

Рак предстательной железы (РПЖ) считается одной из наиболее актуальных проблем онкологии на сегодняшний день. Этиология РПЖ многообразна и до сих пор недостаточно изучена. Считается, что основную роль в формировании опухоли играют генетические факторы [23]. Установлено, что лица с семейным анамнезом имеют повышенный риск РПЖ: этот риск возрастает вдвое при наличии одного родственника первой линии, у которого диагностирован РПЖ, и в 5-11 раз при наличии 2 и более родственников [21]. Играет роль и расовая принадлежность (чаще болеют мужчины негроидной расы) [1].

РПЖ остается вторым наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у мужчин. В 2012 году на него приходилось 1,1 миллиона диагнозов во всем мире, что составляет 15% от всех выявленных онкологических заболеваний [11].

В России РПЖ занимает второе место в структуре онкологических заболеваний у мужчин [2, 3]. По последним доступным данным, по состоянию на 2014 год, в нашей стране существовала тенденция к росту заболеваемости РПЖ. Сообщается, что «грубый» показатель заболеваемости РПЖ составлял 54,9 на 100 000 человек, при этом за 10 лет прирост составил 143,9%. Удельный вес рака предстательной железы среди всех злокачественных опухолей мужчин составил 14,3%. В 2014 году было выявлено 37186 новых случаев РПЖ. Установлено, что удельный вес больных с I–II стадией опухоли среди первично выявленных составил 52,5%. По данным В.И. Чисова и др. [2], в 2010 году на долю локализованного РПЖ (I–II стадии) приходилось 44,8% все случаев, местно-распространенного РПЖ (III стадия)—34,9%, метастатического РПЖ (IV стадия)—18,5%.

На сегодняшний день все больший клинический и научный интерес представляет проблема лечения локально-распространенных форм РПЖ. Местно-распространенный РПЖ характеризуется разрастанием опухоли за пределы предстательной железы, с инвазией перикапсулярной ткани, верхушки, шейки мочевого пузыря или семенных пузырьков, но без вовлечения лимфатических узлов и наличия отдаленных метастазов, что соответствует клинической стадии Т3 [16].

По разным данным, почти 20-25% всех первично диагностируемых случаев РПЖ представлены местно-распространенной формой заболевания [4]. Известно, что пациенты с этой формой РПЖ подвержены более высокой метастатической прогрессии и смертности [16]. S. M. Nazim, F. Abbas [35] отмечают, что локально-распространенная форма РПЖ может быть равноценна РПЖ высокого риска. Согласно некоторым авторам, десятилетняя смертность от местно-распространенного РПЖ, вызванная конкретными причинами, приближается к 25% [10, 29]. Лечение местно-распространенного РПЖ остается актуальной проблемой в связи с относительно высокими рисками рецидива и терапевтических неудач. В последние годы появился ряд публикаций, описывающих хорошие результаты оперативного лечения локально-распространенного РПЖ [35, 49]. В то же время, возможно применение таких методов как гормональная терапия, дистанционная лучевая терапия и их комбинации [4, 5]. Таким образом, перспективным является дальнейшее сравнительное изучение эффективности и исходов различных методов лечения местно-распространенного РПЖ.

Современные подходы к терапии местно-распространенного РПЖ

Радикальная простатэктомия в качестве монотерапии

Важно учитывать, что радикальная простатэктомия (РПЭ) считается стандартом лечения локального РПЖ и традиционно ее не рассма-

тривают в качестве окончательного терапевтического подхода при локально-распространенном РПЖ из-за существующей настороженности по поводу риска обнаружения положительных краев резекции, повышенного риска обнаружения метастазов в лимфатические узлы, локального и отдаленного рецидивов и, следовательно, смерти от РПЖ [42]. Таким образом, на сегодняшний день эффективность РПЭ при обеспечении локального контроля при категории опухолей сТ3 является предметом активных обсуждений [9, 13, 47].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU), РПЭ может быть рассмотрена в качестве подходящего варианта лечения для отдельных пациентов с опухолью Т3 малого объема, уровнем ПСА <20 нг/мл, оценкой по системе Глисона <8 и ожидаемой продолжительностью жизни >10 лет [34]. Для предоперационного определения группы риска у пациентов с местно-распространенным РПЖ применяют методы визуализации (УЗИ, МРТ, ПЭТ/КТ), скорости роста уровня ПСА и оценку времени его удвоения [34, 35].

По мнению ряда авторов, хирургическое лечение локально-распространенного РПЖ имеет определенные преимущества. Оно позволяет эффективно уменьшить опухолевую нагрузку и осуществить точное патологическое стадирование [14, 25, 34]. Важно отметить, что при хирургическом вмешательстве можно идентифицировать группу пациентов, подверженных высокому риску рецидива, которые впоследствии могут получить другой вариант комбинированного лечения в адьювантном режиме — дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в случае положительных краев резекции опухоли и инвазии в семенные пузырьки или гормональную терапию при вовлечении лимфатических узлов [42]. РПЭ также продемонстрировала более длительные и долговременные показатели опухолевоспецифичной выживаемости по сравнению с другими вариантами лечения [42, 44, 48].

РПЭ при локально-распространенном РПЖ требует тщательного обследования и включает удаление предстательной железы единым блоком с хорошей апикальной диссекцией, широкой резекцией сосудисто-нервного пучка и полным удалением семенных пузырьков. Очевидно, что частота развития недержания мочи и импотенции в этой группе прооперированных больных выше в сравнении с пациентами с более ранними стадиями РПЖ, но при увеличении опыта хирурга функциональный результат может быть значительно улучшен, а частота указанных осложнений может быть сведена к минимуму [27, 45]. Существует мнение, что для местно-распространенного РПЖ открытая РПЭ

предпочтительнее лапароскопического доступа, при этом такую операцию следует проводить в крупных хирургических центрах [44].

В различных источниках сообщается, что тазовая лимфаденэктомия при РПЖ сТ3 показана вследствие высокого риска поражения лимфатических узлов. Сообщаемая частота вовлечения в патологический процесс лимфатических узлов по данным разных работ составляет от 27 до 41% [7, 19, 35]. Поэтому А. Briganti et al. [7] рекомендуют расширенное иссечение лимфатических узлов у пациентов с локально-распространенным РПЖ. Кроме того, А. Heidenreich, С.Н. Ohlmann сравнивали выживаемость без прогрессирования у больных с местно-распространенным РПЖ со стандартной и расширенной лимфаденэктомией и обнаружили 35% преимущество второго подхода [19].

Данные об оперативном лечении локально-распространенного РПЖ на сегодняшний день систематически не анализировались, и для оценки эффективности и исходов не проводилось крупномасштабных рандомизированных исследований (РКИ) [34, 35]. Ряд авторов упоминает, что сравнение РПЭ с другими методами лечения местно-распространенного РПЖ затруднено и может быть неправильным из-за гетерогенности групп пациентов и традиционного смещения пациентов с хорошим прогнозом в пользу хирургического вмешательства [40, 44]. Несколько исследований продемонстрировали многообещающие результаты РПЭ при местно-распространенной опухоли \geq сТ3 [22, 41, 42].

В многоцентровом нерандомизированном 2-х стадийном исследовании (EORTC 30001) РПЭ выполняли пациентам с РПЖ в клинической стадии Т3 и хорошими прогностическими факторами (возраст <70 лет, ПСА \leq 20 нг/мл, сумма Глисона \leq 7, показатель общего здоровья 0-1 и одностороннее поражение сТ3а). Авторы пришли к выводу, что РПЭ с расширенной лимфодиссекцией может быть полезной в качестве монотерапии для пациентов Т3aN0M0 [42].

Н. Van Roppel в своем исследовании определил эффективность монотерапии РПЭ у 152 мужчин с опухолью предстательной железы Т3. В основном в работу были включены пациенты с уровнем ПСА <10 нг/мл, без вовлечения семенных пузырьков или лимфатических узлов, при этом было показано, что выживаемость в течение 5 лет без биохимического рецидива составила >60% [41].

Р. Gontero et al. в одноцентровом исследовании показали, что РПЭ при РПЖ технически осуществима при любой клинической стадии Т, вплоть до М1а, и обеспечивает приемлемый уровень выживаемости. В их исследование вошел 51 пациент с местно-распространенным

процессом и 152 больных с локальным поражением простаты. Сравнение этих групп не показало существенной разницы в показателях хирургических осложнений, за исключением различий в частоте переливаний крови, образования лимфоцеле, операционном времени, которые были выше среди лиц с распространенным РПЖ. Авторы сообщают, что 7-летняя общая выживаемость и опухоль-специфичная выживаемость составили 77% и 90% в группе с локально-распространенным РПЖ по сравнению с 88% и 99% в группе с локальным РПЖ. Они также предположили, что преимуществом хирургического вмешательства является значительная циторедукция, позволяющая предотвратить осложнения, связанные с местной прогрессией рака [17].

C.Y. Hsu et al. попытались определить прогностические факторы развития РПЖ у 164 пациентов, перенесших РПЭ по поводу местно-распространенной опухоли сТЗ, оценивая такие параметры, как выживаемость без биохимического прогрессирования, выживаемость без прогрессирования, раково-специфичная выживаемость и общая выживаемость в течение 10 лет. При многофакторном анализе авторы обнаружили, что хирургическая стадия опухоли, статус краев резекции и лимфатических узлов являются значимыми факторами, влияющими на выживаемость без клинического прогрессирования и раково-специфичную выживаемость, в то время как хирургическая стадия, состояние лимфатических узлов и дооперационные уровни ПСА были значимыми факторами для выживаемости без биохимического прогрессирования [22].

Е. Xylinas, A. Dache в своем крупномасштабном исследовании изучили роль РПЭ в лечении РПЖ сТЗ и выявили, что опыт хирурга является ключевым фактором, ответственным за снижение периоперационных осложнений и улучшение функциональных результатов. Этот мета-анализ показал, что выживаемость без биохимической прогрессии, т.е. ПСА <0,2 нг/мл и 10-ти и 15-ти летняя выживаемости колебались между 45-62%, 43-51% и 10-49%, соответственно. Фактически, полученные результаты были лучше, чем таковые в некоторых группах больных, получавших только дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или ДЛТ в комбинации гормональной терапией. Однако эти данные не могли быть сопоставлены из-за своей неоднородности [48].

Относительно недавно был опубликован мета-анализ, оценивший роль робот-ассистированной РПЭ в лечении местно-распространенного РПЖ высокого риска, который показал сопоставимые с открытой РПЭ краткосрочные результаты в виде безопасности и функциональных ре-

зультатов. Между тем, долговременные онкологические результаты пока еще недоступны [50].

Важно учитывать, что показания для РПЭ во всех ранее описанных стадиях предполагают отсутствие клинически обнаруживаемого опухолевого поражения лимфатических узлов [15]. Имеются лишь ограниченные доказательства, подтверждающие эффективность РПЭ у пациентов с местно-распространенным РПЖ и сN+ [20, 32]. В одном исследовании было произведено сравнение результатов РПЭ у 50 пациентов с сN+, у 252 пациентов с pN1, но сN0 на дооперационном этапе; при этом сN+ не был значительным предиктором раково-специфичной выживаемости [32].

Мультимодальный подход

На данный момент имеется несколько стратегий для предотвращения рецидивов и улучшения результатов лечения пациентов с местно-распространенным РПЖ после РПЭ с помощью неoadъювантной и адъювантной терапии [34, 36].

Большинство экспертов считает, что при местно-распространенном РПЖ наибольшими преимуществами обладает мультимодальное лечение, в котором хирургическое вмешательство занимает лишь часть протокола [15, 34, 35]. Ранняя адъювантная и поздняя спасительная ДЛТ или гормональная терапия также входят в схему терапии у пациентов с локально-распространенным РПЖ [18].

Специалисты из клиники Мейо предлагают рассматривать РПЭ в качестве первого этапа в мультимодальном подходе ведения больных с РПЖ сТЗ. Так, J.F. Ward и J.M. Slezak в большом ретроспективном исследовании с последующим 15-летним наблюдением показали, что 78% пациентов с заболеванием рТЗ получали адъювантную и спасительную терапию (гормональную терапию, ДЛТ или оба метода) после РПЭ. Авторы классифицировали РПЭ как важную часть мультимодального подхода при местно-распространенном РПЖ [45].

Неoadъювантная терапия

Широко известно, что целью неoadъювантной гормональной терапии является сокращение объема опухоли, уменьшение вероятности положительных краев резекции и снижение риска как локального рецидива, так и отдаленных метастазов у больных РПЖ с промежуточным и высоким риском [28]. Однако, неoadъювантная гормональная терапия обычно не рекомендуется при РПЖ в клинической стадии сТЗ и ее роль при таком опухолевом процессе остается спорной. Некоторые эксперты считают, что описанная схема лечения увеличивает сложность оперативного вмешательства [43].

Многие исследования показали влияние кратковременных курсов (6 недель—4 месяца) неoadъювантной гормональной терапии (включая максимальную андрогенную блокаду) до РПЭ. В зарубежных работах сообщается о снижении риска послеоперационных положительных краев и биохимического рецидива. При этом не зафиксировано никакого влияния такого подхода на общую или раково-специфичную выживаемость [28, 36, 43].

В исследовании GETUG-12 было оценено влияние неoadъювантной химиотерапии доцетакселом на выживаемость без рецидива в когорте из 413 пациентов с местно-распространенным РПЖ высокого риска. Пациенты рандомизированно получали или 10,8 мг гозерелина каждые три месяца в течение трех лет плюс четыре цикла доцетаксела и эстрамустина или только гозерелин. Локальная терапия проводилась через три месяца от начала лечения и включала ДЛТ у 358 пациентов (87%). Токсичность при лечении включала нейтропению III степени (27%) с нейтропенической лихорадкой у 2% больных, при этом не было зафиксировано смертей, ассоциированных с интоксикацией. Уровень ПСА <0,2 нг/мл после трех месяцев лечения был достигнут у 34% в группе гормональной терапии и доцетаксела и у 15%—в группе только гормональной терапии. При среднем периоде наблюдения 4,6 года четырехлетняя выживаемость без прогрессии составила 85% в первой группе против 81% во второй группе ($p = 0,26$) [12].

Адьювантная терапия

Согласно современным представлениям, адьювантная терапия при местно-распространенном РПЖ определяется как лучевое или гормональное воздействие, назначаемое в течение 90 дней после РПЭ, а спасительная—через 90 дней после операции [45].

Сообщается, что послеоперационная адьювантная лучевая терапия планируется у пациентов с подозрениями на остаточную опухолевую ткань или местный рецидив после операции,—наличие положительных краёв резекции, экстра-капсулярного роста или вовлечения семенных пузырьков. В двух рандомизированных исследованиях было проведено сравнение исходов после РПЭ в качестве монотерапии и РПЭ и адьювантной ДЛТ при местно-распространенном РПЖ [6, 39]. В работе EORTC-22911 M.Volla с коллегами сравнивали только РПЭ ($n=503$) и РПЭ с послеоперационной адьювантной лучевой терапией в дозе 60 Гр ($n=502$) в течение шести недель у пациентов с местно-распространенной опухолью и положительным краем резекции или pT3. После среднего периода наблюдения в течение 5 лет выживаемость без биохимической

прогрессии была выше в группе, которая получила ДЛТ (74% против 52,6%, $p < 0,001$), при этом не было обнаружено улучшений раково-специфической и общей выживаемости. Авторы упоминали, что общая переносимость терапии была хорошей с приемлемой низкой токсичностью. Они рекомендовали немедленное проведение лучевой терапии больным, у которых обнаруживались мультифокальные положительные края резекции и оценка по шкале Глисона ≥ 7 . Исследователи сообщали, что ДЛТ может отложить потребность в гормональной терапии, что приведет к отсрочке неблагоприятных последствий, связанных с этим режимом лечения [6].

В другом исследовании (SWOG-8794) сравнивались пациенты, перенесшие РПЭ ($n=211$), с больными, получившими РПЭ + ДЛТ ($n=214$), имевшими локально-распространенную опухоль (pT3). После среднего периода наблюдения в течение 11,5 лет в работе было показано, что адьювантная ДЛТ значительно снижает риск биохимического рецидива (средняя выживаемость без биохимического рецидива в течение 10,3 лет для комбинированной терапии по сравнению с 3,1 года только для РПЭ, $p < 0,001$) и рецидива клинической прогрессии (средняя безрецидивная выживаемость составила 13,8 года для комбинированной терапии против 9,9 года—для РПЭ в виде моно-режима, $p=0,001$), однако это преимущество не выражалось какими-либо различиями в общей выживаемости [39].

Многие авторы отмечают, что результаты ДЛТ в качестве монотерапии при местно-распространенном РПЖ являются неудовлетворительными [26, 33, 34]. Проведенные в последние годы рандомизированные исследования показали, что использование гормональной терапии приводит к улучшению результатов лечения у пациентов с местно-распространенным заболеванием, которые получают лучевую терапию [30, 33, 46]. Некоторые клиницисты считают, что улучшение исходов было связано с более ранним использованием андрогенной депривации и ставят под сомнение преимущества самой лучевой терапии. Тем не менее, в трех исследованиях установлено, что при местно-распространенном РПЖ лучевая терапия эффективна, и что комбинированная гормоно-лучевая терапия явно превосходит гормональную монотерапию [8, 30, 33].

Использование гормональной терапии после РПЭ по поводу местно-распространенного РПЖ без поражения лимфатических узлов было изучено в клинике Мейо. В ретроспективном исследовании сравнивали 580 пациентов, которые получали адьювантную гормонотерапию с 1160 больными, которые просто находились под наблюдением. Несмотря на то, что между группа-

ми наблюдалась ощутимая разница в 10-летней выживаемости без биохимического прогрессирования (95% против 90%) и раково-специфичной выживаемости (98% против 95%), разницы в общей выживаемости не было обнаружено [37].

Е.М. Messing et al. рандомизированно проводили 98 пациентам с местно-распространенным РПЖ и вовлечением лимфатических узлов после РПЭ немедленную андрогенную депривацию (хирургическая или фармакологическая кастрация, $n = 47$) или оставляли их под наблюдением ($n = 51$). Средняя продолжительность наблюдения составила 11,9 года. Значительный рост общей выживаемости (64% против 45%) имел в место в группе антиандрогенной терапии, также наблюдалось улучшение безрецидивной выживаемости (53% против 14%), общей выживаемости (60% против 25%) и раково-специфичной выживаемости (85% против 51%) [31].

Некоторыми авторами сделан вывод о том, что все пациенты с местно-распространенным РПЖ должны быть полностью проинформированы и проконсультированы по поводу возможностей мультимодального терапевтического подхода после РПЭ — ДЛТ при положительных хирургических краях резекции, прорастании капсулы или вовлечении семенных пузырьков, и гормональной терапии в случаях поражения лимфатических узлов [48].

В ситуациях, когда после РПЭ значение ПСА возрастает $>0,2$ нг / мл (два последовательных повышения), РПЖ считается рецидивирующим. Известно, что консервативная терапия улучшает исход у таких пациентов, но связана с ощутимыми побочными эффектами. Следует учитывать, что выбор такого лечения зависит от местоположения рецидива опухоли и агрессивности заболевания [38]. После РПЭ вариантами лечения могут быть ДЛТ или гормонотерапия в виде андрогенной депривации, антиандрогенной монотерапии или комбинированной андрогенной блокады [34, 35]. Ряд авторов отмечает, что местные рецидивы после РПЭ целесообразно лечить с помощью ДЛТ в дозах 64-66 Гр при повышении уровня ПСА (предпочтительно $<0,5$ нг/мл). Спасительная ДЛТ используется в тех случаях, когда повышение ПСА связано с локальным рецидивом заболевания, проявляющимся повторным повышением уровня ПСА, суммой Глисона <7 , медленным временем удвоения ПСА и положительными краями резекции [34]. В случаях ускоренного удвоения ПСА и вовлечения семенных пузырьков вероятность микроскопических метастазов и системного рецидива выше, поэтому подходящим вариантом считается объединение ДЛТ с гормональной терапией [24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком предстательной железы // Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. — 2014. — С. 307-608.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации // Экспериментальная и клиническая урология. — 2011. — №. 2-3. — С. 6-7.
3. Широкоград В.И. и др. Методы диагностики местно-распространенного рака предстательной железы (обзор литературы) // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2014. — №. 1.
4. Bekelman J.E. et al. Effectiveness of androgen-deprivation therapy and radiotherapy for older men with locally advanced prostate cancer // Journal of Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 33. — №. 7. — P. 716-722.
5. Bolla M. et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 337. — №. 5. — P. 295-300.
6. Bolla M. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) // The Lancet. — 2005. — Vol. 366. — №. 9485. — P. 572-578.
7. Briganti A. et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer // European urology. — 2009. — Vol. 55. — №. 6. — P. 1251-1265.
8. Brundage M. et al. Impact of radiotherapy when added to androgen-deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: long-term quality-of-life outcomes from the NCIC CTG PR3/MRC PR07 randomized trial // Journal of Clinical Oncology. — 2015. — Vol. 33. — №. 19. — P. 2151-2157.
9. Carver B.S. et al. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer // The Journal of urology. — 2006. — Vol. 176. — №. 2. — P. 564-568.
10. Daskivich T.J. et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a US population-based cohort of men with prostate cancer // Annals of internal medicine. — 2013. — Vol. 158. — №. 10. — P. 709-717.
11. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // International journal of cancer. — 2015. — Vol. 136. — №. 5.
12. Fizazi K. et al. A phase III trial of docetaxel-estradiol in high-risk localized prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial // European Journal of Cancer. — 2012. — Vol. 48. — №. 2. — P. 209-217.
13. Freedland S. J. et al. Radical prostatectomy for clinical stage T3a disease // Cancer. — 2007. — Vol. 109. — №. 7. — P. 1273-1278.
14. Gerber G.S. et al. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis // European urology. — 1997. — Vol. 32. — №. 4. — P. 385-390.
15. Gillissen S. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 // Annals of Oncology. — 2015. — Vol. 26. — №. 8. — P. 1589-1604.

16. Gnanapragasam V. J. et al. The role of surgery in high risk localised prostate cancer // *BJU international*. — 2012. — Vol. 109. — №. 5. — P. 648-658.
17. Gontero P. et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study // *European urology*. — 2007. — Vol. 51. — №. 4. — P. 922-930.
18. Heidenreich A. et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer // *European urology*. — 2014. — Vol. 65. — №. 2. — P. 467-479.
19. Heidenreich A., Ohlmann C.H. The role of anatomic extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical prostatectomy for prostate cancer // *EAU Update Series*. — 2005. — Vol. 3. — №. 2. — P. 98-106.
20. Heidenreich A., Varga Z., Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis // *The Journal of urology*. — 2002. — Vol. 167. — №. 4. — P. 1681-1686.
21. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer // *World journal of urology*. — 2012. — Vol. 30. — №. 2. — P. 143-148.
22. Hsu C. Y. et al. Prognostic factors for and outcome of locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy // *BJU international*. — 2010. — Vol. 105. — №. 11. — P. 1536-1540.
23. Jansson K. F. et al. Concordance of tumor differentiation among brothers with prostate cancer // *European urology*. — 2012. — Vol. 62. — №. 4. — P. 656-661.
24. Keane T. et al. Treatment options in prostate cancer once primary therapy fails // *European urology supplements*. — 2007. — Vol. 6. — №. 3. — P. 344-353.
25. Klein E. A. et al. Locally advanced prostate cancer // *Current treatment options in oncology*. — 2001. — Vol. 2. — №. 5. — P. 403-411.
26. Leibel S. A. et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. — 1994. — Vol. 28. — №. 1. — P. 7-16.
27. Loeb S. et al. Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer // *Urology*. — 2007. — Vol. 69. — №. 6. — P. 1170-1175.
28. Lou D. Y., Fong L. Neoadjuvant therapy for localized prostate cancer: Examining mechanism of action and efficacy within the tumor // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. — Elsevier, 2016. — Vol. 34. — №. 4. — P. 182-192.
29. Lu-Yao G. L. et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management // *Jama*. — 2009. — Vol. 302. — №. 11. — P. 1202-1209.
30. Mason M. D. et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer // *Journal of Clinical Oncology*. — 2015. — Vol. 33. — №. 19. — P. 2143-2150.
31. Messing E. M. et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy // *The lancet oncology*. — 2006. — Vol. 7. — №. 6. — P. 472-479.
32. Moschini M. et al. Outcomes for patients with clinical lymphadenopathy treated with radical prostatectomy // *European urology*. — 2016. — Vol. 69. — №. 2. — P. 193-196.
33. Mottet N. et al. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial // *European urology*. — 2012. — Vol. 62. — №. 2. — P. 213-219.
34. Mottet N. et al. Prostate cancer guidelines [Электронный ресурс] URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> 2017.
35. Nazim S. M., Abbas F. Role of Surgery in locally advanced prostate cancer // *Pakistan journal of medical sciences*. — 2015. — Vol. 31. — №. 3. — P. 710.
36. Schutz F.A.B., Oh W.K. Neoadjuvant and adjuvant therapies in prostate cancer // *Urologic Clinics of North America*. — 2010. — Vol. 37. — №. 1. — P. 97-104.
37. Siddiqui S. A. et al. Timing of androgen deprivation therapy and its impact on survival after radical prostatectomy: a matched cohort study // *The Journal of urology*. — 2008. — Vol. 179. — №. 5. — P. 1830-1837.
38. Stephenson A.J. et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition // *Journal of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24. — №. 24. — P. 3973-3978.
39. Thompson I. M. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial // *Jama*. — 2006. — Vol. 296. — №. 19. — P. 2329-2335.
40. van den Ouden D., Hop W. C. J., Schroder F. H. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy // *The Journal of urology*. — 1998. — Vol. 160. — №. 4. — P. 1392-1397.
41. Van Poppel H. et al. Radical Prostatectomy Can Provide a Cure For Well-Selected Clinical Stage T3 Prostate Cancer // *European urology*. — 2000. — Vol. 38. — №. 4. — P. 372-379.
42. Van Poppel H. et al. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001) // *European Journal of Cancer*. — 2006. — Vol. 42. — №. 8. — P. 1062-1067.
43. Van Poppel H. Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the jury is still out // *European urology*. — 2001. — Vol. 39. — №. Suppl. 1. — P. 10-14.
44. Van Poppel H., Joniau S., Haustermans K. Surgery alone for advanced prostate cancer? // *European Journal of Cancer Supplements*. — 2007. — Vol. 5. — №. 5. — P. 157-169.
45. Ward J. F. et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate specific antigen testing: 15 year outcome // *BJU international*. — 2005. — Vol. 95. — №. 6. — P. 751-756.
46. Widmark A. et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial // *The Lancet*. — 2009. — Vol. 373. — №. 9660. — P. 301-308.
47. Xylinas E. et al. Oncological control after radical prostatectomy in men with clinical T3 prostate cancer: a single centre experience // *BJU international*. — 2009. — Vol. 103. — №. 9. — P. 1173-1178.
48. Xylinas E., Dach A., Roupr t M. Is radical prostatectomy a viable therapeutic option in clinically locally advanced (cT3) prostate cancer? // *BJU international*. — 2010. — Vol. 106. — №. 11. — P. 1596-1600.
49. Yamamoto Y. et al. Risk factors of recurrence after radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer //

Nihon Hinyokika Gakkai zasshi. The Japanese journal of urology. — 2014. — Vol. 105. — №. 3. — P. 91-96.

50. Yuh B. et al. The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review // European urology. — 2014. — Vol. 65. — №. 5. — P. 918-927.

*M.Sh. Shikhzadaev, M.I. Shkolnik, G.M. Zharinov,
O.A. Bogomolov, D.G. Prokhorov*

Modern approaches in treatment for locally advanced prostate cancer

A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology
and Surgical Technologies
St. Petersburg

The review considers modern methods of treating patients with locally advanced prostate cancer.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, remote radiation therapy