

# Клинически незначимый рак предстательной железы: современная тактика выбора терапии

Е.В. Дарий, Д.А. Бедретдинова, Т.Н. Гарманова

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

**Р**ак предстательной железы (РПЖ) – одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира. Внимание специалистов привлекает активный рост заболеваемости, неудовлетворительные результаты лечения и большое количество осложнений современных методов лечения. В настоящий момент продолжается поиск новых методов диагностики и лечения РПЖ. Это заболевание оказывает серьезное влияние на мировое здравоохранение и экономику, являясь одной из самых частых причин смерти в развитых странах мира. Среди всех онкологических заболеваний мужчин РПЖ занимает третье место. На фоне общего роста онкологической заболеваемости число новых случаев РПЖ впечатляет. Так, в России с 1999 по 2009 г. прирост заболевших раком предстательной железы составил 144,8% [1]. В России РПЖ как причина смерти занимает четвертое место, в США – второе [2].

По оценкам ВОЗ, к 2030 г. глобальная смертность от рака вырастет на 45% по сравнению с уровнем 2007 г. (с 7,9 млн до 11,5 млн случаев). Отчасти это

произойдет из-за роста численности и старения населения мира. При этом за этот же период времени число новых случаев заболевания раком возрастет с 11,3 млн в 2007 г. до 15,5 млн случаев в 2030 г.

Значительный прирост заболеваемости РПЖ был отмечен в конце 1980-х гг., что связывают с началом эры диагностики при помощи простат-специфического антигена (ПСА). По последним эпидемиологическим данным американских исследователей, РПЖ развивается у каждого шестого человека, а риск смерти от метастатического РПЖ составляет 1 к 30 [1]. В Европе уровень смертности от РПЖ оценивается в 23,2 на 100 000 мужчин [3].

Согласно этим данным, можно представить, какое значение приобретают вопросы профилактики, возможности вакцинации, адекватной диагностики и лечения РПЖ.

Однако, в настоящее время до конца не понятен естественный ход развития РПЖ. Так, при патологоанатомическом исследовании у половины мужчин 40-49 лет был выявлен РПЖ, который не манифестировал до летального исхода и не явился его причиной [4]. У 80% из них РПЖ был неболь-

## Clinically insignificant prostate cancer. Modern tactics of therapy options choice

Daryi E.V., Bedretdinova D.A., Garmanova T.N.

Prostate cancer (PCa) – one of the most common diseases among the male population of the world, providing a major impact on world health and economy. It is believed that the disease within the first 15 years after detection is relatively indolent, and a significant increase in mortality rates is observed after 15 years. High popularity of screening led to overdiagnosis, ie, the detection of clinically insignificant prostate cancer.

Due to modern practices active treatment of PCa is a gold standard, however any option can cause such complications as sexual and voiding dysfunction, which leads to a decrease of quality of life.

Active surveillance in patients with clinically insignificant PCa is one of the main options. This option has social, psychological and economic advantages.

However we should be aware of serious drawbacks of such option and bear in mind psychological and social aspects of the patient. To date there is no reliable data on the natural history of prostate cancer and its consequences. Also no standards and criteria for active surveillance and switch for active treatment are determined.

In view of the above there is an obvious need of research of indications, contraindications, active surveillance duration, criteria of a switch to active treatment, that should lead to optimization of treatment in this patient group in future.

шого размера (менее 0,5 см<sup>3</sup>), высокой степени дифференцировки и мог быть расценен как незначимый рак предстательной железы по критериям Epstein [5, 6].

Считается, что в первые 15 лет после установки диагноза течение заболевания относительно вялотекущее, а значительный рост смертности от РПЖ наблюдается после 15 лет [7]. Именно этот аспект рассматривался как основная причина немедленного лечения пациентов с предполагаемой длительной продолжительностью жизни.

Высокая популярность скрининга при помощи ПСА и различных схем биопсии простаты привели к гипердиагностике, то есть к выявлению клинически незначимого РПЖ, который не был бы выявлен в течение жизни [8]. Усовершенствование диагностического пула с внедрением тестов на свободный ПСА, соотношение свободного ПСА к общему, определение кинетики ПСА (скорость роста ПСА, время удвоения ПСА) не смогли разрешить эту проблему [9-12]. Предполагается дальнейшее ухудшение данной дилеммы, особенно с учетом того, что согласно рекомендациям последнего руководства AUA, скрининг с помощью ПСА должен начинаться с 40 лет, а при наличии предрасполагающих факторов (наследственность и т.д.) – и ранее.

Таким образом, в настоящее время уровень гипердиагностики РПЖ составляет около 56% [7, 8]. С другой стороны, в развитых странах с программами скрининга РПЖ все чаще выявляется на более ранней стадии, что потенциально должно привести к снижению смертности [13].

Следует отметить, что в марте 2009 г. были опубликованы данные американского и европейского исследований влияния скрининга на смертность от РПЖ. При

этом по 11-летним данным американского исследования (PLCO) проведение скрининга при помощи ПСА и пальцевого ректального исследования (ПРИ) не влияет на смертность от РПЖ. В 9-летнем европейском исследовании (ERSPC) было выявлено влияние скрининга ПСА (но не ПРИ) на смертность от РПЖ. Были опубликованы данные о 20% снижении канцер-специфической смертности, т.е. уменьшение на 7 смертей от РПЖ на 100 000 населения. Различные результаты этих исследований являются предметом полемики в настоящее время. Стоит упомянуть о различии протоколов исследований. Так, американские исследователи рассматривали уровень ПСА не менее 4 нг/мл как показатель для биопсии простаты, а европейские – 3 нг/мл.

По современным нормам, активное лечение выявленного РПЖ должно проходить по золотым стандартам, даже с учетом его раннего выявления [14]. Однако всем методам лечения присущи такие осложнения, как нарушения сексуальной функции и мочеиспускания, что, безусловно, приводит к снижению качества жизни [15].

В настоящее время выделяют различные группы риска, в связи с чем в некоторых центрах начались исследования по выделению группы пациентов с низким риском прогрессии РПЖ. Таким пациентам показано динамическое наблюдение с отсроченной терапией, что, по предварительным данным, не ухудшает эффективность лечения и не увеличивает смертность от рака, но улучшает качество жизни. При этом выявлено, что лишь определенным пациентам потребовалось проводить лечение по результатам динамического наблюдения. Однако результаты этих исследований предварительны и недолговре-

менны [16].

Качество жизни больных РПЖ – важный аспект при выборе терапии в современной медицине. По решению Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Национального института рака (NCI) качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным, чем первичный опухолевый ответ.

В данном обзоре будут рассмотрены вопросы возможности и длительности динамического наблюдения при клинически незначимом РПЖ.

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Понятие «незначимый рак предстательной железы» появилось в современной литературе недавно. Под ним понимается такой РПЖ, который является *клинически* незначимым, т.е. с низкой вероятностью прогрессирования заболевания до клинических симптомов и/или летального исхода.

Для максимальной эффективности динамического наблюдения ключевым фактором является правильный отбор пациентов, так как пациентов с низким риском прогрессии, вероятно, не потребует лечение. Как же отобрать этих пациентов? В настоящее время довольно часто используются критерии Epstein, основанные на результатах биопсии простаты. Для определения незначимого РПЖ необходимо наличие следующих фактов: клиническая стадия T1c, плотность ПСА меньше 0,15 нг/мл, раковые клетки выявлены менее чем в 3 биоптатах, при этом поражено 50% и менее каждого положительного биоптата, ни в одном биоптате не выявлены опухоли 4 или 5 баллов по Глиссону [17]. Однако по данным последних

исследований, проведенных с использованием критериев Epstein, выявлено, что они не являются достаточно точным инструментом для определения незначимого РПЖ и отбора пациентов для динамического наблюдения. В связи с этим были предложены многочисленные варианты критериев для отбора пациентов.

Так, D'Amico с соавт. [18] предложили следующие критерии: уровень ПСА не более 10 нг/мл, ни в одном биоптате не выявлены опухоли 4 или 5 баллов по Глиссону, клиническая стадия T2a или меньше. Patel M.I. с соавт. [19] опубликовали работу, в которой использовали и другие критерии незначимого РПЖ: клиническая стадия T3 или менее, сумма баллов по Глиссону не более 7.

Van den Bergh с соавт. в исследовании PRIAS (Международное исследование по РПЖ: динамическое наблюдение) применяли следующие критерии отбора пациентов: клиническая стадия T1c-T2b, отсутствие опухолей 4 или 5 баллов по Глиссону в биоптате, плотность ПСА менее 0,20 нг/мл, уровень ПСА менее 10 нг/мл, выявляются патологические изменения менее чем в 3 биоптатах. Наиболее часто в последних исследованиях применяются критерии, предложенные Dall'Era с соавт. [15], которые предполагают наличие следующих фактов: сумма по Глиссону 6 или менее, отсутствие паттернов 4 или 5 по Глиссону в биоптате, уровень ПСА менее 10 нг/мл и стабильная кинетика ПСА, поражение захватывает не более 50% каждого положительного биоптата, всего менее трети (33%) положительных биоптатов из всех, взятых при биопсии предстательной железы.

Эффективность использования этих критериев по данным разных исследований колеблется в пределах 73%.

## ОЦЕНКА РИСКА НЕЗНАЧИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Современные статистические данные по заболеваемости РПЖ свидетельствуют о смещении (миграции) распространенности стадий этого онкологического заболевания. За последние десять лет значительно повысилось количество случаев выявляемого локализованного РПЖ, что привело к логичному снижению доли местнораспространенного рака ПЖ [20]. В связи с этим, а также с учетом распространения программ скрининга РПЖ, значительно изменилось время между моментом выявления РПЖ и временем, когда он становится клинически значимым. Draisma с соавт. [21] сообщили, что по данным Европейского рандомизированного исследования по скринингу РПЖ данный период времени изменился с 9,9 лет до 13,3 лет, что также было подтверждено другими работами [22, 23].

Лечение необходимо проводить только у потенциально излечимых пациентов с клинически значимым РПЖ и значительным риском прогрессирования заболевания. Однако правильное выявление данной группы пациентов остается сложной задачей для урологов. В настоящее время среди клинических врачей становится популярным использование моделей прогнозирования для определения риска прогрессирования РПЖ [24]. В них используются значения исходного уровня ПСА, суммы баллов по Глиссону, клинической стадии. Наиболее популярными являются таблица Partin [12], классификация риска D'Amico [25], номограмма Kattan [18]. Точность применения данных моделей оценивается в 73-79%. Эти номограммы напоминают критерии Epstein, так как позволяют предсказать патогисто-

логически подтвержденный незначимый РПЖ, однако одним из важных преимуществ является то, что с их помощью можно оценить риски, основываясь на исходной клинической информации [26].

Среди последних публикаций заслуживает внимания номограмма Chun, в которой используются данные исходного уровня ПСА, сумма баллов по Глиссону, общая длина пораженной ткани, доля положительных биоптатов. Точность ее использования составляет до 90%, однако в связи с чем достигается такое повышение точности пока неясно, и требуется дальнейшее изучение этого феномена [26]. Следует отметить, что авторы не считают эту номограмму достаточным инструментом для отбора пациентов в группу динамического наблюдения.

Schroder с соавт. опубликовали обзор по номограммам, используемым при РПЖ и сообщили, что большинство моделей требуют дополнительной проверки и не могут использоваться самостоятельно [27].

Таким образом, в настоящее время не существует стандартных критериев для отбора пациентов в группу динамического наблюдения и становится очевидным необходимость проведения мультицентровых проспективных исследований по сравнению этих критериев для выбора наиболее оптимальных [15]. Это становится особенно важным в России с учетом социальной и экономической обстановки.

## НЕОБХОДИМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИОД ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ВЫЯВЛЕНИЯ ПРОГРЕССИИ РПЖ

В современной литературе существуют различные протоколы ведения пациентов в группе

динамического наблюдения. Тактика ведения варьирует незначительно в зависимости от политики учреждения и протокола исследования, в целом отличаясь только временными рамками. Так, исследователи из госпиталя Джона Хопкинса проводят повторные биопсии ПЖ каждый год, в то время как исследователи в Торонто предлагают проводить повторные биопсии в 12-18 месяцев [28, 29]. Помимо регулярной биопсии ПЖ предполагается периодическое определение уровня ПСА (раз в 3-6 месяцев), выполнение пальцевого ректального исследования (раз в 3-6 месяцев) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Последнее исследование не входит в число обязательных и, как правило, выполняется при необходимости.

Таким образом, именно уровень ПСА и его изменения являются основным параметром для определения возможности продолжения активного наблюдения или начала активного лечения. Следует иметь в виду, что у пациентов с быстрым ростом ПСА до начала лечения гораздо выше риск летального исхода от РПЖ [30, 9]. Также по данным многочисленных исследований именно кинетика ПСА является одним из независимых факторов прогноза смертности после различных видов лечения [31, 32].

В настоящее время нет единого мнения по выбору стандартного критерия для определения необходимости начала активного лечения. Разные авторы предложили использовать рост ПСА (более 1 нг/мл в течение года), изменения суммы баллов по Глисону (более 6), увеличение количества положительных биоптатов, время удвоения ПСА менее 2-3 лет (в некоторых работах – до 7-8 лет), подозрительный результат ПРИ, повышение клинической стадии, увеличение объема опухоли.

Современные визуализационные техники, такие как ультразвуковое исследование и магнитная резонансная томография, возможно, тоже могут быть использованы для отбора пациентов и перевода их на активное лечение, однако их прогностическая роль сегодня не доказана. Также необходимо изучение новых техник, одной из которых является ультразвуковое исследование с контрастированием.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Как уже было упомянуто выше, в современной литературе опубликованы результаты 9 исследований, однако данные эти предварительны, и при их оценке следует учитывать небольшой интервал наблюдения за пациентами.

Ни в одном из опубликованных исследований, в которых время динамического наблюдения составило 22-64 месяца, не было отмечено летальных случаев, связанных с РПЖ. Следует отметить, что лишь небольшой доле пациентов (14-35%) пришлось начать активную терапию [15, 19, 28, 29, 33, 34, 35, 36-39]. Наблюдаемое количество пациентов составило 40-326 пациентов, средний возраст – 63-70 лет.

У большинства пациентов, которым было выполнено радикальное лечение, при патогистологическом исследовании выявлен локализованный РПЖ. Более чем у половины пациентов установленная стадия заболевания T1.

В одном из наиболее крупных испытаний, организованном группой под руководством Klotz с соавт. (299 пациентов), общая выживаемость составила 85%, канцер-специфическая выживаемость – 99,3% за период наблюдения 8 лет [40]. При анализе результатов всех исследований

около 2-6% пациентов умерли от других причин. В другом исследовании со средним временем наблюдения 64 месяца, только 2 пациента из 299 (меньше 1%) погибли от РПЖ, однако оба летальных случая произошли в течение 5 лет с момента установки диагноза, и у обоих время удвоения ПСА оказалось менее 2 лет, что позволяет предположить отсутствие микрометастазов в момент диагностики, в связи с чем более раннее начало активного лечения не изменило бы результаты.

### **ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ОТСРОЧЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Как известно, диагностика онкологического заболевания значительно меняет жизнь каждого пациента и его семьи. Выбор метода лечения является сложным решением, особенно, учитывая большое количество сопутствующей литературы. Некоторые пациенты откладывают начало активного лечения по личным обстоятельствам. В связи с этим появилась возможность изучения эффектов отсроченного лечения на выживаемость. Так, Freedland с соавт. [41] опубликовал данные о том, что результаты лечения не ухудшались у пациентов с РПЖ невысокого риска, отложивших радикальную простатэктомию до 6 месяцев. Похожие результаты были сообщены Warlick с соавт. [39] (среднее время до вмешательства – 26,5 месяцев).

Первое исследование психосоциальных последствий динамического наблюдения было проведено около 15 лет назад группой под руководством Litwin M.S. [42]. Однако с тех пор в литературе появилось лишь несколько сообщений на эту тему. При проведении мета-анализа психосоциальных аспек-

тов всех методов терапии РПЖ не найдено достаточного количества рандомизированных исследований [43]. Некоторые авторы сообщали о различных формах беспокойства, неопределенности по поводу онкологического заболевания, о снижении качества жизни [44-47]. Остается неясным, можно ли сравнивать эти данные с показателями качества жизни мужчин, получивших активную терапию [15]. В рандомизированном шведском исследовании не было выявлено разницы этого показателя в течение 5 лет между пациентами в группах динамического наблюдения и активного лечения. Волнение, беспокойство и депрессия отмечались в обеих группах со сравнимой частотой [48]. Все пациенты одинаково волновались по поводу возможности рецидива или прогрессии онкологического заболевания. Однако именно фактор беспокойства, а не рост уровня ПСА, может оказаться главным стимулом для перехода пациента от динамического наблюдения к активной терапии [49]. Наиболее важным моментом для разрешения психологических проблем является информирование пациента о том, что РПЖ является медленно прогрессирующим онкологическим заболеванием [50].

Становится очевидной необходимость улучшения консультирования и информирования пациентов в современных условиях, так как лишь небольшое количество пациентов действительно выбирает эту форму терапии [51]. Также необходимо проведение дальнейших исследований этих аспектов динамического наблюдения, так как скудные данные в до-

ступной литературе не позволяют сделать вывод о преимуществах или недостатках динамического наблюдения по сравнению с активной терапией.

В дальнейшем можно предположить более частое использование этого терапевтического пула возможностей в связи с разработкой новых биомаркеров рака предстательной железы, которые позволят улучшить как отбор пациентов с РПЖ низкого риска, так и более эффективно определять время перехода к активной терапии [52-55]. Также следует принимать во внимание активную разработку вакцин против РПЖ [56].

В последние годы проведено три рандомизированных исследования по эффективности и безопасности динамического наблюдения (START, PRIAS, ProtecT) [57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основываясь на современных данных, динамическое наблюдение при незначимом РПЖ является одним из методов ведения больных указанной категории. Этот метод имеет свои социальные, психологические и экономические преимущества, которые могут оказаться очень важными для пациента, особенно с небольшой прогнозируемой продолжительностью жизни, так как при этом сохраняется приемлемый образ и качество жизни. Также применение этого метода может оказаться чрезвычайно важным для системы здравоохранения в целом, так как снижаются необоснованные затраты на лечение основного заболевания и осложнений активного лечения.

Однако следует помнить о се-

рьезных недостатках подобной тактики ведения пациентов, которые, на наш взгляд, обусловлены недостатком диагностического пула определения РПЖ низкого риска и его прогрессии. Так, остается вероятностью прогрессии или метастазирования РПЖ до начала лечения, что приведет к упущению возможности излечения РПЖ на ранней стадии. Некоторые авторы упоминают о том, что при отсроченном лечении осложнения являются более выраженными, однако эти данные не подтверждены рандомизированными исследованиями. Также следует иметь в виду психосоциальные аспекты, так как тревога и депрессия пациента по поводу присутствующего онкологического заболевания могут серьезно ухудшить качество жизни. Также может повлиять на качество жизни и необходимость достаточно частого медицинского обследования и периодического проведения биопсии простаты. На сегодняшний день нет достоверных данных о естественном течении РПЖ и его последствиях. Также не определены стандарты и критерии отбора пациентов для динамического наблюдения и перевода их на активное лечение.

Актуальна необходимость проведения исследования эффективности и безопасности динамического наблюдения больных раком предстательной железы, определения критериев отбора пациентов для динамического наблюдения или начала активной терапии, что в дальнейшем должно привести к оптимизации лечения данной группы пациентов. ■

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, динамическое наблюдение, клинически незначимый рак предстательной железы, скрининг, ПСА, биопсия.

**Keywords:** prostate cancer, dynamic monitoring, Clinically Insignificant Prostate Cancers screening, PSA, biopsiae .

## ЛИТЕРАТУРА

- Аполухин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А., Зайцевская Е.В. Анализ урологической заболеваемости в Российской Федерации в 2002-2009 годах по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. С. 4-10.
- Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2009 // *CA Cancer J Clin.* 2009. Vol. 59. P. 225-249.
- Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // *Ann Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 581-592.
- Sakr W.A., Grignon D.J., Crissman J.D., Heilbrun L.K., Cassin B.J., Pontes J.J., Haas G.P. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases // *In Vivo.* 1994. Vol. 8. P. 439-443.
- Epstein J.I., Walsh P.C., Carmichael M., Brendler C.B. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer // *JAMA.* 1994. Vol. 271. P. 368-374.
- Yatani R., Chigusa I., Akazaki K., Stemmermann G.N., Welsh R.A., Correa P. Geographic pathology of latent prostatic carcinoma // *Int J Cancer.* 1982. Vol. 29. P. 611-616.
- Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O., Dickman P.W., Holmberg L., Magnuson A., Adami H.O. Natural history of early, localized prostate cancer // *JAMA.* 2004. Vol. 291. P. 2713-2719.
- Etzioni R., Penson D.F., Legler J.M., di Tommaso D., Boer R., Gann P.H., Feuer E.J. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends // *J Natl Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 981-990.
- Catalona W.J., Partin A.W., Slawin K.M., Slawin K.M., Brawer M.K., Flanigan R.C., Patel A., Richie J.P., de Kernion J.B., Walsh P.C., Scardino P.T., Lange P.H., Subong E.N., Parson R.E., Gasior G.H., Loveland K.G., Southwick P.C. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial // *JAMA.* 1998. Vol. 279. P. 1542-1547.
- D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy // *N Engl J Med.* 2004. Vol. 351. P. 125-135.
- Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., Schmid H.P., Zattoni F. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer // *Eur Urol.* 2008. Vol. 53. P. 68-80.
- Schroder F.H., Carter H.B., Wolters T., van den Bergh R.C., Gosselaar C., Bangma C.H., Roobol M.J. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics // *Eur Urol.* 2008. Vol. 53. P. 468-477.
- Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Walsh P.C., Epstein J.I., Partin A.W. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005 // *Urology.* 2007. Vol. 69. P. 1095-1101.
- Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Matveev V.B., Schmid H.P., Zattoni F. European Association of Urology. [EAU guidelines on prostate cancer] // *Actas Urol Esp.* 2009. Vol. 33. P. 113-126.
- Sanda M.G., Dunn R.L., Michalski J., Sandler H.M., Northouse L., Hembroff L., Lin X., Greenfield T.K., Litwin M.S., Saigal C.S. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 358. P. 1250-1261.
- Dall'Era M.A., Cooperberg M.R., Chan J.M., Davies B.J., Albertsen P.C., Klotz L.H., Warlick C.A., Holmberg L., Bailey D.E. Jr., Wallace M.E., Kantoff P.W., Carroll P.R. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature // *Cancer.* 2008. Vol. 112. P. 1650-1659.
- Epstein J.I. Pathology of prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate: prognostic influences of stage, tumor volume, grade, and margins of resection // *Semin Oncol.* 1994. Vol. 21. P. 527-541.
- Kattan M.W., Eastham J.A., Wheeler T.M., Maru N., Scardino P.T., Erbersdobler A., Graefen M., Huland H., Koh H., Shariat S.F., Slawin K.M., Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors // *J Urol.* 2003. Vol. 170. P. 1792-1797.
- Patel M.I., DeConcini D.T., Lopez-Corona E., Ohori M., Wheeler T., Scardino P.T. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy // *J Urol.* 2004. Vol. 171. P. 1520-1524.
- Cooperberg M.R., Lubbeck D.P., Meng M.V., Mehta S.S., Carroll P.R. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management // *J Clin Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 2141-2149.
- Draisma G., Boer R., Otto S.J., van der Crujnsen I.W., Damhuis R.A., Schröder F.H., de Koning H.J. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer // *J Natl Cancer Inst.* 2003. Vol. 95. P. 868-878.
- Albertsen P.C., Hanley J.A., Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer // *JAMA.* 2005. Vol. 293. P. 2095-2101.
- Johansson J.E., Adami H.O., Andersson S.O., Bergström R., Krusemo U.B., Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients // *Lancet.* 1989. Vol. 1. P. 799-803.
- Capitiano U., Jeldres C., Shariat S.F., Karakiewicz P. Clinicians are most familiar with nomograms and rate their clinical usefulness highest, look-up tables are second best // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 958-959.
- D'Amico A.V., Cote K., Loffredo M., Renshaw A.A., Schultz D. Determinants of prostate cancer-specific survival after radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer // *J Clin Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 4567-4573.
- Chun F.K., Haese A., Ahyai S.A., Walz J., Suardi N., Capitiano U., Graefen M., Erbersdobler A., Huland H., Karakiewicz P.I. Critical assessment of tools to predict clinically insignificant prostate cancer at radical prostatectomy in contemporary men // *Cancer.* 2008. Vol. 113. P. 701-709.
- Schroder F., Kattan M.W. The comparability of models for predicting the risk of a positive prostate biopsy with prostate-specific antigen alone: a systematic review // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 274-290.
- Carter H.B., Kettermann A., Warlick C., Metter E.J., Landis P., Walsh P.C., Epstein J.I. Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience // *J Urol.* 2007. Vol. 178. P. 2359-2364; discussion 2364-2355.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? // *J Clin Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 8165-8169.
- Carter H.B., Ferrucci L., Kettermann A., Landis P., Wright E.J., Epstein J.I., Trock B.J., Metter E.J. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1521-1527.
- Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A., Mangold L.A., Eisenberger M., Dorey F.J., Walsh P.C., Partin A.W. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 433-439.
- Khatami A., Aus G., Damber J.E., Lilja H., Lodding P., Hugosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section // *Int J Cancer.* 2007. Vol. 120. P. 170-174.
- Choo R., Klotz L., Danjoux C., Morton G.C., De Boer G., Szumacher E., Fleshner N., Bunting P., Hruby G. 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. Vol. 167. P. 1664-1669.
- Ercole B., Marietti S.R., Fine J., Albertsen P.C. Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era // *J Urol.* 2008. Vol. 180. P. 1336-1339; discussion 1340-1331.
- Hardie C., Parker C., Norman A., Eeles R., Horwich A., Huddart R., Dearnaley D. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer // *BJU Int.* 2005. Vol. 95. P. 956-960.
- Roemeling S., Roobol M.J., de Vries S.H., Wolters T., Gosselaar C., van Leenders G.J., Schröder F.H. Active surveillance for prostate cancers detected in three subsequent rounds of a screening trial: characteristics, PSA doubling times, and outcome // *Eur Urol.* 2007. Vol. 51. P. 1244-1250; discussion 1251.
- Soloway M.S., Soloway C.T., Williams S., Ayyathurai R., Kava B., Manoharan M. Active surveillance: a reasonable management alternative for patients with prostate cancer: the Miami experience // *BJU Int.* 2008. Vol. 101. P. 165-169.
- van As N.J., Norman A.R., Thomas K., Khoo V.S., Thompson A., Huddart R.A., Horwich A., Dearnaley D.P., Parker C.C. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance // *Eur Urol.* 2008. Vol. 54. P. 1297-1305.
- Warlick C., Trock B.J., Landis P., Epstein J.I., Carter H.B. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome // *J Natl Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 355-357.
- Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer // *Urol Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 46-50.
- Freedland S.J., Kane C.J., Amling C.L., Aronson W.J., Presti J.C. Jr., Terris M.K.; SEARCH Database Study Group. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer // *J Urol.* 2006. Vol. 175. P. 1298-1302.
- Litwin M.S., Lubbeck D.P., Spitalny G.M., Henning J.M., Carroll P.R. Mental health in men treated for early stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor // *Cancer.* 2002. Vol. 95. P. 54-60.
- Fritzsche K., Diederich D., Schultze-Seemann W. [Psychooncology of prostate carcinoma - psychosocial distress and treatment approaches: a systematic review] // *Z Psychosom Med Psychother.* 2008. Vol. 54. P. 329-353.
- Bailey D.E. Jr., Wallace M., Mishel M.H. Watching, waiting and uncertainty in prostate cancer // *J Clin Nurs.* 2007. Vol. 16. P. 734-741.
- Galbraith M.E., Ramirez J.M., Pedro L.W. Quality of life, health outcomes, and identity for patients with prostate cancer in five different treatment groups // *Oncol Nurs Forum.* 2001. Vol. 28. P. 551-560.
- Hedestig O., Sandman P.O., Widmark A. Living with untreated localized prostate cancer: a qualitative analysis of patient narratives // *Cancer Nurs.* 2003. Vol. 26. P. 55-60.
- Wallace M. Uncertainty and quality of life of older men who undergo watchful waiting for prostate cancer // *Oncol Nurs Forum.* 2003. Vol. 30. P. 303-309.
- Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J., Dickman P.W., Johansson J.E., Norlén B.J., Holmberg L.; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting // *N Engl J Med.* 2002. Vol. 347. P. 790-796.
- Latini D.M., Hart S.L., Knight S.J., Cowan J.E., Ross P.L., Duchane J., Carroll P.R. CaPSURE Investigators. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance // *J Urol.* 2007. Vol. 178. P. 826-831.
- Pickles T., Ruether J.D., Weir L., Carlson L., Jakulj F.; SCRIN Communication Team. Psychosocial barriers to active surveillance for the management of early prostate cancer and a strategy for increased acceptance // *BJU Int.* 2007. Vol. 100. P. 544-551.
- Barocas D.A., Cowan J.E., Smith J.A. Jr., Carroll P.R. What percentage of patients with newly diagnosed carcinoma of the prostate are candidates for surveillance? An analysis of the CaPSURE database // *J Urol.* 2008. Vol. 180. P. 1330-1334.
- Esteller M. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005. Vol. 45. P. 629-656.
- Kahl P., Gullotti L., Heukamp L.C., Wolf S., Friedrichs N., Vorreuther R., Solleder G., Bastian P.J., Ellinger J., Metzger E., Schüle R., Buettner R. Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 11341-11347.
- Luo J., Zha S., Gage W.R., Dunn T.A., Hicks J.L., Bennett C.J., Ewing C.M., Platz E.A., Ferdinands S., Wanders R.J., Trent J.M., Isaacs W.B., De Marzo A.M. Alpha-methylacyl-CoA rase-ase: a new molecular marker for prostate cancer // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 2220-2226.
- Nelson W.G., De Marzo A.M., Isaacs W.B. Prostate cancer // *N Engl J Med.* 2003. Vol. 349. P. 366-381.
- Arlén P.M., Mohebtash M., Madan R.A., Gulley J.L. Promising novel immunotherapies and combinations for prostate cancer // *Future Oncol.* 2009. Vol. 5. P. 187-196.
- Bastian P.J., Carter B.H., Bjartell A., Seitz M., Stanislaus P., Montorsi F., Stief C.G., Schröder F. Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications // *Eur Urol.* 2009. Vol. P. 1321-1330.